

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Anna Błaszczyk

Pokrzywka przewlekła – aspekty demograficzne
i patogenetyczne

rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Dorota Jenerowicz

Katedra i Klinika Dermatologii UM w Poznaniu

Poznań, 2018 r.

Pragnę podziękować

dr hab. n. med. Dorocie Jenerowicz

za opiekę merytoryczną, zaangażowanie
i wsparcie udzielone podczas pisania pracy.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Spis rycin	9
Spis tabel	11
1. Wprowadzenie	12
1.1. Rys historyczny	12
1.2. Definicja i klasyfikacja pokrzywek	13
1.3. Epidemiologia pokrzywki	14
1.4. Patogeneza pokrzywki	15
1.4.1. Pokrzywka przewlekła wywołana	17
1.4.1.1. Pokrzywki fizykalne	17
1.4.1.2. Pokrzywka cholinergiczna	20
1.4.1.3. Pokrzywka kontaktowa	20
1.4.1.4. Pokrzywka wodna	21
1.4.2. Pokrzywka przewlekła spontaniczna	21
1.4.2.1. Pokrzywka autoimmunologiczna	21
1.4.2.2. Rola ostrych i przewlekłych infekcji	23
1.4.3. Pokrzywka aspirynowa	24
1.4.4. Pokrzywka naczyniowa	25
1.5. Diagnostyka pokrzywki	25
1.5.1. Diagnostyka pokrzywki wywołanej	27
1.5.1.1. Próba prowokacyjna z pokarmami	27
1.5.1.2. Diagnostyka dermatografizmu	28
1.5.1.3. Prowokacja zimnem	28
1.5.1.4. Prowokacja uciskiem	28
1.5.1.5. Próby świetlne	29
1.5.1.6. Prowokacja ciepłem	29
1.5.1.7. Próba wibracyjna	29
1.5.1.8. Próba wysiłkowa	29
1.5.1.9. Próba biernego ogrzania	29
1.5.1.10. Diagnostyka pokrzywki kontaktowej	30
1.5.2. Diagnostyka pokrzywki autoimmunologicznej	30
1.5.3. Diagnostyka pokrzywki naczyniowej – biopsja skóry	30

1.5.4. Badania laboratoryjne	31
1.5.4.1. Przeciwciała przeciwtarczycowe i hormony tarczycy	31
1.5.4.2. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	31
1.5.4.3. Eozynofilia obwodowa	31
1.5.4.4. Białko C-reaktywne (CRP)	31
1.5.4.5. D-dimery.....	31
1.5.4.6. Test aktywacji bazofilów/cytometryczny test aktywacji bazofilów	32
1.5.4.7. Krioglobulinemia	32
1.5.4.8. Składowe dopełniacza	32
1.5.4.9. Wykrywanie infekcji	32
1.6. Leczenie pokrzywek.....	32
1.6.1. Eliminacja/unikanie czynnika sprawczego	33
1.6.2. Indukowanie tolerancji.....	33
1.6.3. Leczenie farmakologiczne	33
1.6.3.1. Leki przeciwhistaminowe I generacji	34
1.6.3.2. Leki przeciwhistaminowe II generacji.....	34
1.6.3.3. Inne możliwości terapeutyczne	35
1.7. Ocena jakości życia w pokrzywce przewlekłej.....	36
1.7.1. Jakość życia w chorobach skóry	36
1.7.2. Kwestionariusze w ocenie jakości życia chorych na pokrzywkę przewlekłą.....	37
1.7.3. Jakość życia u chorych z pokrzywką	38
2. Założenia i cel pracy	40
3. Pacjenci i metody	41
3.1. Schemat badania.....	41
3.2. Analiza retrospektywna.....	41
3.2.1. Pacjenci	41
3.2.2. Metody	41
3.2.3. Metody statystyczne.....	41
3.3. Prospektywna analiza grupy 78 chorych na pokrzywkę przewlekłą	42
3.3.1. Pacjenci	42
3.3.2. Metody	42
3.3.3. Metody statystyczne.....	42
4. Wyniki.....	44
4.1. Analiza retrospektywna.....	44

4.1.1. Dane społeczno-demograficzne	44
4.1.2. Struktura hospitalizacji	45
4.1.3. Odmiany pokrzywki, potencjalne przyczyny oraz częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych.....	47
4.1.4. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego	51
4.1.5. Choroby towarzyszące pokrzywce przewlekłej i ich leczenie.....	52
4.1.6. Potencjalne czynniki sprawcze, wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej	54
4.1.7. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej.....	56
4.1.8. Leczenie pokrzywki przewlekłej	59
4.2. Prospektywna analiza grupy 78 chorych na pokrzywkę przewlekłą	60
4.2.1. Dane społeczno - demograficzne	60
4.2.2. Odmiany pokrzywki, potencjalne przyczyny oraz częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych.....	61
4.2.3. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego	64
4.2.4. Choroby towarzyszące pokrzywce przewlekłej i ich leczenie.....	64
4.2.5. Potencjalne czynniki sprawcze, wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej	66
4.2.6. Leczenie pokrzywki przewlekłej	68
4.2.7. Jakość życia pacjentów z pokrzywką przewlekłą.....	69
5. Omówienie i dyskusja	75
5.1. Dane społeczno - demograficzne	75
5.2. Struktura hospitalizacji.....	76
5.3. Odmiany pokrzywki, potencjalne przyczyny oraz częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych	77
5.4. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego oraz chorób towarzyszących wraz ze stosowanymi na nie lekami.....	80
5.5. Potencjalne czynniki sprawcze, wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej.....	83
5.6. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej.....	86
5.7. Leczenie pokrzywki przewlekłej.....	89
5.8. Jakość życia pacjentów z pokrzywką przewlekłą	91
5.9. Podsumowanie oraz omówienie najważniejszych wyników badań.....	95
6. Wnioski	101
7. Streszczenie.....	102
8. Summary	109
Bibliografia.....	115
Załączniki.....	127

Wykaz skrótów

ANA	– przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
ASA	– kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
ASO	– miano streptolizyny
ASST	– próba z surowicą autologiczną (ang. <i>autologus serum skin test</i>)
AZS	– atopowe zapalenie skóry
COX	– cyklooksygenaza (ang. <i>cyclooxygenase</i>)
CRP	– białko C-reaktywne (ang. <i>C reactive protein</i>)
CSU	– spontaniczna pokrzywka przewlekła (ang. <i>chronic spontaneous urticaria</i>)
CU	– pokrzywka przewlekła (ang. <i>chronic urticaria</i>)
CU-Q2oL	– kwestionariusz jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą (ang. <i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>)
DBPCFC	– podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo (ang. <i>double blind placebo controlled food challenge</i>)
DLQI	– dermatologiczny kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DQLS	– dermatologiczny kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Dermatology Quality of Life Scale</i>)
DSQL	– dermatologiczny kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Dermatology Specific Quality of Life</i>)
EAACI	– Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
ECAP	– Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECF	– czynnik chemotaktyczny dla eozynofików (ang. <i>eosinophilic chemotactic factor</i>)
ECP	– eozynofilowe białko kationowe (ang. <i>eosinophilic cationic protein</i>)
EDF	– Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i>)
FcεRI	– receptor o wysokim powinowactwie dla fragment Fc immunoglobuliny E
FT3	– trójjodotyronina
FT4	– tyroksyna
GA ² LEN	– (ang. <i>Global Allergy and Asthma European Network</i>)

- GKS – glikokortykosteroidy
- GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
(ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)
- HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*)
- HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*)
- HIV – wirus ludzkiego niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
- HLA – główny układ zgodności tkankowej człowieka (ang. *human leukocyte antigens*)
- HRQoL – jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health related quality of life*)
- HSV – wirus opryszczki pospolitej (ang. *herpes simplex virus*)
- ICAM-1 – pierwsza cząstka adhezji międzykomórkowej (ang. *inter-cellular adhesion molecule 1*)
- IgE – immunoglobulina E
- IL – interleukina
- INF- α – interferon α
- IVIG – terapia dożylnymi preparatami immunoglobulin (ang. *intravenous immunoglobulin*)
- LTA4 – leukotrien A4
- MBP – główne białko zasadowe (ang. *major basic protein*)
- MIP – makrofagalna protein zapalna (ang. *macrophage inflammatory protein*)
- MUD – minimalna dawka pokrzywkowa (ang. *minimal urticarial dose*)
- NCF – neutrofilowy czynnik chemotaktyczny (ang. *neutrophilic chemotactic factor*)
- NHP – kwestionariusz jakości życia (ang. *Nottingham Health Profile*)
- NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- PAF – czynnik aktywacji płytek (ang. *platelet activating factor*)
- QoL – jakość życia (ang. *quality of life*)
- SIP – kwestionariusz jakości życia (ang. *Sickness Impact Factor*)
- SLE – ogólnoustrojowy toczeń rumieniowaty (ang. *systemic lupus erythematosus*)
- SP – substancja P
- TG – tyreoglobulina

- TMA – mikrosomy tarczycy (ang. *thyroid microsomal*)
- TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*)
- TPO – peroksydaza tarczycowa (ang. *thyroid peroxidase*)
- TSH – tyreotropina (ang. *thyroid-stimulating hormone*)
- UAS – kwestionariusz intensywności objawów w pokrzywce przewlekłej (ang. *Urticaria Activity Score*)
- VCAM-1 – pierwsza cząstka adhezji komórek naczyniowych (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*)
- WAO – Światowa Organizacja Alergii (ang. *World Allergy Organization*)
- WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
- Wsp. – współpracownicy, współautorzy

Spis rycin

Ryc. 1. Klasyfikacja pokrzywki wg wytycznych EAACI, GA ² LEN, EDF i WAO.....	14
Ryc. 2. Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO z 2013r. dot. diagnostyki pokrzywek	27
Ryc. 3. Schemat leczenia pokrzywki.	34
Ryc. 4. Miesiąc przyjęcia na oddział.....	46
Ryc. 5. Rok przyjęcia na oddział.....	46
Ryc. 6. Specjalista kierujący do kliniki.	47
Ryc. 7. Występowanie odmian pokrzywki przewlekłej.	47
Ryc. 8. Ilość odmian pokrzywki współwystępujących u jednego pacjenta.	48
Ryc. 9. Czynniki wywołujące pokrzywkę.....	49
Ryc. 10. Inne czynniki wywołujące pokrzywkę.....	49
Ryc. 11. Częstotliwość występowania zmian [N=250].....	50
Ryc. 12. Częstotliwość występowania zmian w poszczególnych rodzajach pokrzywki.	50
Ryc. 13. Częstotliwość występowania zmian w związku z czynnikiem wywołującym.	50
Ryc. 14. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego [N=441].	51
Ryc. 15. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego w wybranych podgrupach.	51
Ryc. 16. Współwystępowanie chorób towarzyszących.	52
Ryc. 17. Inne choroby współwystępujące.	53
Ryc. 18. Współwystępowanie chorób towarzyszących u osób ze współistniejącym obrzękiem naczynioruchowym [N=256 - obrzęk naczynioruchowy, N=185 - brak obrzęku naczynioruchowego].	53
Ryc. 19. Leki stosowane na inne niż pokrzywka schorzenia [N=441].	53
Ryc. 20. Leki stosowane na inne niż pokrzywka schorzenia z kategorii "Inne".....	54
Ryc. 21. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego u osób stosujących leki [N=200] i niestosujących leków [N=237].....	54
Ryc. 22. Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki.....	55
Ryc. 23. Przebyte zabiegi.....	55
Ryc. 24. Ogniska siejące.	56
Ryc. 25. Częstotliwość występowania zmian u pacjentów z ogniskami siejącymi laryngologicznymi i stomatologicznymi.....	56
Ryc. 26. Przeprowadzone badania diagnostyczne - I część.	57
Ryc. 27. Przeprowadzone badania diagnostyczne - II część.....	57
Ryc. 28. Inne odchylenia w badaniach diagnostycznych.....	58
Ryc. 29. Podwyższony poziom CRP a rodzaj pokrzywki.....	58
Ryc. 30. Przeprowadzone badania diagnostyczne w poszczególnych przedziałach lat przyjęcia na oddział: hormony tarczycy.	58
Ryc. 31. Przeprowadzone badania diagnostyczne w poszczególnych przedziałach lat przyjęcia na oddział: przeciwciała przeciwarczycowe.	59
Ryc. 32. Leki (terapia) przyjmowane przed hospitalizacją w związku z pokrzywką przewlekłą.	59
Ryc. 33. Udział w terapii pokrzywki wybranych grup leków w latach 2004 - 2014.....	60
Ryc. 34. Występowanie odmian pokrzywki przewlekłej.	62
Ryc. 35. Ilość rodzajów pokrzywek współwystępujących u jednego pacjenta [N=75].....	63
Ryc. 36. Czynniki wywołujące pokrzywkę.....	63
Ryc. 37. Częstotliwość występowania objawów [N=43].....	64

Ryc. 38. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego [N=78].	64
Ryc. 39. Współwystępowanie chorób towarzyszących.	65
Ryc. 40. Inne choroby współwystępujące.	65
Ryc. 41. Leki stosowane na inne niż pokrzywka schorzenia [N=78].	66
Ryc. 42. Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki.....	66
Ryc. 43. Przebyte zabiegi.	67
Ryc. 44. Leki (terapia) przyjmowane w związku z pokrzywką przewlekłą [N=43].....	68
Ryc. 45. Przyczyny ustąpienia objawów u pacjentów bezobjawowych [N=35].	69

Spis tabel

Tab. 1. Mediatory uczestniczące w reakcji pokrzywkowej [93].....	16
Tab. 2. Patomechanizm pokrzywki przewlekłej [39, 55, 106].....	17
Tab. 3. Podział pokrzywek fizykalnych [163].	18
Tab. 4. Zagadnienia wywiadu diagnostycznego [163].....	26
Tab. 5. Dane społeczno - demograficzne badanej grupy (N=441).....	44
Tab. 6. Status zawodowy w grupach wieku.	45
Tab. 7. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywki przewlekłej.....	45
Tab. 8. Tryb przyjęcia na oddział.....	46
Tab. 9. Współwystępowanie różnych odmian pokrzywki przewlekłej.....	48
Tab. 10. Stosowane używki.....	55
Tab. 11. Dane społeczno demograficzne [N=78].....	60
Tab. 12. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywki przewlekłej [N=76].	61
Tab. 13. Występowanie objawów pokrzywki przewlekłej w badanej grupie.	61
Tab. 14. Współwystępowanie różnych odmian pokrzywki przewlekłej [N=78].	62
Tab. 15. Stosowane używki.....	66
Tab. 16. Częstość występowania objawów w wyniku ucisku w podgrupie I i II.	67
Tab. 17. Częstość występowania objawów w wyniku stresu emocjonalnego w podgrupie I i II.	67
Tab. 18. Częstość stosowania NLPZ w podgrupie I i II.	67
Tab. 19. Istotność statystyczna wpływu czynników na utrzymywanie się objawów.	67
Tab. 20. Poprawa stanu zdrowia oraz dołączenie nowych objawów w podgrupie I [N=43]...	68
Tab. 21. Średnie wyniki kwestionariusza CU-Q2oL.	70
Tab. 22. Rzetelność subskali kwestionariusza CU-Q2oL.	70
Tab. 23. Średnie wyniki kwestionariusza DLQI.	70
Tab. 24. Średni wynik kwestionariusza UAS7.	70
Tab. 25. Istotność różnic wyników w subskalach pomiędzy grupami wiekowymi.	72
Tab. 26. Istotność różnicy wyników jakości życia w odniesieniu do domeny II pomiędzy grupami wiekowymi.....	72
Tab. 27. Istotność różnic wyników w subskalach pomiędzy osobami o różnym statusie zawodowym.	72
Tab. 28. Istotność różnic wyników subskali V pomiędzy osobami o różnym statusie zawodowym.	72
Tab. 29. Istotność różnic wyników subskali I pomiędzy osobami o różnym statusie zawodowym.	72
Tab. 30. Wyniki korelacji między kwestionariuszami.	73
Tab. 31. Wyniki korelacji między kwestionariuszami CU-Q2oL oraz DLQI.	73
Tab. 32. Istotność wpływu intensywności objawów na jakość życia mierzoną subskalami CU- Q2oL.	73
Tab. 33. Wyniki korelacji wieku z kwestionariuszami i subskalami.	74

1. Wprowadzenie

1.1. Rys historyczny

Pokrzywka przewlekła oraz obrzęk naczynioruchowy to schorzenia, które opisywano już w starożytności. Jedno z najwcześniejszych doniesień pochodzi z Chin sprzed ponad 2000 lat. Pokrzywka została w nim nazwana Feng Yin Zheng, czyli „wiatr powodujący wysypkę”. W tradycyjnej medycynie chińskiej wiatr uznawano za główny czynnik patogenetyczny tej choroby. Inna starożytna historia z I w. n.e. przedstawia reakcję syna cesarza Rzymu Klaudiusza, Brytanika na sierść konia, po kontakcie z którą doznawał on wysypki, co przekreśliło jego możliwości zdobycia tytułu cesarza. Pewna niemedyzna wzmianka historyczna pochodzi również z okresu późniejszego, bo z XV w. i opisuje incydent z życia króla Ryszarda III, który przebiegle wykorzystał swoje uczulenie na truskawki na uczenie u Lorda Hastingsa. Zjadł on owoce, które wywołały u niego zmiany skórne, a następnie posądził gospodarza o zamysł otrucia, co w konsekwencji doprowadziło do śmierci Lorda przez ścięcie [55, 71, 87, 108, 131].

Medycznym aspektem pokrzywki jako jeden z pierwszych zajął się w IV w. p. n. e. Hipokrates. Określił ją terminem *knidosis* (gr. *knido* – pokrzywa), co wynikało z podobieństwa wykwitów do tych, pojawiających się po kontakcie z pokrzywą zwyczajną. On też po raz pierwszy opisał pokrzywkę kontaktową. Termin *urticaria* pojawił się mniej niż 250 lat temu, a do tej pory schorzenie to przybierało różne nazwy. W starożytnej medycznej literaturze łacińskiej pojawił się termin *uredo* (łac. *urere* – płonąć), a w Perskich tekstach – *essera* (ar. wzniesienie). Pojęcie *urticaria* zostało po raz pierwszy przedstawione przez Wiliama Cullena w 1769 r., a etiopatogenezę choroby na przestrzeni kolejnych lat tłumaczono różnymi teoriami. Przedstawiano m.in.: teorię humoralną (łączyła schorzenie z „humorami” ludzkimi), teorię meteorologiczną (wiążąca występowanie objawów z konstelacją gwiazd) czy teorię menstrualną (kojarząca pokrzywkę z endogennymi hormonami). Obecne rozumienie patogenezы pokrzywki zawdzięczane jest Paulowi Ehrlichowi, który w roku 1879 odkrył komórkę tuczną. Natomiast James Riley i Geoffrey West w 1953 r. oświadczyli, że to właśnie komórki tuczne są rezerwuarem histaminy [55, 87, 108, 131].

W Polsce problematyką alergologiczną zajmowali się liczni specjaliści: Mieczysław Wierzuchowski, Leon Karwacki, Ludwik Fleck, Stanisław Jankowski czy Henryk Brokman. Warto wspomnieć, iż już w wieku XVIII, bo w 1795 r. w *Compendium Medicum Auctum* możemy odnaleźć pierwszy opis astmy. Natomiast jedną z pierwszych publikacji XIX-

wiecznej Polski, dotyczącą „obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki sztucznej” była rozprawa Władysława Biegańskiego, która ukazała się w tygodniku „*Medycyna*” w 1885 r. [3, 73, 83, 112, 117].

Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego i bąbli pokrzywkowych zaobserwowano najwcześniej u pacjentów z reakcją na pokarmy. Marcello Donati w 1586 r. opisał przypadek obrzęku ust w reakcji na jajo kurze. Podobne doniesienia pojawiały się w latach następnych aż do końca XIX w. W 1882 r. Eugen Dinckelacker oraz Heinrich Irenäus Quincke po raz pierwszy opisali dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE). Twierdzili oni również, podobnie zresztą do wielu swoich poprzedników, że przyczyna powstawania obrzęku jest naczynioruchowa. Bardzo szybko zorientowano się, iż obrzęk naczynioruchowy nie jest dziedziczny, a więc nazwa „obrzęk Quinckego”, która nie pojawia się już w nowoczesnej klasyfikacji, nie jest synonimem HAE. W 1963 r. Donaldson i Evans odkryli, że HAE jest spowodowany niedoborem inhibitora C1-esterazy, co uznawane jest do dziś [87].

Pokrzywka przewlekła oraz obrzęk naczynioruchowy to choroby o złożonym patomechanizmie, które, mimo nieustannego rozwoju metod diagnostycznych, stwarzają specjalistom wiele trudności terapeutycznych, a u pacjentów stanowią frustrujący czynnik znacznie obniżający jakość życia.

1.2. Definicja i klasyfikacja pokrzywek

Pokrzywka to jednostka chorobowa o złożonym patomechanizmie, która charakteryzuje się występowaniem bąbli, obrzęku lub obu jednocześnie. Należy jednak pamiętać, aby rozróżnić pokrzywkę od chorób, w których bąble lub obrzęk są jedynie objawem. Bąbel pokrzywkowy może być różowy, czerwony lub porcelanowobiały o różnej wielkości. Powstaje szybko i ustępuje zazwyczaj po 1 – 24 godzin bez pozostawienia śladu. Zmianom skórnym towarzyszy świąd i/lub czasem uczucie pieczenia. Bąbel pokrzywkowy to obrzęk górnych warstw skóry właściwej. W przypadku obrzęku naczynioruchowego, proces ten obejmuje głębiej zlokalizowane tkanki, nawet tkankę podskórną. Czasem jest bolesny, rzadziej swędzący i może dotyczyć błon śluzowych. Ustępuje dłużej niż bąble pokrzywkowe, bo nawet do 72 godzin [39, 40, 106, 163].

Różne odmiany pokrzywki mają bardzo szeroki zakres manifestacji klinicznej, a u jednego pacjenta może współistnieć więcej niż jeden jej podtyp. Zgodnie z wytycznymi European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF) oraz World

Allergy Organization (WAO) pokrzywkę klasyfikuje się w odniesieniu do czasu trwania oraz przyczyny [163].

Ze względu na czas trwania, pokrzywkę można podzielić na ostrą, w której zmiany (bąble, obrzęk lub obydwie jednocześnie) trwają <6 tygodni oraz przewlekłą, gdzie zmiany pojawiają się przez okres >6 tygodni. Pokrzywkę przewlekłą klasyfikuje się dalej na przewlekłą spontaniczną oraz przewlekłą wywołaną. Pokrzywka przewlekła spontaniczna może być spowodowana znaną lub nieznaną przyczyną. Ze znanych przyczyn wyróżnić można przede wszystkim autoprzeciwiacła. Powyższy podział prezentuje Rycina 1 [163].

Jednostki chorobowe, takie jak pokrzywka barwnikowa, pokrzywka naczyniowa, zespoły chorobowe przebiegające z obecnością bąbli i/lub obrzęku, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ze względu na swój wyraźnie odmienny patomechanizm nie zostały ujęte w tej klasyfikacji [163].



Ryc. 1. Klasyfikacja pokrzywki wg wytycznych EAACI, GA²LEN, EDF i WAO [163].

1.3. Epidemiologia pokrzywki

Dane dotyczące epidemiologii pokrzywki w populacji polskiej są znikome i niedostateczne. Częstość występowania pokrzywki w Polsce została dotąd oceniona jedynie w badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), gdzie stwierdzono częstotliwość jej występowania wśród chorych z ośmiu polskich aglomeracji miejskich oraz

jednej wiejskiej na 5% u dzieci w wieku 6 – 7 lat, 5% u dzieci w wieku 13 – 14 lat oraz 8% u dorosłych [119]. Pozostałe wszelkie dostępne informacje pochodzą z obliczeń szacunkowych, opartych na wynikach analiz przeprowadzonych w innych krajach. Stąd też szacuje się, że częstość występowania pokrzywki to ok. 15 – 20% ogólnej populacji i uważa się, że przynajmniej u 3 mln Polaków schorzenie to pojawiło się chociaż raz w życiu, z czego pokrzywka przewlekła (CU) dotyczy lub dotyczyła co najmniej 300 000 osób [106]. Według badań przeprowadzonych w Hiszpanii [32] pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy wystąpiły u 10,8% wszystkich chorych, będących pacjentami gabinetów alergologicznych, z czego 46,6% to chorzy na pokrzywkę przewlekłą. Częstość występowania pokrzywek fizykalnych u chorych z CU w tej analizie wynosiła 20,5%, włączając pokrzywkę cholinergiczną. Inne badanie hiszpańskie [36] szacuje częstość pokrzywki przewlekłej na 0,6% populacji ogólnej, a występowanie pokrzywek fizykalnych na 35% wśród chorych z CU. Tymczasem analiza norweska [10] wykazała wystąpienie epizodu pokrzywki u 9% Norwegów w wieku 15 – 70 lat. Natomiast chorobowość życiowa na pokrzywkę przewlekłą w populacji berlińczyków została określona na 1,4 – 2,3%, a chorobowość roczna na 0,8% [164]. Ci sami autorzy zaobserwowali współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego u 1/3 pacjentów z pokrzywką. W Brazylii [126] częstość występowania pokrzywki przewlekłej wynosiła 48,8% wśród wszystkich badanych osób, a współwystępowanie obrzęku i wysiewów bąbli u 50,4%. Częstość występowania pokrzywek fizykalnych wśród chorych na pokrzywkę przewlekłą w różnych analizach określono: opóźniona z ucisku: 2 – 35%, dermatograficzna: 10 – 20%, z zimna: 3 – 11,8%, cholinergiczna: 2,1 – 4,8%, ciepła: ok. 2%, kontaktowa: ok. 1%, świetlna, wibracyjna, wodna: mniej niż 1% [32, 36, 106, 126, 159].

1.4. Patogeneza pokrzywki

Kluczowy dla pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego patomechanizm związany jest z degranulacją komórki tucznej (mastocyta). Rezultatem działania rozmaitych mediatorów uwalnianych z mastocytów oraz granulocytów zasadochłonnych (Tabela 1.) jest rozszerzenie drobnych naczyń, zwiększona ich przepuszczalność oraz wysięk osocza do przestrzeni międzykomórkowych. Naczelnym jednak mediatorem jest histamina, dla której działania najistotniejsze znaczenie ma obecność głównie receptorów H_1 i H_2 . Liczne komórki, takie jak monocyty, limfocyty T i B oraz granulocyty również posiadają owe receptory, więc histamina wpływa na regulację odpowiedzi immunologicznej [60, 105, 109].

Skóra objęta zmianami pokrzywkowymi prezentuje aktywację cząstek przylegania oraz mieszany naciek okołonaczyniowy, który składa się z neutrofilów, eozynofików, limfocytów T_h i makrofagów, jednak bez martwicy ścian naczyń. Cały proces może mieć podłoże

immunologiczne, związane z reakcją typu I czy III lub nieimmunologiczne, zależne od uwalniaaczy histaminy, czynników fizykalnych, neurohormonalnych czy neurogennych (Tabela 2.). Co więcej, w obrębie zakończeń włókien nerwowych czuciowych są umiejscowione receptory dla histaminy, a więc ich pobudzenie wywołuje odruch ortodromowy, warunkujący uczucie świądu. W następstwie tego zjawiska pojawia się bodziec antydromowy, który aktywuje uwalnianie substancji P (SP) oraz odpowiada za zaczerwienienie skóry i uwalnianie mediatorów z mastocytów, na których to znajdują się receptory dla SP [40, 106, 161].

Pokrzywka charakteryzuje się również występowaniem objawów fazy późnej. Proces ten ma miejsce kilka godzin po zadziałaniu czynnika etiologicznego. W miejscu występowania zmian dochodzi do napływu neutrofilów, eozynofilów, a w ciągu 24 – 48 godzin również makrofagów i limfocytów, co związane jest z właściwościami chemotaktycznymi mediatorów wobec komórek prozapalnych. Dochodzi do ponownego uwolnienia histaminy, degranulacji komórek tłuszczowych, ale także blokowania miejscowego drenażu limfatycznego, co daje objawy spoistego obrzęku skóry [106, 143].

Opisane procesy skórne są również obserwowane w innych jednostkach zapalnych, zatem nie mają wartości diagnostycznej. Dlatego też, tak istotnym jest poszukiwanie bardziej specyficznych histologicznie biomarkerów dla różnych odmian pokrzywki.

Tab. 1. Mediatorzy uczestniczące w reakcji pokrzywkowej [93].

komórki tłuszczowe	histamina, prostaglandyna D ₂ , leukotrieny B ₄ , C ₄ , D ₄ , czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofilów (ECF) i neutrofilów (NCF), tryptaza, chymaza, interferon-α (INF-α), IL-1,-4,-5,-6, makrofagalne proteiny zapalne (MIP-1α, MIP-2α), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)
komórki endotelialne	prostaglandyna I ₂
trombocyty	czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik płytkowy 4
eozynofile	<i>major basic protein</i> (MBP), eozynofilowe białko kationowe (ECP), leukotrien C ₄ , czynnik aktywujący płytki (PAF)
neutrofile	leukotrien B ₄ , tryptaza, chymaza
bazofile	histamina, tryptaza, chymaza, leukotrieny C ₄ , D ₄ , czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofilów (ECF) i neutrofilów (NCF)
neurocyty	neuropeptydy, acetylocholina
komórki naskórka	IL-1,-3,-6,-8, czynnik martwicy nowotworów (TNF-α)
makrofagi	IL-1,-6,-8,-10, makrofagalne proteiny zapalne (MIP-1α, MIP-2α), RANTES, interferony i czynnik martwicy nowotworów (TNF-α), składniki dopełniacza: C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,C ₅ , enzymy: aktywator plazminogenu, lipazy, cytolityczne proteinazy, reaktywne związki tlenowe
osocze	kininy, produkty degradacji włókniaka, czynnik osoczowy

Tab. 2. Patomechanizm pokrzywki przewlekłej [39, 55, 106].

Patomechanizm immunologiczny	Typ I reakcji nadwrażliwości: reakcja antygen-przeciwciała klasy IgE związane z receptorami na powierzchni komórek tucznych i bazofili	Swoiste alergeny, lateks, sierść, białka żywności
	Typ III reakcji nadwrażliwości: kompleksy immunologiczne antygen-przeciwciała aktywują dopełniacz i odkładają się w obrębie tkanek	Choroba posurowicza: obcogatunkowa surowica odpornościowa, penicyliny, cefalosporyny, leki przeciwnowotworowe, przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, przeciwnadciśnieniowe Pokrzywka naczyniowa
Patomechanizm nieimmunologiczny	Bezpośrednia degranulacja komórek tucznych	Reakcja polekowa: opiaty, polimyksyna, D-tubokuraryna, diagnostyczne środki kontrastowe Reakcja kontaktowa: kwas benzoesowy, kwas cytrynowy, balsam peruwiański, białka spożywcze, metale
	Mechanizm leukotrienowy	Pokrzywka aspirynowa: ASA, barwniki azowe, benzoesany, NLPZ
	Mechanizm nieokreślony	Pokrzywka fizykalna: dermografizm, z zimna, opóźniona z ucisku, ciepła, świetlna, wibracyjna Pokrzywka cholinergiczna Pokrzywka wodna

1.4.1. Pokrzywka przewlekła wywołana

Grupę pokrzywki przewlekłej wywołanej tworzą pokrzywki fizykalne, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka wodna a także pokrzywka kontaktowa. Mogą one być związane z zarówno z mechanizmem immunologicznym, jak i nieimmunologicznym [21, 163].

1.4.1.1. Pokrzywki fizykalne

Pokrzywki fizykalne to zróżnicowana grupa pokrzywek indukowana zewnętrznymi czynnikami fizykalnymi, oddziałującymi na skórę. Wśród nich możemy wyróżnić bodźce termiczne, promieniowanie elektromagnetyczne oraz czynniki mechaniczne (tarcie, ucisk, wibrację). Podział pokrzywek fizykalnych prezentuje Tabela 3. W grupie tej objawy mogą manifestować się pod postacią zarówno bąbli i obrzęku jednocześnie, jak i obu z osobna. Mechanizm powstawania pokrzywek fizykalnych nie został do końca wyjaśniony. Mówi się o prawdopodobnej roli układu dopełniacza, kinin, fibrynolizy, prostaglandyn, leukotrienów oraz grupy czynników chemotaktycznych dla komórek zapalnych. Spośród wszystkich pokrzywek, pokrzywki fizykalne mogą wpływać na jakość życia w największym stopniu, a pacjenci mogą prezentować objawy więcej niż jednej odmiany [81, 143, 163].

Tab. 3. Podział pokrzywek fizykalnych [163].

Podtyp pokrzywki fizykalnej	Czynnik wyzwalający
Dermografizm pokrzywkowy	• siły mechaniczne poprzeczne, działające stycznie do skóry
Pokrzywka z zimna	• zimne przedmioty, płyny, powietrze
Pokrzywka opóźniona z ucisku	• pionowy nacisk
Pokrzywka świetlna	• promieniowanie elektromagnetyczne
Pokrzywka ciepła	• ciepłe przedmioty, płyny, powietrze, ekspozycja słoneczna
Pokrzywka wibracyjna	• wibracje

Dermografizm pokrzywkowy to najczęstsza pokrzywka fizykalna. Charakteryzuje się wystąpieniem zaczerwienienia, świądu oraz bąbli (najczęściej o kształcie liniowym) po zadziałaniu na skórę bodźca o sile dużo niższej niż ta, wywołująca zwykły dermografizm. Nacisk, pod wpływem którego u osób chorych z dermografizmem pojawią się objawy to 200g/2cm², podczas gdy osoby zdrowe nie reagują na nacisk o sile 1000g/2cm² [55, 81, 121].

Pokrzywka z zimna to odmiana pokrzywki fizykalnej, powstającej w wyniku degranulacji komórek tucznych po ekspozycji skóry na działanie zimnego powietrza, cieczy lub przedmiotów. Nie zależy od konkretnej temperatury. Reakcja jest wynikiem miejscowego lub ogólnoustrojowego uwalniania histaminy, leukotrienów i innych mediatorów prozapalnych. W rzadkich przypadkach może wystąpić obrzęk naczynioruchowy lub reakcja anafilaktyczna. Objawy zwykle ograniczone są do obszarów bezpośrednio poddanych kontaktowi z bodźcem, ale bywają także uogólnione. Pokrzywka z zimna może mieć postać nabytą lub wrodzoną o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Nabyta natomiast może być idiopatyczna lub objawowa, związana z białkami surowicy (krioglobulinami, kriofibrynogenem, zimnymi aglutyninami, hemolizynami), ukąszeniami owadów błonkoskrzydłych, chorobami jak mononukleozą zakaźną, zakażenie wirusem HIV czy niedoczynność tarczycy lub terapiami jak antykoncepcyjna. Postać idiopatyczna może mieć podłoże immunologiczne (głównie związane z IgE) lub nieimmunologiczne. Najwyższy odsetek zachorowań na pokrzywkę z zimna odnotowano u młodych dorosłych (18 – 27 lat) [55, 81, 85, 127, 160].

Pokrzywkę opóźnioną z ucisku wyróżnia się na podstawie obecności głębokiego, bolesnego obrzęku tkanki podskórnej, powstającego pod wpływem działania przedłużonego ucisku. Objawy pojawiają się po 0,5 – 12 godzin (zwykle 6 – 8 godzin) od zadziałania bodźca i utrzymują się nawet do 72 godzin. Rola degranulacji komórek tucznych oraz histaminy w tej odmianie pokrzywki nie jest jasna, na co może wskazywać brak odpowiedzi na leczenie lekami przeciwhistaminowymi. Dużo większe znaczenie zdają się mieć inne czynniki prozapalne, takie jak IL-1, IL-6, IL-3, czy TNF- α . Stwierdzono również wzmożoną aktywację

adhezyjnych cząsteczek śródbłonna, jak E-selektyny, ICAM-1 oraz VCAM-1 w skórze zmienionej chorobowo, a czasem nawet niezajętej zmianami. Cząsteczki te odpowiadają za wędrówkę neutrofilów, eozynofików i limfocytów do skóry właściwej. Wykazano również, iż naciek leukocytów, zwłaszcza w warstwie siateczkowej skóry, jest w tej odmianie pokrzywki bardziej nasilony niż w pozostałych. Rozwój procesu zdaje się być podobny do IgE-zależnej późnej fazy reakcji [19, 81, 91, 108].

Pokrzywka świetlna jest przykładem rzadkiej fotodermatozy, wywoływanej przez szerokie spektrum niejonizującego promieniowania elektromagnetycznego i pojawiającej się zazwyczaj kilka minut po ekspozycji na nie. Głównym jednak spektrum, mającym znaczenie etiologiczne u pacjentów zdaje się być promieniowanie ultrafioletowe typu A (UVA), typu B (UVB) oraz światło widzialne. U wielu chorych obserwuje się jednak nadwrażliwość na kilka zakresów jednocześnie. W latach 60. pokrzywka świetlna została podzielona na 6 podtypów zależnych od długości promieniowania. Patomechanizm związany jest z reakcją alergiczną i opiera się na założeniu, że w skórze występuje substancja prekursorowa, działająca jak chromofor. Pochłania ona promieniowanie o długość fali odpowiadającej spektrum wyzwalamu, a powstający w rezultacie produkt działa jak fotoalergen wiążący się z IgE. Masa cząsteczkowa powstałego fotoalergenu mieści się między 25 a 1000 kD, zależnie od długości fali. Poza skórą, chromofor ten wykryto również w osoczu i surowicy niektórych pacjentów, stąd został on określony jako czynnik surowiczy. Objawy pokrzywki świetlnej mogą towarzyszyć również innym schorzeniom, takim jak porfirie, reakcje fototoksyczne czy fotoalergiczne. Ostatnio opisywano także przypadki opóźnionej do kilku godzin reakcji na promieniowanie [24, 41, 81, 151].

Pokrzywka cieplna to bardzo rzadka odmiana pokrzywki fizykalnej, charakteryzująca się wystąpieniem świądu, zaczerwienienia oraz bąbli pojawiających się krótko po ekspozycji na ciepło. Bódcami mogą być ciepła woda, gorące powietrze, gorące przedmioty czy ekspozycja słoneczna. Mechanizm powstawania jest nieimmunologiczny. Większość przypadków dotyczy kobiet w średnim wieku. Istnieje zarówno forma zlokalizowana, jak i uogólniona. Odnotowano także przypadki opóźnionej pokrzywki cieplnej, występującej rodzinie. U sporej grupy chorych udokumentowano pojawienie się objawów ogólnych, jak osłabienie, świszczący oddech, bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wymioty, biegunka, tachykardia, duszność lub nawet omdlenia [48, 81, 102].

Pokrzywka wibracyjna/wibracyjny obrzęk naczyńioruchowy to również bardzo rzadko spotykane schorzenie. Objawia się pod postacią świądu oraz obrzęku w miejscu zadziałania bodźca wibracyjnego, którym może być bieganie, jazda na motorze, obsługa młota

pneumatycznego czy kosiarki. Mówi się, iż mechanizm patogenetyczny opiera się na degranulacji komórek tucznych, lecz nie zawsze jest obecny. Obserwowano także rodzinne występowanie o dziedziczeniu autosomalnym dominującym [57, 81, 108, 110].

1.4.1.2. Pokrzywka cholinergiczna

Pokrzywka cholinergiczna jest drugą po dermografizmie najbardziej powszechną odmianą pokrzywek wywołanych. Charakteryzuje się występowaniem bardzo drobnych, swędzących bąbli, będących odpowiedzią na aktywne lub pasywne podniesienie temperatury ciała wywołane gorącą kąpielą, wysiłkiem fizycznym, stresem emocjonalnym czy spożyciem ostrych potraw. Gruczoły potowe unerwione są przez układ współczulny, jednak reagują za pomocą receptorów muskarynowych. Acetylocholina jest zatem mediatorem pocenia się, a podskórne jej podanie choremu na pokrzywkę cholinergiczną prowokuje wysiew zmian pokrzywkowych. Ostatnie badania na szczurach wykazały, iż receptory muskarynowe znajdują się również na komórkach tucznych, a acetylocholina powodowała ich degranulację [92]. Nie jest pewnym, iż dotyczy to także ludzi, jednak acetylocholina zdaje się odgrywać kluczową rolę w patomechanizmie pokrzywki cholinergiczej. Natomiast poziom histaminy w surowicy chorych bywa jedynie nieznacznie podwyższony. Niektórzy autorzy dzielą pokrzywkę cholinergiczną na 4 podtypy: związany z okluzją porów, związany z nabytym uogólnionym zmniejszeniem wydzielania potu, związany z alergią na składniki potu oraz idiopatyczny. Niektóre przypadki łączą się z obrzękiem naczynioruchowym [70, 81, 92].

1.4.1.3. Pokrzywka kontaktowa

Odmianę, w której objawy pokrzywkowe pojawiają się po kontakcie skóry lub błony śluzowej z czynnikiem zewnętrznym nazywamy pokrzywką kontaktową. Takimi czynnikami mogą być konserwanty, metale, pokarmy, rośliny czy alergenzy zwierzęce. W patomechanizmie tego rodzaju pokrzywki rolę odgrywają zarówno reakcja immunologiczna, jak i nieimmunologiczna. Mechanizm IgE-niezależny nie wymaga wykształcenia uczulenia na dany czynnik, a objawy zazwyczaj ograniczają się do miejsca kontaktu. Ze względu na brak odpowiedzi na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, a pozytywną na leczenie kwasem acetylosalicylowym i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), przypuszcza się możliwy udział prostaglandyn uwalnianych z naskórka. Mówi się również o wazoaktywnych substancjach uwalnianych z komórek, zwłaszcza z granulocytów. Kontaktowa pokrzywka nieimmunologiczna dotyczy substancji, takich jak składniki kosmetyków (balsam peruwiański, kwas benzoesowy, alkohol i aldehyd cynamonowy), leki, metale, surowe mięso, ryby czy warzywa oraz niektóre rośliny.

Kontaktowa pokrzywka immunologiczna wiąże się z wcześniejszą ekspozycją skóry na czynnik wywołujący i z wykształceniem się alergii. Czynnikiem takim mogą być alergeny zwierzęce, roślinne czy pokarmowe. Objawy pokrzywki IgE-zależnej mogą postępować i przekształcić się w postać uogólnioną, prowadząc nawet do wstrząsu anafilaktycznego [13, 39, 42, 54, 81].

1.4.1.4. Pokrzywka wodna

Pokrzywka wodna to jedna z bardzo rzadkich odmian pokrzywki wywołanej. Bąble, które są drobne i podobne do cholinergicznym pojawiają się kilka minut po ekspozycji skóry na wodę, bez względu na jej temperaturę oraz pochodzenie (woda z kranu, woda morska, deszczówka, pot, łzy, ślina). Wykwity najczęściej pojawiają się na szyi, górnej części tułowia oraz ramionach. Rodzaj ten dominuje u kobiet. Patogeneza nie została do końca poznana. Mówi się o kilku mechanizmach, jednak żaden nie został potwierdzony. Pierwszy dotyczy obecności toksycznego składnika w warstwie rogowej naskórka lub w łoju, którego absorpcja po rozpuszczeniu w wodzie miałyby doprowadzić do degranulacji mastocytów. Inny opisuje obecność w naskórku rozpuszczalnego w wodzie antygeny, który dostając się do skóry właściwej powodowałby uwalnianie histaminy z komórek tłuszczowych. Kolejna hipoteza odnosi się do różnic w ciśnieniu osmotycznym, które w sposób niebezpośredni miałyby wywołać wysiew zmian pokrzywkowych. Poza przypadkami współwystępowania pokrzywki wodnej z innymi odmianami pokrzywek wywołanych, odnotowano także przypadki rodzinnego występowania oraz obecności objawów ogólnych [37, 81, 101].

1.4.2. Pokrzywka przewlekła spontaniczna

Ten rodzaj pokrzywki przewlekłej wyróżnia się spontanicznym występowaniem bąbli i/lub obrzęku przez okres powyżej 6 tygodni, spowodowanym znaną lub nieznaną przyczyną. Pokrzywka spontaniczna ma tendencję do ustępowania w przeciągu 1 – 5 lat, jednak w 10 – 20% może trwać nawet 5 – 10 lat. W większości przypadków bardzo trudno ustalić przyczynę wysiewów, aczkolwiek można wyróżnić pewne czynniki, które leżą u podstawy mechanizmów patogenetycznych [38, 106, 163].

1.4.2.1. Pokrzywka autoimmunologiczna

Udział zjawisk autoagresji w pokrzywce przewlekłej spontanicznej (CSU) postulowany jest od wielu lat. Pierwsze badanie z wykorzystaniem autologicznej surowicy u pacjentów z różnymi schorzeniami przeprowadzono w 1946 r. i stwierdzono, że wśród 53 osób z wynikiem dodatnim, 6 chorowało na CSU [82]. Obecnie wielu autorów twierdzi, że prawie połowa pacjentów z CSU to chorzy na pokrzywkę autoimmunologiczną [2, 55, 113].

W 1986 r. Grattan przedstawił dodatnie wyniki testu z własną surowicą u 12 chorych z CSU. On też jako pierwszy opisał autoprzeciwciała zdolne do uwalniania histaminy skierowane przeciwko IgE. Kolejnym przełomem okazały się badania Greaves'a i wsp. [33], w których dowiedziono, iż surowica tylko części chorych wymagała IgE do aktywacji bazofilów w próbach *in vitro*. W dalszych obserwacjach odkryto przeciwciała przeciwko podjednostce α receptora o dużym powinowactwie dla fragmentu Fc przeciwciała IgE (anty-Fc ϵ RI α). Ponadto udowodniono, że przeciwciała anty-IgE obecne są także w surowicy osób z innymi autoimmunologicznymi dermatozami, jednakże dla chorych z CSU charakterystyczne są przeciwciała w podklasach IgG1 oraz IgG3, a co ciekawe tylko one są zdolne do aktywacji dopełniacza [132]. Badania prowadzone nad składowymi dopełniacza doprowadziły Ferrer i wsp. [34] do wniosku, iż C5a bierze udział w degranulacji mastocytów i aktywacji bazofilów. Kaplan [61] natomiast zauważył, iż mechanizm ten ma miejsce po związaniu się dwóch cząstek IgG z dwoma podjednostkami α receptora, co aktywuje C5a, który w konsekwencji pobudza komórki tuczne. Reakcja autoprzeciwciał z IgE dotyczy nieswoiście każdej cząsteczki IgE, a większą rolę patofizjologiczną obecnie przypisuje się przeciwciałom anty-Fc ϵ RI α (35-40% przypadków) niż anty-IgE (5-10% przypadków) [33, 132].

Znaczącą rolę w patogenezie pokrzywki spontanicznej zdają się mieć bazofile. U niektórych bowiem chorych z CSU odnotowano występowanie bazopenii. Zjawisko to częściowo tłumaczone jest migracją granulocytów zasadochłonnych do skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo u chorych z pokrzywką. Greaves [44] postawił natomiast hipotezę o desensytyzacji bazofilów i hiporeaktywności w stosunku do IgE. Dziś wiadomo, że zarówno hiporeaktywność bazofilów, jak i redukcja ich liczby są związane z działaniem krążących autoprzeciwciał uwalniających histaminę. Ponadto według ostatnich doniesień, bazofile o zmniejszonej zdolności do uwalniania histaminy charakteryzują się nadreaktywnością fosfataz inozytolowych SHIP-1 i SHIP-2, co obniża ich aktywność [33, 55].

Pomimo, iż eozynofile stanowią najliczniejszą grupę komórek obserwowanych w biopsji skóry chorych ze zmianami pokrzywkowymi, jak dotąd nie poświęcono im wystarczającej uwagi. Niektóre badania potwierdzają niską średnią wartość eozynofilii obwodowej, zwłaszcza u chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim, co dowodzić może ich niszczeniu, skróconej żywotności lub zwiększonej migracji do tkanek. Z ziarnistości granulocytów kwasochłonnych uwalniane jest główne białko zasadowe (MBP), które powoduje uwolnienie z bazofila histaminy przez oddziaływanie na jego błonę komórkową.

Aby MBP zostało uwolnione, musi dojść do aktywacji eozynofila, która odbywa się dzięki autoprzeciwciałom skierowanym przeciwko receptorowi dla fragmentu Fc przeciwciała IgE o małym powinowactwie (FcεRII/CD23) [84, 132].

Jedne z najnowszych badań odnoszą się do możliwości aktywowania komórek tucznych za pomocą innych niż autoprzeciwciała komórek obecnych w osoczu czy surowicy. Znaczna uwaga skupia się na badaniach dotyczących kaskady krzepnięcia, której to udział postuluje Asero [6, 7]. Niektóre markery, takie jak fragment protrombiny 1+2, czynnik krzepnięcia VII oraz D-dimery były podwyższone w osoczu chorych z CSU. Świadczyć to może o aktywacji kaskady krzepnięcia, prowadzącej do fibrylizacji. Poziom D-dimerów koresponduje z ostrym przebiegiem pokrzywki, jednakże nie jest specyficzny dla tej jednostki chorobowej [5, 8, 33].

W poszukiwaniach przyczyny występowania pokrzywki przewlekłej spontanicznej wielokrotnie podkreślano współistnienie tego schorzenia z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy. W 1983 r. Leznoff i wsp. wykazali związek pomiędzy zaburzeniami tarczycy i CSU, a dalsze badania dowiodły obecności przeciwciał przeciwtarczycowych u 15% chorych z pokrzywką spontaniczną i normalną funkcją tarczycy. Uważa się, iż współistnienie z CSU choroby Hashimoto jest częstsze niż Gravesa-Basedowa. Ostatecznie uznano również, że nie ma żadnych dowodów potwierdzających patogenetyczne znaczenie przeciwciał przeciwtarczycowych w pokrzywce przewlekłej, a ich obecność wskazuje jedynie na toczący się proces autoimmunologiczny [61, 132].

1.4.2.2. Rola ostrych i przewlekłych infekcji

Rola infekcji w różnych odmianach pokrzywki wnioskowana była już ponad 100 lat temu. Jednakże dokładny mechanizm patogenetyczny nie został do końca wyjaśniony. Mimo, iż częstość występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych lub grzybiczych u chorych z CSU wydaje nie różnić się istotnie w porównaniu do populacji ogólnej, pojawiają się liczne doniesienia wykazujące znaczną poprawę stanu zdrowia po eliminacji procesów zakaźnych. Wskaźniki stanu zapalnego, które u chorych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną najczęściej oznaczano jako podwyższone, to przede wszystkim białko C-reaktywne oraz poziom leukocytów. Z reguły infekcje pojawiające się z CSU dotyczą przewodu pokarmowego, ognisk laryngologicznych czy zębopochodnych. Wśród zakażeń bakteryjnych największe znaczenie mają paciorkowce i gronkowce, ale także *Yersinia*. Niektóre z badań prezentują obecność bakteryjnych ognisk stomatologicznych oraz zapalenia zatok przynosowych u ok. 30% osób z epizodami pokrzywki. Inne wskazują na zapalenie migdałków podniebiennych oraz zatok przynosowych u ponad 50% chorych z CSU. Z reguły powodowane są one przez *Staphylococcus* oraz *Streptococcus spp.* Zakażenia

wirusowe, które mogą mieć wpływ na przebieg pokrzywki to *herpes (HSV)*, *hepatitis B (HBV)*, a ostatnio również norowirus, wywołujący nieżyt żołądkowo-jelitowy. W przypadku grzybic, postulowano związek kandydoz, jednak ostatecznie uznano, iż nie odgrywają one znaczącej roli w CSU. Pasożyty, których związek z wysiewami pokrzywki ocenia się jako znaczący, to przede wszystkim *Anisakis*, *Filaria*, *Fasciola*, *Schistosoma*, *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*, a rzadziej *Trichinella*, *Trichomonas vaginalis*, *Toxocara canis*. Jedno z badań przeprowadzonych w Szwajcarii określa 35% częstość występowania *Blastocystis hominis* u badanych z CU. Inne przedstawia pozytywny wynik *Toxocara canis* dla 19,5% chorych. Wielu specjalistów podkreśla problem coraz częstszych zakażeń nicieniem *Anisakis simplex*, bytującym w surowych rybach [15, 56, 122, 130, 145].

Drobnoustrojem wydającym się odgrywać wiodącą rolę w przebiegu pokrzywki przewlekłej i jednocześnie najdokładniej zbadanym pod względem patomechanizmu jest *Helicobacter pylori*. Eradykacja tej częstej bakterii żołądkowej, odpowiedzialnej za liczne schorzenia układu pokarmowego zdaje się mieć istotny wpływ na remisję pokrzywki, co zostało udowodnione w licznych badaniach. Proponowane mechanizmy patogenetyczne działania *Helicobacter* nie zostały ostatecznie potwierdzone. Niektórzy autorzy podkreślają zdolność bakterii do zwiększania przepuszczalności błony żołądkowej, a zatem zwiększania jej ekspozycji na potencjalne alergeny przewodu pokarmowego. Alternatywnie twierdzi się, iż immunologiczna stymulacja przez przewlekłą infekcję może powodować, za pomocą uwolnienia mediatorów, wzrost wrażliwości tkankowych naczyń na czynniki zwiększające ich przepuszczalność. Ponadto dowiedziono, że obecność przeciwciał przeciwko *Helicobacter pylori* w klasie IgA i IgG była znacznie wyższa u chorych z pokrzywką zainfekowanych bakterią niż u osób bez pokrzywki z ostrym nieżytem żołądka wywołanym *Helicobacter*. Potwierdzono także wpływ *Helicobacter pylori* na wzrost ekspresji antygenów HLA-DR na powierzchni nabłonka przewodu pokarmowego, co umożliwi komórkom nabłonka prezentację antygeny. Drobnoustrój obniża zatem tolerancję układu immunologicznego i może indukować, najprawdopodobniej za pomocą molekularnej mimikry, produkcję autoprzeciwciał anti-FcεRIα oraz rzadziej anti-IgE [15, 47, 89, 145, 155].

1.4.3. Pokrzywka aspirynowa

Patogeneza pokrzywki aspirynowej nie została do końca wyjaśniona. Badania sugerują, że jej mechanizm jest leukotrienowy, nieimmunologiczny i wiąże się z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz inne NLPZ, ale także pewne dodatki do żywności, takie jak barwniki azowe czy benzoesany. ASA oraz NLPZ to inhibitory cyklooksygenazy (COX),

enzymu katalizującego przemianę kwasu arachidonowego do prostanoidów (prostaglandyny, prostacykliny i tromboksanu). Kwas acetylosalicylowy powoduje nieodwracalną inhibicję produkcji prostaglandyn, natomiast pozostałe NLPZ odwracalną lub odwracalną zależną od czasu. Istnieją dwie izoformy enzymu – COX1 i COX2. Pierwsza z nich odpowiada za wytwarzanie fizjologicznych prostaglandyn, będących regulatorami procesów fizjologicznych. Natomiast druga związana jest z produkcją prostaglandyn patologicznych, biorących udział w procesie zapalnym. Kwas arachidonowy ma dwie drogi metaboliczne: cyklooksygenazową i lipooksygenazową. Jeśli zatem droga zależna od COX zostanie zahamowana, kwas arachidonowy będzie preferował tę drugą, która prowadzi do powstania leukotrienu A₄ (LTA₄), następnie leukotrienu B₄ (LTB₄) i dalej LTC₄, LTD₄ i LTE₄. Ponadto u osób z pokrzywką aspirynową stwierdzono podwyższone wyjściowe stężenie LTE₄ w moczu. Niektórzy autorzy wskazują także na możliwość występowania reakcji IgE-zależnej w związku z reakcją na ASA i inne NLPZ, co potwierdzono punktowymi testami skórnymi (PTS) [39, 51, 55, 100, 120].

1.4.4. Pokrzywka naczyniowa

Urticaria vasculitis to schorzenie o mechanizmie podobnym do choroby posurowiczej, wiążącym się z III typem reakcji nadwrażliwości wg Gella i Coombsa [39]. Funkcję mediatorów spełniają tu składowe dopełniacza. Tworzące się we krwi kompleksy immunologiczne odkładają się w ścianach naczyń krwionośnych, prowadząc do ich pogłębiającego się stanu zapalnego. Wysiewom bąbli towarzyszą zazwyczaj objawy ogólne, bóle stawowe, kostne czy objawy brzuszne. *Urticaria vasculitis* może występować także w przebiegu rozmaitych schorzeń, takich jak kolagenozy, niedobory dopełniacza czy *hepatitis B* [53, 111].

1.5. Diagnostyka pokrzywki

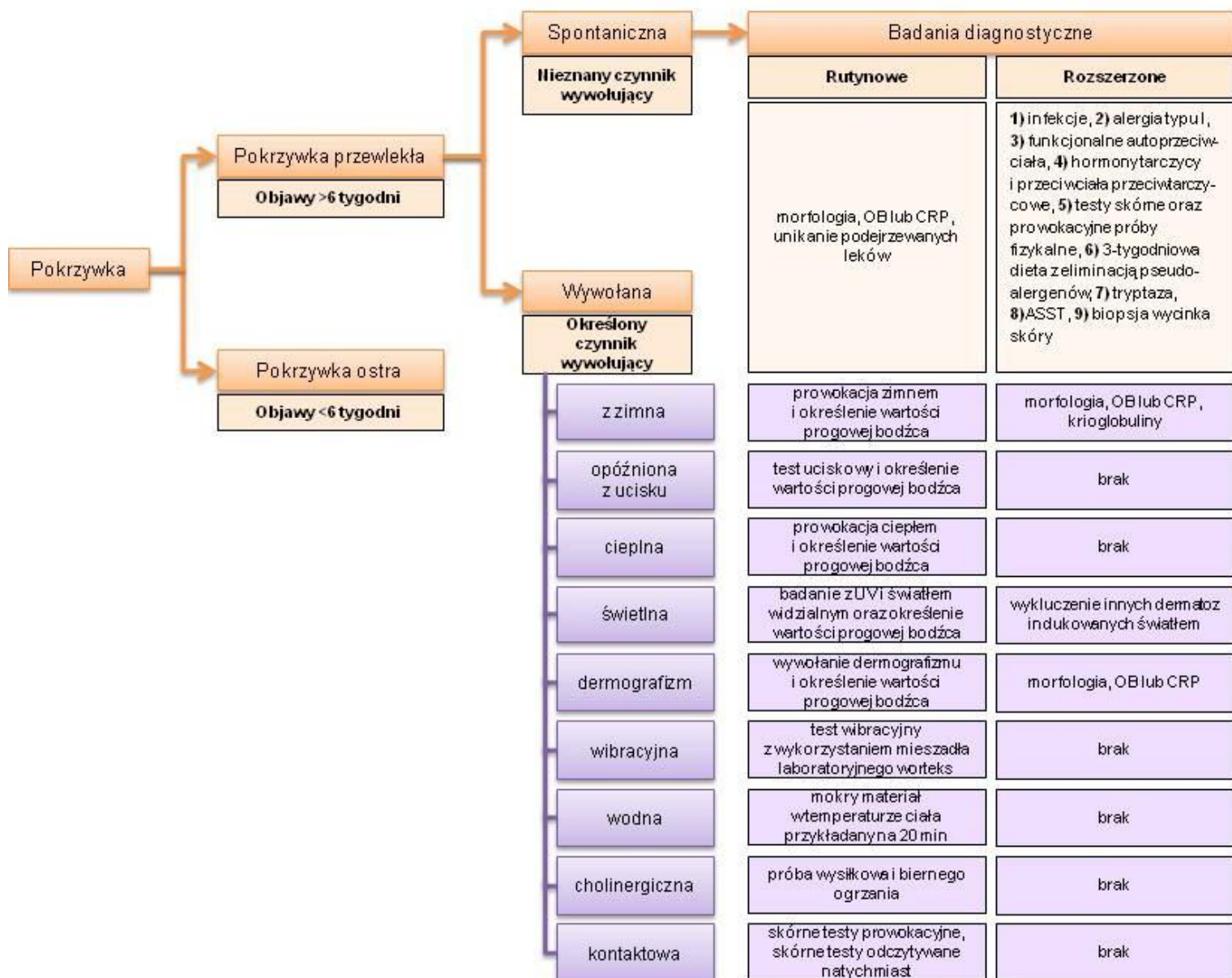
Poszukiwanie czynnika sprawczego u osób chorych na pokrzywkę przewlekłą stanowi spore wyzwanie dla lekarza specjalisty. W ostatnich latach, ze względu na znaczne postępy, jakie dokonały się w zakresie diagnostyki, ustalenie przyczyny zostało znacznie ułatwione. Przed dokonaniem wyboru badań należy wziąć pod uwagę wszelkie różnorodności regionalne, dietetyczne oraz w częstości występowania infekcji. Według wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO z 2017 r., pierwszym etapem rozpoznania jest bardzo szczegółowo przeprowadzony wywiad z pacjentem. Zagadnienia, które należy poruszyć przedstawia Tabela 4 [11, 22, 75, 136, 163].

Tab. 4. Zagadnienia wywiadu diagnostycznego [163].

<ol style="list-style-type: none">1. Punkt czasowy pojawienia się choroby.2. Częstość lub okres utrzymywania się oraz czynniki prowokujące wysiewy bąbli pokrzywkowych.3. Zmienność dobową.4. Wpływ czynników typowych dla określonych sytuacji czasowych, takich jak weekendy, wakacje oraz wyjazdy zagraniczne.5. Kształt, wielkość i lokalizacja bąbli pokrzywkowych.6. Występowanie obrzęku naczynioruchowego.7. Występowanie subiektywnych objawów towarzyszących zmianom, takich jak świąd, ból.8. Wywiad rodzinny i osobisty dotyczący pokrzywki, atopii.9. Wcześniejsze lub obecne alergie lub uczulenia, infekcje, choroby internistyczne lub inne możliwe przyczyny.10. Choroby psychosomatyczne i psychiatryczne.11. Implanty chirurgiczne lub zdarzenia niepożądane z okresu śródoperacyjnego, np. reakcje na znieczulenie miejscowe.12. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.13. Występowanie objawów w efekcie działania czynników fizykalnych lub wysiłku.14. Stosowanie leków [np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), iniekcji, szczepionek, leków hormonalnych, przeczyszczających, czopków, kropli do oczu i uszu oraz leków alternatywnych].15. Związek ze spożywanymi pokarmami.16. Związek z cyklem miesięczkowym.17. Nawyki związane z paleniem (szczególnie stosowanie perfumowanego tytoniu, pochodnych konopi indyjskich).18. Rodzaj wykonywanej pracy.19. Hobby.20. Stres (pozytywny i negatywny).21. Jakość życia związana z pokrzywką i wpływ na stan emocjonalny.22. Wcześniejsze leczenie i jego skuteczność.23. Wcześniejsze procedury diagnostyczne i ich wyniki.
--

Kolejny krok stanowi badanie przedmiotowe, które powinno obejmować testy prowokacyjne dobrane zgodnie z wywiadem. Należy jednak pamiętać, iż w wytycznych stanowczo sugeruje się, aby nie prowadzić rutynowo szczegółowej i kosztownej diagnostyki i ograniczyć liczbę badań rozszerzonych na podstawie przeprowadzonego badania podmiotowego. W przypadku pokrzywki wywołanej natomiast rekomenduje się wykonanie badań rutynowych określających wartość progową bodźca sprawczego. Ponadto, ze względu na niejasną i niepotwierdzoną rolę infekcji w przebiegu pokrzywki, nie przedstawiono zaleceń dotyczących ich wykrywania oraz leczenia. Podobnie w przypadku rutynowej diagnostyki chorób nowotworowych, oceny przeciwciał przeciwnądrowych czy stężenia D-dimerów, które zaleca się jedynie, jeśli podejrzenie schorzenia wynika z wywiadu. Schemat zaleceń diagnostycznych w różnych podtypach pokrzywki przedstawia Rycina 2 [106,163].

Próby prowokacyjne identyfikujące odmianę pokrzywki fizykalnej nie zostały zwalidowane i zatwierdzone, z wyjątkiem tych wykrywających pokrzywkę z zimna, opóźnioną z ucisku oraz dermograficzną. W pozostałych przypadkach należy stosować próby prowokacji stopniowanej [163].



Ryc. 2. Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO z 2013 r. dotyczące diagnostyki pokrzywek [38].

1.5.1. Diagnostyka pokrzywki wywołanej

1.5.1.1. Próba prowokacyjna z pokarmami

Obecnie jest jedyną metodą potwierdzającą związek między pokarmem a wysiewami zmian pokrzywkowych. Jest to podwójnie ślepa próba, kontrolowana placebo (*double blind placebo controlled food challenge* – DBPCFC). Pacjent w wyznaczonych odstępach czasu (1 – 2 h) otrzymuje losowo pokarm lub placebo, rozpoczynając od małej dawki i stopniowo zwiększając ją. Ani pacjent, ani lekarz prowadzący nie są świadomi, co zostaje podane. Przed badaniem chory zobowiązany jest do odnotowywania objawów w czasie diety

niekontrolowanej, a następnie wykluczającej niektóre dodatki spożywcze. Próba ta wymaga zaangażowania kilku osób i jest bardzo czasochłonna [81, 106, 129].

1.5.1.2. Diagnostyka dermografizmu

Test prowokacyjny wykonuje się tępo zakończonym przedmiotem (np. końcówką zamkniętego długopisu) lub specjalnie do tego celu skonstruowanym dermografometrem. Dermografometr to skalibrowane urządzenie, które oddziałuje na skórę badanego za pomocą tarcia o zdefiniowanej i powtarzalnej sile nacisku. Skala mieści się w przedziale 0 – 15, co odpowiada naciskowi końcówki 20 – 160 g/mm². Badanie wykonywane jest na skórze niezmiętej chorobowo, na górnej części pleców lub dłoniowej części przedramienia, a końcówka musi być skierowana prostopadle do skóry. Należy wykonać 3 równoległe linie o długości 10 cm i nacisku kolejno 20, 36 i 60 g/mm². Prowokację uznaje się za dodatnią, jeśli u pacjenta wystąpił świąd oraz bąbel przy wartości 36 g/mm² (353 kPa) lub mniejszej. Wynik odczytujemy po 10 minutach [81, 106, 121].

1.5.1.3. Prowokacja zimnem

Prowokację zimnem przeprowadza się na dłoniowej części przedramienia. Metody prowokacyjne obejmują test z kostką lodu, z zimnymi kompresami, zimne kąpiele wodne lub pomiar urządzeniem typu TempTest. Ekspozycja na bodziec w teście z kostką lodu wynosi ok. 5 min. Należy pamiętać, aby została ona zabezpieczona plastikową torebką, chcąc uniknąć bezpośredniego kontaktu wody ze skórą i pomyłki z pokrzywką wodną. W przypadku uzyskania wyniku dodatniego, ważnym jest, aby ustalić progi temperaturowy i czasu ekspozycji, w celu ułatwienia pacjentowi unikania czynnika sprawczego. Próg czasu ekspozycji ustala się na podstawie obliczenia najkrótszego czasu do momentu pojawienia się objawów po ekspozycji na bodziec. Wyznaczenie progu temperaturowego jest natomiast możliwe dzięki aparatowi TempTest. Jest to jedyne opatentowane urządzenie tego typu, oparte na module Peltiera. Może testować reakcję na 12 różnych temperatur jednocześnie, w zakresie 4 – 40°C +/- 0,1°C. TempTest pozwala na uzyskanie powtarzalnych i wystandaryzowanych wyników, identyfikujących progi temperaturowy oraz czasu ekspozycji [81, 85, 106].

1.5.1.4. Prowokacja uciskiem

Metody prowokacyjne obejmują zawieszanie 7 kg ciężarka na ramieniu na pasku o szerokości 3cm, stosowanie wyskalowanych ciężarków w prowadnicach, zapewniających równomierny ucisk o stałym kierunku oraz badanie dermografometrem. Dwie ostatnie metody pozwalają uzyskać powtarzalne pomiary i ocenę progu. W badaniach wyskalowanymi ciężarkami umieszczonymi w prowadnicach stosuje się ucisk pomiędzy 10 – 200 kPa przez

15 min na powierzchni pleców, przednich ud lub przedramion. Test dermografometrem powinno wykonywać się wywierając pionowy ucisk na skórę o sile 100 g/mm^2 (981 kPa) przez 70 sekund. Pojawienie się rumienia oraz obrzęku warunkuje wynik dodatni. Odczytu dokonuje się po 6h [19, 81, 106].

1.5.1.5. Próby świetlne

Próby świetlne przeprowadza się za pomocą promieniowania ultrafioletowego oraz światła widzialnego. Prowokację wykonuje się na pośladkach osobno dla UVA (6 J/cm^2), UVB (60 mJ/cm^2) i pasma widzialnego otrzymywanego z rzutnika z odległości 10 cm. Odczyn jest natychmiastowy i pojawia się po ok. 10 minutach. Odczytu po 24 i 48 h należy dokonać w celu wykluczenia reakcji fototoksycznej. W przypadku uzyskania wyniku dodatniego, należy określić spektrum prowokujące, co umożliwi użycie monochromatora. Można także wyznaczyć najmniejszą dawkę promieniowania, wywołującą u pacjenta powstanie bąbla i rumienia, czyli minimalną dawkę pokrzywkową (*minimal urticarial dose – MUD*) [81, 106, 151].

1.5.1.6. Prowokacja ciepłem

W diagnostyce pokrzywki cieplnej ponownie zastosowanie znalazł aparat TempTest [81].

1.5.1.7. Próba wibracyjna

Do diagnostyki pokrzywki wibracyjnej stosuje się laboratoryjne mieszadło worteks. Badanie trwa 10 min i wykonuje się je na przedramieniu, które spoczywa na płaskiej płycie mieszadła ustawionego na 750 – 1400 cykli/min. Przed i po zabiegu należy zmierzyć obwód ramienia w nadgarstku, połowie przedramienia i łokciu [81, 106].

1.5.1.8. Próba wysiłkowa

Służy ona do diagnostyki pokrzywki cholinergiczej oraz powysiłkowej. Przed wykonaniem próby trzeba wykluczyć nieskompensowane choroby serca oraz udokumentować stan skóry. Wysiłek fizyczny powinien być dopasowany do wieku pacjenta i ogólnej kondycji fizycznej. Urządzenia wykorzystywane do tego celu to bieżnia lub ergometr rowerowy. Badanie trwa 15 min do momentu pierwszego spocenia się pacjenta. Ciepłe ubranie oraz otoczenie znacznie przyspiesza osiągnięcie tego stanu. Test uznaje się za dodatni, jeśli typowe wykwit utrzymują się powyżej 10 min. W celu zróżnicowania pokrzywki cholinergiczej od powysiłkowej wykonuje się próbę biernego ogrzania [81, 92, 106].

1.5.1.9. Próba biernego ogrzania

Jeśli próba powysiłkowa była dodatnia, należy odczekać 24 h do wykonania próby biernego ogrzania. Należy zanurzyć badanego w wodzie o temperaturze 42°C na 15 min, do

chwili wzrostu temperatury ciała o 1⁰C. Wynik dodatni wskazuje na występowanie pokrzywki cholinergiczej [81, 106].

1.5.1.10. Diagnostyka pokrzywki kontaktowej

Pokrzywka kontaktowa może mieć podłoże immunologiczne lub nieimmunologiczne, dlatego też testowanie powszechnie odbywa się etapowo. Stosuje się test otwartej aplikacji, test okluzyjny, testy punktowe, test skaryfikacyjny, ale także test użycia czy oznaczanie swoistych IgE w surowicy krwi. Do każdego testu należy włączyć kontrolę negatywną oraz pozytywną. Test otwartej aplikacji wykonujemy najpierw na skórze niezmienionej chorobowo, a jeśli uzyskamy wynik negatywny, to na skórze objętej uprzednio lub obecnie stanem chorobowym. Otwartą aplikację przeprowadza się za pomocą 0,1 ml substancji podejrzanej o wywołanie objawów pokrzywki, którą nakładamy na obszar skóry o wymiarach 3 x 3 cm. Odczytu dokonuje się po 20, 40 i 60 min. Reakcja immunologiczna ulega ujawnieniu zazwyczaj w ciągu 15 – 20 min, a nieimmunologiczna bywa opóźniona nawet do 60 min. Jeżeli test otwartej aplikacji jest ujemny, można wykonać te same etapy aplikacji pod okluzją. Jednakże zazwyczaj na tym etapie przeprowadza się testy punktowe z podejrzanymi alergenami. W przypadku niestandardowych alergenów bardzo przydatny okazuje się test skaryfikacyjny, chociaż stosowany jest dość rzadko. Po nałożeniu alergenu skóra zostaje zarysowana igłą. Reakcję odczytuje się po 30 min. Test użycia natomiast wymaga kontaktu pacjenta z czynnikiem sprawczym, np. włożenia rękawic lateksowych podczas badania [13, 106].

1.5.2. Diagnostyka pokrzywki autoimmunologicznej

Test skórny z surowicą autologiczną (*autologous serum skin test* – ASST) to prosty test *in-vivo*, wykorzystywany w klinicznej diagnostyce pokrzywki autoimmunologicznej. Ocenia on obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko IgE lub receptorowi o wysokim powinowactwie do IgE (FcεR1). Test ten identyfikuje w surowicy różne rodzaje czynników uwalniających histaminę, a więc nie tylko autoprzeciwciała. ASST polega na śródskórnym wstrzyknięciu wcześniej przygotowanej surowicy pobranej od pacjenta [2, 154, 163].

1.5.3. Diagnostyka pokrzywki naczyniowej – biopsja skóry

W badaniu diagnostycznym pobranego wycinka skórniego należy poszukiwać zapalnych nacieków wokół naczyń w skórze właściwej. Natomiast immunofluorescencja pośrednia ocenia obecność kompleksów immunologicznych w ścianie naczyń oraz błonie podstawnej naskórka. Taki obraz wskazuje na pokrzywkę naczyniową [106, 109].

1.5.4. Badania laboratoryjne

1.5.4.1. Przeciwciała przeciwarczycowe i hormony tarczycy

Jak wspomniano wcześniej, nie potwierdzono znaczenia przeciwciał przeciwarczycowych oraz hormonów tarczycy w patogenezie pokrzywki, a także nie wydano rekomendacji odnośnie badania tych czynników rutynowo, a jedynie jeśli wystąpi podejrzenie choroby wynikające z wywiadu. Przeciwciała oraz hormony, których poziom można skontrolować to: przeciwciała przeciw mikrosomom tarczycy (TMA), tyreoglobulinie (TG), peroksydazie tarczycowej (TPO), tyreotropina (TSH), trójjodotyronina (FT3) oraz tyroksyna (FT4). Autoprzeciwciała tarczycowe należą do klasy IgG lub IgE [132, 163].

1.5.4.2. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)

Podobnie jak w przypadku przeciwciał przeciwarczycowych, nie przedstawiono wytycznych dotyczących rutynowej kontroli ANA. Jedynie podejrzenie *urticaria vasculitis* stanowi wskazanie do wykonania badania [163].

1.5.4.3. Eozynofilia obwodowa

Pomimo potwierdzonego przez wielu badaczy związku między poziomem eozynofilii obwodowej oraz eozynofilowego białka kationowego (ECP) a pokrzywką, wynik badania nie wpływa znacząco na diagnostykę. Podwyższone stężenie obu parametrów pojawia się bowiem w wielu chorobach o podłożu alergicznym i niealergicznym [84, 106, 109].

1.5.4.4. Białko C-reaktywne (CRP)

CRP to białko osocza z grupy białek ostrej fazy. Produkowane jest przez wątrobę i komórki tłuszczowe, a jego stężenie wzrasta w przypadku infekcji. Białko C-reaktywne bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, ułatwiając wiązanie dopełniacza i tym samym fagocytozę czynnika infekcyjnego. Reguluje także funkcję granulocytów i monocytów. Badanie to potwierdza lub wyklucza toczący się proces infekcyjny lub ostrą fazę choroby [38].

1.5.4.5. D-dimery

Jak zaznaczono wcześniej, poziom D-dimerów, jako produktów fibrylizacji, koresponduje z ostrym przebiegiem pokrzywki, jednakże nie jest specyficzny dla tej jednostki chorobowej [5].

1.5.4.6. Test aktywacji bazofilów/cytometryczny test aktywacji bazofilów

Test aktywacji bazofilów (*basophil activation test* – BAT) to metoda wykorzystywana do diagnostyki reakcji IgE-zależnych i IgE-niezależnych, która zakłada, że bazofile reagują podobnie do komórek tucznych. Izolowane bazofile inkubuje się *in vitro* z alergenami lub pseudoalergenami, a miarą ich aktywacji jest ilość wydzielanych mediatorów. Stosowana obecnie cytometria przepływowa pozwala na ocenę obecności markerów aktywacji CD63 i CD203c na powierzchni komórek. Badanie wymaga dużego doświadczenia oraz odpowiednich warunków laboratoryjnych [106, 163].

1.5.4.7. Krioglobulinemia

Krioglobuliny to nieprawidłowe przeciwciała, zdolne do tworzenia kompleksów immunologicznych, które w temperaturach niższych od prawidłowej temperatury ciała ulegają spontanicznej, ale odwracalnej precypitacji. Podwyższenie temperatury powoduje ponowne uzyskanie rozpuszczalności. Skórne objawy krioglobulinemii mogą przypominać pokrzywkę z zimna, a więc badanie to będzie miało przede wszystkim znaczenie różnicujące [106, 109].

1.5.4.8. Składowe dopełniacza

Niektóre badania wskazują na podwyższone stężenie składowych C3 i C4 u pacjentów z pokrzywką przewlekłą w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim. Zjawisko to jednak obserwowane jest także w innych dermatozach, np. SLE. Obecnie wykonanie pomiaru poziomu składowych dopełniacza ma uzasadnienie w przypadku podejrzenia pokrzywki naczyniowej lub w celu wykluczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego [63, 106].

1.5.4.9. Wykrywanie infekcji

Jak wspomniano wcześniej, nie rekomenduje się rutynowych badań w celu wykrycia infekcji w przebiegu pokrzywki przewlekłej, chociaż wiele badań potwierdza jeszcze nie do końca jasny związek zakażeń z wysiewami i nasileniem zmian [163].

1.6. Leczenie pokrzywek

Postępowanie w pokrzywce obejmuje: eliminację lub unikanie czynnika sprawczego, farmakologiczne leczenie objawowe, zmniejszające uwalnianie mediatorów z mastocytów i/lub ograniczenie ich działania na narządy docelowe, indukowanie tolerancji [43, 163].

1.6.1. Eliminacja/unikanie czynnika sprawczego

Warunkiem koniecznym, jednak nie zawsze łatwym do spełnienia jest dokładne sprecyzowanie przyczyny pokrzywki. Jeśli eliminacja czynnika sprawczego wywoła remisję, należy wykonać próbę prowokacyjną, gdyż jedynie nawrót objawów po prowokacji dowodzi związku czynnika z objawami. W innym przypadku można podejrzewać remisję spontaniczną. Należy zatem:

- eliminować leki (nie tylko wywołują, ale też zaostrzają przebieg choroby),
- eliminować/unikać bodźców fizykalnych,
- eliminować infekcje i procesy zapalne,
- ograniczać funkcjonalne autoprzeciwciała (redukcja stężenia autoprzeciwciał za pomocą plazmaferezy u niektórych pacjentów wykazała przejściowe korzyści),
- stosować dietę (eliminacja alergenów typu I powoduje wycofanie się symptomów pokrzywki w ciągu 24 – 48 h, a pseudoalergenów – dopiero po ok. 3 tygodniach) [163].

1.6.2. Indukowanie tolerancji

Może przynieść korzyści tylko w niektórych odmianach pokrzywki: z zimna, cholinergiczej czy słonecznej. Ekspozycja na bodziec powinna odbywać się codziennie, co nie zawsze jest do zaakceptowania przez chorych [163].

1.6.3. Leczenie farmakologiczne

Jego zadaniem jest ograniczenie wpływu mediatorów uwalnianych z komórek tucznych na narządy docelowe i redukcja objawów. Komórki tuczne tryptazo- i chymazododatnie licznie występują w skórze właściwej ($1500 - 12000/1 \text{ mm}^3$), a grupują się głównie wokół naczyń, nerwów oraz przydatków skóry. Histamina oddziałuje na receptory H1 zlokalizowane na komórkach śródbłonna oraz zakończeniach nerwów czuciowych, co wywołuje typowe objawy – bąble oraz rumień i świąd. W terapii farmakologicznej stosuje się przede wszystkim leki przeciwhistaminowe, które blokują receptor H1. Są one odwrotnymi agonistami tego receptora z powinowactwem do jego stanu nieaktywnego. Jednocześnie stabilizują ten nieaktywny stan i przesuwają równowagę liczebności w jego kierunku [40, 72, 163].

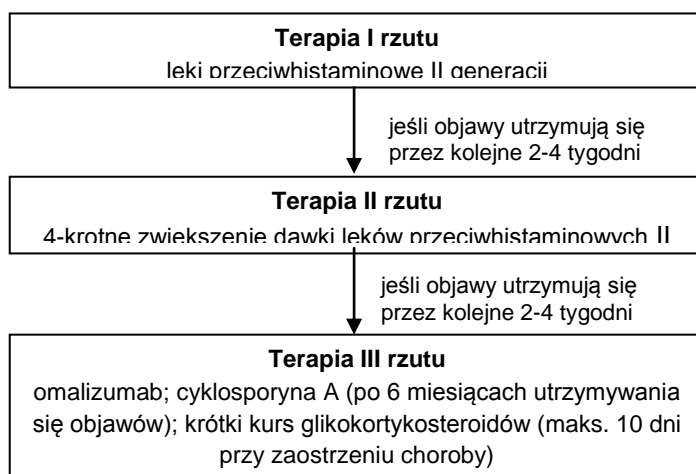
Nie zawsze jednak w patomechanizmie pokrzywki bierze udział wyłącznie histamina, ale także inne mediatory. Wówczas należy poszukiwać skuteczniejszych niż leki przeciwhistaminowe rozwiązań terapeutycznych [77, 163].

1.6.3.1. Leki przeciwhistaminowe I generacji

Zgodnie z wytycznymi GA²LEN oraz WHO zdecydowanie odradza się stosowanie tej generacji leków w terapii pokrzywki i innych chorób alergicznych. Ze względu na swój długotrwały (12 h) wpływ na OUN, charakteryzują się one bowiem działaniem antycholinergicznym i sedacyjnym. Skracają fazę REM snu, zaburzają zdolności poznawcze, sensoryczno-motoryczne i uczenia się oraz wchodzą w interakcję z alkoholem i innymi lekami działającymi na OUN. Ponadto posiadają zdolność przenikania bariery krew-mózg oraz łączenia się z receptorami H1 w OUN i zaburzania neurotransmisji. Powszechną jednak praktyką jest włączanie hydroksyzyny wieczorem w celu redukcji świądu oraz ułatwienia zasypiania, co w badaniach wykazało gorszy efekt terapeutyczny od monoterapii środkami przeciwhistaminowymi II generacji [72, 75, 128, 163].

1.6.3.2. Leki przeciwhistaminowe II generacji

II generacja leków przeciwhistaminowych pozbawiona jest większości efektów ubocznych wywoływanych starszą generacją, a w szczególności nie działa antycholinergicznie i sedacyjnie. Niektóre z tych leków (astemizol i terfenadyna), które wywierały działanie kardi toksyczne zostały wycofane i nie zaleca się ich stosowania. Współcześnie na liście leków przeciwhistaminowych II generacji znajdują się: cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna, akrywastyna, bilastyna, desloratadyna (aktywny metabolit loratadyny), ebastyna, epinastyna, lewocetyryzyna (aktywny enancjomer cetyryzyny), mekwytazyna, mizolastyna, olopatadyna i rupatadyna. Tylko działanie zaznaczonych wyżej sześciu leków przebadano szczegółowo w pokrzywce. Obecnie zaleca się, by leki te były lekami pierwszego rzutu w terapii pokrzywki, a ponadto, w przypadku braku reakcji na podstawową dawkę leczniczą, zaleca się zwiększenie jej do czterokrotnie większej, jako terapię II rzutu. Schemat leczenia pokrzywki przedstawia Rycina 3. [1, 35, 58, 72, 88, 133, 149, 162, 163].



Ryc. 3. Schemat leczenia pokrzywki [13, 162].

1.6.3.3. Inne możliwości terapeutyczne

U chorych nieodpowiadających na leczenie przeciwhistaminowe wykazano potwierdzoną badaniami skuteczność innych środków, a wśród nich: omalizumabu, cyklosporyny A, leków antyleukotrienowych, glikokortykosteroidów (GKS), ale także dapsonu, sulfasalazyny, metotreksatu, interferonu, plazmaferezy, fototerapii, immunoglobulin dożylnych (IVIg) oraz antagonistów TNF- α [163].

Omalizumab, czyli humanizowane monoklonalne przeciwciało IgE okazało się bardzo skutecznym rozwiązaniem zarówno w pokrzywce przewlekłej spontanicznej, jak i cholinergicznej, z zimna, słonecznej, ciepłej, dermografizmie i opóźnionej z ucisku. Jego skuteczność zawiera się w dawce 150 – 300 mg na miesiąc. Zalecenia w kwestii jego stosowania zostały zawarte w wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO [62, 97, 163].

Cyklosporyna A wpływa na uwalnianie mediatorów z komórek tucznych, ale także hamuje uwalnianie histaminy przez bazofile. Nie rekomenduje się jej stosowania w standardowej terapii ze względu na działanie niepożądane, a jedynie u chorych w ciężkim stanie klinicznym opornych na leczenie dużymi dawkami leków przeciwhistaminowych. Uważa się, że inny lek immunomodulujący – metotreksat – jest również bezpieczny i skuteczny w terapii pokrzywki [106, 123, 163].

W przypadku leków antyleukotrienowych, najlepsze wyniki uzyskano w badaniach nad montelukastem i obecnie tylko on, jako jedyny z tej grupy leków znalazł się w wytycznych [25, 163].

Ze względu na rozwój objawów ubocznych, długoterminowe ogólne stosowanie glikokortykosteroidów nie jest wskazane, a jedynie krótki kurs jako terapia III rzutu w przypadku zaostrzeń choroby. Stosowane dawki to 20 – 50 mg/dobę [106, 163].

Dane dotyczące stosowania dapsonu, sulfasalazyny, interferonu czy plazmaferezy są zbyt ograniczone, by jednoznacznie móc potwierdzić ich korzystne działanie w terapii pokrzywki [163].

Leki będące antagonistami czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) okazały się skuteczne w pokrzywce opóźnionej z ucisku, terapia z zastosowaniem dożylnych preparatów immunoglobuliny (IVIg – intravenous immunoglobulin) w pokrzywce przewlekłej spontanicznej, a fototerapia (UVA, PUVA, UVB przez 1 – 3 miesięcy), redukująca ilość komórek tucznych w skórze, w pokrzywce przewlekłej spontanicznej i dermografizmie [163].

Wcześniej stosowane leki, jak kwas traneksamowy, kromoglikan sodowy, nifedypina, kolchicina i indometacyna powinny zostać całkowicie wyłączone ze schematu leczenia

pokrzywki. Jednakże niektóre badania wskazują na skuteczność kwasu traneksamowego u pacjentów z podwyższonym stężeniem D-dimerów [163].

Pojawiają się również doniesienia o skuteczności stosowania krwi autologicznej w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej [156].

1.7. Ocena jakości życia w pokrzywce przewlekłej

Platon określił „jakość” w ujęciu filozoficznym jako stopień doskonałości, a samo pojęcie jakości życia (QoL – Quality of life) pojawiło się w zachodniej Europie w połowie XIX w. i pierwotnie odnosiło się do poziomu życia materialnego. Obecnie badania nad jakością życia pojawiły się w wielu dziedzinach nauki, a termin ten, jako subiektywny i trudny w ocenie, obejmuje wiele płaszczyzn. Nie tylko związanych ze stanem zdrowia, ale także z elementami pozamedycznymi, do których możemy zaliczyć rodzinę, przyjaciół czy pracę. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jakość życia to: *„indywidualne postrzeganie ich pozycji życia w kontekście kultury i systemu wartości, w którym żyją i w odniesieniu do ich celów, oczekiwań i standardów”*. Do tej definicji zalicza się także stan fizyczny i psychiczny, relacje społeczne oraz ze środowiskiem, stopień niezależności, poglądy, wierzenia, religię i przekonania. Levine natomiast głosił, że *„jakość życia to ten obszar życia ludzkiego, który danego człowieka bezpośrednio dotyczy i który jest dla niego ważny”* [12, 23, 66, 150].

Poza pojęciem QoL, funkcjonuje również HRQoL (Health Related Quality of Life), czyli jakość życia zależna od zdrowia. W 1990 r. Shipper określił ją jako wpływ choroby oraz jej leczenia na jakość życia jednostki i jej funkcjonowanie z pominięciem aspektów pozamedycznych. Ocena HRQoL jest o tyle trudna, gdyż subiektywna. Głównym elementem kształtującym HRQoL jest zdrowie, a podłoże oceny stanowią: sytuacja społeczna, stan psychiczny, fizyczny oraz doznania somatyczne. Ocena jakości życia chorego jest wyrazem holistycznego podejścia do niego oraz stanowi istotny element prowadzonego leczenia, zwłaszcza jeśli mamy do czynienia z przewlekłą chorobą skórą. [93, 106, 124, 150, 166].

1.7.1. Jakość życia w chorobach skóry

Choroby skóry determinują emocjonalne oraz psychologiczne aspekty życia chorych, ale też upośledzają jego funkcjonowanie w społeczeństwie, kontakty towarzyskie, pracę zawodową, czy też aktywność seksualną [12, 106, 166].

Możemy wyróżnić dwa kryteria podziału metod oceny jakości życia:

1. administrowanie (forma stosowania):
 - pacjent dokonuje samooceny,

- ankieter ocenia prowadząc wywiad;
2. zawartość (skala oceny):
- ocena ogólna,
 - ocena szczegółowa [93, 140].

Najczęstszymi narzędziami stosowanymi do pomiaru jakości życia są kwestionariusze. Możemy wyróżnić kwestionariusze generyczne (ogólne), które umożliwiają ocenę jakości życia jednostek bez względu na występującą chorobę oraz kwestionariusze swoiste (specyficzne), które odnoszą się do konkretnej jednostki chorobowej. Skale ogólne pozwalają wskazać zależność między stanem zdrowia a innymi czynnikami, np. emocjami czy stosunkami rodzinnymi. Nie są one natomiast bardzo czułe. W przypadku skal specyficznych, możemy wyszczególnić ich dwa rodzaje: domain-specific, który zajmuje się określoną sferą funkcjonowania oraz disease-specific, określający uwarunkowania, które wynikają z choroby. Szczegółowość narzędzi badawczych wpływa znacząco na dokładną analizę zmiany jakości życia wywołaną konkretną jednostką chorobową [66, 93, 150].

1.7.2. Kwestionariusze w ocenie jakości życia chorych na pokrzywkę przewlekłą

W przypadku pokrzywki przewlekłej z ogólnych narzędzi diagnostycznych możemy wykorzystać: Short Form Health Survey (SF-36), Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP). Można też skorzystać z kwestionariuszy dermatologicznych: Skindex, The Dermatology Specific Quality of Life (DSQL), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Dermatology Quality of Life Scale (DQLS). Jeśli natomiast chodzi o narzędzia specyficzne, to do tej pory utworzono wyłącznie jeden kwestionariusz – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) [20, 150, 158].

Dermatology Life Quality Index (DLQI) składa się z 10 pytań pogrupowanych w 6 domen (objawy i odczucia związane z chorobą, aktywność w ciągu dnia, czas wolny, praca i szkoła, relacje z innymi osobami, leczenie). Został opracowany przez Finleya i Khana, a jego celem jest prostota, a także rutynowe i szybkie użycie. Ocenia on stan chorego z ostatniego tygodnia. Bada zaburzenia funkcjonowania, które zostały spowodowane dermatozą, natomiast nie skupia się na wywoływanych chorobą emocjach [135, 166].

Narzędziem specyficznym umożliwiającym badanie jakości życia chorych z pokrzywką przewlekłą jest Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL), który składa się z 23 pytań pogrupowanych w 6 domen (świad, obrzęki/stan psychiczny, funkcjonowanie, sen, jedzenie/ograniczenia, zażenowanie). Odpowiedzi stopniowane są wg 5-stopniowej skali Likerta. Kwestionariusz ten został opracowany w 2005 r. przez Baiardiniego i wsp. Narzędzie

to zostało zwalidowane na język polski, a pytania są zrozumiałe i proste. Jest rzetelny, trafny oraz czuły i charakteryzuje się krótkim czasem wypełnienia [9, 17, 93, 106].

1.7.3. Jakość życia u chorych z pokrzywką

Pokrzywka przewlekła jest chorobą, która w sposób szczególny wpływa na obniżenie jakości życia. Zjawisko to możemy porównywać ze spadkiem jakości życia pacjentów z ciężkimi ogólnoustrojowymi chorobami. Na przebieg oraz zaostrzenia tej choroby bardzo duży wpływ mają czynniki emocjonalne, wynikające z wpływu jednostki chorobowej na wygląd zewnętrzny, jak również z nieprzewidywalności występowania objawów. Dodatkowo uciążliwe stają się świąd, zmęczenie, zakłócenia snu i stres, które bardzo często prowadzą do frustracji, czy też reakcji depresyjnych. W konsekwencji wpływa to na obniżenie efektywności w pracy czy nauce. Świąd nasila się znacznie wieczorem i nocą, co wywołuje zmęczenie oraz zakłóca odpoczynek. Może także być przyczyną wystąpienia chorób psychicznych (zaburzenia lękowe czy depresyjne). Pokrzywka przewlekła wpływa również na czynności życia codziennego, takie jak pielęgnacja, prace domowe, kontakty społeczne czy wypoczynek. Stres, zmęczenie, rozdrażnienie udzielają się także domownikom. Zdarza się, że w przypadku obniżenia funkcjonowania fizycznego, muszą oni przejąć niektóre z obowiązków chorego. Obniża się zatem także jakość życia domowników [16, 93, 104, 146, 166].

O'Donnel i wsp. [96] wykazali, iż spadek HRQoL jest podobny w grupie chorych z chorobą niedokrwienną serca i w grupie cierpiących na pokrzywkę przewlekłą. Z badań Poona i wsp. [107] wynika natomiast, iż najbardziej ograniczającą odmianą pokrzywki jest pokrzywka z ucisku oraz pokrzywka cholinergiczna, a ograniczenie to można porównać do tych wywołanych przez ciężkie atopowe zapalenie skóry (AZS), a także łuszczycę i trądzik. W innym badaniu Grob i wsp. [45, 46] porównywali przeciętną HRQoL u chorych z pokrzywką przewlekłą, łuszczycą oraz AZS. Okazało się, że osoby z pokrzywką przewlekłą wykazują znacznie niższą punktację niż ci z łuszczycą i AZS w dziedzinach takich, jak: postrzeganie siebie, funkcjonowanie w społeczeństwie oraz ograniczenia wynikające z leczenia.

W 2011 r. Yun i wsp. [157] wykazali znaczny wpływ pokrzywki na sen, poziom energii i nastrój. Podobne badanie przedstawił Kang i wsp. [59] Wykazano w nim, iż długoterminowa terapia wywołuje u chorych wysoki poziom frustracji, a sama choroba znacznie wpływa na życie towarzyskie oraz sprawność fizyczną. Pokrzywka przewlekła, podobnie jak inne dermatozy, determinuje psychologiczne i emocjonalne aspekty życia, co stanowi istotny element w ocenie QoL. Staubach i wsp. [131] w swojej analizie dowiedli, iż pokrzywka

przewlekła nie tylko znacznie obniża jakość życia, co nie jest zależne od wieku, płci czy długości trwania, ale także może być związana z występowaniem różnego rodzaju zaburzeń psychicznych, które również znacząco przyczyniają się do spadku QoL. Podobne wyniki otrzymali Engin i wsp. [30], którzy wykazali, że zdrowie psychiczne i fizyczne u osób z idiopatyczną pokrzywką przewlekłą jest zdecydowanie gorsze niż w grupie kontrolnej. Wskazali również, że częstymi chorobami współwystępującymi okazują się zaburzenia depresyjne oraz lęki [93].

2. Założenia i cel pracy

Dane epidemiologiczne dotyczące pokrzywek są skąpe i bazują przede wszystkim na wyliczeniach szacunkowych opartych na źródłach zagranicznych. Dostępne są publikacje, w których podstawą oceny epidemiologicznej były badania kwestionariuszowe. Jedyną dotąd wielośrodkową, ogólnopolską analizą określającą częstość występowania pokrzywki to Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP).

W niniejszej pracy podjęto się realizacji następujących celów:

1. Analiza demograficznych aspektów grupy chorych na pokrzywkę przewlekłą;
2. Ocena częstości występowania poszczególnych odmian pokrzywki oraz ich współwystępowanie u jednego chorego;
3. Analiza chorób współistniejących u chorych na pokrzywkę przewlekłą;
4. Ocena częstości współwystępowania obrzęku naczynioruchowego u osób z wysiewami bąbli pokrzywkowych;
5. Analiza trendów w diagnostyce i leczeniu pokrzywki przewlekłej;
6. Ocena przebiegu choroby w okresie od 2 do 10 lat według obserwacji chorego;
7. Ocena jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą.

3. Pacjenci i metody

3.1. Schemat badania

Projekt badania	
Analiza retrospektywna	Prospektywna analiza wybranej grupy 78 chorych
<ul style="list-style-type: none">ocena demograficzna i patogenetyczna	<ul style="list-style-type: none">ocena naturalnego przebiegu choroby i jakości życia chorych z pokrzywką przewlekłą

3.2. Analiza retrospektywna

3.2.1. Pacjenci

Do analizy zakwalifikowano 441 chorych z Katedry i Kliniki Dermatologii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w wieku powyżej 15 lat oraz hospitalizowanych z powodu pokrzywki przewlekłej w latach 2004 – 2014. Grupa badana składała się z 334 (75,7%) kobiet oraz 107 (24,3%) mężczyzn. Najliczniejszą grupę stanowili chorzy w przedziale wiekowym 15 – 34 lata (44,7%).

3.2.2. Metody

W badaniu przeanalizowano historie choroby wszystkich zakwalifikowanych chorych, a następnie zebrane zanonimizowane informacje z kart zostały umieszczone w specjalnie w tym celu zaprojektowanym formularzu (Załącznik nr 2). Wybór materiału do analizy oraz gromadzenie danych przeprowadzono w okresie od sierpnia do grudnia 2014 r.

3.2.3. Metody statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie IBM SPSS (ver. 23). Baza danych opracowana na potrzeby badania złożona była ze 138 zmiennych opisujących 441 obserwacji spełniających kryterium wieku oraz obecności pokrzywki przewlekłej. Zmienne w bazie danych były to zmienne jakościowe mierzone na poziomie nominalnym lub porządkowym. Wyjątkiem był wiek hospitalizowanej osoby oraz wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy. Obie zmienne mierzone były na poziomie ilorazowym. Zmienna wiek została przekodowana na kategorie na potrzeby dalszych analiz. Podstawową metodą analizy danych były tabele krzyżowe, co wynika z charakteru dostępnych danych. Tabele posiadały

strukturę rxc (z dwoma zmiennymi) lub rxcxl (z trzema zmiennymi). W części przypadków dla tabel 2x2 został określony iloraz szans wraz z przedziałami ufności (przy założonym 95% poziomie ufności). Do testowania hipotezy o niezależności wykorzystano test chi kwadrat. Jako wartość graniczną przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. W przypadku zmiennych porządkowych wykorzystano również test U Manna-Whitneya.

3.3. Prospektywna analiza grupy 78 chorych na pokrzywkę przewlekłą

3.3.1. Pacjenci

Do analizy wybrano 78 spośród 441 chorych zakwalifikowanych wcześniej do analizy retrospektywnej, chorych na pokrzywkę przewlekłą spontaniczną, autoimmunologiczną, aspirynową oraz wywołaną. Grupę tę tworzyły 62 (79,5%) kobiety oraz 16 (20,5%) mężczyźni. Większość stanowili chorzy w przedziale wiekowym 34 – 54 lata (35,9% – 28 osób). Analiza chorych odbyła się w okresie 2 – 10 lat od ostatniej hospitalizacji.

3.3.2. Metody

Na potrzeby części prospektywnej badania opracowano oraz wybrano określone kwestionariusze:

- zmodyfikowany formularz wykorzystany w badaniu retrospektywnym (Załącznik nr 3),
- Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) – zwalidowany na język polski (Załącznik nr 4),
- Dermatology Life Quality Index – DLQI (Załącznik nr 5),
- Urticaria Activity Score (UAS7) – siedmiodniowa ocena aktywności objawów pokrzywki (świąd, bąble), wspomagająca ocenę częstotliwości występowania zmian oraz intensywności objawów (Załącznik nr 6).

Rekrutacja chorych odbyła się w lipcu oraz sierpniu 2015 r. Wszystkim chorym zostały zaprezentowane powyższe kwestionariusze, które zostały uzupełnione w obecności lub po konsultacji z prowadzącym badanie. Gromadzenie oraz przetworzenie danych trwało od września 2015 r. do stycznia 2016 r.

3.3.3. Metody statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie IBM SPSS (ver. 23). Wykorzystano zbiór danych złożonych ze 145 zmiennych opisujących 78 przypadków. Zmienne w bazie danych były to zmienne jakościowe mierzone na poziomie nominalnym lub porządkowym zapisane w formie serii zmiennych zerojedynkowych. Ponadto część

wyników zapisano jako zmienne ilościowe mierzone na skali ilorazowej. W przypadku zmiennych ilościowych ich rozkład porównywany był z rozkładem normalnym. Wykorzystano do tego celu test Kołmogorowa - Smirnowa z poprawką Lilleforsa (obliczaną, gdy nie jest znana średnia lub odchylenia standardowe całej populacji) oraz test Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych jakościowych (mierzonych na skali nominalnej lub porządkowej) analizy oparto o tabele krzyżowe. W celu zbadania związku między zmiennymi wykorzystano test niezależności chi kwadrat. W przypadku tabel 2x2 test był wykonywany z poprawką na ciągłość Yatesa (gdy którakolwiek z wartości oczekiwanych jest mniejsza niż 5). W przypadku zmiennych ilościowych, które nie miały rozkładu normalnego, do porównania między dwoma niezależnymi grupami wykorzystano test nieparametryczny U Manna-Whitneya. Związek między intensywnością objawów pokrzywki a poziomem jakości życia mierzony był za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Dla wszystkich testów przyjęto próg istotności statystycznej wynoszący 0,05.

4. Wyniki

4.1. Analiza retrospektywna

4.1.1. Dane społeczno-demograficzne

W badanej grupie wśród 441 chorych z pokrzywką przewlekłą 75,7% było płci żeńskiej (334 osoby), a 24,3% – płci męskiej (107 osób). Najlicniejszą grupę stanowili chorzy w wieku 15 – 34 lata (44,7% – 197 osób), następnie 35 – 54 lata (31,7% – 140 osób), a najmniej liczni okazali się chorzy w wieku 55 lat i więcej (23,6% – 104 osoby). Większość badanych zamieszkiwała miasta (75,7% – 334 osoby), a najwięcej wśród wszystkich chorych było osób pracujących (50,1% – 221 osób). Zaledwie 33 osoby były niepracujące (7,5%), z czego 21 osób było w przedziale wiekowym 15 – 34 lata. Uczniowie lub studenci to 64 osoby (14,5%) i ponad ¼ to emeryci lub renciści (25,6% – 113 osób). Dane społeczno – demograficzne prezentuje Tabela 5., a status zawodowy w poszczególnych grupach wieku Tabela 6.

Tab. 5. Dane społeczno - demograficzne badanej grupy (N=441)

	N	[%]
PŁEĆ		
kobieta	334	75,7%
mężczyzna	107	24,3%
WIEK		
15-34 lata	197	44,7%
35-54 lata	140	31,7%
55 lat i więcej	104	23,6%
MIEJSCE ZAMIESZKANIA		
miasto	334	75,7%
wieś	107	24,3%
STATUS ZAWODOWY		
uczeń/student	64	14,5%
niepracujący	33	7,5%
pracujący	221	50,1%
emeryt/rencista	113	25,6%
brak odpowiedzi	10	2,3%

Tab. 6. Status zawodowy w grupach wieku.

Status zawodowy		Grupy wieku			Ogółem
		15-34 lata	35-54 lata	55 lat i więcej	
uczeń/student	N	64	0	0	64
	[%]	33,3%	0,0%	0,0%	14,8%
niepracujący	N	21	12	0	33
	[%]	10,9%	8,6%	0,0%	7,7%
pracujący	N	101	105	15	221
	[%]	52,6%	75,5%	15,0%	51,3%
emeryt/rencista	N	6	22	85	113
	[%]	3,1%	15,8%	85,0%	26,2%
Ogółem	N	192	139	100	431
	[%]	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

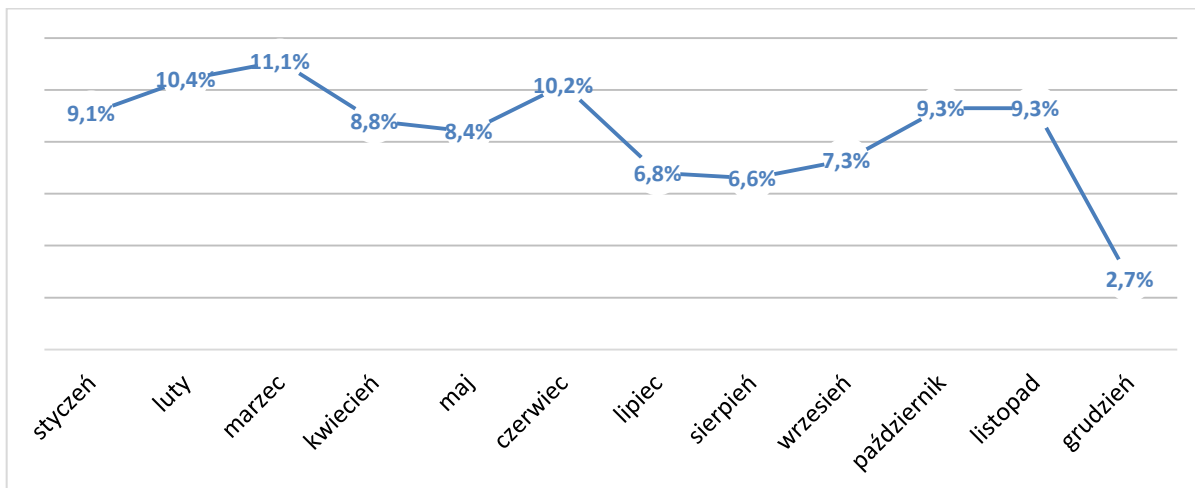
Średni wiek wszystkich badanych, w którym wystąpił pierwszy epizod to 36,3 lat \pm 16,5 lat, mediana 33 lata, wartość minimalna 1 rok, natomiast wartość maksymalna 82 lata. Średnio w grupie kobiet pierwszy epizod wystąpił w wieku 37,1 lat \pm 16,6 lat mediana 34 lata, wartość minimalna 1 rok, a maksymalna 82 lata. Wśród mężczyzn średnia wieku wystąpienia pierwszego epizodu to 33,9 lat \pm 15,7 lat, mediana 31 lat, wartość minimalna 7 lat, a maksymalna 73 lata (Tabela 7.).

Tab. 7. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywki przewlekłej.

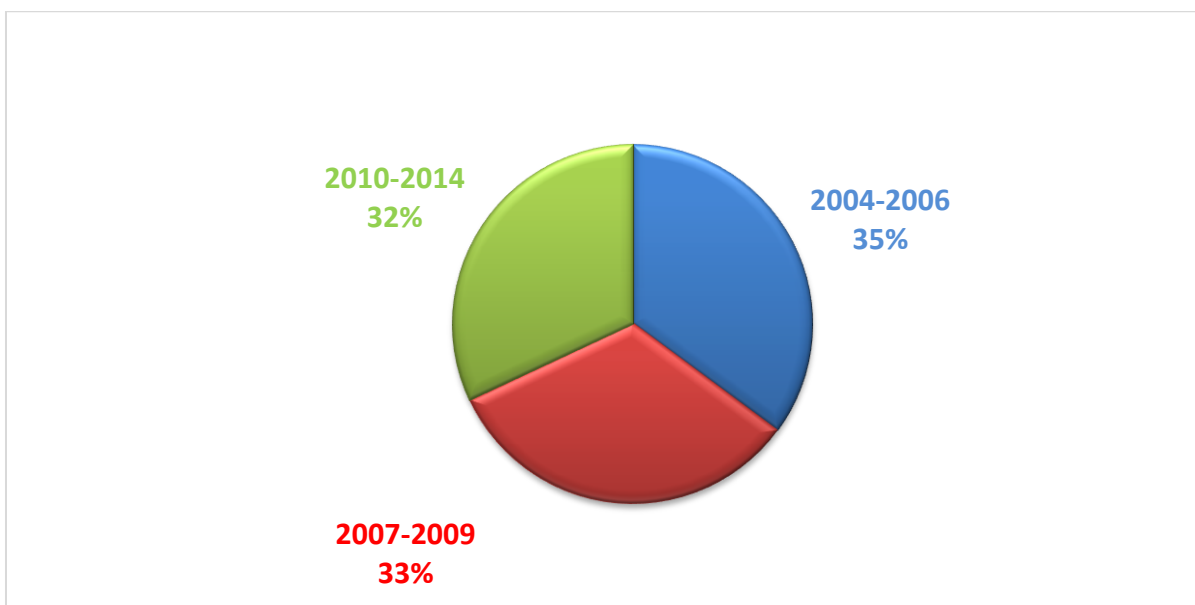
Grupa pacjentów	Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu [lata] $x \pm SD$	Mediana [lata]	Minimum [lata]	Maksimum [lata]
Ogółem	36,3 \pm 16,5	33	1	82
Kobiety	37,1 \pm 16,6	34	1	82
Mężczyźni	33,9 \pm 15,7	31	7	73

4.1.2. Struktura hospitalizacji

Chorzy byli najczęściej przyjmowani do Kliniki Dermatologii w miesiącu marcu (11,1%), następnie w lutym (10,4%), czerwcu (10,2%) oraz październiku i listopadzie (9,3%) (Rycina 4.). Natomiast przyjęcia do Kliniki w latach 2004 – 2006, 2007 – 2009 i 2010 – 2014 prezentowały podobne, lecz malejące częstości – kolejno 35%, 33%, 32%. (Rycina 5.). Zdecydowana większość chorych na pokrzywkę przewlekłą była przyjmowana do Kliniki w trybie planowym (97,7% – 431 osób) (Tabela 8.). Natomiast wśród specjalistów kierujących chorych do Kliniki zdecydowaną większość stanowili lekarze dermatolodzy (95%). Alergolodzy to 3%, a lekarze rodzinni – 2% (Rycina 6.).



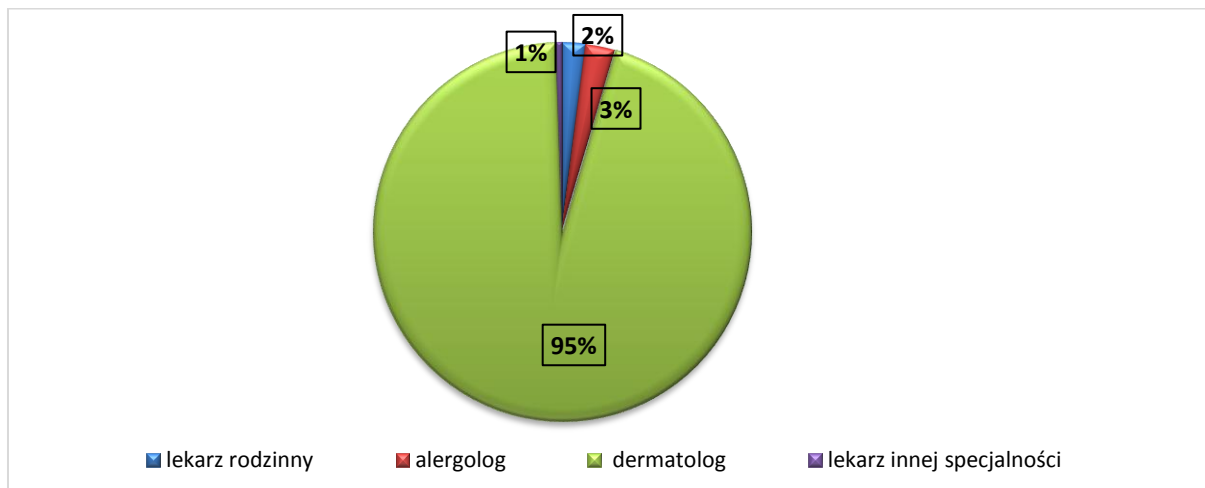
Ryc. 4. Miesiąc przyjęcia na oddział.



Ryc. 5. Rok przyjęcia na oddział.

Tab. 8. Tryb przyjęcia na oddział.

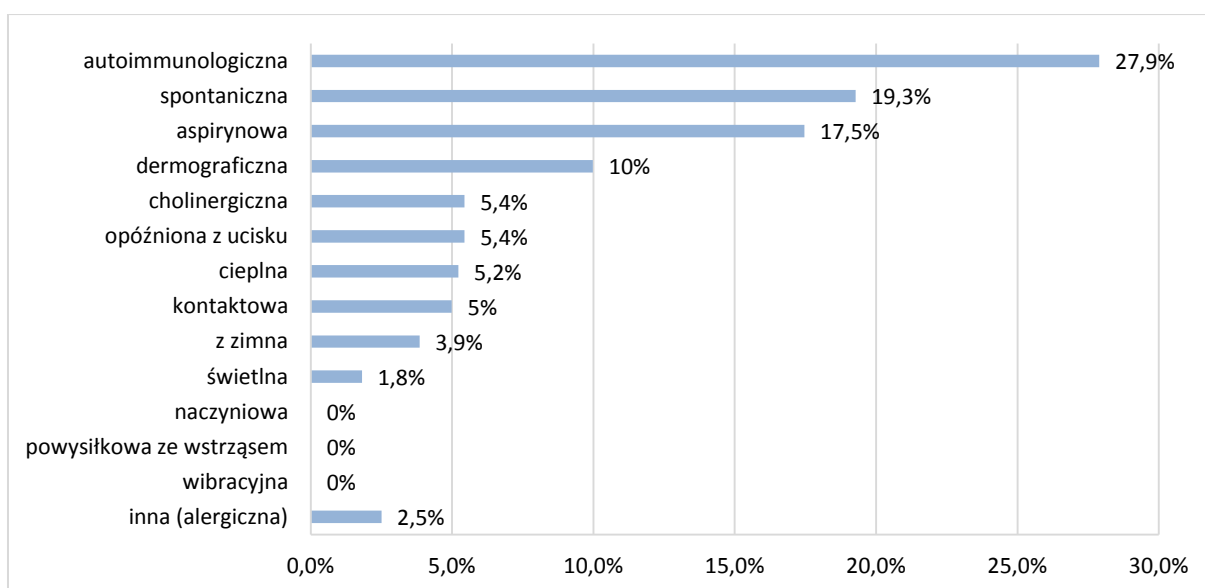
Tryb przyjęcia	N	%
tryb planowy	431	97,7%
tryb pilny	10	2,3%



Ryc. 6. Specjalista kierujący do kliniki.

4.1.3. Odmiany pokrzywki, potencjalne przyczyny oraz częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych

Najczęściej występującą odmianą pokrzywki była pokrzywka autoimmunologiczna (27,9%), a dalej spontaniczna (19,3%), aspirynowa (17,5%) oraz dermograficzna (10,0%). Pozostałe odmiany (cholinergiczna, opóźniona z ucisku, ciepła, kontaktowa, z zimna, świetlna, naczyniowa, powysiłkowa ze wstrząsem, wibracyjna) występowały z częstością poniżej 6%. Spośród wszystkich badanych, tylko 11 osób (2,5%) chorowało na pokrzywkę przewlekłą alergiczną (Rycina 7.). Wśród współwystępujących ze sobą odmian pokrzywek najczęściej pojawiały się pokrzywka autoimmunologiczna z aspirynową (7,5%), autoimmunologiczna z dermograficzną (3,2%), autoimmunologiczna z opóźnioną z ucisku, aspirynowa z dermograficzną (2,7%) oraz aspirynowa z cholinergiczną (2,0%) (Tabela 9.).

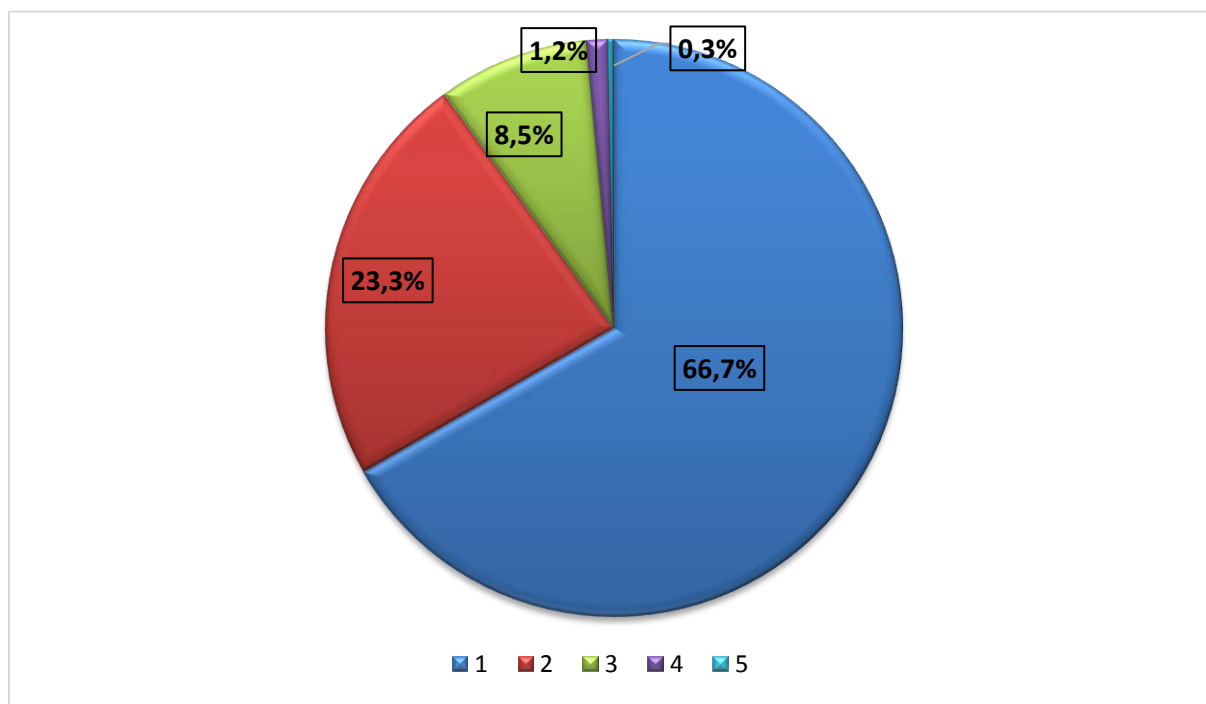


Ryc. 7. Występowanie odmian pokrzywki przewlekłej.

Tab. 9. Współwystępowanie różnych odmian pokrzywki przewlekłej.

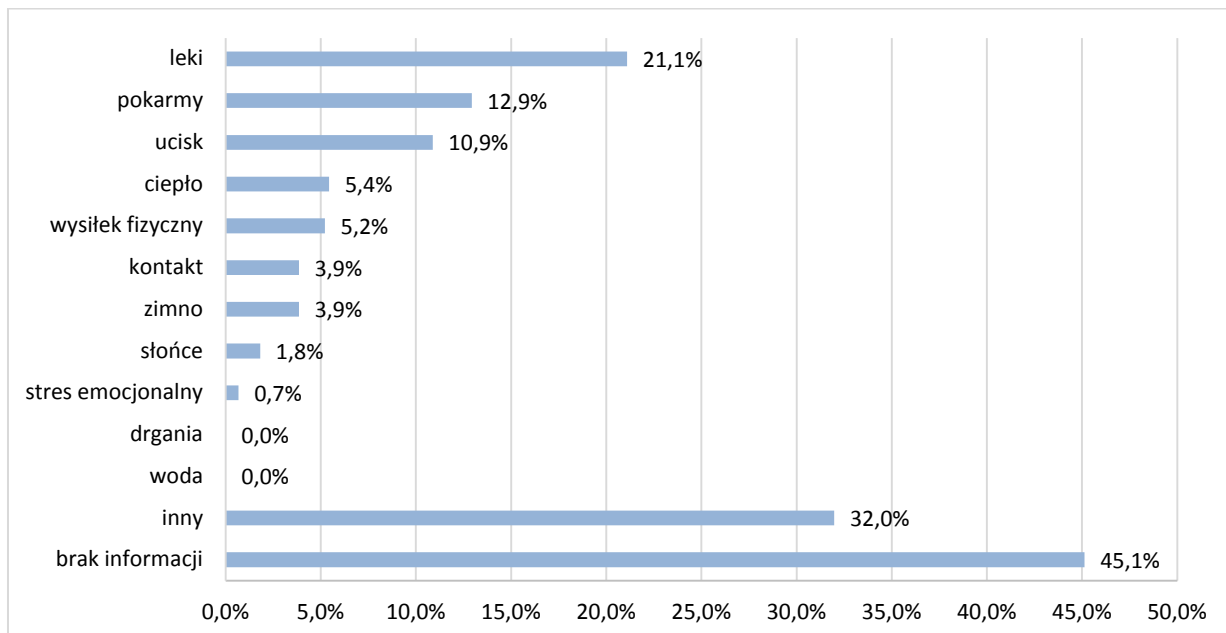
	spontaniczna	autoimmunol.	aspirynowa	z zimna	z ucisku	cieplna	światlna	dermograf.	cholinerg.	kontaktowa
spontaniczna		0,0%	0,0%	0,2%	0,2%	0,0%	0,2%	1,1%	0,0%	0,0%
autoimmunol.	0,0%		7,5%	1,8%	2,7%	1,8%	0,7%	3,2%	1,4%	1,6%
aspirynowa	0,0%	7,5%		0,2%	0,2%	0,5%	0,5%	2,7%	2,0%	1,1%
z zimna	0,2%	1,8%	0,2%		0,7%	0,7%	0,0%	0,9%	0,5%	0,5%
z ucisku	0,2%	2,7%	0,2%	0,7%		0,9%	0,0%	0,7%	0,2%	0,5%
cieplna	0,0%	1,8%	0,5%	0,7%	0,9%		0,2%	0,9%	1,8%	0,2%
światlna	0,2%	0,7%	0,5%	0,0%	0,0%	0,2%		0,2%	0,0%	0,2%
dermograf.	1,1%	3,2%	2,7%	0,9%	0,7%	0,9%	0,2%		0,9%	0,9%
cholinerg.	0,0%	1,4%	2,0%	0,5%	0,2%	1,8%	0,0%	0,9%		0,0%
kontaktowa	0,0%	1,6%	1,1%	0,5%	0,5%	0,2%	0,2%	0,9%	0,0%	

Dokonano również analizy ilości odmian pokrzywki występujących u jednego chorego (N=318 – chorzy o określonej odmianie), z której wynika, iż u ponad połowy chorych (66,7% – 212 osób) występuje tylko 1 odmiana, u 23,3% (74 osoby) – 2, u 8,5% (27 osób) – 3, u 1,2% (4 osoby) – 4, a zaledwie u jednej osoby (0,3%) aż 5 odmian (Rycina 8.).

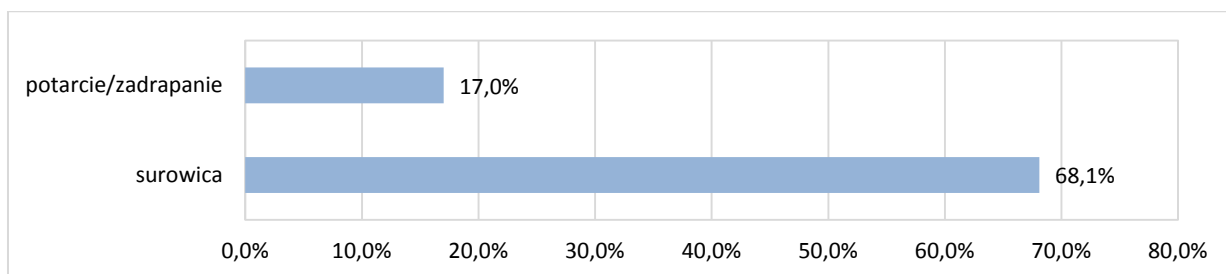


Ryc. 8. Ilość odmian pokrzywki współwystępujących u jednego pacjenta [N=318].

U ponad 45% chorych nie udało się ustalić potencjalnej przyczyny występowania objawów. Natomiast u 21,1% były to leki (kwas acetylosalicylowy), u 12,9% – pokarmy, a u 10,9% – ucisk. Pozostałe czynniki wywołujące (ciepło, wysiłek fizyczny, kontakt, zimno, słońce, stres emocjonalny, drgania, woda) występowały z częstotliwością poniżej 6% (Rycina 9.). Spośród 32% chorych (141 osób), u których był to czynnik wywołujący „inny” 68,1% reagowało na surowicę, a 17% na potarcie lub zadrapanie (Rycina 10.).



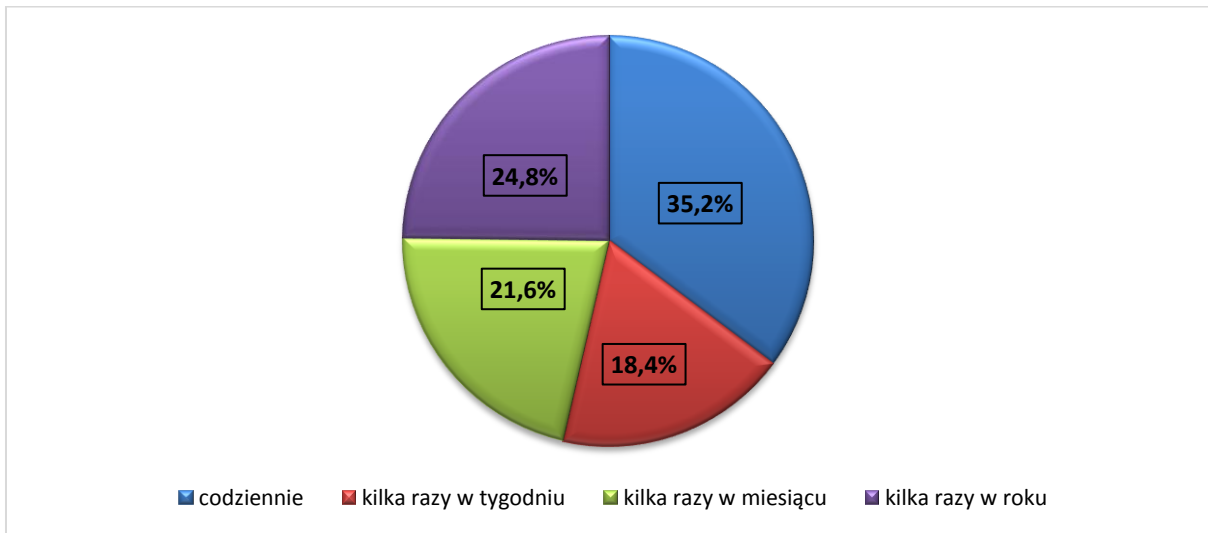
Ryc. 9. Potencjalne czynniki wywołujące pokrzywkę.



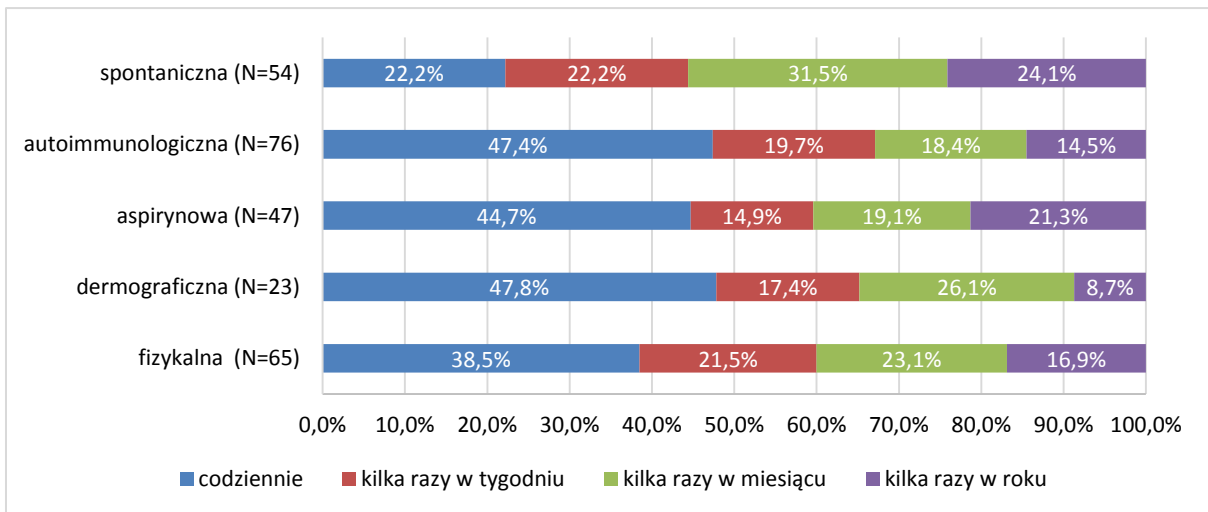
Ryc. 10. Inne potencjalne czynniki wywołujące pokrzywkę.

Spośród wszystkich 441 chorych, u 250 określono częstość występowania zmian. W większości tych przypadków objawy pokrzywki występowały codziennie (35,2% – 88 osób). U 24,8% chorych (62 osoby) zmiany pojawiały się kilka razy w roku, u 21,6% (54 osoby) – kilka razy w miesiącu i u 18,4% (46 osób) – kilka razy w tygodniu. Dane prezentuje Rycina 11. Z największą częstością (codziennie) objawy pokrzywki pojawiały się u chorych na pokrzywkę dermatograficzną (47,8%) autoimmunologiczną (47,4%) oraz aspirynową (44,7%). Najrzadziej natomiast (kilka razy w miesiącu i roku) wykwitów doświadczyli chorzy z pokrzywką spontaniczną (31,5% i 24,1%) (Rycina 12.).

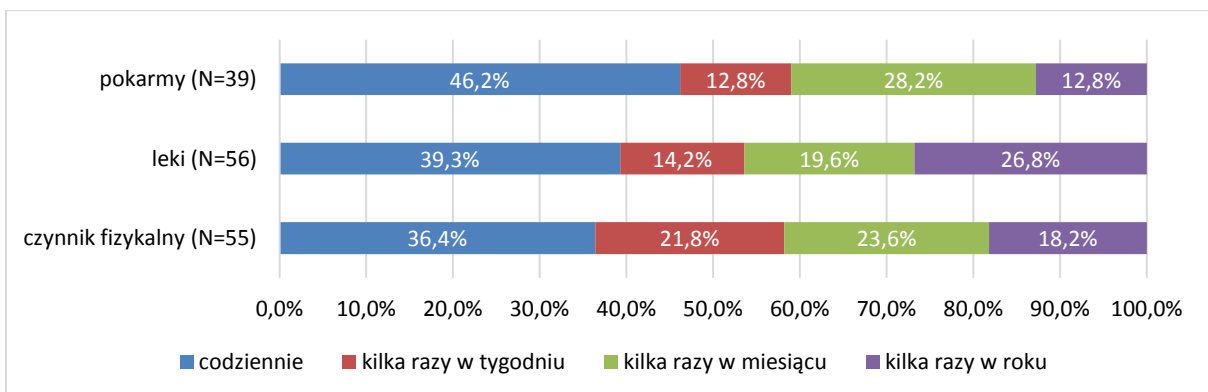
Określono również częstość występowania zmian w związku z czynnikiem wywołującym. Analiza jednak nie wykazała znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi przyczynami. Najistotniejsze wyniki przedstawia Rycina 13.



Ryc. 11. Częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych [N=250].



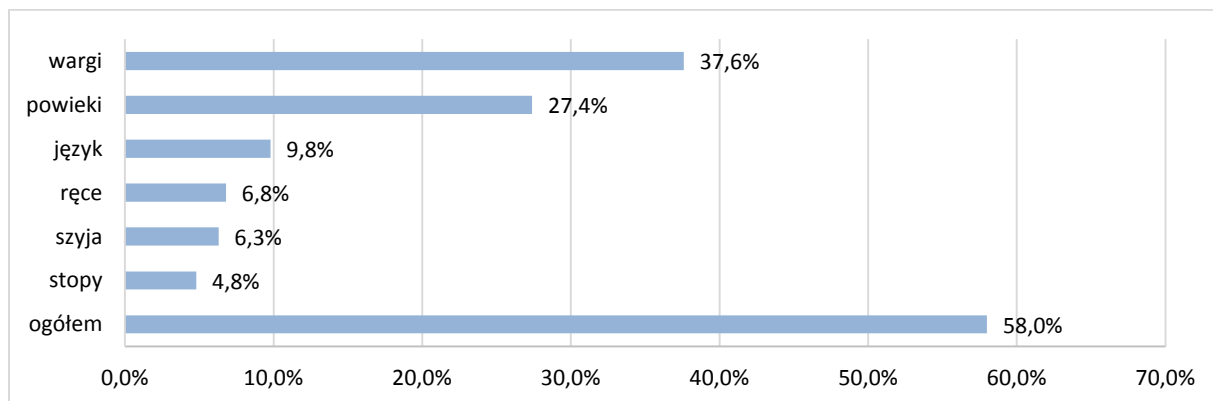
Ryc. 12. Częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych w poszczególnych rodzajach pokrzywki.



Ryc. 13. Częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych w związku z czynnikiem wywołującym.

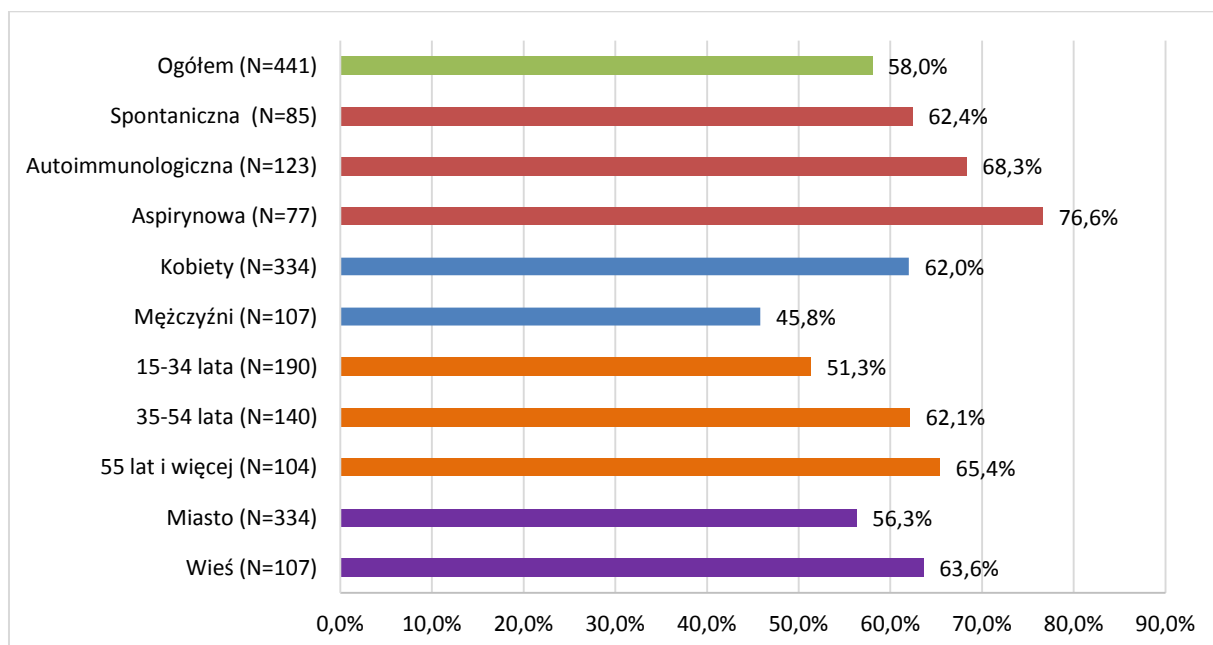
4.1.4. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego

W badaniu dokonano także analizy współwystępowania obrzęku naczynioruchowego z wysiewami pokrzywki. Okazało się, iż u ponad połowy chorych (58% – 256 osób) obrzęk naczynioruchowy współistniał z pokrzywką. W większości przypadków (37,6% – 166 osób) dotyczył warg, w 27,4% (121 osób) – powiek, w 9,8% (43 osoby) – języka, a dalej: 6,8% (30 osób) – rąk, 6,3% (28 osób) – szyi oraz 4,8% (21 osób) – stóp (Rycina 14).



Ryc. 14. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego [N=441].

Przeanalizowano również współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego w poszczególnych podgrupach. Okazało się, iż najczęściej współwystępował on u chorych na pokrzywkę aspirynową (76,6%), dalej autoimmunologiczną (68,3%) oraz spontaniczną. Występował w przewadze u kobiet (62%) oraz w grupie wiekowej 55+ (65,4%), ale także pojawiał się z większą częstotliwością u osób zamieszkujących wieś (63,6%) (Rycina 15.).



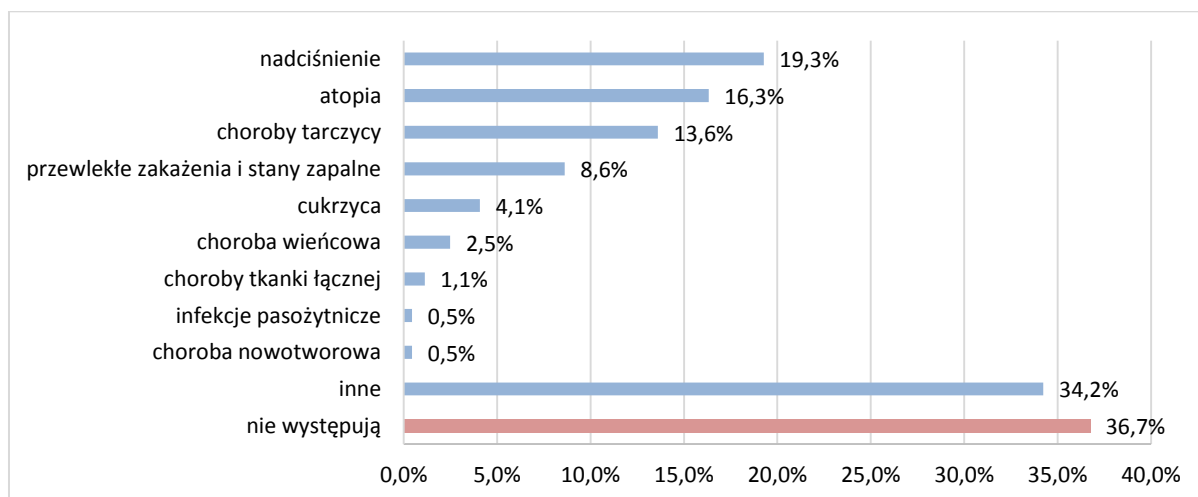
Ryc. 15. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego w wybranych podgrupach.

4.1.5. Choroby towarzyszące pokrzywce przewlekłej i ich leczenie

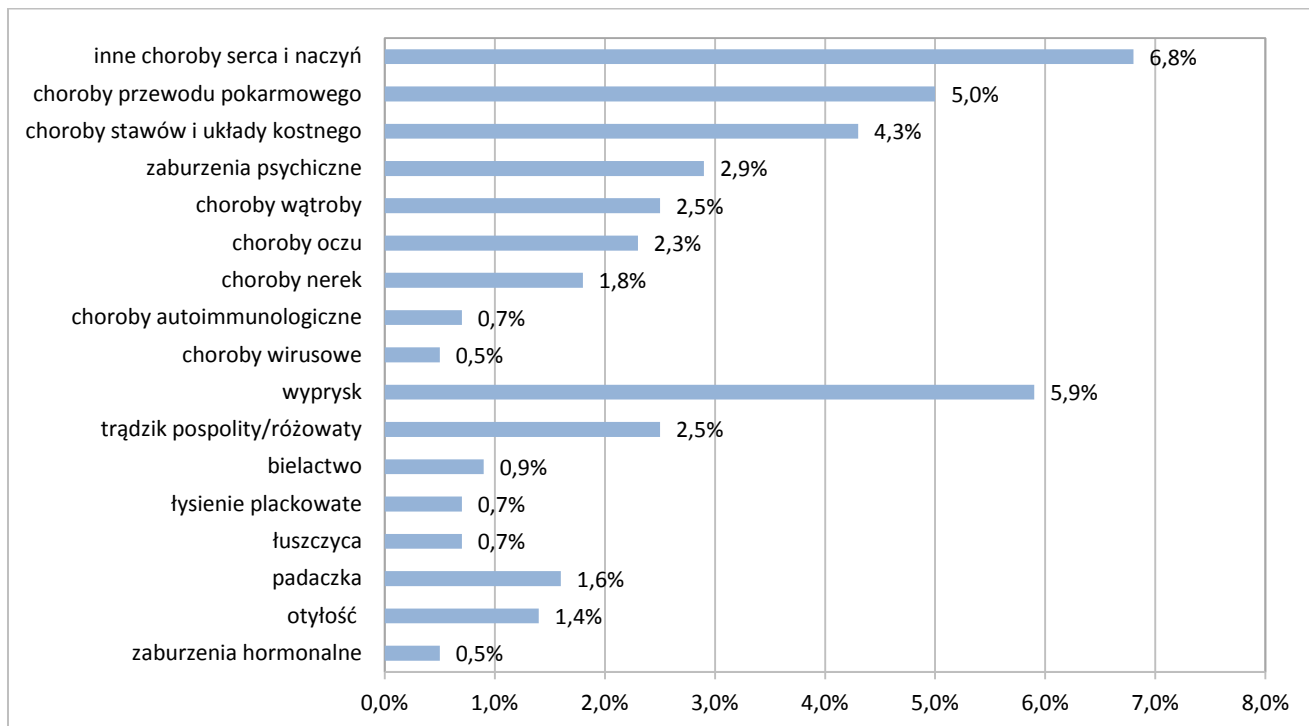
Wśród wszystkich 441 chorych z pokrzywką przewlekłą dokonano analizy współwystępowania innych chorób. U 36,7% (162 osoby) nie występowały żadne dodatkowe schorzenia. Pozostali badani, poza pokrzywką, najczęściej prezentowali objawy: nadciśnienia (19,3% – 85 osób), atopii (16,3% – 72 osoby), chorób tarczycy (13,6% – 60 osób) oraz przewlekłych zakażeń i stanów zapalnych (8,6% – 38 osób). Pozostałe dolegliwości jak cukrzyca, choroba wieńcowa, choroby tkanki łącznej, infekcje pasożytnicze czy choroba nowotworowa, występowały u chorych z częstotliwością poniżej 5% (Rycina 16.). Spośród innych zanotowanych w karcie chorób, najczęściej pojawiały się: inne niż choroba wieńcowa choroby serca i naczyń (6,8% – 30 osób), choroby przewodu pokarmowego (5% – 22 osoby), choroby stawów i układu kostnego (4,3% – 19 osób). Natomiast wśród chorób dermatologicznych dominował wyprysk (5,9% – 26 osób) oraz trądzik pospolity i/lub różowaty (2,5% – 11 osób) (Rycina 17.).

Przeanalizowano również współwystępowanie chorób towarzyszących u 256 osób ze współistniejącym obrzękiem naczynioruchowym w zestawieniu ze 185 chorymi bez jego objawów. Istotnie statystycznie różnice pojawiły się u chorych cierpiących na choroby tarczycy (19,9% – 51 osób z obrzękiem i 4,9% – 9 osób bez obrzęku) (Rycina 18.).

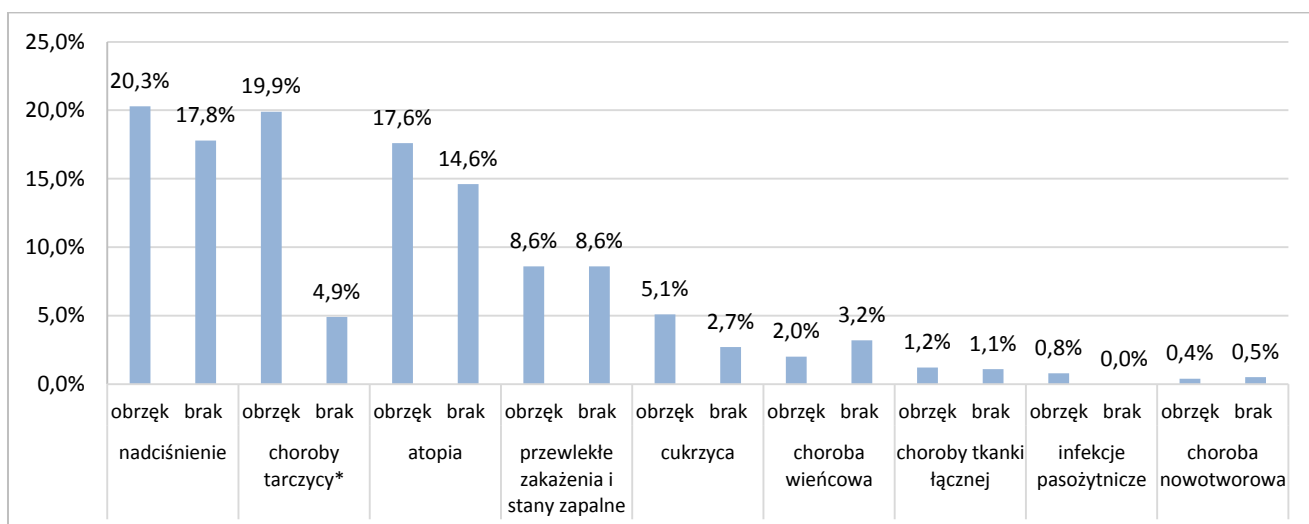
Spośród wszystkich 441 badanych 45,4% (200 osób) stosowało leki na inne niż pokrzywka schorzenia. Najczęstszymi z nich były leki przeciwnadciśnieniowe (18,6% – 82 osoby) oraz hormony – w tym hormony tarczycy – (16,8% – 74 osoby) (Rycina 19.). Natomiast inne dominujące leki to leki wpływające na CUN (7,3% – 32 osoby) oraz inhibitory pompy protonowej (5% – 22 osoby) (Rycina 20.).



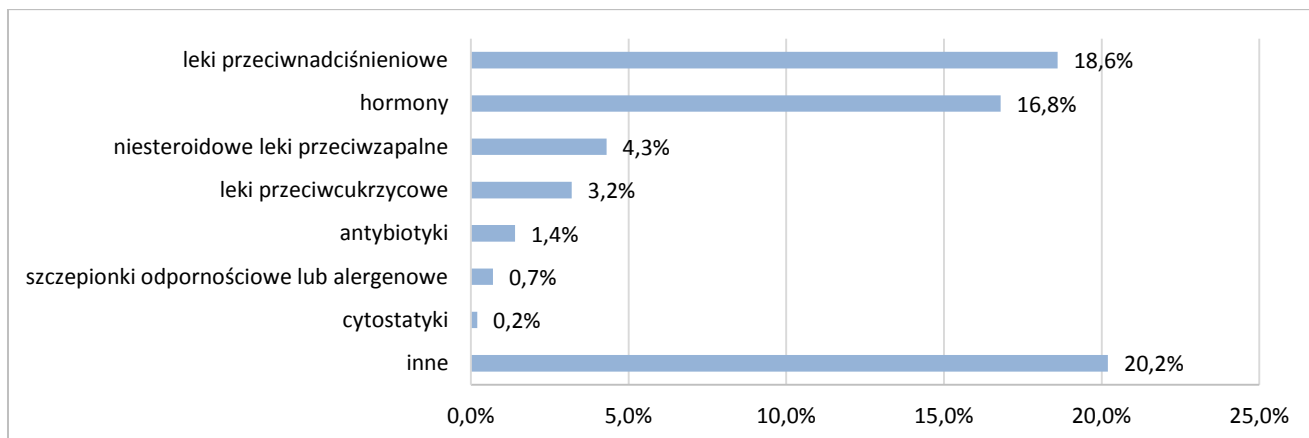
Ryc. 16. Współwystępowanie chorób towarzyszących.



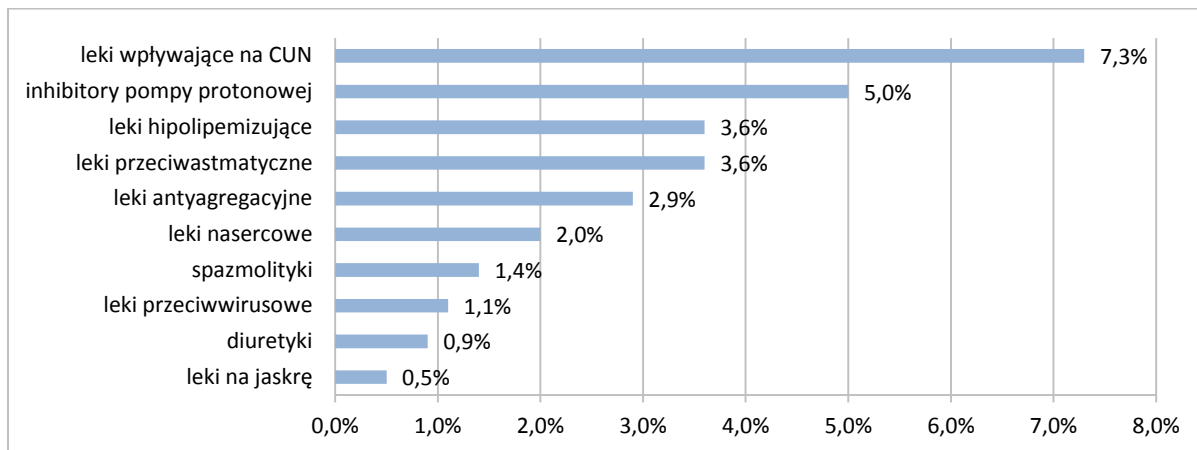
Ryc. 17. Inne choroby współwystępujące.



Ryc. 18. Współwystępowanie chorób towarzyszących u osób ze współistniejącym obrzękiem naczynioruchowym [N=256 - obrzęk naczynioruchowy, N=185 - brak obrzęku naczynioruchowego].

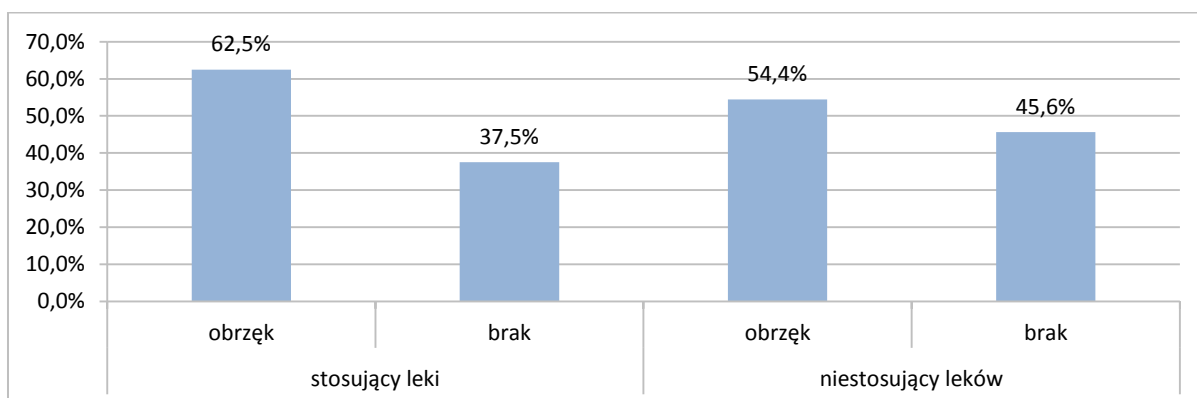


Ryc. 19. Leki stosowane na inne niż pokrzywka schorzenia [N=441].



Ryc. 20. Leki stosowane na inne niż pokrzywka schorzenia z kategorii "Inne".

Dokonano także analizy współwystępowania obrzęku naczynioruchowego u osób stosujących leki [N=200] oraz niestosujących leków [N=237]. Wykluczono z analizy 4 osoby, w kartach których brak było informacji na ten temat. Wśród osób stosujących leki zauważyć można dużo większą różnicę pomiędzy odsetkiem chorych cierpiących lub nie na obrzęk naczynioruchowy niż wśród osób niestosujących leków (Rycina 21.).

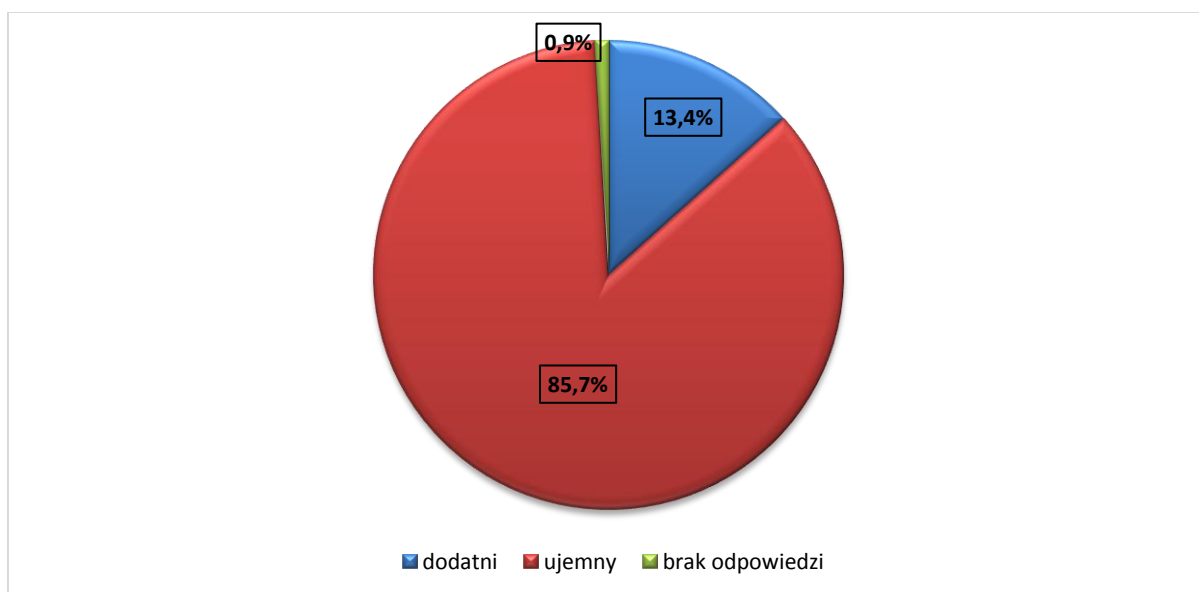


Ryc. 21. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego u osób stosujących leki [N=200] i niestosujących leków [N=237].

4.1.6. Potencjalne czynniki sprawcze, wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej

Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki w zdecydowanej większości badanych przypadków był ujemny (85,7% – 378 osób) (Rycina 22.). Chorzy także w przewadze twierdzili, iż nie stosują żadnych używek (70,3% – 310 osób). Palenie tytoniu zadeklarowało 88 osób (20%), natomiast spożywanie alkoholu – 37 osób (8,4%) (Tabela 10.). Ponad połowa chorych na pokrzywkę przewlekłą nie przeżyła w przeszłości żadnych zabiegów ani operacji (64,6% – 285 osób). Natomiast 31,7% (140 osób) w swojej historii przeszło operację (Rycina 23.). U 73% chorych (317 osób) podczas przeprowadzanych badań nie wykryto ognisk utajonego zakażenia, natomiast 13,6% (59 osób) prezentowało problemy

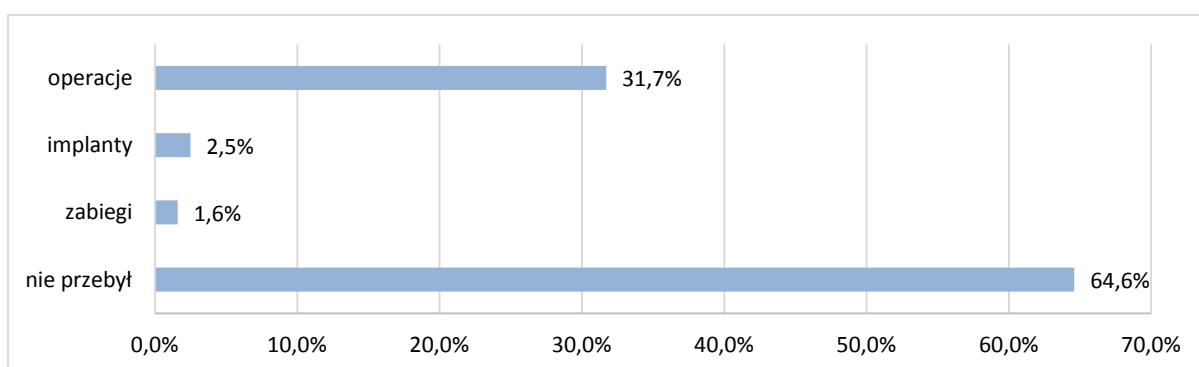
laryngologiczne, 11,5% (50 osób) – zębopochodne, 5,5% (24 osoby) – związane z ogniskami zapalnymi w jamie brzusznej i zaledwie 2,8% (12 osób) – ginekologiczne (Rycina 24.).



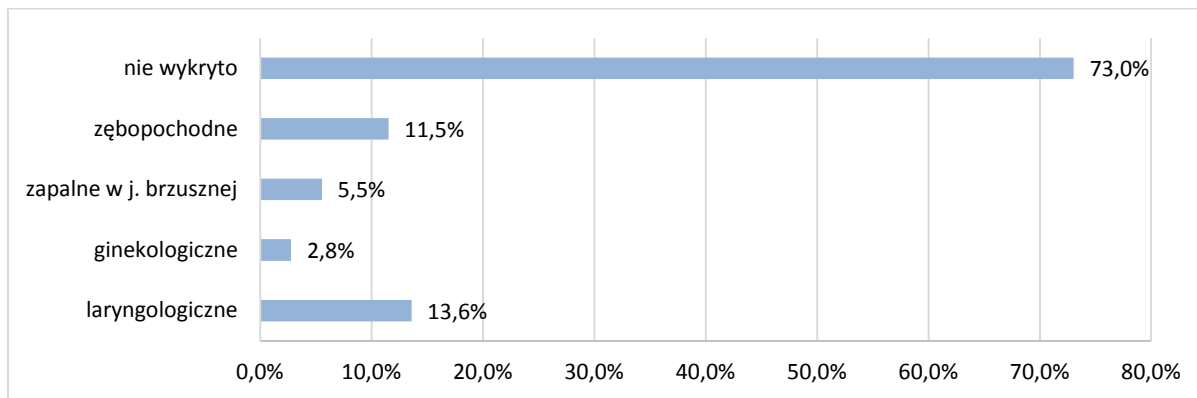
Ryc. 22. Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki.

Tab. 10. Stosowane używki.

	N	[%]
alkohol	37	8,4%
tytoń	88	20,0%
nie stosuje	310	70,3%
brak odpowiedzi	21	4,8%

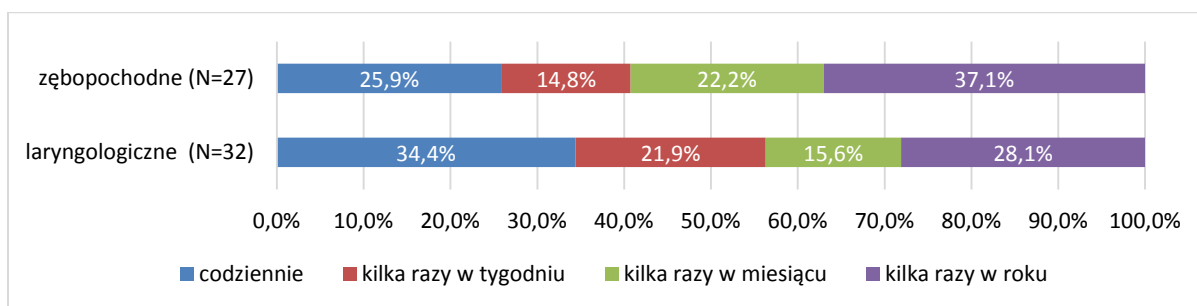


Ryc. 23. Przebyte zabiegi.



Ryc. 24. Ogniska utajonego zakażenia.

Dokonano także analizy częstości występowania objawów pokrzywki w grupach chorych z różnymi ogniskami utajonego zakażenia, gdzie istotne różnice zaobserwowano w dwóch z nich – zębopochodnych i laryngologicznych. Okazało się, że najczęściej, bo codziennie (34,4%) objawy pojawiają się u chorych z problemami laryngologicznymi. Najrzadziej natomiast – kilka razy w roku (37,1%) – u chorych z ogniskami zębopochodnymi (Rycina 25).



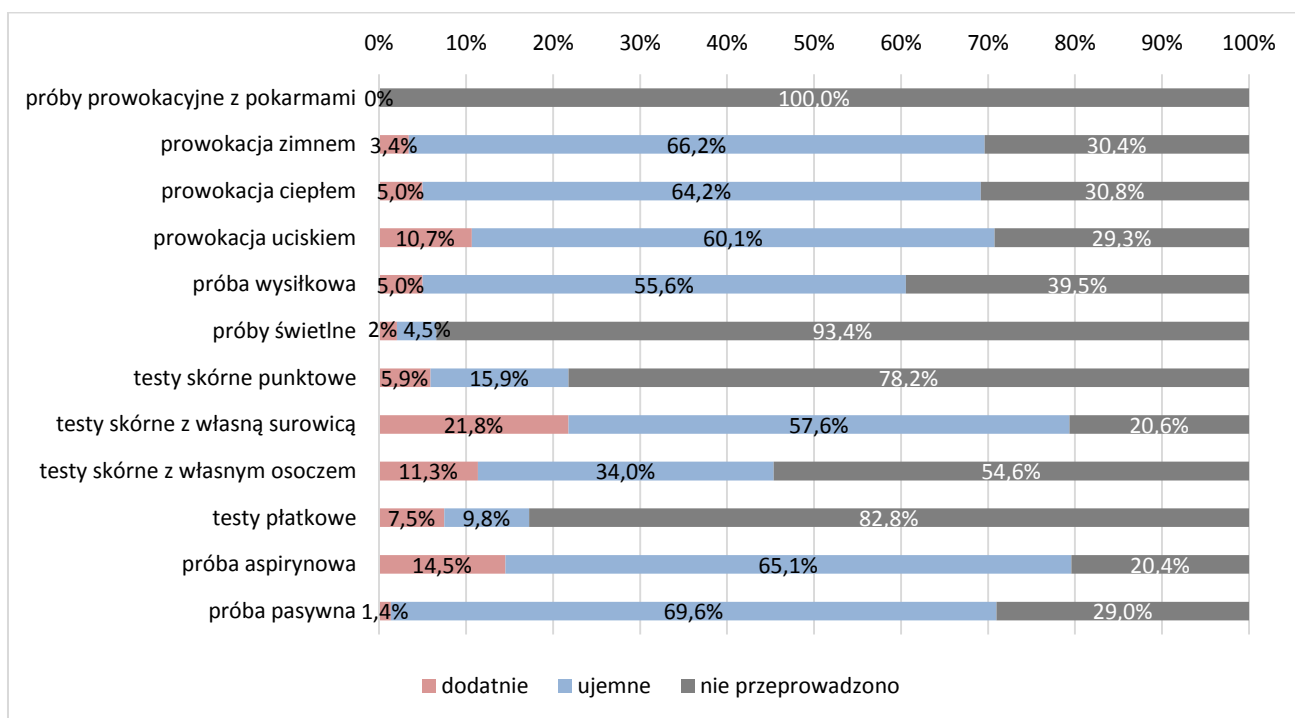
Ryc. 25. Częstość występowania zmian u pacjentów z ogniskami laryngologicznymi i zębopochodnymi.

4.1.7. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej

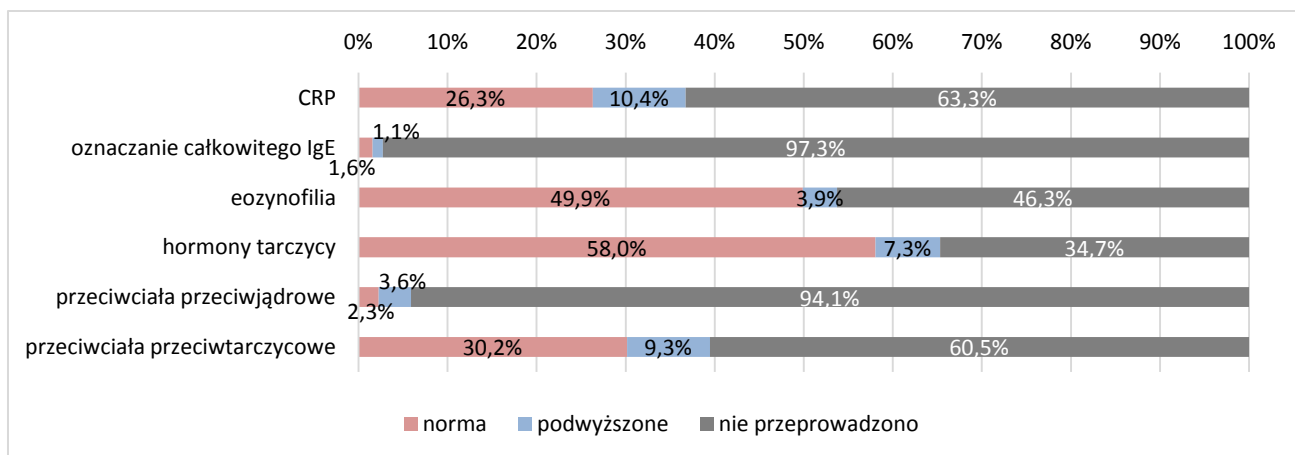
W analizie dokonano zestawienia wszystkich badań diagnostycznych przeprowadzonych u chorych z pokrzywką przewlekłą. Najczęściej wykonywanym badaniem była próba aspirynowa (79,6% – 351 osób), ASST (79,4% – 350 osób), a także prowokacja uciskiem (70,7% – 312 osób). Najrzadziej natomiast oznaczano całkowite IgE w surowicy krwi (2,7% – 12 osób), badano przeciwciała przeciwjądrowe (5,9% – 26 osób) oraz wykonywano próby świetlne (6,6% – 29 osób). U żadnego chorego nie przeprowadzono próby prowokacyjnej z pokarmami. Najczęstsze odchylenia w badaniach pojawiały się w testach skórnych z surowicą autologiczną (21,8% wyników dodatnich – 96 osób), a także w próbie aspirynowej (14,5% prób dodatnich – 64 osoby) (Rycina 26. i 27.). Spośród innych nieprawidłowości wykrytych u chorych w przewodzie występowała infekcja pasożytnicza (20,6% – 91 osób), jak również podwyższone OB (15,4% – 68 osób) (Rycina 28.).

Dalsze analizy dotyczyły odmiany pokrzywki, w przypadku której najczęściej wykrywano podwyższony poziom CRP. Istotne różnice występowały w pokrzywce spontanicznej, autoimmunologicznej oraz aspirynowej. Wyniki prezentuje Rycina 29.

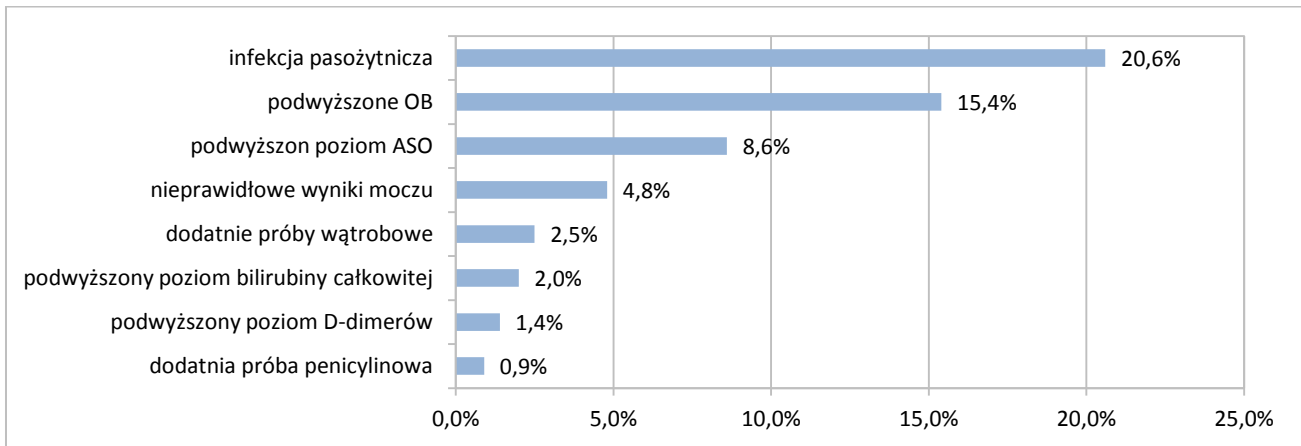
Oceniono ponadto, jak zmieniał się profil diagnostyczny w zakresie hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwarczycowych w poszczególnych latach przyjęcia na oddział: 2004 – 2006, 2007 – 2009, 2010 – 2014. Liczba chorych przyjmowanych w tych przedziałach nieznacznie różniła się między sobą. W przypadku obu wskaźników zaobserwowano natomiast znaczny wzrost częstości ich oznaczania, widoczny szczególnie w przypadku obecności i poziomu przeciwciał przeciwarczycowych. Dane prezentują Ryciny 30. i 31.



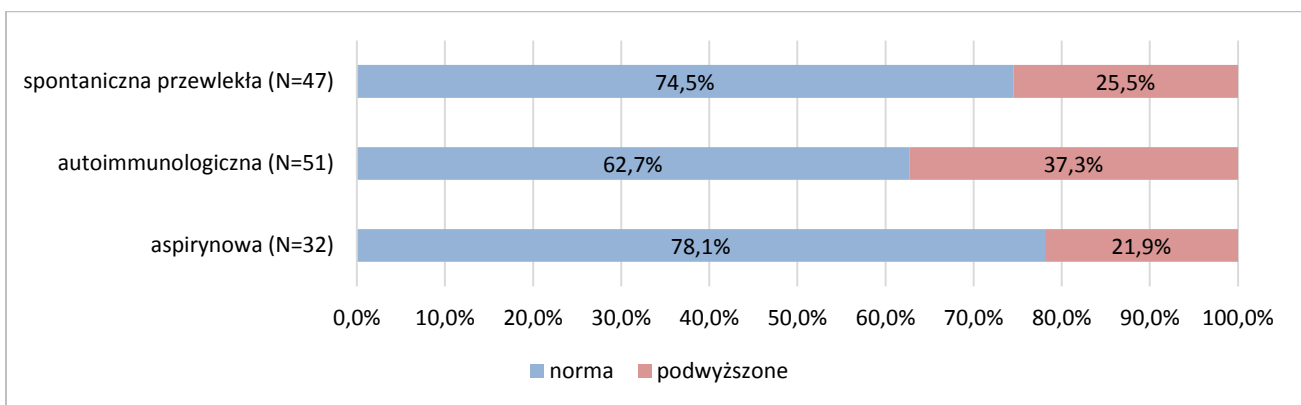
Ryc. 26. Przeprowadzone badania diagnostyczne - I część.



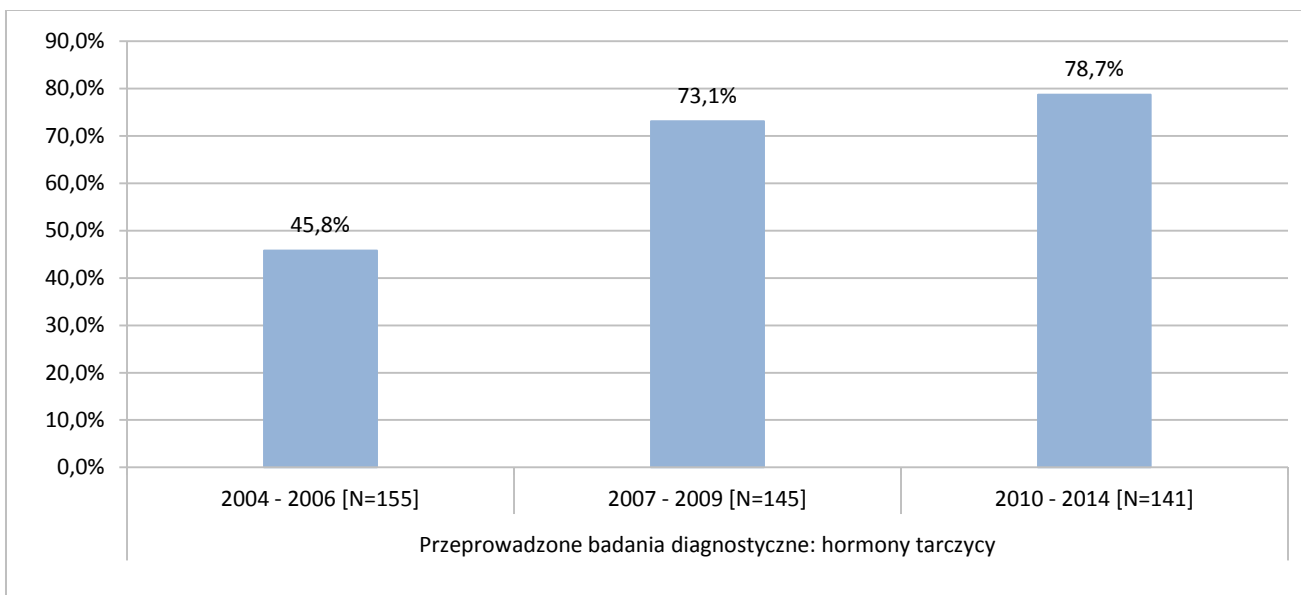
Ryc. 27. Przeprowadzone badania diagnostyczne - II część.



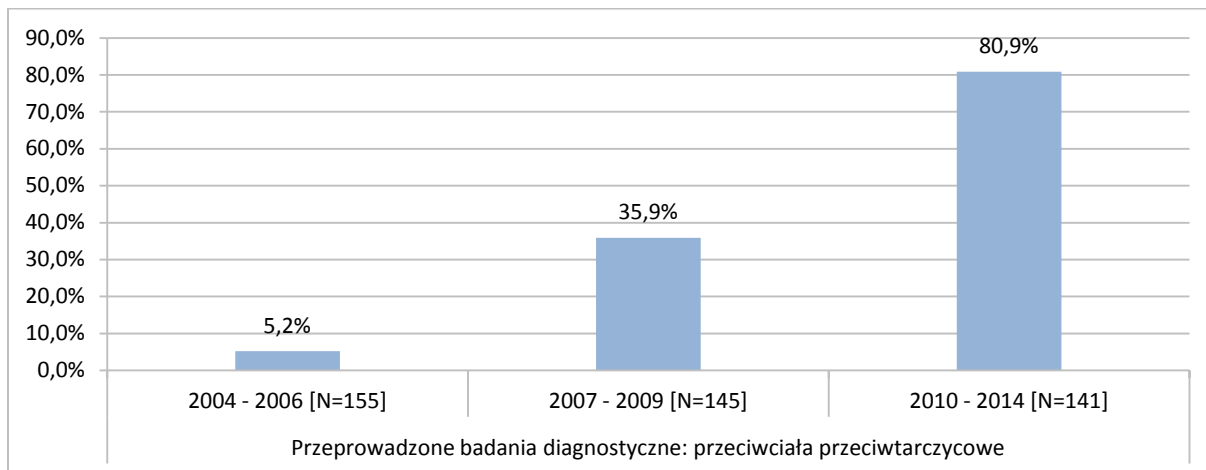
Ryc. 28. Inne odchylenia w badaniach diagnostycznych.



Ryc. 29. Podwyższony poziom CRP a rodzaj pokrzywki.



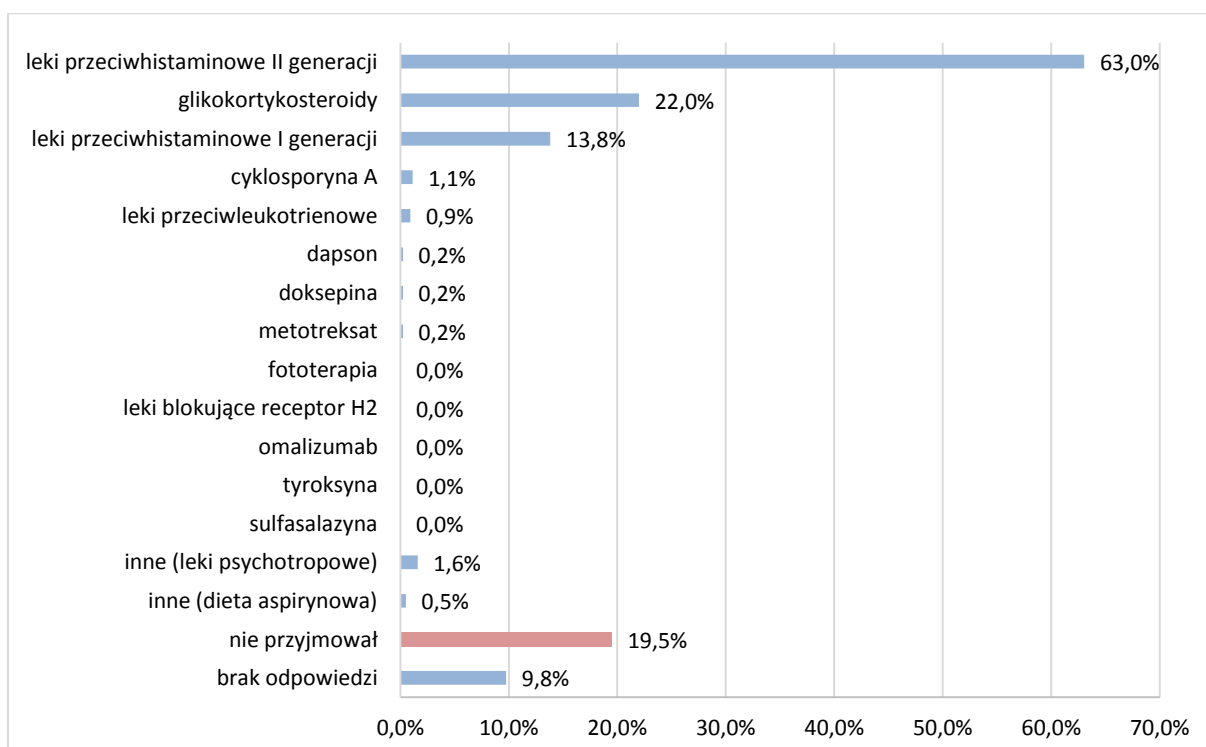
Ryc. 30. Przeprowadzone badania diagnostyczne w poszczególnych przedziałach lat przyjęcia na oddział: hormony tarczycy.



Ryc. 31. Przeprowadzone badania diagnostyczne w poszczególnych przedziałach lat przyjęcia na oddział: przeciwciała przeciwtarczycowe.

4.1.8. Leczenie pokrzywki przewlekłej

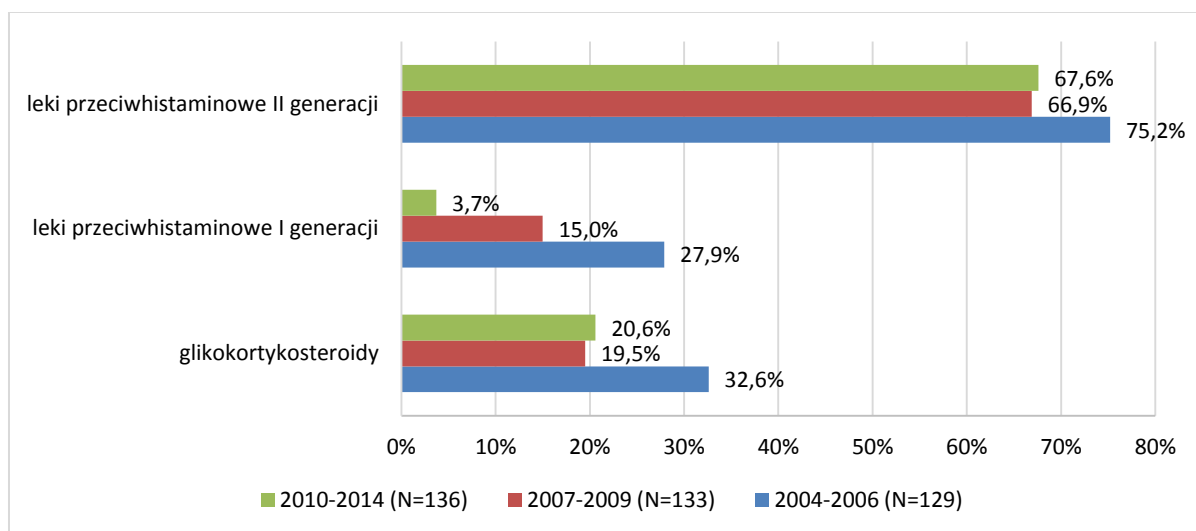
Dalsza analiza dotyczyła leków, jakie chory otrzymywał z powodu pokrzywki tuż przed hospitalizacją. Najczęściej odnotowywano przyjmowanie przez chorych leków przeciwhistaminowych II generacji (63% – 278 osób), następnie glikokortykosteroidów (22% – 97 osób) oraz leków przeciwhistaminowych I generacji (13,8% – 61 osób). Natomiast 19,5% (86 osób) nie przyjmowało żadnych leków przed hospitalizacją. Wszystkie środki lecznicze oraz terapie zostały zestawione na Rycinie 32.



Ryc. 32. Leki (terapia) przyjmowane przed hospitalizacją w związku z pokrzywką przewlekłą.

Przeanalizowano również procentowy udział w terapii wybranych grup leków w poszczególnych przedziałach lat, których początek został wyznaczony na podstawie

pojawiających się nowych wytycznych dotyczących leczenia pokrzywki przewlekłej. Wyniki analizy przedstawia Rycina 33.



Ryc. 33. Udział w terapii pokrzywki wybranych grup leków w latach 2004 - 2014.

4.2. Prospektywna analiza grupy 78 chorych na pokrzywkę przewlekłą

4.2.1. Dane społeczno - demograficzne

W wybranej grupie 78 chorych z pokrzywką przewlekłą 79,5% było płci żeńskiej (62 osoby), a 20,5% płci męskiej (16 osób). Większość była w przedziale wiekowym 34 – 54 lata (35,9% – 28 osób), a po 25 osób (32,1%) w pozostałych przedziałach: 15 – 34 lata oraz 55 lat i więcej. Zdecydowana przewaga chorych zamieszkiwała miasta (64,1% – 50 osób). Ponad połowa chorych to osoby pracujące (56,4% – 44 osoby), a zaledwie 5,1% (4 osoby) to rolnicy (Tabela 11.).

Tab. 11. Dane społeczno demograficzne [N=78].

	N	[%]
PŁEĆ		
kobieta	62	79,5%
mężczyzna	16	20,5%
WIEK		
15-34 lata	25	32,1%
35-54 lata	28	35,9%
55 lat i więcej	25	32,1%
MIEJSCE ZAMIESZKANIA		
miasto	50	64,1%
wieś	28	35,9%

cd. Tab. 11. Dane społeczno demograficzne [N=78].

STATUS ZAWODOWY		
uczeń/student	9	11,5%
niepracujący	5	6,4%
pracujący	44	56,4%
emeryt/rencista	19	24,4%
rolnik	4	5,1%
brak odpowiedzi	2	2,6%

Średni wiek badanych (N=76), w którym wystąpił pierwszy epizod pokrzywki to 37 lat \pm 14,1 lat, mediana 35 lat, wartość minimalna 15 lat, natomiast wartość maksymalna 67 lat. Średnio w grupie kobiet pierwszy epizod wystąpił w wieku 37 lat \pm 14,9 lat, mediana 35 lat, wartość minimalna 15 lat, a maksymalna 67 lat. Wśród mężczyzn średnia wieku wystąpienia pierwszego epizodu to 34,9 lat \pm 11 lat, mediana 34,5 lat, wartość minimalna 22 lat, a maksymalna 55 lata (Tabela 12.).

Tab. 12. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywki przewlekłej [N=76].

Grupa pacjentów	Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu [lata] $x \pm SD$	Mediana [lata]	Minimum [lata]	Maksimum [lata]
Ogółem	37 \pm 14,1	35	15	67
Kobiety	37,5 \pm 14,9	35	15	67
Mężczyźni	34,9 \pm 11	34,5	22	55

Stwierdzono, że w badanej grupie ponad połowa (55,1% – 43 osoby) nadal choruje na pokrzywkę przewlekłą (podgrupa I), natomiast pozostałe 44,9% (35 osób) nie prezentuje już objawów choroby (podgrupa II) (Tabela 13.).

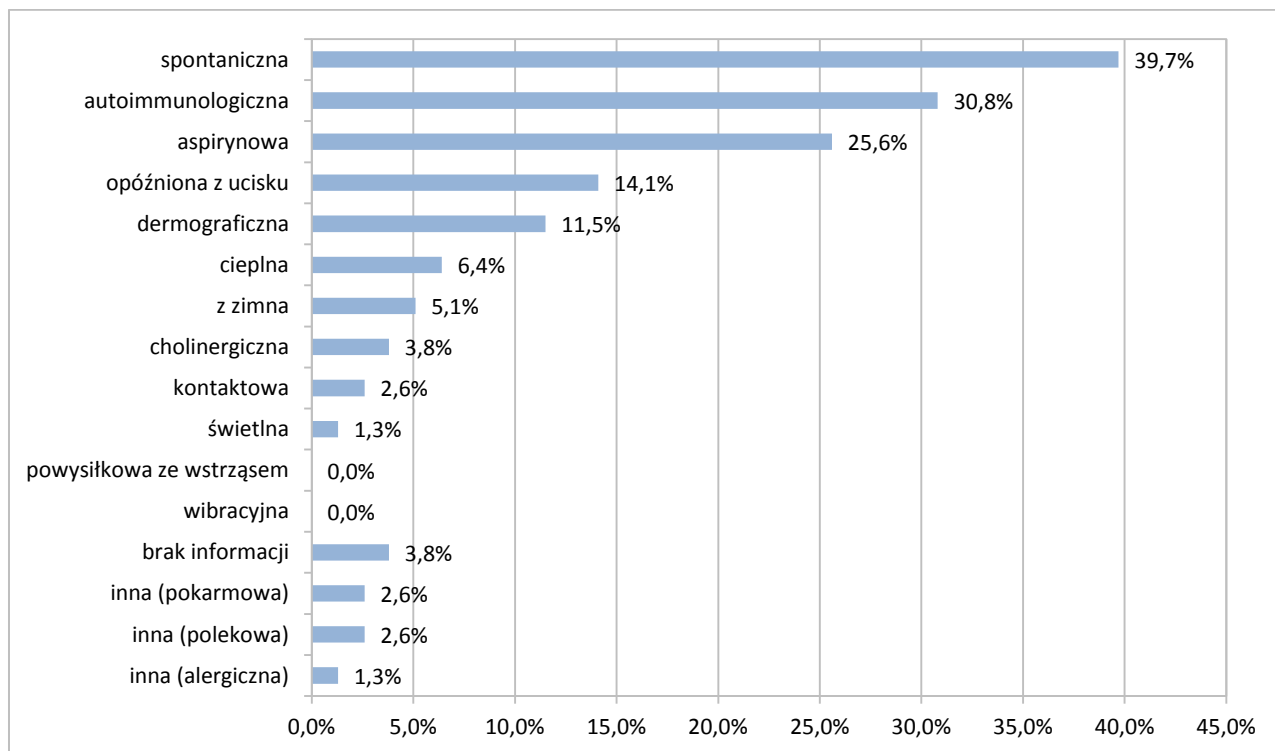
Tab. 13. Występowanie objawów pokrzywki przewlekłej w badanej grupie.

	Występowanie objawów	
	Tak	Nie
N	43	35
%	55,1%	44,9%

4.2.2. Odmiany pokrzywki, potencjalne przyczyny oraz częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych

W analizowanej grupie chorych najczęściej stwierdzaną odmianą pokrzywki przewlekłej była pokrzywka spontaniczna (39,7% – 31 osób). Następnie były to: pokrzywka autoimmunologiczna (30,8% – 24 osoby), aspirynowa (25,6% – 20 osób), opóźniona z ucisku (14,1% – 11 osób) oraz dermograficzna (11,5% – 9 osób). Pozostałe odmiany (z zimna, ciepła, świetlna, wibracyjna, cholinergiczna, kontaktowa, powysiłkowa ze wstrząsem) występowały z częstotliwością poniżej 7%. Spośród wszystkich badanych zaledwie 1 osoba

chorowała na pokrzywkę przewlekłą alergiczną (1,3%) (Rycina 34.). Najczęściej współwystępujące ze sobą odmiany pokrzywki to: aspirynowa z autoimmunologiczną (10,3%), dermatograficzna z autoimmunologiczną (5,1%), dermatograficzna z aspirynową (5,1%), a następnie po 3,8%: opóźniona z ucisku ze spontaniczną, opóźniona z ucisku z autoimmunologiczną, opóźniona z ucisku z aspirynową oraz opóźniona z ucisku z ciepłą (Tabela 14.).

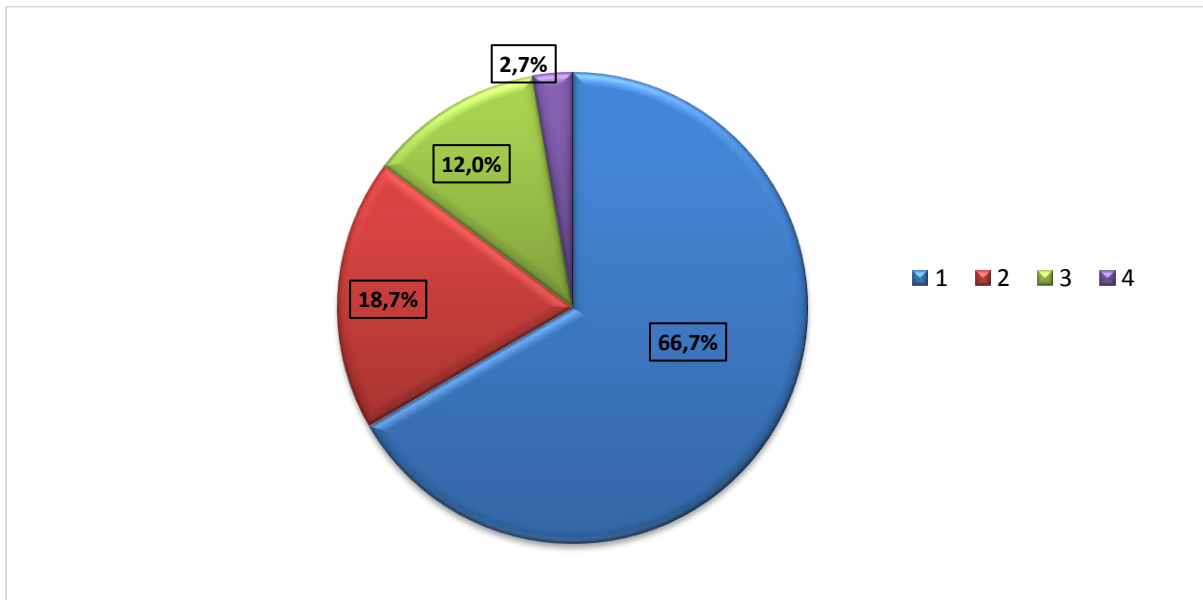


Ryc. 34. Występowanie odmian pokrzywki przewlekłej.

Tab. 14. Współwystępowanie różnych odmian pokrzywki przewlekłej [N=78].

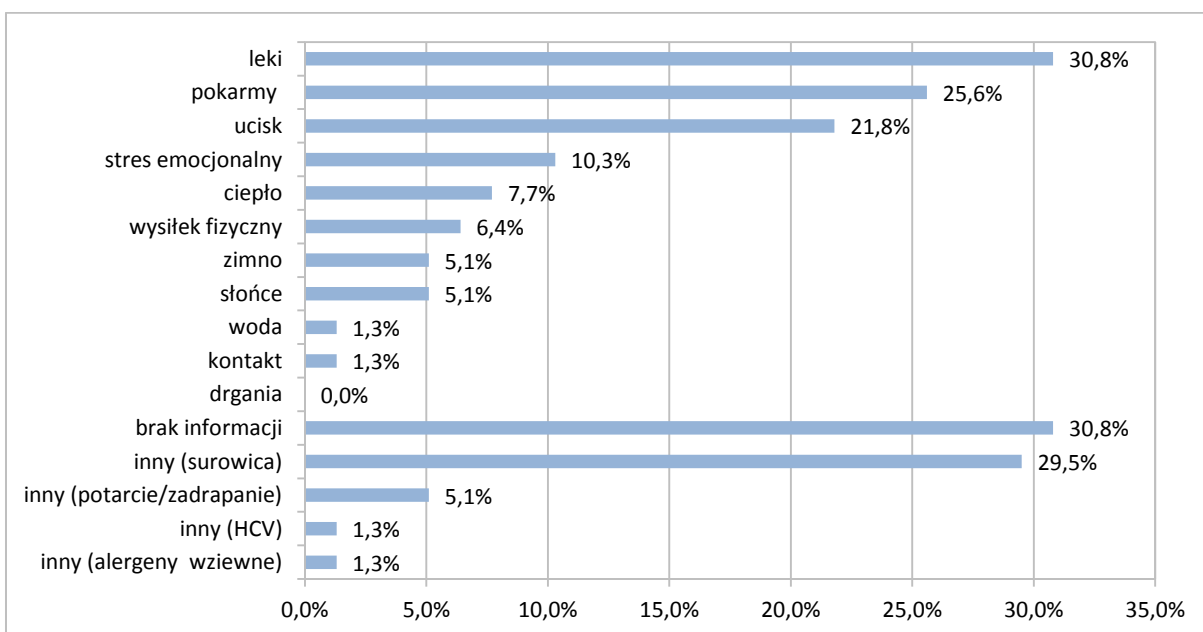
	spontaniczna	autoimmunol.	aspirynowa	z zimna	z ucisku	ciepła	światlna	dermatograf.	cholinerg.	kontaktowa
spontaniczna		1,3%	0,0%	1,3%	3,8%	0,0%	0,0%	1,3%	0,0%	0,0%
autoimmunol.	1,3%		10,3%	2,6%	3,8%	2,6%	0,0%	5,1%	2,6%	0,0%
aspirynowa	0,0%	10,3%		0,0%	3,8%	0,0%	0,0%	5,1%	1,3%	0,0%
z zimna	1,3%	2,6%	0,0%		2,6%	1,3%	0,0%	0,0%	1,3%	1,3%
z ucisku	3,8%	3,8%	3,8%	2,6%		3,8%	1,3%	1,3%	0,0%	1,3%
ciepła	0,0%	2,6%	0,0%	1,3%	3,8%		1,3%	1,3%	1,3%	0,0%
światlna	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,3%	1,3%		0,0%	0,0%	0,0%
dermatograf.	1,3%	5,1%	5,1%	0,0%	1,3%	1,3%	0,0%		1,3%	0,0%
cholinerg.	0,0%	2,6%	1,3%	1,3%	0,0%	1,3%	0,0%	1,3%		0,0%
kontaktowa	0,0%	0,0%	0,0%	1,3%	1,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

Dokonano ponadto analizy częstości występowania różnych odmian pokrzywki u jednego chorego (N=75 – pacjenci o określonej odmianie), z której wynika, iż u ponad połowy chorych (66,7% – 50 osób) występuje tylko 1 odmiana, u 18,7% (14 osób) – 2, u 12% (9 osób) – 3, a zaledwie u 2,7% (2 osoby) – 4 rodzaje (Rycina 35.).



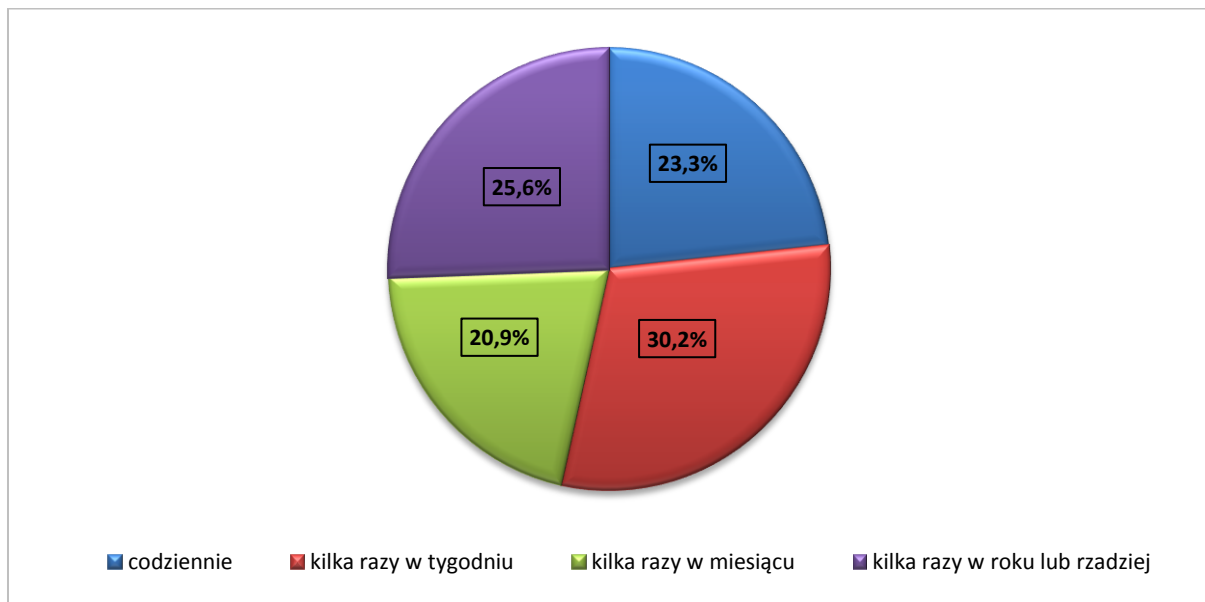
Ryc. 35. Ilość odmian pokrzywek współwystępujących u jednego pacjenta [N=75].

Chorzy, którzy nie potrafili określić potencjalnej przyczyny występowania objawów stanowili 30,8% (24 osoby). Natomiast u 30,8% (24 osoby) były to leki, następnie surowica (29,5% – 23 osoby), pokarmy (25,6% – 20 osób), ucisk (21,8% – 17 osób) oraz stres emocjonalny (10,3% – 8 osób). Pozostałe czynniki wywołujące (ciepło, wysiłek fizyczny, kontakt, zimno, słońce, drgania, woda, potarcie, alergeny wziewne, HCV) występowały z częstotliwością poniżej 8% (Rycina 36.).



Ryc. 36. Potencjalne czynniki wywołujące pokrzywkę.

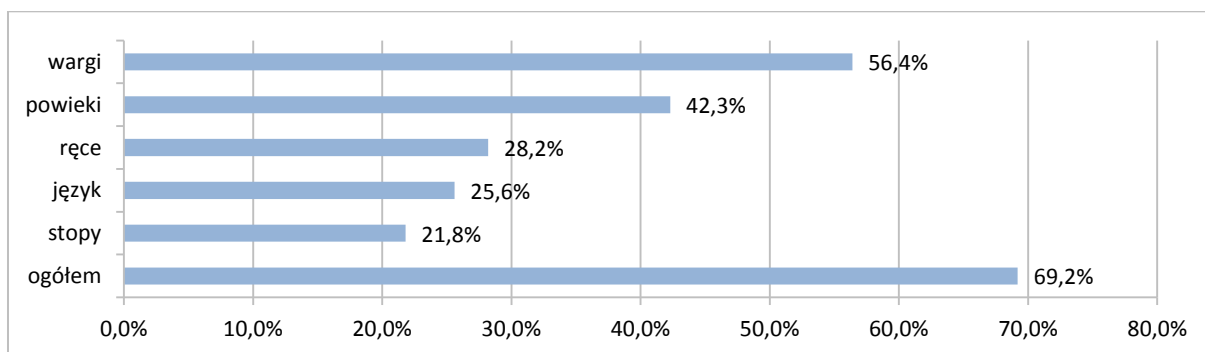
U większości chorych należących do podgrupy I, objawy pojawiały się kilka razy w tygodniu (30,2% – 13 osób), natomiast najmniejsza ilość chorych prezentuje objawy kilka razy w miesiącu (20,9% – 9 osób) (Rycina 37.).



Ryc. 37. Częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych [N=43].

4.2.3. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego

W badaniu dokonano również analizy współwystępowania obrzęku naczynioruchowego z objawami pokrzywki. U ponad połowy chorych (69,2% – 54 osoby) stwierdzono występowanie obrzęku. Najczęściej dotyczył on warg (56,4% – 44 osoby), następnie powiek (42,3% – 33 osoby), rąk (2,2% – 22 osoby), języka (25,6% – 20 osób) i stóp (21,8% – 17 osób) (Rycina 38.).

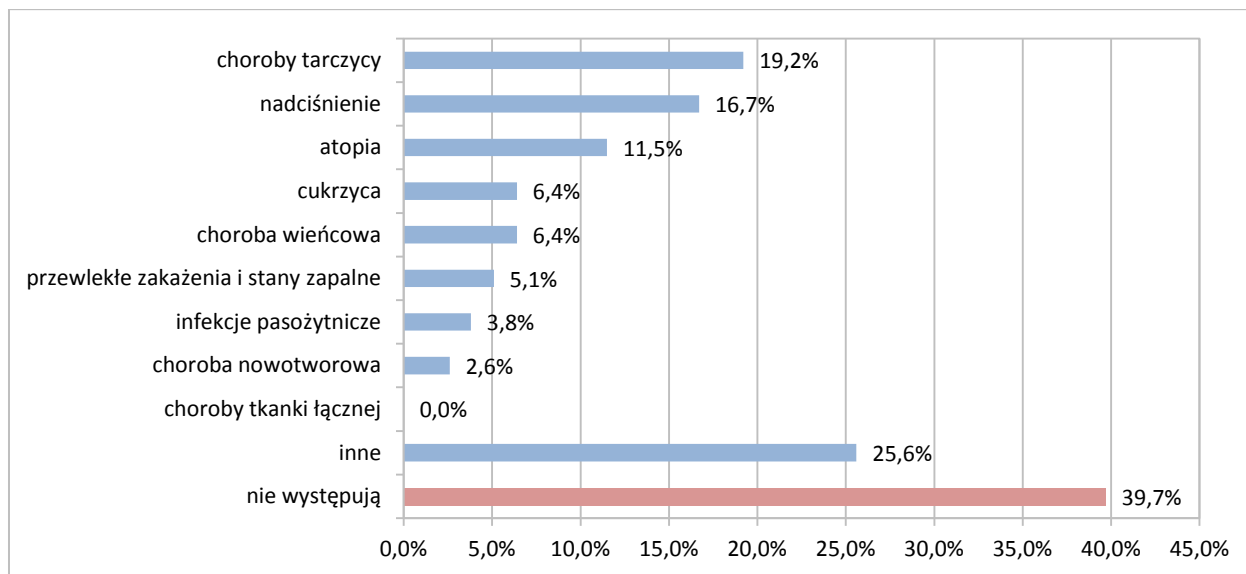


Ryc. 38. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego [N=78].

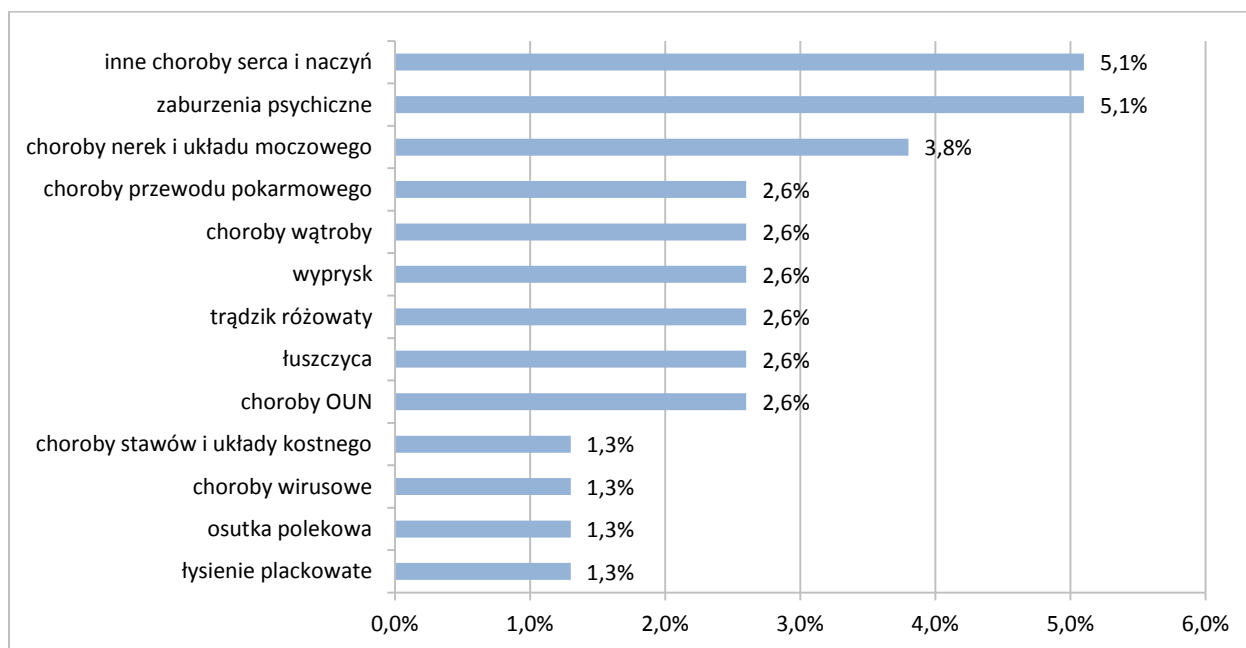
4.2.4. Choroby towarzyszące pokrzywce przewlekłej i ich leczenie

W całej grupie chorych przeanalizowano także współwystępowanie innych chorób. U zdecydowanej większości (60,3% – 47 osób) występują dodatkowe schorzenia. Wśród nich najczęściej odnotowywano: choroby tarczycy (19,2% – 15 osób), nadciśnienie (16,7% – 13 osób) oraz atopię (11,5% – 9 osób). Pozostałe dolegliwości jak cukrzyca, choroba wieńcowa, choroby tkanki łącznej, przewlekłe zakażenia i stany zapalne, infekcje pasożytnicze czy choroba nowotworowa występowały z częstotliwością poniżej 7% (Rycina 39.). Spośród

innych odnotowanych w karcie chorób, najczęściej pojawiały się inne niż choroba wieńcowa choroby serca i naczyń (5,1% – 4 osoby) oraz zaburzenia psychiczne (5,1% – 4 osoby (Rycina 40.).

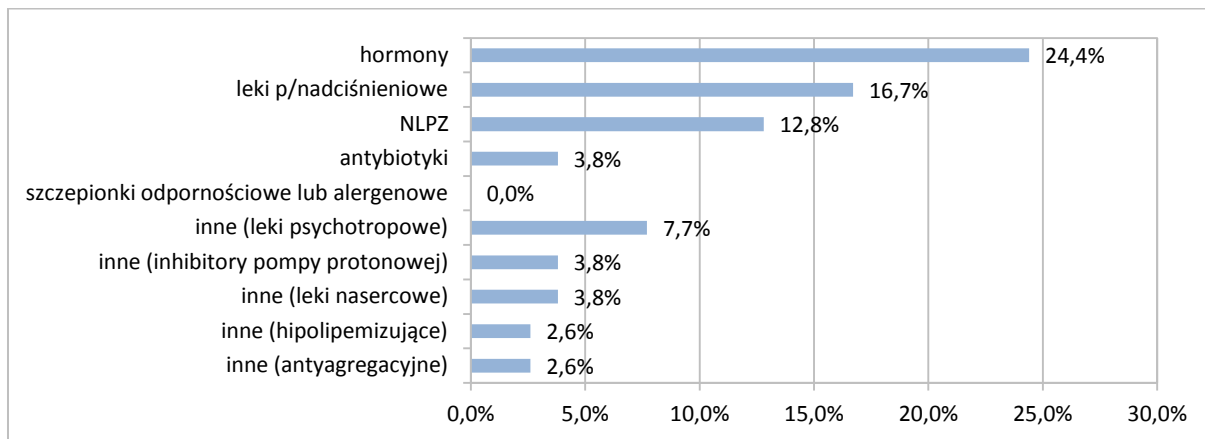


Ryc. 39. Współwystępowanie chorób towarzyszących.



Ryc. 40. Inne choroby współwystępujące.

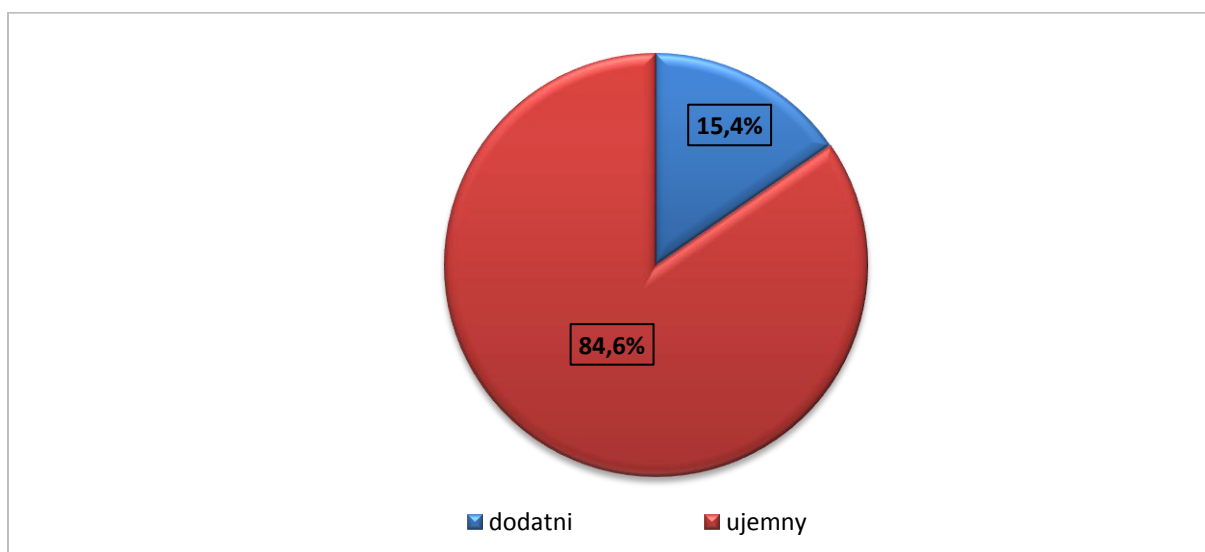
Połowa chorych (50% – 39 osób) nie stosowała żadnych leków na inne niż pokrzywka schorzenia. U pozostałych najczęściej stosowano hormony – w tym hormony tarczycy – (24,4% – 14 osób), leki przeciwnadciśnieniowe (16,7% – 13 osób) oraz NLPZ (12,8% – 10 osób). Natomiast wśród innych stosowanych leków dominowały leki psychotropowe (7,7% – 6 osób) (Rycina 41.).



Ryc. 41. Leki stosowane na inne niż pokrzywka schorzenia [N=78].

4.2.5. Potencjalne czynniki sprawcze, wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej

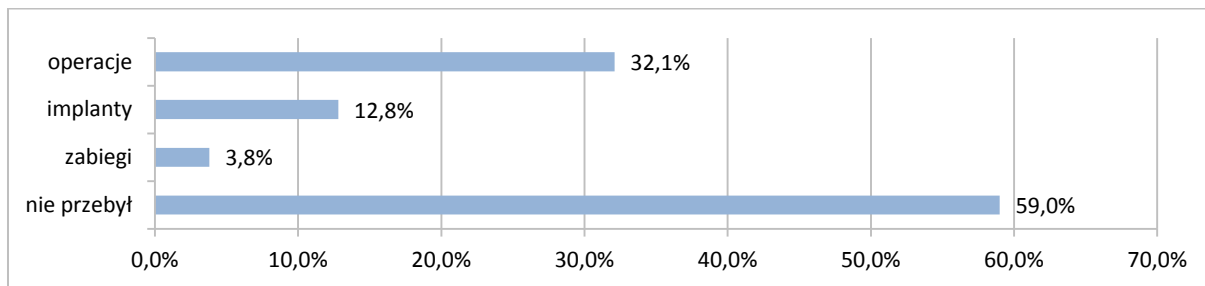
Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki w zdecydowanej większości badanych przypadków był ujemny (84,6% – 66 osób) (Rycina 42.). Chorzy także w przewadze twierdzili, iż nie stosują żadnych używek (78,2% – 61 osób). Palenie tytoniu zadeklarowało 13 osób (16,7%), natomiast spożywanie alkoholu – 8 osób (10,3%) (Tabela 15.). Ponad połowa chorych na pokrzywkę przewlekłą nie przebyła w przeszłości żadnych zabiegów ani operacji (59% – 46 osób). Natomiast 32,1% (25 osób) w swojej historii przeszło operację (Rycina 43.).



Ryc. 42. Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki.

Tab. 15. Stosowane używki.

	N	[%]
alkohol	8	10,3%
tytoń	13	16,7%
nie stosuje	61	78,2%



Ryc. 43. Przebyte zabiegi.

Przeanalizowano również związek odmiany pokrzywki, czynnika wywołującego, współwystępowania obrzęku naczynioruchowego, współwystępowania innych chorób oraz leków przyjmowanych na te choroby, stosowanych używek, przebytych zabiegów, a także dodatniego wywiadu rodzinnego z utrzymywaniem się objawów pokrzywki u wszystkich pacjentów. Stwierdzono, że spośród czynników wywołujących – ucisk oraz stres (Tabela 16. i 17.), a spośród leków przyjmowanych na inne niż pokrzywka choroby – NLPZ (Tabela 18.) miały wpływ na utrzymywanie się objawów. Zaobserwowano istotną różnicę w częstości występowania wyżej wymienionych czynników pomiędzy podgrupami I i II (Tabela 19.).

Tab. 16. Częstość występowania objawów w wyniku ucisku w podgrupie I i II.

	Czynnik wywołujący pokrzywkę: UCISK	
	Nie	Tak
PODGRUPA I	47,5%	82,4%
PODGRUPA II	52,5%	17,6%

Tab. 17. Częstość występowania objawów w wyniku stresu emocjonalnego w podgrupie I i II.

	Czynnik wywołujący pokrzywkę: STRES EMOCJONALNY	
	Nie	Tak
PODGRUPA I	50,0%	100,0%
PODGRUPA II	50,0%	0,0%

Tab. 18. Częstość stosowania NLPZ w podgrupie I i II.

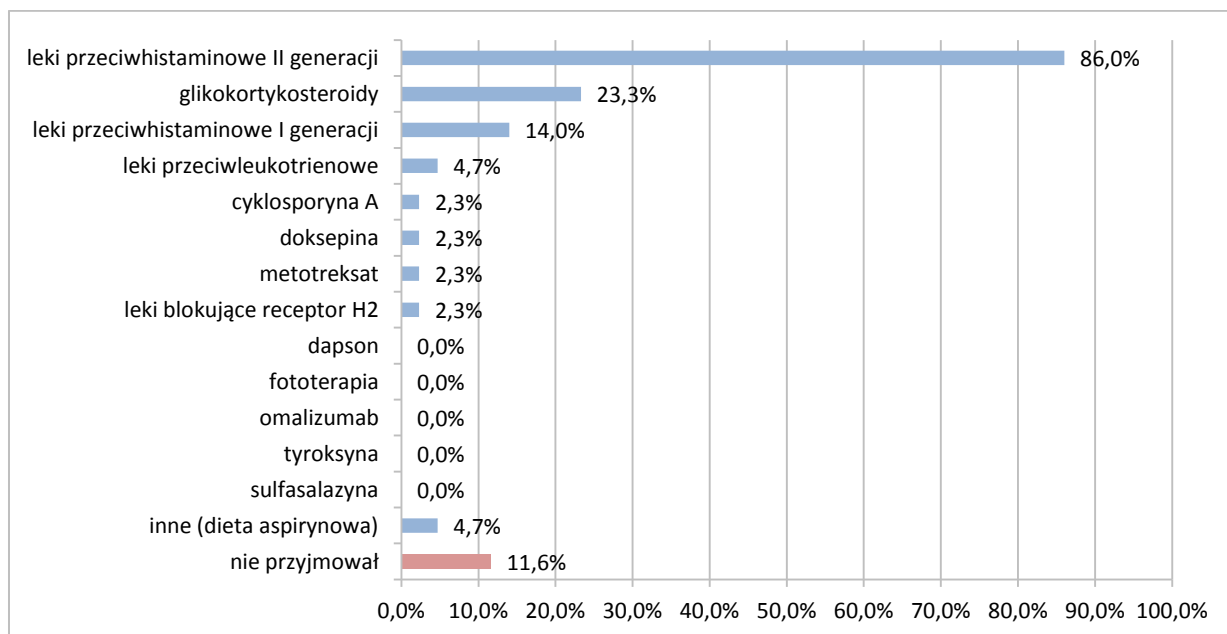
	Stosowane leki: NLPZ	
	Nie	Tak
PODGRUPA I	50,0%	90,0%
PODGRUPA II	50,0%	10,0%

Tab. 19. Istotność statystyczna wpływu czynników na utrzymywanie się objawów.

Czynniki:	<i>p</i>
UCISK	0,010
STRES EMOCJONALNY	0,006
NLPZ	0,017

4.2.6. Leczenie pokrzywki przewlekłej

Wśród 43 osób należących do podgrupy I zdecydowana większość przyjmowała leki na pokrzywkę (88,4% – 38 osób). Najczęściej były to leki przeciwhistaminowe II generacji (86% – 37 osób), następnie glikokortykosteroidy (23,3% – 10 osób) oraz leki przeciwhistaminowe I generacji (14% – 6 osób). Wszystkie środki lecznicze oraz terapie zostały zestawione na Rycinie 44.



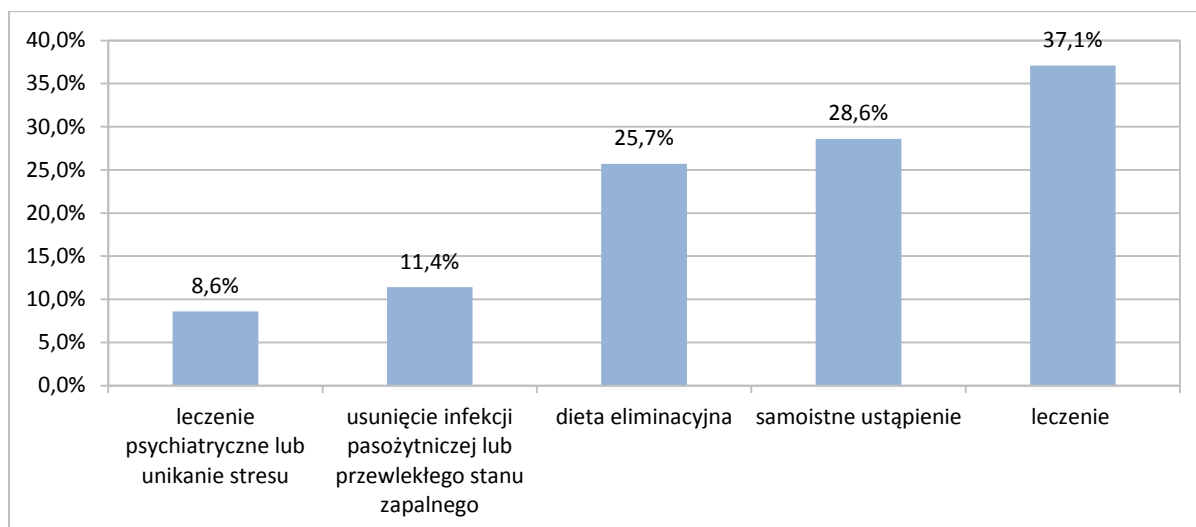
Ryc. 44. Leki (terapia) przyjmowane w związku z pokrzywką przewlekłą [N=43].

Spośród 43 chorych z podgrupy I, niewiele ponad połowa zauważyła poprawę swojego stanu zdrowia (51,2% – 22 osoby). W podgrupie tej u 90,7% chorych nie dołączyły nowe objawy. U pozostałych pojawiły się bóle stawów (2,3%) oraz obrzęk naczynioruchowy (4,7%) (Tabela 20.).

Tab. 20. Poprawa stanu zdrowia oraz dołączenie nowych objawów w podgrupie I [N=43]

	N	[%]
POPRAWA STANU ZDROWIA		
tak	22	51,2%
nie	21	48,8%
NOWE OBJAWY		
nie	39	90,7%
tak – obrzęk naczynioruchowy	2	4,7%
tak – bóle stawów	1	2,3%

Dokonano również analizy przyczyn ustąpienia objawów w podgrupie II. Okazało się, iż u większości było to leczenie (37,1% – 13 osób), następnie ustąpienie samoistne (28,6% – 10 osób) oraz dieta eliminacyjna (25,7% – 9 osób) (Rycina 45.).



Ryc. 45. Przyczyny ustąpienia objawów w podgrupie II [N=35].

4.2.7. Jakość życia pacjentów z pokrzywką przewlekłą

W badaniu jakość życia została określona na podstawie dwóch kwestionariuszy jakości życia: CU-Q2oL oraz DLQI, a także na podstawie kwestionariusza siedmiodniowej oceny aktywności objawów UAS7. Maksymalna liczba punktów możliwa do osiągnięcia w CU-Q2oL to: I (świad) – 10 pkt, II (obrząk/stan psychiczny) – 25 pkt, III (funkcjonowanie) – 30 pkt, IV (sen) – 20 pkt, V (jedzenie/ograniczenia) – 20 pkt, VI (zażenowanie) – 10 pkt. Następnie punkty zostały przeliczone na skalę 100-stopniową wg odpowiedniego wzoru. Maksymalna punktacja kwestionariusza DLQI wynosiła 30 pkt. W każdym z 10 pytań można było uzyskać maksymalnie 3 pkt. Natomiast maksymalna punktacja dla UAS7 to 42 pkt. Każdego dnia można było otrzymać najwyżej łącznie 6 pkt – w obu kategoriach (bąble, świad) po 3 pkt.

Średni wynik CU-Q2oL wyniósł $28,79 \pm 25,36$, a średnie wyniki CU-Q2oL, obrazujące funkcjonowanie chorych na pokrzywkę w poszczególnych dziedzinach życia zaprezentowano w Tabeli 21. Rzetelność każdej subskali przedstawia Tabela 22. Natomiast średni wynik jakości życia mierzony za pomocą DLQI wyniósł $5,54 \pm 7,42$. Średni wynik DLQI oraz średnie wyniki uzyskane w pojedynczych pytaniach prezentuje Tabela 23. Średnia dla UAS7 to $10,65 \pm 12,71$ (Tabela 24.).

Tab. 21. Średnie wyniki kwestionariusza CU-Q2oL.

Subskala CU-Q2oL	Średni wynik \pm SD	Mediana	Minimum	Maksimum
I Świąd	30,5 \pm 35	25	0	100
II Obrzęk/stan psychiczny	31,2 \pm 25,3	30	0	85
III Funkcjonowanie	20,9 \pm 28	4,2	0	95,8
IV Sen	30,2 \pm 32	25	0	100
V Jedzenie/ ograniczenia	29,2 \pm 27,8	31,3	0	100
VI Zażenowanie	41 \pm 36,7	37,5	0	100
Całość kwestionariusza	28,79 \pm 25,36	27,17	0	91,3

Tab. 22. Rzetelność subskali kwestionariusza CU-Q2oL.

Subskala CU-Q2oL	Numery domen	Współczynnik rzetelności α Cronbacha
I Świąd	1, 2	0,856
II Obrzęk/stan psychiczny	3, 4, 14, 15, 16	0,870
III Funkcjonowanie	5, 6, 8, 9, 22, 23	0,932
IV Sen	7, 11, 12, 13	0,910
V Jedzenie/ ograniczenia	10, 17, 20, 21	0,801
VI Zażenowanie	18, 19	0,942

Tab. 23. Średnie wyniki kwestionariusza DLQI.

Nr pytania DLQI	Średni wynik \pm SD
Całość kwestionariusza	5,5 \pm 7,4
1. Objawy	1,1 \pm 1,2
2. Odczucia	0,9 \pm 1,1
3. Czynności codzienne	0,6 \pm 0,9
4. Wybór ubrań	0,6 \pm 0,9
5. Życie towarzyskie/czas wolny	0,4 \pm 0,8
6. Sport	0,4 \pm 0,8
7. Praca/szkoła	0,5 \pm 0,9
8. Relacje z rodziną/znajomymi	0,4 \pm 0,8
9. Współżycie seksualne	0,3 \pm 0,8
10. Terapia	0,5 \pm 0,8

Tab. 24. Średni wynik kwestionariusza UAS7.

	Średni wynik \pm SD	Mediana	Minimum	Maksimum
UAS7	10,65 \pm 12,71	4	0	42

Dokonano także porównania jakości życia oraz intensywności objawów wśród kobiet i mężczyzn, w różnych grupach wiekowych, o odmiennym statusie zawodowym oraz z różną odmianą pokrzywki. Przyjęty w analizie próg istotności wynosił $p=0,05$. Jakość życia mierzona za pomocą skali CU-Q2oL oraz DLQI nie różniła się istotnie między kobietami i mężczyznami, natomiast istotną różnicę wykryto między grupami wiekowymi 20 – 34 lata oraz 35 – 54 lata ($14,75 \pm 18,46$ vs. $42,52 \pm 25,34$ dla CU-Q2oL, $p=0,0019$; $2,21 \pm 5,49$ vs. $9,06 \pm 8,85$ dla DLQI, $p=0,0175$), a także między osobami pracującymi i niepracującymi ($14,13 \pm 7,84$ vs. $57,06 \pm 29,36$ dla CU-Q2oL, $p=0,0124$; $4,42 \pm 6,61$ vs. $13,5 \pm 11,9$ dla DLQI, $p=0,0293$). Chorzy z różnymi odmianami pokrzywki nie różnili się istotnie pod względem jakości życia. Nie wykazano istotnych różnic intensywności objawów mierzonej za pomocą UAS7 w żadnej z badanych grup.

Postanowiono także sprawdzić, czy jakość życia oraz intensywność objawów różnią się istotnie w różnych grupach wiekowych osobno u mężczyzn i u kobiet. Istotne różnice pojawiły się wyłącznie wśród kobiet pomiędzy grupami 20 – 34 lata oraz 35 – 54 lata ($15,38 \pm 19,06$ vs. $39,46 \pm 26,89$ dla CU-Q2oL, $p=0,0162$; $2,38 \pm 5,68$ vs. $9,0 \pm 9,18$ dla DLQI, $p=0,0368$).

Dodatkowo sprawdzono, czy wyniki w poszczególnych subskalach kwestionariusza CU-Q2oL różnią się istotnie wśród kobiet i mężczyzn, w różnych grupach wiekowych oraz w grupach z różną odmianą pokrzywki. Kobiety i mężczyźni nie różnili się istotnie w badanej kwestii. Natomiast w poszczególnych grupach wiekowych istotnie większy wpływ I Świądu, II Obrzęku/stanu psychicznego, III Funkcjonowania, IV Snu i VI Zażenowania zaobserwowano w grupie 35 – 54 lata niż 20 – 34 lata, a także istotnie większy wpływ II Obrzęku/stanu psychicznego w grupie 35 – 54 lata niż u chorych powyżej 55 lat. Wykazano też, że osoby pracujące prezentują istotnie wyższą jakość życia w odniesieniu do I Świądu i III Funkcjonowania niż osoby niepracujące. Uczniowie i emeryci/renciści deklarowali mniejszy wpływ I Świądu na jakość życia niż niepracujący. Chorzy niepracujący prezentowali również istotnie większy wpływ V Jedzenia i ograniczeń na jakość życia niż pozostałe grupy. Wyniki prezentują Tabele 25. – 29.

Tab. 25. Istotność różnic wyników w subskalach pomiędzy grupami wiekowymi.

Grupy wiekowe	20 – 34 lata (średnia ± SD)	35 – 54 lata (średnia ± SD)	<i>p</i>
Subskala CU-Q2oL			
I Świąd	18,75 ± 30,52	46,32 ± 39,72	0,0419
II Obrzęk/stan psychiczny	14,29 ± 15,42	47,35 ± 22,92	0,0001
III Funkcjonowanie	9,23 ± 19,28	33,58 ± 31,27	0,0167
IV Sen	11,61 ± 17,14	47,43 ± 32,85	0,0009
VI Zażenowanie	22,32 ± 28,66	58,82 ± 33,30	0,0031

Tab. 26. Istotność różnic wyników jakości życia w odniesieniu do domeny II pomiędzy grupami wiekowymi.

Grupy wiekowe	35 – 54 lata (średnia ± SD)	>55 lat	<i>p</i>
Subskala CU-Q2oL			
II Obrzęk/stan psychiczny	47,35 ± 22,92	27,92 ± 24,91	0,0390

Tab. 27. Istotność różnic wyników w subskalach pomiędzy osobami o różnym statusie zawodowym.

Status zawodowy	pracujący (średnia ± SD)	niepracujący (średnia ± SD)	<i>p</i>
Subskala CU-Q2oL			
I Świąd	25,48 ± 32,69	78,13 ± 21,35	0,0044
III Funkcjonowanie	16,51 ± 23,23	45,83 ± 37,42	0,0385
V Jedzenie/ograniczenia	25,34 ± 26,71	64,06 ± 20,65	0,0101

Tab. 28. Istotność różnic wyników subskali V pomiędzy osobami o różnym statusie zawodowym.

Status zawodowy	niepracujący (64,06 ± 20,65) – <i>p</i>
uczeń/student (8,33 ± 7,22)	0,0071
emeryt/rencista (29,95 ± 26,40)	0,0373
rolnik (24,43 ± 24,75)	0,0383

Tab. 29. Istotność różnic wyników subskali I pomiędzy osobami o różnym statusie zawodowym.

Status zawodowy	niepracujący (78,13 ± 21,35) – <i>p</i>
uczeń/student (16,67 ± 28,87)	0,0223
emeryt/rencista (30,68 ± 34,17)	0,0235

W analizie zbadano również, czy obrzęk naczynioruchowy istotnie wpływał na jakość życia chorych oraz intensywność objawów. Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy pomiędzy badanymi aspektami u chorych z obrzękiem naczynioruchowym oraz bez jego objawów.

Zbadano również korelację pomiędzy kwestionariuszem DLQI, CU-Q2oL oraz UAS7 i dokonano porównania średnich wyników pytań DLQI pogrupowanych tematycznie ze średnimi wynikami odpowiadającej im subskali CU-Q2oL. Wyniki analizy przedstawiają Tabele 30. i 31.

Tab. 30. Wyniki korelacji między kwestionariuszami.

Kwestionariusz	CU-Q2oL – rho-Spearmana; $p < 0,001$	UAS – rho-Spearmana; $p < 0,001$
CU-Q2oL	–	0,83
DLQI	0,90	0,89

Tab. 31. Wyniki korelacji między kwestionariuszami CU-Q2oL oraz DLQI.

Subskala CU-Q2oL	Domeny DLQI	Rho-Spearmana	p
I Świąd	1	0,88	<0,001
III Funkcjonowanie	3, 5, 6, 7 – średnia	0,82	<0,001
V Jedzenie/ograniczenia	4	0,59	<0,001
VI Zażenowanie	2	0,79	<0,001

W badaniu określono także, czy intensywność objawów (mierzona za pomocą UAS7) wpływa istotnie na jakość życia w poszczególnych dziedzinach (mierzoną w subskalach CU-Q2oL) (Tabela 32.).

Tab. 32. Istotność wpływu intensywności objawów na jakość życia mierzoną subskalami CU-Q2oL.

Subskala CU-Q2oL	UAS7 – rho Spearmana	UAS7 – p
I Świąd	0,81	<0,001
II Obrzęk/stan psychiczny	0,63	<0,001
III Funkcjonowanie	0,80	<0,001
IV Sen	0,70	<0,001
V Jedzenie/ ograniczenia	0,70	<0,001
VI Zażenowanie	0,70	<0,001

Dokonano także oceny wpływu wieku na jakość życia mierzoną kwestionariuszami CU-Q2oL oraz DLQI oraz intensywność objawów mierzona za pomocą UAS7 wśród wszystkich chorych, a także osobno wśród kobiet i mężczyzn. Zbadano także wpływ wieku na wyniki poszczególnych subskał kwestionariusza CU-Q2oL. Wyniki korelacji przedstawia Tabela 33.

Tab. 33. Wyniki korelacji wieku z kwestionariuszami i subskałami.

Zmienne	wiek (rho Spearmana); $p < 0,001$	wiek – kobiety (rho Spearmana); $p < 0,001$	wiek – mężczyźni (rho Spearmana); $p < 0,001$
CU-Q2oL	0,08	0,07	-0,14
DLQI	0,06	0,02	-0,01
UAS	-0,03	-0,05	-0,09
I Świad	0,00	-0,02	-0,08
II Obrzęk/stan psychiczny	0,14	0,12	-0,07
III Funkcjonowanie	0,05	0,05	-0,27
IV Sen	0,07	0,04	-0,07
V Jedzenie/ograniczenia	0,13	0,09	0,31
VI Zażenowanie	0,05	0,03	-0,04

5. Omówienie i dyskusja

5.1. Dane społeczno - demograficzne

Według najnowszych badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w różnych państwach, pokrzywka przewlekła dotyczy przeważnie kobiet. Zarówno analizy hiszpańskie, włoskie, niemieckie, norweskie, brazylijskie, brazylijsko – portugalskie, chińskie, singapurskie, arabskie oraz nieliczne polskie, potwierdzają tę zależność [10, 28, 31, 32, 36, 49, 74, 87, 114, 116, 126, 141, 152, 159, 164]. Autorzy niemieccy [164] określają chorobowość życiową pokrzywki na 8,8% całej populacji, natomiast chorobowość życiową pokrzywki przewlekłej na 1,8%. Chorobowość roczną CU ocenia się w ich badaniu na 0,8%. Gaig i wsp. [36] określają chorobowość życiową na pokrzywkę przewlekłą Hiszpanów na 0,6%, a pojedynczy epizod pokrzywki wystąpił u 9% Norwegów w wieku 15 – 70 lat [10]. Analiza przeprowadzona w Arabii Saudyjskiej wskazała natomiast chorobowość wśród chorych Kliniki Dermatologicznej na 0,4% [31]. Badani byli najczęściej w średnim wieku (~35 – 50 lat). Zuberbier i wsp. [164] zauważyli spadek średniej wieku chorych na pokrzywkę przewlekłą z 42,8 lat w badaniu z 1999r. na 37,7 lat w badaniu obecnym. Badacze chińscy wskazali natomiast, że najczęściej pokrzywka przewlekła dotyczy chorych w wieku 20 – 39 lat [159]. Silvaes i wsp. [126] szacują średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywki na 30 – 40 lat, natomiast Gaig i wsp. [36] wskazują nieznaczną większość w przedziale >65 lat. Zhong i wsp. [159] określają ten wiek na $31 \pm 14,1$ lat. Niektóre dostępne badania wskazują, iż przeważającym jest wykształcenie wyższe, natomiast miejscem zamieszkania chorych są z reguły duże miasta (powyżej 500 000 mieszkańców) [141, 159]. Część z nich jednak nie zauważa istotnej zależności w tym zakresie [32, 36].

W badaniu własnym, zarówno w analizie retrospektywnej „R”, jak i prospektywnej „P”, dominowały kobiety, kolejno: 75,7% i 79,5%. Dane te potwierdzają większość doniesień europejskich i światowych. Wiek chorych części R to przeważnie 15 – 34 lata, co nie koresponduje z dostępnymi wynikami badań. Warto jednak zaznaczyć, iż pokrzywka przewlekła występować może w różnych grupach wiekowych. W części P nie zauważono istotnej zależności w kwestii wieku chorych. W niniejszej analizie średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu był bardzo podobny w obu etapach i wynosił dla R $37 \pm 14,1$ lat, a dla P $36,3 \pm 16,5$ lat. W obu wiek zachorowania był wyższy dla kobiet niż dla mężczyzn. Wyniki te są zgodne z twierdzeniem, że pokrzywka występuje przeważnie między 30. a 40. rokiem

życia oraz potwierdzają dane analizy brazylijskiej [126] i chińskiej [159]. Zdecydowana większość chorych w obu częściach pracy badawczej zamieszkiwała miasta (75,7% i 64,1%), co jednak może wynikać z lokalizacji Szpitala w dużym mieście (powyżej 500 000 mieszkańców). Bezsprzeczna większość badanych obu analiz to osoby pracujące (50,1% i 56,4%), a dalej emeryci i renciści (25,6% i 24,4%).

5.2. Struktura hospitalizacji

W niniejszej pracy chorzy najczęściej przyjmowani byli na oddział w marcu (11,1%), lutym (10,4%), czerwcu (10,2%) oraz październiku i listopadzie (9,3%). Najmniej natomiast hospitalizowano osób w grudniu (2,7%). Różnice w porównaniu z pozostałymi miesiącami mogą wynikać z nasilenia się procesu chorobowego związanego z różnorodną dietą, sezonowością lub z rozłożeniem przyjęć związanym z okresami wakacyjnymi oraz świątecznymi. Liczebność chorych przyjętych na oddział w poszczególnych przedziałach lat (2004 – 2006, 2007 – 2009 i 2010 – 2014), wyznaczonych na podstawie pojawiających się nowych wytycznych nie różniły się istotnie i były bardzo zbliżone. W większości przypadków tryb przyjęcia na oddział był planowy (97,7%), co wynika z charakteru schorzenia i przewlekłości utrzymywania się zmian chorobowych. Hiszpańscy autorzy zauważyli na przestrzeni lat wzrost odsetka chorych z pokrzywką/obrzękiem naczyńioruchowym (z 49% na 54,4%) trafiających na Oddział Ratunkowy, jednak tylko niecałe 3% z nich wymagało hospitalizacji powyżej 3 dni [32].

Własna analiza wykazała, że specjalistą najczęściej kierującym do Kliniki był dermatolog (95%), następnie alergolog (3%) i lekarz rodzinny (2%). Taka przewaga może wynikać z obecności Poradni Dermatologicznej w tutejszej Klinice oraz faktu, iż do roku 2015 wizyta u dermatologa nie wymagała skierowania, ale także wskazuje sporadyczność skierowań ze strony lekarza rodzinnego. Podobne wyniki otrzymali hiszpańscy badacze – prawie połowa chorych (48,2%) kierowana była do dermatologa, a 23,8% (znacznie więcej niż wykazuje badanie własne) do alergologa. Ponadto chorzy z objawami trwającymi krócej niż 3 miesiące wykazywali tendencję do odwiedzania lekarza rodzinnego oraz dermatologa, natomiast ci o dłuższych epizodach – alergologa [36]. Przeciwnie, Ferrer [32] wskazała, iż specjalistą kierującym do alergologa był przede wszystkim lekarz rodzinny (55,4%). Natomiast 28,1% stanowili dermatolodzy, pediatrzy i lekarz medycyny ratunkowej.

W tym miejscu w badaniu prospektywnym oceniono również odsetek nadal chorujących na pokrzywkę przewlekłą. Ponad połowa badanych (55,1%) deklarowała brak objawów

pokrzywki przewlekłej. Doniesienia brazylijskie [126] informują natomiast, że w analizowanej grupie chorych poprawa nastąpiła u 31,7%.

5.3. Odmiany pokrzywki, potencjalne przyczyny oraz częstość wysiewów bąbli pokrzywkowych

Część R analizy własnej wskazała pokrzywkę autoimmunologiczną jako najczęstszą wśród hospitalizowanych (27,9%). Kolejno były to pokrzywka spontaniczna (19,3%) oraz aspirynowa (17,5%). Trochę inaczej prezentowały się dane części P – najczęstsza okazała się pokrzywka spontaniczna 39,7%, następnie autoimmunologiczna (30,8%) oraz aspirynowa (25,6%). Wyniki analizy P są bardziej zbliżone do dostępnych wyników pozostałych badań epidemiologicznych. Wszystkie badania potwierdziły, że najczęstsza była pokrzywka spontaniczna. Autorzy hiszpańscy określili 75% i 68% badanych przypadków z pokrzywką spontaniczną [32, 141], chińscy – 68,1% [159], polscy – 27, 9% [116], brazylijscy i portugalscy – 25% [28], singapurscy – 89,3% [49], a arabscy – 44,3% [31]. Włoscy badacze ustalili roczną chorobowość pokrzywki spontanicznej na 0,38% [74]. Takie rezultaty potwierdzają tezę, iż w wielu przypadkach bardzo trudno jest ustalić przyczynę występowania wysiewów pokrzywki i być może wiąże się to z różnorodnym podejściem diagnostycznym. Większość analiz nie uwzględnia natomiast w klasyfikacji pokrzywki autoimmunologicznej oraz aspirynowej. Jedynie badanie Diasa i wsp. [28] przedstawiło zaledwie 7% częstość występowania pokrzywki autoimmunologicznej, a Rudzkiego i wsp. [116] 26,9% częstość aspirynowej.

Występowanie pokrzywek fizykalnych określa się w różnych publikacjach między 20,5% a 29,3% [28, 32, 152, 159]. Jedynie analiza singapurska podaje wynik zaledwie 5,8% [49] oraz arabska – 7,5% [31], natomiast zupełnie przeciwnie, hiszpańska – aż 60% [141]. W badaniu własnym częstość występowania pokrzywek fizykalnych to: R – 31,3%, P – 41%.

Według własnych obserwacji retrospektywnych najczęstszą pokrzywką fizykalną była dermatograficzna (10%), następnie opóźniona z ucisku (5,4%) oraz ciepłna (5,2%). Badanie prospektywne wskazało jednak jako najczęstszą opóźnioną z ucisku (14,1%), a później dermatograficzną (11,5%) i ciepłą (6,4%). Oba wyniki pokrywają się z dostępnymi publikacjami [14, 69, 121]. Starsze polskie doniesienia Rudzkiego i wsp. [115] przedstawiały dermatograficzną oraz opóźnioną z ucisku jako najczęstsze. Valero i wsp. [141] podali, że najczęstsza wśród dorosłych Hiszpanów była opóźniona z ucisku (22%), dermatograficzna (21%) oraz świetlna (8%), co wynika najprawdopodobniej z różnic klimatycznych i dużego nasłonecznienia występującego w Hiszpanii. Dla porównania w badaniu własnym pokrzywka

światlna była jedną z najrzadszych (1,8% i 1,3%), a Wolska i wsp. [151] określili odsetek jej występowania wśród chorych z nadwrażliwością na światło na 0,12%. Rozpoznanie pokrzywki świetlnej jest dość trudne i wiąże się z ryzykiem pomyłki z inną fotodermatozą. Pozostałe hiszpańskie doniesienia prezentowały dermograficzną na miejscu pierwszym (9,7%), a dalej z zimna (4,4%) oraz ciepłą i opóźnioną z ucisku (po 1,6%) [32]. Identycznie plasowały się wyniki w analizie Zhonga i wsp. [159]. U Fataniego i wsp. [31] nie brano pod uwagę pokrzywki dermograficznej, natomiast najczęściej występowała z zimna i ciepła (po 1,5%). Pokrzywka z zimna w niniejszej analizie występowała dopiero na 9. (R – 3,9%) oraz 7. (P – 5,1%) miejscu w klasyfikacji, mimo, iż uważana jest za jedną z częstszych [85, 127].

W badaniu własnym, w obu jego częściach u żadnego z chorych nie wykryto pokrzywki naczyniowej, powysiłkowej ze wstrząsem oraz wibracyjnej, co zgadza się z ogólnymi doniesieniami o rzadkości występowania tych pokrzywek, ale również zostało potwierdzone dostępnymi wynikami prac epidemiologicznych [31, 32, 126, 159]. Pokrzywka kontaktowa również była jedną z najrzadszych w badaniu retrospektywnym, co porównywalne jest z rezultatami innych autorów [31, 42, 65, 99, 136, 141, 152, 159].

W niniejszej pracy pokrzywka cholinergiczna występowała z częstością 5,4% (R) oraz 3,8% (P). Pozostali badacze również zaznaczyli dużą częstość występowania tej odmiany pokrzywki [31, 32, 92, 126, 141, 159].

Liczne doniesienia podkreślają możliwość współwystępowania ze sobą różnych odmian pokrzywki przewlekłej. We własnej analizie poddano ocenie ilość odmian pokrzywek występujących u jednego chorego. Okazało się jednak, że zdecydowana większość chorowała tylko na jedną odmianę i w obu częściach badania był to ten sam odsetek chorych (66,7%). Przeanalizowano również najczęściej występujące ze sobą pokrzywki. W części R były to autoimmunologiczna z aspirynową (7,5%), autoimmunologiczna z dermograficzną (3,2%) oraz dermograficzna z aspirynową (2,7%). W części P – również autoimmunologiczna z aspirynową (10,3%), dermograficzna z autoimmunologiczną oraz aspirynową (po 5,1%). Schoepke i wsp. [121] podali, że u 21% wszystkich chorujących na pokrzywkę dermograficzną wykryto także inną odmianę. Najczęściej była to pokrzywka spontaniczna, co pokrywa się z otrzymanymi wynikami, biorąc pod uwagę, że autoimmunologiczna jest podtypem spontanicznej. Pozostałe pojawiające się wspólnie z dermograficzną to pokrzywki fizykalne (z zimna, ciepła i opóźniona z ucisku). Cassano i wsp. [19] podali również wysokie prawdopodobieństwo współwystępowania z dermograficzną pokrzywki opóźnionej z ucisku (>50%). Jak wspomniano wcześniej, według najnowszej klasyfikacji

EAACI/GA²LEN/EDF/ WAO pokrzywka autoimmunologiczna jest zaliczana jako podtyp pokrzywki przewlekłej spontanicznej o znanej przyczynie [163].

W obu częściach badania własnego w większości przypadków nie można było ustalić jednoznacznej przyczyny występowania objawów. Na kolejnych miejscach pojawił się dodatni ASST oraz leki, co tożsame jest z najczęstszymi pokrzywkami występującymi w badanej populacji (spontaniczna, autoimmunologiczna i aspirynowa). W analizie prospektywnej jako bardzo częstą przyczynę podawano stres emocjonalny, który jednak w retrospektywnej uznany był za najrzadszy. Być może chorzy w warunkach domowych zauważali większą zależność między sytuacjami stresowymi a wysiewami bąbli pokrzywkowych niż lekarze prowadzący w trakcie ograniczonej czasowo hospitalizacji. Pozostałe przypadki to czynniki fizykalne. W wielu przypadkach nie podano w ogóle informacji dotyczącej potencjalnej przyczyny występowania, co skłania do rozważań nad szczególną istotnością wywiadu lekarskiego jako przydatnego narzędzia diagnostycznego u chorych na pokrzywkę przewlekłą.

Greaves [43] jako najczęstszą przyczynę rozwoju pokrzywki przewlekłej podał nadwrażliwość na ASA oraz autoprzeciwiactwa. Henz i wsp. [50] potwierdzili tło autoimmunologiczne u 30% chorych, a u 25% nietolerancję pokarmów oraz leków. Autorzy hiszpańscy nie stwierdzili przyczyny u 75% badanych, a u pozostałych były to przede wszystkim czynniki fizykalne [32]. Natomiast zaledwie u 5,6% wykryto nietolerancję leków i pokarmów. W badaniu przeprowadzonym na populacji chińskiej 21,6% i 4% to alergii na pokarmy i leki, natomiast aż 72,1% to zmiany temperatury. Stres emocjonalny odnotowano jako przyczynę zaledwie u 4,9% [159]. W Brazylii ponad połowa przypadków pozostała bez wyjaśnionej przyczyny. Leki i pokarmy to jedyne 4% i 0,8% [126]. Gaig i wsp. [36] u większości badanych wykryli ukrytą chorobę, a dalej przede wszystkim alergię. Nietolerancja pokarmów i leków występowała u 9,5% i 2%. Czynniki fizykalne nie były brane pod uwagę. Maurer [165] podobnie jak większość badaczy podkreślił rolę przede wszystkim tła autoimmunologicznego oraz nietolerancji leków czy pokarmów. Włoska analiza epidemiologiczna dotycząca pokrzywki spontanicznej określiła istotną statystycznie zależność między występowaniem CSU a otyłością, zaburzeniami lękowymi, dysocjacyjnymi i somatycznymi, nowotworem, a także stosowaniem leków immunosupresyjnych i glikokortykosteroidów [74]. Wszystkie zebrane dane w znacznym stopniu potwierdzają wyniki analizy własnej.

Większość publikacji nie podaje informacji na temat częstości występowania epizodów pokrzywki. Głównie dane dotyczą długości trwania samej choroby lub utrzymywania się

pojedynczych zmian. Arabscy autorzy podkreślają, iż u większości epizod pokrzywki trwał nieco krócej niż 6 tygodni [31]. Czas trwania choroby wskazany przez singapurskich badaczy to w większości ponad 2 lata [49]. Natomiast analiza brazylijsko – portugalska podaje średni czas trwania schorzenia 10 lat [28]. Wg analizy Zhonga i wsp. [159] średni czas trwania kursu choroby to 18,5 miesiąca. Średnia długość nawracającego epizodu zbadana przez Silvares i wsp. [126] wynosiła 11,7 miesięcy, a średni czas trwania choroby 45,26 miesięcy. Częstość występowania zmian w tym badaniu została określona na: 52,8% codziennie, 4% raz w tygodniu, 3,2% raz na dwa tygodnie, 0,8% raz w miesiącu oraz 39,2% nieregularnie. U zdecydowanej większości chorych (86,4%) czas trwania pojedynczej zmiany to średnio 5,6 godziny. Ten element jest niezwykle istotny z punktu widzenia diagnostyki różnicowej, gdyż umożliwia rozpoznanie pokrzywkowego zapalenia naczyń w przypadku pojedynczych zmian utrzymujących się >24 h.

W niniejszej analizie R objawy u chorych na pokrzywkę przewlekłą przede wszystkim pojawiały się codziennie (35,2%). Odsetek hospitalizowanych w pozostałych przedziałach: kilka razy w tygodniu, kilka razy miesiącu i kilka razy w roku był bardzo zbliżony. W części P u chorych, u których objawy nadal występują najczęściej epizody pokrzywki występowały kilka razy w tygodniu (30,2%). Taka różnica między wynikami analizy własnej może być spowodowana wprowadzonym u chorych leczeniem lub kontrolą dietetyczną.

W części R zbadano, w której z odmian pokrzywki, bąble pokrzywkowe pojawiały się najczęściej. Były to pokrzywki: autoimmunologiczna oraz dermatograficzna, a dalej aspirynowa. Z pewnością wynika to z dość trudnej eliminacji czynnika sprawczego w tych rodzajach CU, a w przypadku pokrzywki autoimmunologicznej jest to w określonym przedziale czasu właściwie niemożliwe. Dodatkowo określono częstość zmian w związku z czynnikiem wywołującym. Istotne statystycznie wyniki dotyczyły pokarmów, leków oraz czynników fizykalnych. Najczęściej jednak wysiewy zmian chorobowych występowały u chorych, u których potencjalnym czynnikiem sprawczym były składniki diety.

5.4. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego oraz chorób

towarzyszących wraz ze stosowanymi na nie lekami

Obecnie przyjmuje się, że współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego z pokrzywką dotyczy ok. połowy przypadków CU. W analizie własnej uzyskano bardzo zbliżone wyniki. Część R wskazała współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego u 58% hospitalizowanych. P natomiast aż u 69,2%, a ponadto 4,7% badanych zadeklarowała dołączenie obrzęku jako nowego objawu. W obu fazach analizy dotyczył on przede

wszystkim warg, powiek, języka oraz rąk. W części jednak dostępnych publikacji pojawiają się pewne rozbieżności. Najniższe współwystępowanie odnotowano w Niemczech przez Wellera i wsp. [148] – 19% oraz w badaniu arabskim [31] – 19,7% wszystkich przypadków CU. Rezultaty poniżej 40% występowały także w analizach: hiszpańskiej [32] – 30,8%, niemieckiej (Zuberbier i wsp.) [164] – 33,3%, włoskiej [83] – 36% oraz duńskiej [80] – 37,8%, gdzie oceniono również chorobowość populacji na obrzęk na 7,4%. Pozostałe obserwacje były bardzo zbliżone do przyjętej tezy. W Kanadzie było to 41% [148]. W pracy przeprowadzonej w białostockiej Klinice Dermatologicznej potwierdzono częstość współwystępowania 43,1% [79]. Chińczycy podali 47,3% [159], Brazylijczycy – 50,4% [126], Brytyjczycy – 53% [148], natomiast Weller i wsp. w innym ogólnoświatowym badaniu – 58,5% [147]. Tak różne wyniki mogą demonstrować brak regularności w diagnozowaniu obrzęku naczynioruchowego. Większość analiz dotyczących lokalizacji obrzęku pokrywa się zdecydowanie z wynikami własnymi. Zarówno publikacja polska, jak i publikacje: duńska, niemiecka i włoska podały, iż najczęściej obrzęk dotyczył twarzy (wargi, powieki, język), a dalej dopiero kończyn [79, 80, 83, 164].

W fazie R dokonano także analizy współwystępowania obrzęku w poszczególnych podgrupach. Okazało się, iż towarzyszył on znacznie częściej pokrzywce aspirynowej niż pozostałym odmianom. Być może wynika to z faktu, iż aspiryna może zarówno wywoływać, jak i zaostrzać obrzęk naczynioruchowy oraz pokrzywkę. Obrzęk zdecydowanie dominował u kobiet oraz u chorych powyżej 55 roku życia. Podobnych obserwacji dokonał Łukaszyk i wsp. [79] Obliczony przez nich średni wiek wystąpienia obrzęku u kobiet to 45,6 ($\pm 16,4$), a u mężczyzn 46,7 ($\pm 17,1$). Obrzęk naczynioruchowy we własnych obserwacjach pojawiał się również z większą częstością u chorych zamieszkujących wieś, co być może wiąże się z narażeniem na odmienne i bardziej predysponujące czynniki sprawcze niż miejskie.

Pokrzywka przewlekła często współwystępuje z innymi chorobami. W niniejszej pracy w obu jej częściach u ponad połowy chorych występowały dodatkowe schorzenia. Wśród nich najczęściej odnotowywano obecność nadciśnienia, chorób atopowych, chorób tarczycy, cukrzycy, choroby wieńcowej, przewlekłych zakażeń i stanów zapalnych oraz infekcji pasożytniczych. Spośród innych chorób, o których warto wspomnieć pojawiały się choroby serca i naczyń, choroby przewodu pokarmowego oraz zaburzenia psychiczne. Wśród dermatoz dominowały: wyprysk, trądzik różowaty, bielactwo, łysienie plackowate oraz łuszczyca. Wszystkie wymienione powyżej zostały wyszczególnione w obu fazach analizy z różną, jednak nieznacznie, częstością.

Wielu badaczy poddało analizie głównie choroby alergiczne towarzyszące pokrzywce. Valero i wsp. [141] podali, że najczęstszy był alergiczny nieżyt nosa, a dalej AZS i alergia na leki. Fatani i wsp. [31] również doszli do wniosku, iż atopia jest jednym z najczęstszych schorzeń towarzyszących, a przede wszystkim astma. Atopia, a głównie alergiczny nieżyt nosa oraz AZS zostały odnotowane jako najczęstsze przez Zuberbiera i wsp. [165] Chińczycy natomiast w swojej wielośrodkowej pracy epidemiologicznej zaobserwowali występowanie chorób towarzyszących u niecałych 30% chorych z pokrzywką przewlekłą spontaniczną. Znalazły się wśród nich choroby przewodu pokarmowego, choroby gruczołów wewnątrzwydzielniczych, nadciśnienie, przewlekłe stany zapalne oraz infekcje [159]. Ferrer [32] podała, że u hiszpańskich chorych występowały głównie choroby autoimmunologiczne, tkanki łącznej, gruczołów wewnątrzwydzielniczych, mieloproliferacyjnych, a tylko u nielicznych przewlekłe zakażenia. Spośród dermatoz, wykrytych u chorych brazylijskiej Kliniki Dermatologicznej najczęstszymi były grzybice dermatofitowe, trądzik, łupież pstry, suchość skóry, łupież tłusty, brodawki wirusowe, kontaktowe zapalenie skóry [126].

Wielu autorów podkreśla możliwą rolę infestacji pasożytniczych w powstawaniu objawów pokrzywki przewlekłej [68]. W analizie własnej występowanie takiego zakażenia deklarowało zaledwie 3,8% chorych części P oraz 0,5% chorych R, co nie pokrywało się ze stanem faktycznym, ponieważ ilość wykrytych lub przebytych zakażeń podczas badań diagnostycznych w części R wynosiła aż 20,6%. Badacze brazylijscy w ogóle nie wykryli obecności pasożytów w grupie analizowanych chorych [126], a polscy zaledwie u 3,8% [56]. W pozostałych natomiast pracach pasożyty odgrywały możliwy istotny czynnik patogenetyczny CU. Hiszpańscy autorzy podają udział u ponad 5% chorych [32], natomiast tureccy oraz szwajcarscy u ponad 30% [122, 138].

Rola patogenetycznego znaczenia przeciwciał przeciwtarczycowych oraz chorób tarczycy w pokrzywce przewlekłej nadal pozostaje kontrowersyjna [61]. Włoscy badacze w najnowszej pracy epidemiologicznej nie zauważyli istotnej statystycznie zależności między występowaniem chorób tarczycy a CSU [74]. Wielu jednak autorów podaje wysoki odsetek chorych ze współistniejącymi schorzeniami gruczołu tarczowego [52, 76, 94, 118, 139, 142]. W badaniu własnym choroby tarczycy odnotowano u 13,6% chorych w fazie R oraz 19,2% chorych w P, gdzie dodatkowo stanowiły najczęstsze wśród wszystkich współistniejących schorzeń. Bardzo podobne wyniki otrzymali polscy badacze. W ich opracowaniu schorzenia gruczołu tarczowego występowały z częstością 21,1% [56]. Ferrer [32] potwierdziła związek między występowaniem pokrzywki przewlekłej a autoimmunologicznymi chorobami

tarczycy. Pozostali badacze podali znacznie niższe częstości współwystępowania, jednak zalecali badania tego gruczołu w rutynowej diagnostyce [98].

W niniejszej pracy, w fazie R przeanalizowano także współwystępowanie chorób towarzyszących w związku obecnością u chorych obrzęku naczynioruchowego. Istotny statystycznie wynik dotyczył chorób tarczycy, gdzie 19,9% badanych z obrzękiem chorowało na choroby tarczycy w porównaniu z 4,9% badanych bez obrzęku chorujących na schorzenia tego gruczołu. Łukaszyk i wsp. [79] w swojej publikacji określili, że najczęstsze współwystępujące z obrzękiem naczynioruchowym choroby to: nadciśnienie tętnicze, choroby tarczycy oraz cukrzyca. Madsen i wsp. [80] podali natomiast, iż wśród duńskich chorych z obrzękiem wykryto głównie zapalenie zatok przynosowych, infekcję HSV, choroby tkanki łącznej oraz zapalenie pęcherza moczowego.

Większość publikacji zagranicznych nie prezentuje żadnych wyników dotyczących leków przyjmowanych na inne niż pokrzywka schorzenia, które mogą wpływać na pojawianie się wysiewów pokrzywki. Ukazały się jedynie doniesienia dotyczące zaostrzeń wywołanych przyjmowaniem leków [32, 126, 159]. W obecnym badaniu przeanalizowano ten aspekt. W obu fazach pracy odnotowano, iż najczęściej przyjmowanymi lekami były leki przeciwnadciśnieniowe, hormony (w tym hormony tarczycy) oraz NLPZ. Warto również zaznaczyć dość częste przyjmowanie leków psychotropowych i wpływających na CUN.

W części R sprawdzono także, czy stosowanie leków może mieć wpływ na występowanie epizodów obrzęku naczynioruchowego u chorych. Można zauważyć, iż wśród osób stosujących leki występowała znacznie większa różnica między odsetkiem chorych z obrzękiem i bez obrzęku niż wśród niestosujących leków. Inni polscy autorzy odnotowali, że w grupie hospitalizowanych chorych z pokrzywką i obrzękiem NLPZ oraz antybiotyki były najczęstszą przyczyną pojawiania się objawów [79].

5.5. Potencjalne czynniki sprawcze, wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej

Najnowsze wytyczne sugerują, aby w szczegółowym wywiadzie z pacjentem uwzględnić dane dotyczące rodzinnego występowania chorób z grupy atopii lub pokrzywki [163]. W niniejszej pracy sprawdzono wywiad rodzinny chorych zarówno w zakresie atopii i pokrzywki osobno, jak i łącznie dla obu. Okazało się, iż nie ma on większego wpływu na wystąpienie objawów u badanych. W obu częściach analizy w większości był on zdecydowanie ujemny. W części R: 88,7% dla atopii; 97,7% dla pokrzywki przewlekłej; 85,7% dla obu łącznie. W P: 89,7% dla atopii; 96,2% dla pokrzywki przewlekłej; 84,6% dla

obu łącznie. We wszystkich publikacjach, w których poddano analizie wywiad rodzinny, dotyczył on wyłącznie atopii. W większości wyniki badaczy pokrywają się z otrzymanymi w analizie własnej. Fatani i wsp. [31] podali, iż ujemny wywiad rodzinny wśród chorych dla chorób atopowych wynosił łącznie 73,1%. Heng i wsp. [49] odnotowali ujemny wywiad u 68,9%, a Ferrer [32] zaobserwowała niski odsetek występowania w rodzinie astmy i alergicznego nieżytu nosa w porównaniu z pozostałymi chorobami atopowymi. Jedynie autorzy brazylijscy zauważyli nieznaczną różnicę między dodatnim a ujemnym wywiadem rodzinnym [126]. Okazało się, iż u prawie połowy chorych (44,8%) występowały w rodzinie choroby alergiczne.

Kolejnym z podejrzewanych czynników, możliwie związanym z wystąpieniem objawów pokrzywki przewlekłej lub ich nasileniem mogą być używki [106, 159]. W niniejszym badaniu zdecydowana większość nie deklarowała stosowania żadnych z nich (70,3% - R; 78,2% - P). Nie zaobserwowano również istotnego związku stosowania alkoholu czy palenia tytoniu z wystąpieniem objawów choroby. Niewielu autorów podjęło się analizy tego aspektu w swoich pracach epidemiologicznych. Wyniki tych nielicznych nie pokrywały się z odnotowanymi w analizie własnej. Chińscy autorzy zarejestrowali dzienne spożycie alkoholu aż u 25,4% badanej populacji, z czego 55,7% doznała indukcji lub zaostrzenia zmian pod wpływem jego działania [159]. Przeciwnie jednak spośród 19% palących, jedynie u 3,1% obserwowano indukcję bąbli pokrzywkowych. Według publikacji badaczy brazylijskich alkohol i palenie tytoniu mogły przyczynić się do wystąpienia wysiewu zmian chorobowych zaledwie u 1,6% chorych [126]. Interesujące wyniki otrzymali włoscy badacze, którzy zaobserwowali, iż palenie redukuje ryzyko wystąpienia zmian w pokrzywce przewlekłej spontanicznej [74]. Ponadto palenie tytoniu odnotowano u 1,25% badanej populacji, a spożywanie alkoholu zaledwie u 0,04%. Jedne z ostatnich prac potwierdzają, że palenie przyczynia się do zaostrzeń wielu chorób autoimmunologicznych [23]. Tym bardziej wynik ten jest zadziwiający.

Dostępne do tej pory publikacje epidemiologiczne dotyczące pokrzywki przewlekłej nie poruszają tematu wpływu przebytych przez chorego zabiegów na występowanie objawów chorobowych. Dlatego też, w obu fazach analizy własnej postanowiono zebrać informacje dotyczące tego aspektu. W większości jednak chorzy deklarowali, iż nie przebyli żadnych zabiegów (64,6% - R, 59% - P). Wśród pozostałych chorych dominowały osoby po przebytych operacjach (31,7% i 32,1%). Nie zauważono jednak istotnego wpływu operacji, jak i innych na wystąpienie wysiewu zmian.

W części retrospektywnej zebrano również informacje dotyczące występowania ognisk utajonego zakażenia u hospitalizowanych. Jednak w 73% przypadków nie wykryto żadnych z nich, a wśród pozostałych dominowały laryngologiczne (13,6%) oraz zębopochodne (11,5%). Sprawdzone także, czy częstość występowania zmian ma związek z obecnością ognisk zapalnych. Okazało się, iż istotnie na częstość wpływały stany zapalne zębopochodne oraz laryngologiczne. Najczęściej, czyli codziennie (34,4%) wysiewy pojawiały się u osób z problemami laryngologicznymi, natomiast najrzadziej – kilka razy w roku (37,1%) – u osób z ogniskami zębopochodnymi.

Pozostali autorzy w swoich wynikach prezentowali pewne rozbieżności. W większości jednak nie stwierdzali występowania ognisk utajonego zakażenia w badanych populacjach. Ferrer [32] podała, iż infekcje występowały jedynie u 3 analizowanych przypadków. Chińscy autorzy odnotowali obecność ognisk zapalnych w jamie brzusznej u 10% populacji, laryngologicznych u 1,6% i moczowo – płciowych u 0,7% [159]. Natomiast badanie przeprowadzone w Brazylii wskazało jedynie, że 12,8% chorych miało bakteryjne lub wirusowe infekcje skóry, zębów, górnych dróg oddechowych oraz układu moczowo – płciowego [126]. W publikacji tej podano także, że w kale 3,8% chorych wykryto robaki pasożytnicze, a 1,9% pierwotniaki. Zupełnie przeciwnie Kacalak-Rzepka i wsp. [56], którzy odnotowali zdecydowanie wyższy odsetek, bo aż 35,6%, obecnych ognisk utajonego zakażenia, w tym 27,8% chorych prezentowało ukryte źródła infekcji w jamie brzusznej, 2,9% zębopochodne, 3,8% laryngologiczne, a 0,9% moczowo – płciowe. Badacze niemieccy także zidentyfikowali ogniska laryngologiczne u prawie 50% chorych [18]. Natomiast jedno ze starszych badań również niemieckich podało 32% częstość występowania ognisk laryngologicznych oraz 29% zębopochodnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą [144].

W fazie prospektywnej na tym etapie niniejszego badania przeanalizowano także wpływ rodzaju pokrzywki, czynnika wywołującego, współwystępowania obrzęku naczyńioruchowego, współwystępowania innych chorób oraz leków przyjmowanych na te choroby, stosowanych używek, przebytych zabiegów, a także dodatniego wywiadu rodzinnego na utrzymywanie się objawów pokrzywki u wszystkich badanych. Okazało się, iż istotnie na utrzymywanie się objawów wpływał ucisk (jako czynnik wywołujący), stres emocjonalny (jako czynnik wywołujący) oraz NLPZ (jako stosowane leki na inne niż pokrzywka schorzenia).

5.6. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej

Jak wspomniano wcześniej, poszukiwanie czynnika sprawczego w pokrzywce przewlekłej to trudne wyzwanie dla lekarza specjalisty. Wytyczne stanowczo sugerują, aby nie prowadzić rutynowo szczegółowej i kosztownej diagnostyki. Dlatego też tak ważny jest wywiad z chorym.

Nieliczni tylko autorzy podjęli temat przeprowadzonych badań diagnostycznych w swoich publikacjach. W niniejszej analizie, w jej części retrospektywnej zebrano szczegółowe informacje dotyczące wykonanej w tutejszej Klinice diagnostyki pokrzywki przewlekłej.

Spośród ponad 20 różnych badań wykonywanych u hospitalizowanych chorych najczęstszym była próba aspirynowa (79,6%), a następnie ASST (79,4%) oraz prowokacja uciskiem (70,7%). W tych też badaniach najczęściej odnotowywano odchylenia. Aż 21,8% wyników dodatnich w ASST oraz 14,5% w próbie aspirynowej. Z badań laboratoryjnych, poza morfologią, najczęściej oznaczano poziom hormonów tarczycy (65,3%), jednak zaledwie 7,3% chorych osiągało wartość podwyższoną. Najczęstszym odchyleniem w morfologii krwi okazał się podwyższony odczyn Biernackiego (OB) (15,4%). Warto zauważyć również, że w wielu przypadkach (20,6%) wykrywano podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko pasożytom (w klasie IgM i/lub IgG). Natomiast najrzadziej przeprowadzanymi badaniami były spośród laboratoryjnych – oznaczenie całkowitej puli IgE w surowicy krwi (2,7%) oraz oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych (5,9%), a spośród prób prowokacyjnych – próby świetlne (6,6%). Żadnemu z hospitalizowanych nie wykonano próby prowokacyjnej z pokarmami. Co interesujące, Zuberbier i wsp. [164] dowiedli w swej analizie za pomocą podwójnie ślepej próby prowokacyjnej z pokarmami (DBPCFC), że IgE-zależna alergія pokarmowa nie była przyczyną objawów pokrzywki u żadnego z ich chorych. U 18,2% badanych wystąpiła reakcja pozytywna, lecz objawiająca się wyłącznie jako zespół alergii jamy ustnej (*ang. oral allergy syndrome - OAS*), ograniczony świąd czy duszność. U żadnej osoby nie pojawiły się bąble pokrzywkowe.

Wielu autorów podkreśla rolę przeciwciał przeciwtarczycowych oraz hormonów tarczycy w pokrzywce przewlekłej [33, 52, 61, 94, 98, 113, 118, 132, 142]. Ostatecznie teza ta nie została potwierdzona, jednak wiele publikacji wskazuje, że udział tych wskaźników może być istotny u chorych na CU. W niniejszym badaniu u niewielu z nich wykryto podwyższony poziom przeciwciał przeciwtarczycowych (9,3%) oraz podwyższony poziom hormonów tarczycy (7,3%). Podobnie Fatani i wsp. [31], którzy stwierdzili, że nie ma istotnej zależności

między występowaniem nieprawidłowości w tych wskaźnikach a występowaniem CU. Natomiast przeciwnie, inni autorzy podkreślają istotną zależność między tymi wskaźnikami a występowaniem pokrzywki w porównaniu z grupą kontrolną [76, 94, 118, 139, 142]. Wszyscy bowiem stwierdzili znacznie podwyższony poziom przeciwciał i hormonów u chorych. Turktas i wsp. [139] łącznie u 21,3%, a Verneuil i wsp. [142] u 26,7%. Istotną rolę schorzeń tarczycy, jak również ich autoimmunologicznego podłoża podkreślili Kacalak-Rzepka i wsp. [56]. Obecność przeciwciał wykryli oni u 16,3% badanych chorych. Znaczące wyniki otrzymali również Pan i wsp. [98] w swojej metaanalizie obejmującej 20 publikacji, w której podkreślili, że u chorych na pokrzywkę przewlekłą z większą częstością wykrywa się surowicze przeciwciała przeciwtarczycowe niż w grupie kontrolnej. Zaznaczyli także, że przede wszystkim dotyczyło to anty-TPO. W jednym z badań dotyczących pokrzywki przewlekłej spontanicznej stwierdzono, iż poziom przeciwciał przeciwtarczycowych był podwyższony u 33,3% osób poddanych analizie [154]. Pozostali autorzy nie analizowali tak szczegółowo powyższego aspektu. Ferrer [32] podała jedynie, że oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwtarczycowych oraz hormonów tarczycy wykonywane były z dużą częstotliwością (45,2% i 62,1%), natomiast Gaig i wsp. [36] w ogóle nie ujęli badań tarczycy w przeprowadzonych testach.

Ze względu na coraz częstsze doniesienia i pojawiające się analizy dotyczące roli przeciwciał przeciwtarczycowych i hormonów tarczycy w patogenezie pokrzywki przewlekłej, w niniejszej pracy przeanalizowano jak zmieniała się częstość wykonywania tych badań w poszczególnych przedziałach lat (2004 – 2006, 2007 – 2009, 2010 – 2014), wyznaczonych na podstawie pojawiania się nowych wytycznych. Liczba chorych przyjmowanych do Kliniki w tych przedziałach różniła się między sobą nieznacznie. Co istotne, zaobserwowano wzrost częstości oznaczania tych wskaźników, co przede wszystkim widoczne jest w przypadku przeciwciał przeciwtarczycowych.

Jak przedstawiono wcześniej, najczęściej wykonywanym testem i tym, w którym najczęściej odnotowywano nieprawidłowości był ASST. Podłoże autoimmunologiczne w pokrzywce przewlekłej spontanicznej poszukiwane i wykrywane (twierdzi się, że nawet w połowie przypadków) jest bardzo często. Zhong i wsp. [159] uzyskali dodatni wynik w teście z surowicą autologiczną aż u 66,9% chorych z CSU, u których wykonano test. Ponadto wyniki UAS oraz DLQI u tych chorych były znacznie wyższe niż u osób z negatywnym wynikiem ASST. Dłuższy był także czas utrzymywania się bąbli oraz większa częstość występowania obrzęku naczynioruchowego. Polscy autorzy dodatni wynik ASST uzyskali u 24,3%, przy czym w ponad połowie przypadków (53%) były to osoby z innymi

odchyleniami immunologicznymi [56]. Ferrer podała natomiast, że ASST wykonany został zaledwie u 1,2% pacjentów z CU [32].

Jedne z najnowszych badań skupiają dużą uwagę na pewnych parametrach stanu zapalnego. W patogenezie pokrzywki przewlekłej poszukuje się jej biomarkerów, m.in. podwyższonego poziomu OB, ASO, białka C-reaktywnego, D-dimerów czy eozynofilii. Coraz częściej wykładniki te są celem diagnostyki. W obecnym badaniu najwięcej przypadków wykazywało podwyższone OB (15,4%), następnie CRP (10,4%) oraz ASO (8,6%). Eozynofilia obwodowa dotyczyła zaledwie 3,9% chorych, a podwyższony poziom D-dimerów – 1,4%. Kacalak-Rzepka i wsp. [56] podali, że podwyższone CRP występowało u 9,6%, OB u 7,7%, a eozynofilia >5% u 3,8%. Podobne wyniki otrzymali autorzy brazylijscy, gdzie podwyższone OB oznaczono u 8,7%, a eozynofilię u 7,7% [126]. W badaniu przeprowadzonym na populacji arabskiej odnotowano podwyższone OB u 63% wszystkich uczestników badania, natomiast dla eozynofilii oraz CRP podano jedynie średnie wartości [31]. Obie wartości mieściły się w granicach normy (2,25% dla eozynofilii i 1,22 mg/l dla CRP). Zdecydowanie wyższy poziom tych wskaźników został zaobserwowany u chorych z pokrzywką ostrą. U Marciniak i wsp. [84] podwyższona wartość eozynofilii obwodowej >5% mierzona metodą Carpentiera występowała zaledwie u 5% badanej grupy. Pozostali nie podają szczegółów dotyczących badań – Ferrer [32] odnotowała wykonywanie morfologii u 77% chorych, a biochemii u 75%, a Gaig i wsp. [36] morfologii u 45,8%.

W fazie R obecnego badania dokonano także analizy odmiany pokrzywki, w której najczęściej wykrywano podwyższony poziom CRP. Istotne wyniki otrzymano dla pokrzywek: spontanicznej, autoimmunologicznej oraz aspirynowej. Przy czym najczęściej podwyższony poziom występował w pokrzywce autoimmunologicznej (37,3%).

Wyniki analizy własnej dotyczące wykrywalności pasożytów u sporej liczby chorych (20,6%) nie do końca zostały potwierdzone w piśmiennictwie. Silvaes i wsp. [126] stwierdzili obecność pasożytów w kale zaledwie u 5,7% wszystkich badanych. W populacji hiszpańskiej, w dwóch różnych analizach, przeprowadzono badanie kału kolejno u 38,7% oraz 10,7% [32, 36]. Nie wiadomo jednak ilu z nich otrzymało wyniki pozytywne.

W niniejszej analizie bardzo rzadko odnotowywano oznaczanie całkowitego IgE w surowicy krwi (2,7%), natomiast Ferrer [32] określiła tę częstość aż na 67,3%, a Zuberbier i wsp. na 66,7% [164]. W żadnej z dostępnych analiz nie odnaleziono informacji dotyczących wykonywania poszczególnych prób prowokacyjnych. Bardzo ogólnie publikacja hiszpańska określiła częstość wykonywania testów fizykalnych na 22,2% [32]. Dodatkowo fizykalne próby prowokacyjne w obecnym badaniu najczęściej dotyczyły prowokacji: uciskiem (10,7%),

cieplem (5%) oraz wysiłkiem (5%). W żadnej też publikacji nie wspomniano o próbie aspirynowej. Bardzo rozbieżne natomiast wyniki pojawiają się odnośnie wykonywanej biopsji skóry. Dwie niezależne analizy hiszpańskie podają wartości 11,8% oraz zaledwie 0,8% [32, 36]. W pracy własnej u żadnego z chorych nie wykonano tego badania.

5.7. Leczenie pokrzywki przewlekłej

W leczeniu pokrzywki bardzo istotnym jest, aby dokładnie sprecyzować jej przyczynę. Nie zawsze niestety okazuje się to możliwe. Terapia dla różnych odmian pokrzywki jest dla nich wspólna, a głównie stosuje się leki przeciwhistaminowe. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi nie zaleca się stosowania I generacji tych leków ze względu na ich niekorzystny wpływ na OUN. Natomiast II generacja pozbawiona jest większości efektów ubocznych wywoływanych ich poprzednikami i zaleca się, by leki te stanowiły pierwszą linię terapeutyczną pokrzywki przewlekłej.

W badaniu własnym, w obu jego częściach sprawdzono, jakie leki stosowali badani w związku z objawami pokrzywki. Zarówno w części R, jak i P na pierwszych trzech miejscach pojawiły się leki przeciwhistaminowe II generacji, następnie GKS oraz leki przeciwhistaminowe I generacji. Te ostatnie, mimo wyraźnych zaleceń dotyczących znacznego ograniczenia ich stosowania, stanowiły dość duży odsetek wśród chorych (13,8% - R, 14% - P). W pierwszej piątce terapii farmakologicznej znalazły się również leki przeciwleukotrienowe oraz cyklosporyna A. Warto zaznaczyć, iż w obu fazach analizy nie odnotowano stosowania przez chorych omalizumabu, tyroksyny, sulfasalazyny oraz fototerapii. Spośród innych możliwości terapeutycznych warto wspomnieć o istotnym odsetku badanych stosujących dietę aspirynową, a w części R dodatkowo leki psychotropowe.

Zgromadzone dane epidemiologiczne pokrywają się w znacznym stopniu z otrzymanymi wynikami. Wielu autorów potwierdziło stosowanie przede wszystkim leków przeciwhistaminowych w związku z pokrzywką przewlekłą. Valero i wsp. [141] podali, iż 93,4% chorych hiszpańskiej kliniki stosowało leki przeciwhistaminowe. Nie sprecyzowali jednak podziału na generacje. Inne badanie przeprowadzone na populacji dorosłych Hiszpanów również podaje jedynie odsetek stosowania wspólnie obu generacji leków, a co ciekawe wcale nie jest on najwyższy i stanowi 22,9% [36]. Najczęściej w analizie tej bowiem odnotowywano stosowanie glikokortykosteroidów (32,9%). Kolejni hiszpańscy autorzy w swym badaniu przekrojowym przedstawili 12% stosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji i aż 74,4% II generacji, a zaledwie 9,1% chorych stosowało GKS [32]. Stosowanie GKS było znacznie niższe niż zaobserwowane w niniejszej analizie. W publikacji Fataniego

i wsp. [31] zanotowano, że stosowanie I generacji wynosiło 15%, II generacji 24,4%, a GKS 30,3%. Ponadto badanym, u których nie zauważono poprawy włączono H₂-blokery. Bardzo interesujące doniesienia prezentowali badacze brazylijscy i portugalscy, w których to publikacji podano, iż 60% chorych stosowało przewlekle leki przeciwhistaminowe, z czego aż 94% chorych przyjmowało hydroksyzynę, 27% cetyryzynę, a 15% feksofenadynę [28]. W żadnej z publikacji nie dokonano analizy dotyczącej pozostałych możliwości terapeutycznych i jedynie Gaig i wsp. [36] poinformowali o stosowaniu w terapii diety oraz leków antydepresyjnych (po 9,3%).

Wielu autorów nadal podkreśla istotną rolę leków I generacji w leczeniu objawów pokrzywki. Jeśli nie w monoterapii, to w terapii łączonej. Niestety praktyki te nie pokrywają się z najnowszymi wytycznymi. W części R analizy własnej postanowiono zbadać udział w terapii wybranych grup leków (I i II generacji oraz GKS) w poszczególnych przedziałach lat, (2004 – 2006, 2007 – 2009, 2010 – 2014), których początek został wyznaczony na podstawie daty pojawienia się nowych wytycznych dotyczących leczenia pokrzywki przewlekłej. Liczba hospitalizowanych w tych latach nie różniła się istotnie, natomiast bardzo istotnym jest, że w znacznym stopniu rzadziej znajdowały zastosowanie leki przeciwhistaminowe I generacji (z 27,9% na 3,7%).

Dodatkowo, w części prospektywnej sprawdzono, czy stan chorych podgrupy I w wyniku stosowanej terapii uległ poprawie oraz czy dołączyły nowe objawy. Poprawę odnotowano jedynie u nieco ponad połowy chorych (51,2%). Warto natomiast podkreślić, iż u 90,7% osób nie dołączyły nowe objawy. Pozostali badani deklarowali pojawienie się obrzęku naczynioruchowego (4,7%) oraz bólów stawowych (2,3%). Arabscy autorzy potwierdzili niniejsze doniesienia i również nie zauważyli istotnej poprawy stanu zdrowia u badanych (49%) [31].

W przypadku podgrupy II, dokonano także analizy przyczyn wycofania się zmian. Okazało się, że w większości przypadków było to zastosowane leczenie (37,1%), a dalej ustąpienie samoistne (28,6%) oraz dieta eliminacyjna (25,7%). Warto również zauważyć, że wśród przyczyn ustąpienia upatrywano faktu eradykacji pasożytów lub eliminacji przewlekłego zapalenia (11,4%). Dlatego też, pomimo braku rekomendacji w wytycznych dotyczących diagnostyki infekcji pasożytniczych, istotnym okazuje się jednak postulowane przez wielu autorów praktykowanie wykrywania tego potencjalnego czynnika sprawczego.

Wiele doniesień prezentuje istotny udział stresu oraz zaburzeń psychicznych w nasileniu lub wywołaniu objawów pokrzywki, co zostało potwierdzone także w niniejszej pracy [16,

104, 146, 166]. Leczenie psychiatryczne i unikanie stresu spowodowało bowiem ustąpienie objawów pokrzywki u 8,6% chorych.

5.8. Jakość życia pacjentów z pokrzywką przewlekłą

Wiele doniesień naukowych sugeruje, że pokrzywka przewlekła wpływa znacząco na obniżenie jakości życia wśród chorych. Autorzy podkreślają, iż jest ono porównywalne z obniżeniem jakości życia w łuszczycy, AZS, trądziku, a nawet w chorobie niedokrwiennej serca [45, 46, 96, 107]. Nasilający się świąd, zmęczenie, zakłócenia snu, stres i frustracja, mogą przyczynić się do wystąpienia rozmaitych zaburzeń psychicznych [30, 131].

W niniejszej analizie wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonych kwestionariuszy CU-Q2oL oraz DLQI wskazywały na umiarkowane obniżenie jakości życia wśród chorych. Średni wynik CU-Q2oL wynosił $28,79 \pm 25,36$, a DLQI $5,54 \pm 7,42$. Intensywność objawów mierzona za pomocą UAS7 również była umiarkowana ($10,65 \pm 12,71$). Były to niskie wskaźniki w porównaniu z doniesieniami innych badaczy. Być może wynikało to z braku objawów u chorych w momencie wypełniania kwestionariuszy, oswojenia się z długo trwającą chorobą lub dobrej kontroli leczniczej i opieki medycznej. Subskale CU-Q2oL, które w największym stopniu wpływały na jakość życia to kolejno: VI Zażenowanie ($41 \pm 36,7$), II Obrzęk/stan psychiczny ($31,2 \pm 25,3$) oraz I Świąd ($30,5 \pm 3$). Najmniej wpływało: III Funkcjonowanie ($20,9 \pm 28$). Domeny najbardziej determinujące wynik DLQI to: Objawy i Odczucia ($1,1 \pm 1,2$; $0,9 \pm 1,1$), natomiast najmniej: Współżycie seksualne ($0,3 \pm 0,8$). W niniejszym badaniu najwięcej było osób znajdujących się w wieku szczytowym dla ich kariery zawodowej, a zatem narażonych na społeczną ekspozycję. Stąd też mógł wynikać największy wpływ domen związanych z zakłopotaniem, wpływem choroby na koncentrację i nastroj, a także uciążliwymi i rozpraszającymi objawami. Wszystkie kwestionariusze istotnie i silnie korelowały ze sobą, podobnie jak subskale CU-Q2oL z odpowiadającymi im pytaniami DLQI. Zaobserwowano również, że intensywność objawów istotnie wpływała na wyniki w poszczególnych dziedzinach życia chorych. Kobiety i mężczyźni nie różnili się w kwestii intensywności objawów oraz jakości życia, zarówno ogólnej, jak i odnoszącej się do poszczególnych dziedzin życia. Wynik ten jest zaskakujący, gdyż kobiety z reguły są bardziej wrażliwe i psychicznie podatne na objawy pokrzywki oraz zmiany w wyglądzie.

Część światowych doniesień pokrywała się z zaprezentowanymi wynikami. Dias i wsp. [27] podali, że ogólny wynik CU-Q2oL wynosił $33,39 \pm 21$, a domeny o największym wpływie na jakość życia to I Sen/stan psychiczny/jedzenie. W badaniu tym również przedstawiono umiarkowaną korelację kwestionariusza UAS z CU-Q2oL ($r=0,45$; $p<0,000$)

w przeciwieństwie do silnej otrzymanej w niniejszej analizie ($r=0,83$). Inna publikacja tych samych autorów [28] podała, że jakość życia, mierzona za pomocą CU-Q2oL oraz DLQI oceniono na $36,0\pm 22$ oraz $6,25\pm 6,53$, kolejno. W pracy tej korelacja pomiędzy kwestionariuszami była silna i istotna ($r=0,76$). Intensywność objawów istotnie wpływała na wyniki subskali II Świad/aktywność życiowa oraz III Obrzęk/ograniczenia/wygląd, a także na ogólny wynik CU-Q2oL. Podobnie, jak w badaniu własnym, nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w jakości życia pomiędzy płciami. Ye i wsp. [153] w swojej pracy, obejmującej chorych z pięciu szpitali uniwersyteckich otrzymali średni wynik UAS7 $9,4\pm 4,1$ oraz umiarkowaną korelację pomiędzy UAS7 a CU-Q2oL ($r=0,49$). Aguilar – Hinojosa i wsp. [4] otrzymali średni ogólny wynik dla CU-Q2oL $34,9 \pm 22,31$ oraz umiarkowaną korelację między UAS i CU-Q2oL ($r=0,53$). Średnie wyniki dla CU-Q2oL i DLQI u Kocaturk i wsp. [67] wynosiły kolejno $33,9\pm 19,6$ oraz $8,6\pm 6,9$. W pracy tej podkreślono również silną korelację pomiędzy wynikami ogólnymi kwestionariuszy ($r=0,77$), ale także umiarkowaną pomiędzy poszczególnymi subskalami i pytaniami DLQI. Pomimo pokrywających się wyników dotyczących jakości życia, intensywność objawów u Kocaturk i wsp. była znacznie wyższa niż w niniejszej pracy i wynosiła aż $19,3\pm 10,5$, co można wytłumaczyć tym, że chorzy dopiero rozpoczynali leczenie. Wynik UAS7 był umiarkowanie skorelowany z CU-Q2oL ($r=0,48$). W analizie Liu i wsp. [78] ogólny średni wynik kwestionariusza DLQI wynosił $9,93\pm 0,46$. Największy wpływ na jakość życia miały Objawy i Odczucia ($3,04\pm 0,10$) oraz Praca/szkoła ($1,26\pm 0,11$). Istotne statystycznie różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami pojawiły się w domenie Czynności codzienne ($p=0,02$) oraz Praca/szkoła ($p=0,03$). Shikiar i wsp. [124], badając grupę chorych ze spontaniczną pokrzywką przewlekłą podał średni wynik DLQI $9,64\pm 6,19$, a de Ue i wsp. [26] $10,4\pm 7,7$. Ostatni podali również, że najsilniej wpływające na jakość życia były Objawy i Odczucia ($3,2\pm 1,9$), Czynności codzienne ($2,6\pm 2,3$) oraz Życie towarzyskie/czas wolny ($1,7 \pm 1,8$). Kobiety wykazywały istotnie niższą jakość życia niż mężczyźni. Zaskakująco niską intensywność objawów wśród chorych na pokrzywkę przewlekłą uzyskano w wielośrodkowej analizie epidemiologicznej w populacji Chińczyków. Średni ogólny wynik UAS7 u Zhonga i wsp. [159] wynosił $3,8\pm 1,4$, podczas gdy wynik DLQI był porównywalny z poprzednimi i wynosił $7,3\pm 3,4$. Wiele publikacji przedstawia jednak znacznie większe obniżenie jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą. U Ye i wsp. [154] był to średni ogólny wynik dla CU-Q2oL $58,0\pm 20,3$, natomiast u Henga i wsp. [49] podano medianę równą $45,0$. W analizie przeprowadzonej w Brazylii przez Silvaes i wsp. [125] średni ogólny wynik DLQI wynosił $13,5\pm 5,3$. Znacznie niższą jakość życia deklarowały w tym badaniu kobiety. Movahedi i wsp.

[90] otrzymali ogólny wynik CU-Q2oL $58,43 \pm 16,83$, ale także zaskakująco wysoką intensywność objawów (UAS7 – $25,34 \pm 11,42$) wśród badanych Irańczyków. Korelacja pomiędzy kwestionariuszami była umiarkowana ($r=0,49$). Kessel i wsp. [64] obliczyli średni wynik dla CU-Q2oL oraz DLQI na $41,0 \pm 21,7$ oraz $34,77 \pm 25,1$, kolejno. Najsilniej wpływające na jakość życia domeny CU-Q2oL to IV Świąd ($66,28 \pm 28,86$) i I Sen i koncentracja ($48,78 \pm 29,18$). Kobiety charakteryzowała niższa ogólna jakość życia oraz w poszczególnych podskalach, takich jak IV Świąd, VI Obrzęk i II Zażenowanie/ograniczenia. Wykazano także silną korelację pomiędzy kwestionariuszami ($r=0,8$) oraz umiarkowaną między UAS7 a CU-Q2oL i DLQI ($r=0,62$ i $r=0,53$; kolejno). Spośród zgromadzonych doniesień, zaledwie dwa informowały o wysokiej jakości życia chorych z CU. Pherwani i wsp. [103] wskazali niższe niż w niniejszej analizie wyniki poszczególnych domen CU-Q2oL (I – $4,3 \pm 1$; II – $2,5 \pm 1,4$; III – $2,6 \pm 1,5$; IV – $2,2 \pm 1,5$; V – $2,1 \pm 1,4$), a Valero i wsp. niski ogólny wynik CU-Q2oL $22,2 \pm 15,6$. Znaczne różnice w wynikach otrzymanych przez rozmaitych badaczy wynikać mogą z różnorodnego sposobu gromadzenia danych, różnic kulturowych oraz klimatycznych.

W niniejszej analizie stwierdzono istotną różnicę w jakości życia pomiędzy chorymi z różnych grup wiekowych oraz grup o różnym statusie zawodowym. Zdecydowanie niższą jakość życia prezentowali chorzy w przedziale wiekowym 35 – 54 lata oraz osoby niepracujące. Pierwszy rezultat może być konsekwencją wspomnianej wcześniej sytuacji zawodowej tej grupy wiekowej (osoby u szczytu kariery zawodowej, udzielające się towarzysko i społecznie). Natomiast drugi wynik można by tłumaczyć gorszą sytuacją finansową osób niepracujących, a co za tym idzie słabszą dostępnością do leczenia, co w konsekwencji może wpływać na ich jakość życia. Jednak z drugiej strony to osoby pracujące są narażone na codzienne kontakty społeczne, a zaburzenia snu, irytacja, rozdrażnienie i brak koncentracji ograniczają ich życie zawodowe i tym samym jakość życia. Można również przypuszczać, iż pewna część osób pracujących miała wykształcenie wyższe niż osoby niepracujące. Wyższy stopień edukacji może natomiast wiązać się z większym rozumieniem choroby i swojej sytuacji, a także większym zaniepokojeniem związanym z ekspozycją społeczną, co może prowadzić do obniżenia jakości życia. Jakość życia badanych nie różniła się istotnie w zależności od odmiany pokrzywki. Niektórzy autorzy natomiast [29] wskazali, iż osoby z pokrzywką autoimmunologiczną prezentowały gorszą jakość życia w dziedzinach takich, jak obrzęk, wygląd i ograniczenia. Zgadzałoby się to ze specyfiką tej odmiany pokrzywki i trudnością w jej leczeniu. Intensywność objawów w żadnej z powyższych grup również nie wykazywała różnic. Nie stwierdzono także żadnych

różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami, grupami wiekowymi oraz różnymi odmianami pokrzywki w odniesieniu do poszczególnych subskał kwestionariusza CU-Q2oL. Okazało się natomiast, że wśród kobiet gorszą jakość życia miały te w grupie wiekowej 35 – 54 lata. Większość badanych była w tym przedziale wiekowym, a kobiety stanowiły przewagę wśród ogółu, stąd taki wynik. Wśród mężczyzn nie odnotowano żadnych istotnych zmian. Ogólna analiza grup wiekowych wskazała natomiast na większy wpływ I Świądu, II Obrzęku/stanu psychicznego, III Funkcjonowania, IV Snu i VI Zażenowania w grupie 35 – 54 lata niż 20 – 34 lata oraz II Obrzęku/stanu psychicznego w grupie 35 – 54 lata niż u chorych powyżej 55 lat. Wyniki te mogą potwierdzać wcześniejsze przypuszczenia. Zaobserwowano także nikłą i słabą korelację pomiędzy wiekiem wszystkich chorych, wiekiem kobiet i mężczyzn osobno a poszczególnymi kwestionariuszami i subskałami. W odniesieniu do statusu zawodowego, osoby pracujące prezentowały wyższą jakość życia w związku ze I Świądem i III Funkcjonowaniem niż osoby niepracujące, uczniowie i emeryci/renciści mniejszy wpływ I Świądu na jakość życia niż niepracujący, a chorzy niepracujący większy wpływ V Jedzenia i ograniczeń na jakość życia niż pozostałe grupy. W analizie własnej obrzęk naczynioruchowy nie wpływał istotnie na jakość życia oraz intensywność objawów. Wyniki te są dość zaskakujące, biorąc pod uwagę badania niektórych autorów [91, 125, 153]. Jednakże może to wynikać z efektywnej kontroli leczniczej lub długiego okresu trwania choroby i lepszego jej rozumienia oraz akceptacji.

Nie wszystkie dostępne doniesienia potwierdzają powyższe wyniki zgromadzone w niniejszej pracy. De Ue i wsp. [26] podobnie przedstawili brak zależności między odmianą pokrzywki a jakością życia mierzoną za pomocą DLQI, jednak w odniesieniu do wieku zaobserwowali, że powyżej 30 roku życia obecna była zależność w domenie Czynności codzienne ($p=0,033$). Badacze zaobserwowali też lepszą jakość życia u chorych z wykształceniem podstawowym. Analogicznie do analizy własnej, nie odnaleziono różnic w jakości życia pomiędzy chorymi z obrzękiem naczynioruchowym a chorymi bez obrzęku. Ye i wsp. [153] przeciwnie podali, iż jakość życia chorych z obrzękiem naczynioruchowym była istotnie niższa ($2,4\pm 1,1$ vs. $2,7\pm 1,0$; $p=0,03$). Nie odnaleziono korelacji pomiędzy wiekiem a CU-Q2oL oraz UAS. U Movahedi i wsp. [90] obrzęk był istotnym, lecz słabym predyktorem niskiej jakości życia mierzonej za pomocą CU-Q2oL. Silvaes i wsp. [125] również zaobserwowali istotnie niższą jakość życia mierzoną DLQI u chorych z obrzękiem niż bez niego ($14,3\pm 5,3$ vs. $9,9\pm 3,8$; $p<0,01$). Także w tej pracy podkreślono większy wpływ domeny Wybór ubrań na jakość życia kobiet, natomiast Praca/szkoła oraz Terapia znacznie bardziej wpływały na mężczyzn. Ponadto chorzy z wykształceniem średnim lub wyższym

wykazywali niższą jakość życia w odniesieniu do Odczuć i Sportu niż ci z wykształceniem podstawowym lub bez wykształcenia ($p < 0,05$). Wraz z wiekiem malała też korelacja z domeną Wybór ubrań. Podobne do powyższych wyniki odnośnie wykształcenia otrzymali Zhong i wsp. [159] Chorzy z wykształceniem średnim lub wyższym mieli niższą jakość życia w domenie Odczucia niż ci z niższym wykształceniem ($p < 0,05$). Co interesujące, w badaniu tym podano, że chorzy z pokrzywką przewlekłą spontaniczną mieli wyższą punktację DLQI niż ci z fizykalną lub innymi odmianami ($p < 0,01$), czego nie wykazała analiza własna. Ponadto autorzy zaobserwowali, że obrzęk naczyńioruchowy miał wpływ na obniżenie jakości życia, nawet w odniesieniu do płci, wieku, długości trwania choroby oraz poziomu wykształcenia. Dias i wsp. [27] także przedstawili większy wpływ II Świądu i czynności życiowych u chorych z pokrzywką przewlekłą spontaniczną niż w pozostałych odmianach, a chorzy w wieku 41 – 60 lat z pokrzywką autoimmunologiczną prezentowali gorszą jakość życia w skali III Obrzęk/ograniczenia/wygląd niż ci z pokrzywką przewlekłą spontaniczną i wywołaną. Analiza jakości życia za pomocą DLQI przeprowadzona przez Liu i wsp. [78] na populacji Chińczyków wykazała, że wiek słabo korelował z jakością życia. Dodatkowo korelację tę zauważono jedynie wśród mężczyzn. Podobnie do Liu i wsp., Kessel i wsp. [64] nie wykryli korelacji pomiędzy wiekiem a jakością życia mierzoną za pomocą kwestionariusza CU-Q2oL wśród Izraelczyków z pokrzywką przewlekłą.

5.9. Podsumowanie oraz omówienie najważniejszych wyników badań

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie pozostawały w zróżnicowanej zgodności z dostępnymi światowymi doniesieniami dotyczącymi różnych aspektów pokrzywki przewlekłej. Najważniejsze z nich wymagają zatem zebrania i podsumowania. Zgodnie z obecną wiedzą na temat pokrzywki przewlekłej, choroba ta dotyczyła przede wszystkim kobiet. Najwięcej chorych było w wieku 15 – 34 lat. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu wynosił dla części R $37 \pm 14,1$ lat, a dla P $36,3 \pm 16,5$ lat, co zgadza się z obecnymi doniesieniami o występowaniu pokrzywki przeważnie między 30. a 40. rokiem życia. Zdecydowana większość badanych zamieszkiwała miasta, większość też to osoby pracujące. Najczęstsze pod względem przyjęć chorych do Kliniki były miesiące marzec, luty, czerwiec oraz październik i listopad, co sugerować może związek z nasileniem objawów w związku z niejednorodną dietą, a także niższą liczbą przyjęć w okresie wakacyjnym czy świątecznym. Charakter schorzenia, a przede wszystkim jego przewlekłość wpłynęły na przyjęcia głównie w trybie planowym. Natomiast specjalistą kierującym chorych do Kliniki był z reguły dermatolog, co w głównej mierze spowodowane było obecnością Poradni Dermatologicznej

w tutejszej Klinice, ale także sugeruje pewną sporadyczność skierowań ze strony lekarza rodzinnego.

Najczęściej diagnozowanymi odmianami pokrzywki okazały się autoimmunologiczna w R i spontaniczna w P. Drugie odpowiada ogólnościowym danym i zdecydowanie potwierdza tezę o trudnościach diagnostycznych, jakie niesie ze sobą pokrzywka przewlekła, ale także o różnorodnym podejściu diagnostycznym, pomimo dostępnych wytycznych. Podłoże autoimmunologiczne natomiast wykrywane jest bardzo często w pokrzywce przewlekłej spontanicznej. Najczęstszą spośród pokrzywek fizykalnych okazała się być dermatograficzna. Odmienna częstotliwość występowania pozostałych w odniesieniu do dostępnych publikacji może wynikać z różnic klimatycznych. Warto podkreślić, że u żadnego chorego nie stwierdzono pokrzywki naczyniowej, powysiłkowej ze wstrząsem oraz wibracyjnej. Podobnie, jak pozostali autorzy, w badaniu własnym stwierdzono dużą częstość występowania pokrzywki cholinergicznego.

W ostatnich latach podkreśla się możliwość współwystępowania ze sobą więcej niż jednej odmiany pokrzywki. Jednak w analizie własnej większość chorych cierpiała wyłącznie na jedną z nich. Wśród pozostałych natomiast najczęściej współwystępujące były pokrzywki autoimmunologiczna z aspirynową.

Większość przypadków pokrzywki przewlekłej pozostała bez ustalonej przyczyny występowania, co skłania do rozważań nad sposobem prowadzonej diagnostyki, ale też wybitną złożonością tej choroby (czynniki zaostrzające, wywołujące, skomplikowany i zróżnicowany patomechanizm). Co warto podkreślić, w części P dużo częściej sygnalizowano stres jako czynnik wyzwalający wysiewy niż w części R, co być może związane jest z tym, iż w warunkach domowych wpływ stresu emocjonalnego na wystąpienie zmian chorobowych zauważany jest częściej niż podczas hospitalizacji. Prawdopodobnie wynika z to z możliwości odpoczynku czy zmiany środowiska.

Istnieje niewiele doniesień dotyczących częstości występowania epizodów pokrzywki u chorych, dotyczą one głównie długości trwania choroby czy utrzymywania się pojedynczych zmian. Istotnym wynikiem analizy własnej, wartym podkreślenia była większa częstotliwość występowania objawów w części R (codziennie) niż w części P (kilka razy w tygodniu). Sugerowałyby to skuteczność wprowadzonego leczenia czy kontroli dietetycznej. Dodatkowo objawy najczęściej pojawiały się u chorych z pokrzywką autoimmunologiczną, dermatograficzną i aspirynową, co związane było z trudnością w eliminacji czynników sprawczych w tych odmianach pokrzywki. Wysiewy zmian

najczęściej pojawiały się u chorych, u których czynnikiem sprawczym były pokarmy. Ponadto NLPZ mogą być przyczyną izolowanego obrzęku naczynioruchowego.

Obecnie przyjmuje się, że obrzęk naczynioruchowy występuje u ok. połowy chorych z CU. Mimo, iż ogólnościatowe publikacje prezentują pewne rozbieżności w tej kwestii, niniejsze badanie, gdzie stwierdzono współwystępowanie obrzęku u ponad połowy chorych potwierdza tę tezę. Warto zaznaczyć, że obrzęk naczynioruchowy towarzyszył przede wszystkim pokrzywce aspirynowej, co być może wiąże się z faktem, że aspiryna może nie tylko wywoływać, ale też zaostrzać przebieg choroby. Zdecydowanie częściej obrzęk naczynioruchowy występował u kobiet oraz u chorych powyżej 55 roku życia, a także u osób zamieszkujących wieś. Ostatnie być może związane jest z narażeniem na odmienne i bardziej predysponujące niż miejskie czynniki sprawcze.

Choroby, które w analizie własnej najczęściej towarzyszyły pokrzywce to nadciśnienie, choroby atopowe, choroby tarczycy, cukrzyca, choroba wieńcowa, przewlekłe zakażenia i stany zapalne oraz infekcje pasożytnicze. Wśród dermatoz dominowały: wyprysk, trądzik różowaty, bielactwo, łysienie plackowate oraz łuszczyca. Dostępne doniesienia oceniały głównie występowanie schorzeń z grupy atopii.

Pomimo, że rola przeciwciał przeciwtarczycowych oraz chorób tarczycy w pokrzywce przewlekłej pozostaje kontrowersyjna, wielu autorów nadal sugeruje ich istotność. W niniejszej pracy odnotowano dość wysoki odsetek pacjentów z towarzyszącymi schorzeniami tarczycy, zarówno w badaniu R, jak i P. Ponadto zauważono istotną różnicę pomiędzy chorymi z obrzękiem i bez obrzęku w kontekście chorób tarczycy. Istotnie więcej chorych z obrzękiem cierpiało na choroby tarczycy niż chorych bez obrzęku. Zauważono także, iż wśród osób stosujących leki występowała znacznie większa różnica między odsetkiem chorych z obrzękiem i bez obrzęku niż wśród osób nieprzyjmujących leków.

Pomimo sugestii, że pokrzywka przewlekła może występować z większym prawdopodobieństwem u osób, u których wywiad rodzinny w zakresie atopii lub pokrzywki jest dodatni, w niniejszej analizie u zdecydowanej większości chorych był on ujemny i nie miał wpływu na wystąpienie objawów. Większość badanych według relacji nie stosowała żadnych używek, nie przebyła także żadnych zabiegów. Żadne z powyższych nie miały istotnego wpływu na wystąpienie wysiewu pokrzywki. W większości przypadków nie wykryto ognisk siejących, jednak stany zapalne zębopochodne i laryngologiczne istotnie wpływały na częstotliwość występowania objawów pokrzywki. W części P okazało się, że na utrzymywanie się objawów istotnie wpływał ucisk (jako czynnik wywołujący), stres emocjonalny (jako czynnik wywołujący) oraz NLPZ (jako stosowane leki na inne niż

pokrzywka schorzenia). Ogólnoświatowe dane prezentują wiele rozbieżności i nie są jednoznaczne w kwestii analizy powyższych aspektów.

Najnowsze wytyczne sugerują, by nie wykonywać rutynowo kosztownej i szczegółowej diagnostyki pokrzywki przewlekłej. Dostępne publikacje rzadko podejmują analizę tego aspektu. W pracy własnej najczęściej przeprowadzonym badaniem diagnostycznym okazała się próba aspirynowa, a dalej ASST oraz prowokacja uciskiem. Najczęstszymi badaniami laboratoryjnymi, poza morfologią, było oznaczanie poziomu hormonów tarczycy. Natomiast najrzadziej oznaczano całkowite IgE w surowicy krwi oraz przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe. Żadnemu z hospitalizowanych nie wykonano próby prowokacyjnej z pokarmami oraz biopsji skóry. Ostatnie wiąże się z diagnostyką pokrzywki naczyńniowej, którą wykonuje się w ściśle wskazanych przypadkach, gdzie bąbel pokrzywkowy utrzymuje się powyżej doby. U niewielu chorych wykryto podwyższony poziom przeciwciał przeciwtarczycowych oraz hormonów tarczycy, co zgodne byłoby z licznymi sugestiami, iż wskaźniki te nie mają związku z pokrzywką przewlekłą. Mimo tego, wielu autorów podkreśla wciąż istotną ich rolę w CU. Istotnym jednak jest, iż w badaniu własnym zauważono wzrost częstości oznaczania przeciwciał przeciwtarczycowych i hormonów tarczycy na przestrzeni lat.

W patogenezie pokrzywki przewlekłej coraz częściej poszukuje się biomarkerów pokrzywki takich, jak podwyższony poziom OB, ASO, białka C-reaktywnego, D-dimerów czy eozynofilię. W obecnym badaniu najwięcej przypadków wykazywało podwyższone OB, dalej CRP oraz ASO. Eozynofilia obwodowa oraz podwyższony poziom D-dimerów dotyczył niewielkiego odsetka chorych. W części R istotnie wyższy wynik CRP pojawił się u chorych z pokrzywką autoimmunologiczną, spontaniczną oraz aspirynową.

W terapii pokrzywki stosuje się przede wszystkim leki przeciwhistaminowe II generacji. I generacja tych leków ma niekorzystny wpływ na OUN, dlatego też odradza się ich stosowania. Wyniki niniejszej analizy zgodne były z najnowszymi wytycznymi. Najczęściej stosowano leki przeciwhistaminowe II generacji, a dalej GKS i leki przeciwhistaminowe I generacji. Te ostatnie jednak, pomimo wyraźnych sugestii, stosowane były u znacznego odsetka chorych. Warto jednak podkreślić, iż ich stosowanie wyraźnie spadło na przestrzeni lat. Często stosowano też leki przeciwleukotrienowe oraz cyklosporynę A. Żadnemu z chorych nie włączono do terapii omalizumabu, tyroksyny, sulfasalazyny czy fototerapii. Istotny odsetek badanych stosował także dietę aspirynową, a w części R dodatkowo leki psychotropowe. Wyniki badania własnego w znacznym stopniu zgadzają się z dostępnymi doniesieniami.

W części P analizy własnej poprawę stanu zdrowia odnotowano u nieco ponad połowy chorych. Brak objawów związany był prawdopodobnie z leczeniem i dietą, ale w części przypadków choroba ustępowała samoistnie. Ponadto stwierdzono, że u części chorych poprawa nastąpiła po usunięciu infestacji pasożytniczej lub przewlekłego stanu zapalnego. Zatem pomimo braku rekomendacji dotyczących diagnostyki infekcji pasożytniczych, istotnym wydaje się dążenie do wykrycia i usunięcia tego czynnika sprawczego. U części badanych objawy ustąpiły po leczeniu psychiatrycznym lub w wyniku unikania stresu, co potwierdza wiele doniesień sugerujących istotny udział stresu i zaburzeń psychicznych w nasileniu lub wywoływaniu objawów pokrzywki.

Obniżenie jakości życia w pokrzywce przewlekłej przez wielu autorów porównywane jest z obniżeniem jakości życia w łuszczycy, AZS, trądziku, a nawet w chorobie niedokrwiennej serca. W niniejszej analizie wyniki przeprowadzonych kwestionariuszy CU-Q2oL oraz DLQI wskazywały na umiarkowane obniżenie jakości życia wśród badanych. Intensywność objawów mierzona za pomocą UAS7 również była umiarkowana. Tak niskie wyniki w porównaniu z doniesieniami innych badaczy mogły wynikać z braku objawów u chorych w momencie wypełniania kwestionariuszy, oswojenia się z długo trwającą chorobą lub dobrej kontroli leczniczej. Subskale CU-Q2oL, które w największym stopniu wpływały na jakość życia to VI Zażenowanie, II Obrzęk/stan psychiczny oraz I Świad. Najmniej wpłynęło III Funkcjonowanie. Domeny najbardziej determinujące wynik DLQI to Objawy i Odczucia, natomiast najmniej Współżycie seksualne. W badaniu najwięcej było chorych znajdujących się w wieku szczytowym dla ich kariery zawodowej. Stąd też mógł wynikać największy wpływ domen związanych z zakłopotaniem, niską koncentracją i nastrojem, a także uciążliwymi objawami. Wszystkie kwestionariusze istotnie i silnie korelowały ze sobą, podobnie jak subskale CU-Q2oL z odpowiadającymi im pytaniami DLQI. Intensywność objawów istotnie wpływała na wyniki w poszczególnych dziedzinach życia chorych. Kobiety i mężczyźni nie różnili się w kwestii intensywności objawów oraz jakości życia, zarówno ogólnej, jak i odnoszącej się do poszczególnych dziedzin życia. Wynik ten jest zaskakujący, gdyż kobiety z reguły są bardziej psychicznie podatne na objawy pokrzywki oraz zmiany w wyglądzie. Zdecydowanie niższą jakość życia prezentowali chorzy w przedziale wiekowym 35 – 54 lata oraz osoby niepracujące. Pierwszy rezultat może wynikać ze wspomnianej sytuacji zawodowej tej grupy chorych (osoby u szczytu kariery zawodowej, udzielające się towarzysko i społecznie). Natomiast drugi może być konsekwencją gorszej sytuacji finansowej osób niepracujących i słabszej dostępności do leczenia. Jednak z drugiej strony osoby pracujące są narażone na codzienne kontakty społeczne, a zaburzenia snu i brak

koncentracji ograniczają ich życie zawodowe i tym samym jakość życia. Można też przypuszczać, że część osób pracujących miała wykształcenie wyższe niż niepracujący, a wyższy stopień edukacji może wiązać się z większym rozumieniem choroby i swojej sytuacji. Jakość życia badanych nie różniła się istotnie w zależności od odmiany pokrzywki. Jednakże, jak wskazywało wielu autorów, specyfika pokrzywki autoimmunologicznej oraz trudności w jej leczeniu mogłyby wpłynąć na zdecydowanie niższą jakość życia chorych na tę odmianę. Intensywność objawów w żadnej z powyższych grup nie wykazywała różnic. Nie wykryto także żadnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami, grupami wiekowymi oraz różnymi odmianami pokrzywki w odniesieniu do poszczególnych subskal kwestionariusza CU-Q2oL. Wśród kobiet gorszą jakość życia miały te w grupie wiekowej 35 – 54 lata. Wśród mężczyzn nie odnotowano żadnych istotnych zmian. Ogólna analiza grup wiekowych wskazała natomiast na większy wpływ I Świądu, II Obrzęku/ stanu psychicznego, III Funkcjonowania, IV Snu i VI Zażenowania w grupie 35 – 54 lata niż 20 – 34 lata oraz II Obrzęku/stanu psychicznego w grupie 35 – 54 lata niż u chorych powyżej 55 lat. Zaobserwowano także nikłą i słabą korelację pomiędzy wiekiem wszystkich chorych, wiekiem kobiet i mężczyzn osobno a poszczególnymi kwestionariuszami i subskalami. Osoby pracujące prezentują wyższą jakość życia w odniesieniu do I Świądu i III Funkcjonowania niż osoby niepracujące, uczniowie i emeryci/renciści mniejszy wpływ I Świądu na jakość życia niż niepracujący, a chorzy niepracujący większy wpływ V Jedzenia i ograniczeń na jakość życia niż pozostałe grupy. Wyniki te mogą potwierdzać wcześniejsze przypuszczenia. W analizie własnej obrzęk naczyń ruchowy nie wpływał istotnie na jakość życia oraz intensywność objawów. Rezultat ten jest zaskakujący, biorąc pod uwagę badania niektórych autorów. Może to być efektem dobrej i regularnej kontroli leczniczej lub długiego okresu trwania choroby i lepszego jej rozumienia oraz akceptacji.

6. Wnioski

1. Pokrzywka przewlekła częściej dotyczy kobiet, przeważająco mieszkańców miast i osób pracujących zawodowo.
2. Wśród odmian pokrzywki przewlekłej przeważają autoimmunologiczna i spontaniczna, przy czym najczęściej jako pojedyncza odmiana u jednego chorego.
3. Choroby współistniejące z pokrzywką przewlekłą to najczęściej nadciśnienie, choroby tarczycy i choroby atopowe.
4. Obrzęk naczynioruchowy towarzyszy wysiewom pokrzywki przewlekłej u ponad połowy chorych, dominując w pokrzywce aspirynowej.
5. Trendy w diagnostyce i leczeniu pokrzywki zmieniają się zgodnie z najnowszymi wytycznymi.
6. U ponad połowy chorych możliwa jest pełna kontrola schorzenia, a u niektórych choroba może samoistnie ustępować.
7. Obniżenie jakości życia chorych na pokrzywkę przewlekłą jest umiarkowane i w największym stopniu związane z zażenowaniem w związku z epizodami choroby.

7. Streszczenie

Wprowadzenie

Pokrzywka to jednostka chorobowa o złożonym patomechanizmie, która charakteryzuje się występowaniem bąbli, obrzęku lub obu jednocześnie. Zmianom skórnym towarzyszy świąd i/lub czasem uczucie pieczenia. Różne odmiany pokrzywki mają bardzo szeroki zakres manifestacji klinicznej, a u jednego pacjenta może współistnieć więcej niż jeden jej podtyp.

Zgodnie z wytycznymi European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF) oraz World Allergy Organization (WAO) pokrzywkę klasyfikuje się w odniesieniu do czasu trwania oraz przyczyny. Pokrzywkę przewlekłą natomiast dzieli się na przewlekłą spontaniczną oraz przewlekłą wywołaną.

Dane dotyczące epidemiologii pokrzywki w populacji polskiej są znikome i niedostateczne. Częstość występowania pokrzywki w Polsce została dotąd oceniona jedynie w badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), gdzie stwierdzono częstotliwość jej występowania wśród chorych z ośmiu polskich aglomeracji miejskich oraz jednej wiejskiej na 5% u dzieci w wieku 6 – 7 lat, 5% u dzieci w wieku 13 – 14 lat oraz 8% u dorosłych.

Kluczowy dla pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego patomechanizm związany jest z degranulacją komórki tucznej (mastocyta). Rezultatem działania rozmaitych mediatorów uwalnianych z mastocytów oraz granulocytów zasadochłonnych jest rozszerzenie drobnych naczyń, zwiększona ich przepuszczalność oraz wysięk osocza do przestrzeni międzykomórkowych. Naczelnym mediatorem jest histamina, dla której działania najistotniejsze znaczenie ma obecność głównie receptorów H₁ i H₂. Liczne komórki, takie jak monocyty, limfocyty T i B oraz granulocyty również posiadają owe receptory, więc histamina wpływa na regulację odpowiedzi immunologicznej.

Pokrzywka przewlekła spontaniczna wyróżnia się spontanicznym występowaniem bąbli i/lub obrzęku przez okres powyżej 6 tygodni, spowodowanym znaną lub nieznaną przyczyną. Pokrzywka spontaniczna ma tendencję do ustępowania w przeciągu 1 – 5 lat, jednak w 10 – 20% może trwać nawet 5 – 10 lat. W większości przypadków bardzo trudno ustalić przyczynę wysiewów, aczkolwiek można wyróżnić pewne czynniki, które leżą u podstawy mechanizmów patogenetycznych. Pokrzywka przewlekła spontaniczna o znanej przyczynie to

pokrzywka autoimmunologiczna. Udział zjawisk autoagresji w pokrzywce przewlekłej spontanicznej (CSU) postulowany jest od wielu lat.

Rola infekcji w różnych odmianach pokrzywki wnioskowana była od dawna. Jednakże dokładny mechanizm patogenetyczny nie został do końca wyjaśniony. Mimo, iż częstość występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych lub grzybiczych u chorych z CSU wydaje nie różnić się istotnie w porównaniu do populacji ogólnej, pojawiają się liczne doniesienia wykazujące znaczną poprawę stanu zdrowia po eliminacji procesów zakaźnych.

Drobnoustrojem wydającym się odgrywać wiodącą rolę w przebiegu pokrzywki przewlekłej i jednocześnie najdokładniej zbadanym pod względem patomechanizmu jest *Helicobacter pylori*. Eradykacja tej częstej bakterii żołądkowej, odpowiedzialnej za liczne schorzenia układu pokarmowego zdaje się mieć istotny wpływ na remisję pokrzywki, co zostało udowodnione w licznych badaniach.

Poszukiwanie czynnika sprawczego u osób chorych na pokrzywkę przewlekłą stanowi spore wyzwanie dla lekarza specjalisty. Przed dokonaniem wyboru badań należy wziąć pod uwagę wszelkie różnorodności regionalne, dietetyczne oraz w częstości występowania infekcji. Według wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO z 2017 r., pierwszym etapem rozpoznania jest bardzo szczegółowo przeprowadzony wywiad z pacjentem. Kolejny krok stanowi badanie przedmiotowe, które powinno obejmować testy prowokacyjne dobrane zgodnie z wywiadem.

Postępowanie w pokrzywce obejmuje: eliminację lub unikanie czynnika sprawczego, farmakologiczne leczenie objawowe, zmniejszające uwalnianie mediatorów z mastocytów i/lub ograniczenie ich działania na narządy docelowe, indukowanie tolerancji.

Zadaniem leczenia farmakologicznego jest ograniczenie wpływu mediatorów uwalnianych z komórek tucznych na narządy docelowe i redukcja objawów. Komórki tuczne tryptazo- i chymazododatnie licznie występują w skórze właściwej (1500 – 12000/1 mm³), a grupują się głównie wokół naczyń, nerwów oraz przydatków skóry. Histamina oddziałuje na receptory H1 zlokalizowane na komórkach śródbłonna oraz zakończeniach nerwów czuciowych, co wywołuje typowe objawy – bąble oraz rumień i świąd. W terapii farmakologicznej stosuje się przede wszystkim leki przeciwhistaminowe II generacji.

Pokrzywka przewlekła jest chorobą, która w sposób szczególny wpływa na obniżenie jakości życia. Zjawisko to możemy porównywać ze spadkiem jakości życia pacjentów z ciężkimi ogólnoustrojowymi chorobami. Na przebieg oraz zaostrzenia tej choroby bardzo duży wpływ mają czynniki emocjonalne, wynikające z wpływu jednostki chorobowej na wygląd zewnętrzny, jak również z nieprzewidywalności występowania objawów. Dodatkowo

uciążliwe stają się świąd, zmęczenie, zakłócenia snu i stres, które bardzo często prowadzą do frustracji, czy też reakcji depresyjnych. Może także być przyczyną wystąpienia chorób psychicznych (zaburzenia lękowe czy depresyjne).

Narzędziem specyficznym umożliwiającym badanie jakości życia chorych z pokrzywką przewlekłą jest Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL), który składa się z 23 pytań pogrupowanych w 6 domen (świąd, obrzęki/stan psychiczny, funkcjonowanie, sen, jedzenie/ograniczenia, zażenowanie). Odpowiedzi stopniowane są wg 5-stopniowej skali Likerta.

Założenia i cel pracy

W niniejszej pracy podjęto się realizacji następujących celów:

1. Analiza demograficznych aspektów grupy chorych na pokrzywkę przewlekłą;
2. Ocena częstości występowania poszczególnych odmian pokrzywki oraz ich współwystępowanie u jednego chorego;
3. Analiza chorób współistniejących u chorych na pokrzywkę przewlekłą;
4. Ocena częstości współwystępowania obrzęku naczynioruchowego u osób z wysiewami bąbli pokrzywkowych;
5. Analiza trendów w diagnostyce i leczeniu pokrzywki przewlekłej;
6. Ocena przebiegu choroby w okresie od 2 do 10 lat według obserwacji chorego;
7. Ocena jakości życia u chorych z pokrzywką przewlekłą.

Metody i pacjenci

Do analizy retrospektywnej zakwalifikowano 441 chorych z Katedry i Kliniki Dermatologii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w wieku powyżej 15 lat oraz hospitalizowanych z powodu pokrzywki przewlekłej w latach 2004 – 2014. W badaniu przeanalizowano historie choroby wszystkich zakwalifikowanych chorych, a następnie zebrane zanonimizowane informacje z kart zostały umieszczone w specjalnie w tym celu zaprojektowanym formularzu.

Do analizy prospektywnej wybrano 78 spośród 441 chorych zakwalifikowanych wcześniej do analizy retrospektywnej, chorych na pokrzywkę przewlekłą spontaniczną, autoimmunologiczną, aspirynową oraz wywołaną. Analiza chorych odbyła się w okresie 2 – 10 lat od ostatniej hospitalizacji.

Na potrzeby części prospektywnej badania opracowano oraz wybrano określone kwestionariusze:

- zmodyfikowany formularz wykorzystany w badaniu retrospektywnym,
- Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) – zwalidowany na język polski,
- Dermatology Life Quality Index – DLQI,
- Urticaria Activity Score (UAS7) – siedmiodniowa ocena aktywności objawów pokrzywki (świąd, bąble), wspomagająca ocenę częstotliwości występowania zmian oraz intensywności objawów.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie IBM SPSS (ver. 23)

Wyniki

Pokrzywka przewlekła dotyczyła przede wszystkim kobiet. Najwięcej chorych było w wieku 15 – 34 lat. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu wynosił dla części R $37 \pm 14,1$ lat, a dla P $36,3 \pm 16,5$ lat. Zdecydowana większość badanych zamieszkiwała miasta, większość też to osoby pracujące. Najczęstsze pod względem przyjęć chorych do Kliniki były miesiące marzec, luty, czerwiec oraz październik i listopad. Charakter schorzenia, a przede wszystkim jego przewlekłość wpłynęły na przyjęcia głównie w trybie planowym. Natomiast specjalistą kierującym chorych do Kliniki był z reguły dermatolog. Najrzadziej chorych w celach diagnostycznych kierował lekarz rodzinny.

Najczęstszymi diagnozowanymi pokrzywkami okazały się autoimmunologiczna w R i spontaniczna w P. Najczęstszą spośród pokrzywek fizykalnych okazała się być dermatograficzna. Warto podkreślić, że u żadnego chorego nie stwierdzono pokrzywki naczyniowej, powysiłkowej ze wstrząsem oraz wibracyjnej. Stwierdzono natomiast dużą częstość występowania pokrzywki cholinergiczej.

Większość chorych cierpiała wyłącznie na jedną odmianę pokrzywki. Wśród pozostałych natomiast najczęściej współwystępujące były autoimmunologiczna z aspirynową.

Większość przypadków pokrzywki przewlekłej pozostała bez ustalonej przyczyny występowania. Co warte podkreślenia, w części P dużo częściej sygnalizowano stres jako czynnik wyzwalający wysiewy niż w części R.

Istotnym rezultatem była większa częstotliwość występowania objawów w części R (codziennie) niż w części P (kilka razy w tygodniu). Dodatkowo objawy najczęściej pojawiały

się u chorych z pokrzywką autoimmunologiczną, dermograficzną i aspirynową. Wysiewy zmian najczęściej pojawiały się u chorych, gdzie czynnikiem sprawczym były pokarmy.

W badaniu stwierdzono współwystępowanie obrzęku u ponad połowy chorych. Warto zaznaczyć, że obrzęk naczynioruchowy towarzyszył przede wszystkim pokrzywce aspirynowej. Zdecydowanie częściej obrzęk naczynioruchowy występował u kobiet oraz u chorych powyżej 55 roku życia, a także u osób zamieszkujących wieś.

Choroby, które najczęściej towarzyszyły pokrzywce to nadciśnienie, atopia, choroby tarczycy, cukrzyca, choroba wieńcowa, przewlekłe zakażenia i stany zapalne oraz infekcje pasożytnicze. Wśród dermatoz dominowały: wyprysk, trądzik różowaty, bielactwo, łysienie plackowate oraz łuszczyca.

W pracy odnotowano dość wysoki odsetek pacjentów z towarzyszącymi schorzeniami tarczycy, zarówno w badaniu R, jak i P. Ponadto zauważono istotną różnicę pomiędzy chorymi z obrzękiem i bez obrzęku w kontekście chorób tarczycy. Istotnie więcej chorych z obrzękiem cierpiało na choroby tarczycy niż chorych bez obrzęku. Zauważono także, iż wśród osób stosujących leki występowała znacznie większa różnica między odsetkiem chorych z obrzękiem i bez obrzęku niż wśród osób nieprzyjmujących leków.

U zdecydowanej większości chorych wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki i atopii był ujemny i nie miał wpływu na wystąpienie objawów. Większość badanych nie stosowała też żadnych używek ani nie przeżyła żadnych zabiegów. Żadne z powyższych nie miały istotnego wpływu na wystąpienie wysiewu zmian pokrzywkowych. W większości przypadków nie wykryto ognisk siejących, jednak stany zapalne stomatologiczne i laryngologiczne istotnie wpływały na częstotliwość występowania objawów pokrzywki. W części P okazało się, że na utrzymywanie się objawów istotnie wpływał ucisk (jako czynnik wywołujący), stres emocjonalny (jako czynnik wywołujący) oraz NLPZ (jako stosowane leki na inne niż pokrzywka schorzenia).

W pracy własnej najczęściej przeprowadzanym badaniem diagnostycznym okazała się próba aspirynowa, a dalej test z autologiczną surowicą oraz prowokacja uciskiem. Najczęstszymi badaniami laboratoryjnymi, poza morfologią, było oznaczanie poziomu hormonów tarczycy. Natomiast najrzadziej oznaczano całkowite IgE w surowicy krwi oraz przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe. Żadnemu z hospitalizowanych nie wykonano próby prowokacyjnej z pokarmami oraz biopsji skóry. U niewielu chorych wykryto podwyższony poziom przeciwciał przeciwtarczycowych oraz hormonów tarczycy. Istotnym jednak jest, iż zauważono wzrost częstości oznaczania przeciwciał przeciwtarczycowych i hormonów tarczycy na przestrzeni lat. Najwięcej przypadków wykazywało podwyższone OB, dalej CRP

oraz ASO. Eozynofilia obwodowa oraz podwyższony poziom D-dimerów dotyczył niewielkiego odsetka chorych. W części R istotnie wyższy wynik CRP pojawił się u chorych z pokrzywką autoimmunologiczną, spontaniczną oraz aspirynową.

W terapii najczęściej stosowano leki przeciwhistaminowe II generacji, a dalej GKS i leki przeciwhistaminowe I generacji. Warto jednak podkreślić, iż stosowanie tych ostatnich znacznie spadło na przestrzeni lat. Często stosowano też leki przeciwleukotrienowe oraz cyklosporynę A. Żadnemu z chorych nie włączono do terapii omalizumabu, tyroksyny, sulfasalazyny czy fototerapii. Istotny odsetek badanych stosował także dietę aspirynową, a w części R dodatkowo leki psychotropowe. W części P analizy własnej poprawę stanu zdrowia chorych odnotowano jedynie u nieco ponad połowy. Głównymi przyczynami wycofania się objawów były stosowana farmakoterapia, ustąpienie samoistne oraz dieta eliminacyjna.

Wyniki przeprowadzonych kwestionariuszy CU-Q2oL oraz DLQI wskazywały na umiarkowane obniżenie jakości życia wśród badanych. Subskale CU-Q2oL, które w największym stopniu wpływały na jakość życia to VI Zażenowanie, II Obrzęk/stan psychiczny oraz I Świad. Najmniej wpłynęło III Funkcjonowanie. Domeny najbardziej determinujące wynik DLQI to Objawy i Odczucia, natomiast najmniej Współżycie seksualne. Intensywność objawów mierzona za pomocą UAS7 również była umiarkowana. Wszystkie kwestionariusze istotnie i silnie korelowały ze sobą, podobnie jak subskale CU-Q2oL z odpowiadającymi im pytaniami DLQI. Intensywność objawów istotnie wpływała na wyniki w poszczególnych dziedzinach życia chorych. Kobiety i mężczyźni nie różnili się w kwestii intensywności objawów oraz jakości życia, zarówno ogólnej, jak i odnoszącej się do poszczególnych dziedzin życia. Zdecydowanie niższą jakość życia prezentowali chorzy w przedziale wiekowym 35 – 54 lata oraz osoby niepracujące. Jakość życia badanych nie różniła się istotnie w zależności od odmiany pokrzywki. Intensywność objawów w żadnej z powyższych grup nie wykazywała różnic. Nie wykryto także żadnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami, grupami wiekowymi oraz różnymi odmianami pokrzywki w odniesieniu do poszczególnych subskal kwestionariusza CU-Q2oL. Wśród kobiet gorszą jakość życia miały te w grupie wiekowej 35 – 54 lata. Wśród mężczyzn nie odnotowano żadnych zmian. Ogólna analiza grup wiekowych wskazała natomiast na większy wpływ I Świądu, II Obrzęku/stanu psychicznego, III Funkcjonowania, IV Snu i VI Zażenowania w grupie 35 – 54 lata niż 20 – 34 lata oraz II Obrzęku/stanu psychicznego w grupie 35 – 54 lata niż u chorych powyżej 55 lat. Zaobserwowano także nikłą i słabą korelację pomiędzy wiekiem wszystkich chorych, wiekiem kobiet i mężczyzn osobno a poszczególnymi

kwestionariuszami i subskalami. Osoby pracujące prezentowały wyższą jakość życia w odniesieniu do I Świądu i III Funkcjonowania niż osoby niepracujące, uczniowie i emeryci/renciści mniejszy wpływ I Świądu na jakość życia niż niepracujący, a chorzy niepracujący większy wpływ V Jedzenia i ograniczeń na jakość życia niż pozostałe grupy. Obrzęk naczynioruchowy nie wpływał istotnie na jakość życia oraz intensywność objawów.

Wnioski

1. Pokrzywka przewlekła częściej dotyczy kobiet, przeważająco mieszkańców miast i osób pracujących zawodowo.
2. Wśród odmian pokrzywki przewlekłej przeważają autoimmunologiczna i spontaniczna, przy czym najczęściej jako pojedyncza odmiana u jednego chorego.
3. Choroby współistniejące z pokrzywką przewlekłą to najczęściej nadciśnienie, choroby tarczycy i choroby atopowe.
4. Obrzęk naczynioruchowy towarzyszy wysiewom pokrzywki przewlekłej u ponad połowy chorych, dominująco w pokrzywce aspirynowej.
5. Trendy w diagnostyce i leczeniu pokrzywki zmieniają się zgodnie z najnowszymi wytycznymi.
6. U ponad połowy chorych możliwa jest pełna kontrola schorzenia, a u niektórych choroba może samoistnie ustępować.
7. Obniżenie jakości życia chorych na pokrzywkę przewlekłą jest umiarkowane i w największym stopniu związane z zażenowaniem w związku z epizodami choroby.

8. Summary

Introduction

Urticaria is a disease with a complex pathomechanism that is characterized by the occurrence of wheals, oedema or both at the same time. Skin changes are accompanied by pruritus and/or sometimes burning sensation. Different types of urticaria have a very wide range of clinical manifestation and in one patient more than one of its types may co-exist.

According to the guidelines of European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF) and World Allergy Organization(WAO) urticaria is classified in terms of duration and cause. Chronic urticaria is classified as: chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic induced urticaria (CIU).

Literature data regarding epidemiology of urticaria in the Polish population are minimal and insufficient. In Poland the incidence of urticaria has been evaluated only in the study of Epidemiology of Allergic Diseases in Poland (ECAP), where it was found among patients from eight Polish urban agglomerations and one rural in 5% children aged 6 – 7 years, 5% children aged 13 – 14 years and 8% adults.

Urticaria or angioedema pathogenetic mechanism is associated with mast cell degranulation. The result of the activity of various mediators released from mast cells or basophils is the expansion of small vessels, increased their permeability and plasma exudation into intercellular spaces. The main mediator is histamine. The most important for its work is the presence of H 1 and H 2 receptors. Numerous cells such as monocytes, T and B lymphocytes and granulocytes also possess these receptors, so histamine affects the regulation of the immune response.

CSU is characterized by spontaneous occurrence of wheals and/or oedema over a period of more than 6 weeks, caused by a known or unknown cause. Spontaneous urticaria has a tendency to subside within 1 – 5 years, however in 10 – 20% it can last even 5 – 10 years. In most cases it is very difficult to determine the cause of the skin lesions, although some factors that underlie the pathogenetic mechanisms can be distinguished. CSU of known cause is autoimmune urticaria. The contribution of autoaggression phenomena to CSU has been postulated for many years.

The role of the infection in various types of urticaria has been proposed for a long time. However, the exact pathogenetic mechanism has not been fully elucidated. Although the incidence of bacterial, viral, parasitic or fungal infections in patients with CSU seems not

to differ significantly compared to the general population, there are numerous reports showing a significant improvement of the condition after elimination of infectious foci.

The microorganism which seems to play the possible leading role in the course of chronic urticaria and at the same time the most thoroughly examined in terms of pathomechanism is *Helicobacter pylori*. The eradication of this frequent gastric bacteria which is responsible for numerous digestive diseases seems to have a significant impact on the remission of urticaria, what has been proven in numerous studies.

Confirmation of the cause in chronic urticaria seems a great challenge for specialists. Before selecting tests, all regional and dietary diversity as well as the incidence of infection should be taken into account. According to EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guidelines from 2017, the first stage of diagnosis is a very detailed interview with the patient. The next step is physical examination, which should include challenge tests selected in accordance with the interview.

Management of urticaria includes: elimination or avoidance of the causative factor, pharmacological symptomatic treatment, reducing the release of mediators from mast cells and/or limiting their action on target organs, inducing tolerance.

The aim of pharmacological treatment is to reduce the effect of mediators released from mast cells on target organs and reduction of symptoms. Tryptase and chymase positive mast cells are numerous in the dermis (1500 – 12000/1mm³) and mainly grouped around blood vessels, nerves and skin appendages. Histamine affects H1 receptors located on endothelial cells and sensory nerve endings, which causes typical symptoms – wheals, erythema and pruritus. In pharmacological therapy, second-generation antihistamines are used.

Chronic urticaria is a disease that particularly affects patient's quality of life. This can be compared with the decrease in the quality of life of patients with severe systemic diseases. The course and exacerbation of this disease is strongly influenced by emotional factors, resulted from the influence of the disease on the external appearance, as well as the unpredictability of the symptoms occurrence. In addition, pruritus, fatigue, sleep disturbances and stress are chronic and stubborn often leading to frustration or depressive reactions. It can also be the cause of mental disorders (anxiety or depressive disorders).

The specific tool for testing the quality of life of patients with chronic urticaria is Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL), which consists of 23 questions grouped into 6 domains (pruritus, oedema/mental status, functioning, sleep, food/limitations, embarrassment). Answers are graduated according to the 5-point Likert scale.

The aims of the study

In this study, the following objectives have been evaluated:

1. Analysis of the demographic aspects in chronic urticaria patient;
2. Assessment of the frequency of different types of urticaria and their co-existence in one patient;
3. Evaluation of diseases associated with chronic urticaria;
4. Assessment of the frequency of accompanying oedema;
5. Analysis of diagnostic and treatment trends in chronic urticaria;
6. Evaluation of the course of chronic urticaria within 10 years according to the patient's observation;
7. Evaluation of the quality of life in patients with chronic urticaria.

Methods and patients

Retrospective analysis included 441 chronic urticaria patients at the age of 15 or older hospitalized in the Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences in 2004 – 2014. The study analyzed history of the disease of all patients and then anonymized information have been placed in a specially designed form.

For the prospective analysis 78 patients have been chosen out of 441 subjects previously qualified for retrospective analysis, suffering from chronic aspirin-exacerbated disease, spontaneous, autoimmune and induced urticaria. For the purpose of the prospective part of the study, specific questionnaires were elaborated and selected:

- modified form used in a retrospective study,
- Chronic urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) – validated into Polish,
- Dermatology Life Quality Index – DLQI,
- Urticaria Activity Score (UAS7) – a seven-day evaluation of the activity of symptoms manifestation (pruritus, wheals).

Statistical analysis was carried out in the IBM SPSS program (ver. 23).

Results

Chronic urticaria mainly affected women. Most patients were between the age of 15 and 34. The average age of the occurrence of the first episode was for retrospective part (R) $37 \pm 14,1$ years, and for prospective (P) $36,3 \pm 16,5$ years. The vast majority of respondents lived in cities and most of them had an occupation. Most frequently patients were admitted to the

Clinic in March, February, June, October and November. The nature of the disease and, above all, its chronicity influenced the admission, which was mostly planned. Specialist mostly referring patients to the Clinic was a dermatologist. The most seldom patients were referred by general practitioner.

The most common diagnosed type of urticaria was autoimmune in part R and spontaneous in part P. Dermographism was the most common among physical urticaria. It is worth noting that none of the patients had urticaria vasculitis or vibratory urticaria. High incidence of cholinergic urticaria has been reported.

In most cases, patients suffered only from one type of urticaria. Among the others, the most common were autoimmune and aspirin-induced urticaria.

Most cases of chronic urticaria remained without a known cause. What is worth emphasizing, in part P, stress was more often signaled as the triggering factor than in part R.

A significant result was the higher frequency of symptoms occurrence in part R (every day) than in part P (several times per week). In addition, the symptoms most often occurred in patients with autoimmune, dermatographic and aspirin-induced urticaria. The occurrence of the lesions was most often in patients, where food was the causative factor.

In the study, the co-existence of angioedema was found in more than half of the patients. It is worth noting that angioedema accompanied mainly aspirin-induced urticaria. Angioedema was more likely to occur in women and in patients over 55 years old, as well as in people living in the country.

The diseases that most often accompanied urticaria include hypertension, atopy and thyroid disease. Among the dermatoses eczema, rosacea, albinism, alopecia areata and psoriasis dominated.

In the study there was a relatively high percentage of patients with concomitant thyroid disorders as well as R study and P study. Moreover, there was a significant difference between patients with and without angioedema and thyroid disorders. Significantly more patients with angioedema suffered from thyroid disorder than patients without angioedema. It was also noticed that among people using medications, there was a much larger difference between the percentage of patients with and without oedema than among people who did not take medicines.

In the vast majority of patients, family history of urticaria and atopy was negative and had no effect on the occurrence of symptoms. Most of the respondents did not use any medications or did not undergo any procedures. None of the above had a significant effect on the occurrence of symptoms. In most cases, no latent infections were detected, however,

dental and laryngological foci of infections significantly affected the frequency of symptoms appearance. In part P, it turned out that the persistence of symptoms was significantly influenced by pressure (as a triggering factor), emotional stress (as a triggering factor) and NSAIDs (as medicines for other than urticaria diseases).

The most common diagnostic test was an aspirin tolerance test, followed by autologous serum skin test and pressure challenge testing. The most common laboratory test, apart from morphology, was the determination of the level of thyroid hormones. Least frequently evaluated were the level of total serum IgE and antinuclear antibodies. None of the hospitalized patients had a food challenge and skin biopsy. In a few patients, elevated levels of antithyroid antibodies and thyroid hormones have been detected. However, it is important to note that the frequency of the detection of antithyroid antibodies and thyroid hormones has increased at the turn of the years. Peripheral eosinophilia and elevated levels of D-dimers concerned a small percentage of patients. In part R, a significantly higher CRP score appeared in patients with autoimmune, spontaneous and aspirin-induced urticaria.

As far therapy the second-generation antihistamines were used, followed by glucocorticoids and first-generation antihistamines. The use of the latter has significantly decreased at the turn of the years. Often, antileukotriene medications and cyclosporin A were also used. None of the patients was treated by omalizumab, thyroxine, sulfasalazine or phototherapy. A significant percentage of the respondents also used an aspirin diet, and in the part R, psychotropic drugs. In part P, the improvement of patients health was reported in just over half. The main factors associated with the symptoms withdrawal were pharmacotherapy, spontaneous remission and elimination diet.

The results of the CU-Q2oL and DLQI questionnaires indicated a moderate decline in the quality of life among the respondents. The CU-Q2oL subscales, which had the greatest impact on the quality of life were VI Embarrassment, II Oedema/mental status and I Pruritus. The lowest impact had III Functioning. The domains that most determined the DLQI result were Symptoms and Feelings, while the least was Sexual intercourse. The intensity of symptoms measured by UAS7 was also moderate. All questionnaires were significantly and strongly correlated with each other, also the CU-Q2oL subscales with the corresponding questions of DLQI questionnaire. The intensity of symptoms significantly affected results in individual areas of patients' lives. Women and men did not differ in intensity of symptoms and quality of life, the general one and related to specific domains. Definitely lower quality of life was presented by patients aged 35 – 54 and non-working people. The quality of life of patients did not differ significantly depending on the type of urticaria. The intensity of symptoms did not

show differences in any of the above groups. There were also no differences between women and men, age groups and different types of urticaria in relation to individual subscales of the CU-Q2oL questionnaire. Among women, the poorer quality of life presented the age group 35 – 54 years old. There were no changes among men. The general analysis of the age groups, however, indicated a greater effect of I Pruritus, II Oedema/mental status, III Functioning, IV Sleep and VI Embarrassment in 35 – 54 years old group than in 20 – 34 years old group and II Oedema/mental status in 35 – 54 years old group than in patients over 55 years old. There was also a weak correlation between the age of all patients, age of men and women separately and individual questionnaires and subscales. The employed subjects presented higher quality of life in relation to I Pruritus and III Functioning than non-employed subjects, students and pensioners presented less impact of I Pruritus on the quality of life than non-employed, and non- employed presented a greater impact of V Eating and limitations on the quality of life than other groups. Angioedema did not significantly affect the quality of life and intensity of symptoms.

Conclusions

Performed analysis allows to draw the following conclusions:

- chronic urticaria more commonly affects women, occurs mainly in patients 15 – 34 years old, living in cities and working people;
- dominant types of urticaria are autoimmune and spontaneous; usually only one type occurs in one patient;
- the most common concomitant diseases are hypertension, atopy and thyroid disease;
- angioedema accompanies urticaria in more than half of the patients, mainly those with aspirin-exacerbated disease;
- diagnostic and treatment trends are changing in accordance with the latest guidelines;
- in more than half of the patients, it is possible to control of the disease completely, in some of them the disease withdraws spontaneously;
- decrease of the quality of life in patients with chronic urticaria is moderate, mostly caused by embarrassment due to the occurrence of symptoms; angioedema does not affect the quality of life and intensity of symptoms.

Bibliografia

- [1] Abajian M., Curto-Barredo L., Krause K. i wsp. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 56 – 59.
- [2] Abd El-Azim M., Abd El-Azim S. Chronic autoimmune urticaria: frequency and association with immunological markers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(7): 546 – 550.
- [3] Abramowicz M. Kruszewski J. Problematyka alergologiczna w czasopismach polskich w okresie międzywojennym. *Alergia Astma Immunol* 2007; 12(2): 103 – 108.
- [4] Aguilar-Hinojosa N. K., Segura-Mendez N. H., Lugo-Reyes S. O. Correlacion de la gravedad de urticaria cronica y calidad de vida. *Rev Alerg Mex* 2012; 59(4): 180 – 186.
- [5] Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4): 983 – 986.
- [6] Asero R., Tedeschi A., Coppola R. i wsp. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 705 – 710.
- [7] Asero R., Tedeschi A., Riboldi P. i wsp. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5): 1113 – 1117.
- [8] Asero R., Tedeschi A., Riboldi P. i wsp. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008; 63(2): 176 – 180.
- [9] Baiardini I., Pasquali M., Braido F. i wsp. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy* 2005; 60(8): 1073-1078.
- [10] Bakke P., Gulsvik A., Eide G. E. i wsp. Hay fever, eczema and urticaria in southeast Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990; 45: 515 – 522.
- [11] Bant A. Pokrzywka przewlekła – współczesne zasady postępowania. *Przew Lek* 2007; 10: 38 – 43.

- [12] Baranowska A., Krajewska-Kułak E., Szyszko-Perłowska A. Problem jakości życia w dermatologii. *Probl Pielęg* 2011; 19 (1): 109–115.
- [13] Bhatia R., Alikhan A., Maibach H. I. Contact Urticaria: present scenario. *Indian J Dermatol* 2009; 54(3): 264 – 268.
- [14] Breathnach S. M. , Allen R. , Ward A. M. i wsp. Symptomatic dermographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 463 – 476.
- [15] Brzewski P. Ł., Spałkowska M., Podbielska M. i wsp. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. *Postep Derm Alergol* 2013; 2: 77 – 84.
- [16] Brzoza Z. Jakość życia i zaburzenia psychiczne u chorych na przewlekłą pokrzywkę. *Przew Lek* 2012; 2: 17-18.
- [17] Brzoza Z., Badura-Brzoza K., Młynek A. i wsp. Adaptation and initial results of the Polish version of the GA2LEN Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Dermatol Sci* 2011; 62: 36 – 41.
- [18] Buss Y. A., Garrelfs U. C., Sticherling M. Chronic urticaria – which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 22 – 27.
- [19] Cassano N., Mastrandrea V., Vestita M. i wsp. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther* 2009; 22: 22 – 26.
- [20] Chren M., The Skindex Instruments to measure the effects of skin disease on Quality of Life. *Dermatol Clin* 2012; 30(2): 231-236.
- [21] Chung W. H., Chu C.Y., Huang Y. H. i wsp. Taiwanese Dermatological Association consensus for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *J Formos Med Assoc* 2015: 1 – 13.
- [22] Czarnecka-Operacz M. Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce. *Przegl Dermatol* 2011; 98:19 – 22.
- [23] de Carvalho J. F., Pereira R. M. R., Schoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci* 2009; 1: 501 – 509.
- [24] de Galvez M. V., Aguilera J., Lopez N. i wsp. Delayed-onset solar urticaria with generalized wheals caused by UVB associated with polymorphic light eruption caused by UVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 107 – 110.

- [25] de Silva N. L., Damayanthi D., Rajapakse A. C. i wsp. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 24.
- [26] de Ue A. P., de Souza P. K., Rotta O. i wsp. Quality of life assessment in patients with chronic urticaria. *An Bras Dermatol* 2011; 86(5): 897 – 904.
- [27] Dias G. A. C., Coelho F. C., Pennaforte C. i wsp. Quality of life and disease activity assessment in patients with chronic urticaria. *WAO J* 2015; 8(1):A91.
- [28] Dias G. A. C., Pires G. V., Rodrigues de Valle S. O. i wsp. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire – CU-Q2oL. *Allergy* 2011; 66: 1487 – 1493.
- [29] Dias G. A., Pires G. V., Rodrigues de Valle S. O. i wsp. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol* 2016; 91(6): 754 – 759.
- [30] Engin B., Uguz F., Yilmaz E. i wsp. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 36-40.
- [31] Fatani M. I., Bahashwan E., Alfif K. A. i wsp. The prevalence of urticaria and its clinical patterns in Makkah, Saudi Arabia. *J Health Sci* 2015; 5(3A): 6 – 9.
- [32] Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 21 – 26.
- [33] Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 40.
- [34] Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A. P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(1): 169 – 172.
- [35] Ferrer M., Sastre J., Jauregui I. i wsp. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(3): 34 – 39.
- [36] Gaig P., Olona M., Lejarazu D. M. i wsp. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14(3): 214 – 220.
- [37] Gallo R., Goncalo M., Cinotti E. i wsp. Localized salt-dependent aquagenic urticaria: a subtype of aquagenic urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 754 – 757.
- [38] Gimenez-Arnau A.M., Grattan C., Zuberbier T. i wsp. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(3): 3 – 11.
- [39] Gliński W., Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Czelej, Lublin 2002.

- [40] Gliński W., Silny W., Czrnecka-Operacz M. i wsp. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Przew Lek* 2007; 3: 14-24.
- [41] Goetze S., Elsner P. Solar urticaria. *J Germ Soc Dermatol* 2015; 13(12): 1250 – 1253.
- [42] Gomułka K., Panaszek B. Contact urticaria syndrome caused by haptens. *Postep Derm Alergol* 2014; 2: 108 – 112.
- [43] Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664 – 672.
- [44] Greaves M. W., Plummer V. M., McLaughlan P. i wsp. Serum and cell bound IgE in chronic urticaria. *Clin Allergy* 1974; 4(3): 265 – 271.
- [45] Grob J.J., Auquier P., Martin S. i wsp. Development and validation of a quality of Life measurement for chronic skin disorders in French: VQ-Dermato. *Dermatology* 1999; 199:213-222.
- [46] Grob J.J., Revuz J., Ortonne J.P. i wsp. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 289-95.
- [47] Gu H., Li L., Gu M. i wsp. Association between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 1 – 9.
- [48] Hama N., Shimomura Y., Arinami H. i wsp. Localized heat urticaria: Positive reaction of preheated autologous serum skin test. *J Dermatol* 2016: 1 – 2.
- [49] Heng J. K., Koh L. J., Toh M. P. H. S. i wsp. A study of treatment adherence and quality of life among adults with chronic urticaria in Singapore. *Asia Pac Allergy* 2015; 5: 197 – 202.
- [50] Henz B. M., Zuberbier T., Monroe E. Dietary management of chronic urticaria. W: *Urticaria, clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Springer, Berlin 1998: 163 – 168.
- [51] Hsieh C. W., Lee J. W., Liao E. C. i wsp. A disease marker for aspirin-induced chronic urticaria. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 12591 – 12603.
- [52] Hyman S. J., Shreffler W. G., Rapaport W. G. Type 1 diabetes, autoimmune thyroid disease, and chronic urticaria. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 508 – 511.
- [53] Isik S., Arikan Ayyildiz Z., Caglayan Sozmen S. i wsp. A case of a typical urticarial vasculitis associated with thrombosis. *Asthma Allergy Immunol* 2014; 12: 117 – 121.
- [54] Iwata M., Tanizaki H, Fujii H. i wsp. Contact Urticaria due to a face mask coated with disinfectant liquid spray. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 628 – 629.

- [55] Jenerowicz D. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne u chorych na pokrzywkę przewlekłą. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2011.
- [56] Kacalak-Rzepka A., Kiedrowicz M., Bielecka-Grzela S. i wsp. Pokrzywka przewlekła jako potencjalny wskaźnik choroby ogólnoustrojowej. *Przegl Dermatol* 2010; 97: 319 – 328.
- [57] Kalathoor I. Snoring-induced vibratory angioedema. *Am J Case Rep* 2015; 16: 700 – 702.
- [58] Kameyoshi Y., Tanaka T., Mihara S. i wsp. Increasing the dose of cetirizine May lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 803 – 804.
- [59] Kang M. J., Kim H.S., Kim H.O. i wsp. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in Korean patients. *Ann Dermatol* 2009; 21(3): 226-229.
- [60] Kaplan A. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465 – 74.
- [61] Kaplan A. P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 777 – 787.
- [62] Kaplan A., Ferrer M., Bernstein J. A. i wsp. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(2): 474 – 81.
- [63] Kasperska-Zajac A., Grzanka A., Machura E. i wsp. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm* 2013; 10: 22.
- [64] Kessel A., Graif Y., Vadasz Z. i wsp. Adaptation and validation of the Israeli version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *Israel Med Assoc J* 2016; 18: 461 – 465.
- [65] Kim E., Maibach H. Contact urticaria. W: *Urticaria and angioedema*. Marcel Dekker, Bazylea 2004: 149 – 60.
- [66] Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93(4): 632-638.
- [67] Kocaturk E., Weller K., Martus P. i wsp. Turkish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 419 – 425.
- [68] Kolkhir P., Balakirski G., Merk H. F. i wsp. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites – a systematic review. *Allergy* 2016; 71: 308 – 322.

- [69] Kontou-Fili K., Borici-Mazi R, Kapp A. i wsp. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504 – 513.
- [70] Kounis N. G., Kounis G. N., Soufras G. D. Exercise-induced anaphylaxis, cholinergic urticaria and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7(1): 48 – 50.
- [71] Kruszewski J. Czy faraon Menes zginął od ukąszenia owada? *Alergia Astma Immunol* 2003; 8(2): 78 – 81.
- [72] Kruszewski J. Działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych. *Przew Lek* 2001; 4(3): 140 – 147.
- [73] Kruszewski J. Historia polskiej alergologii – początki i okres międzywojenny. *Pol J Allergol* 2014; 1: 4 – 9.
- [74] Lapi F., Cassano N., Pegoraro V. i wsp. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Derm* 2016; 174: 996 – 1004.
- [75] Lazarovivh M. Przewlekła pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy – diagnostyka i leczenie. *Alergia Astma Immunol* 1998; 3(3): 135 – 141.
- [76] Levy Y., Segal N., Weintrob N. i wsp. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 517 – 519.
- [77] Lindsay K., Goulding J., Solomon M. i wsp. Treating chronic spontaneous urticaria using a brief ‘whole person’ treatment approach: a proof of concept study. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 30.
- [78] Liu J. –B., Yao M. –Z., Si A. –L. i wsp. Life quality of Chinese patients with chronic urticaria as assessed by the dermatology life quality index. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1252 – 1257.
- [79] Łukaszyk M., Łukaszyk E., Kozłowska D. i wsp. Profil kliniczny i przyczyny występowania obrzęku naczynioruchowego wśród pacjentów hospitalizowanych w klinice uniwersyteckiej. *Alerg Astma Immun* 2015; 20(2): 101 – 105.
- [80] Madsen F. Atterman J., Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venerol* 2012; 92: 475 – 479.
- [81] Magerl M., Borzova E., Gimnez-Arnau A. i wsp. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715 – 1721.
- [82] Malmros H. Autoserumtest. *Nordisk Med* 1946; 29: 150 – 151.
- [83] Małolepszy J. Reminiscencje na temat alergologii polskiej. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26: 286 – 292.

- [84] Mansi M., Zanichelli A., Coerezza A. i wsp. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 2015; 277: 585 – 593.
- [85] Marciniak A., Wegner J., Czarnecka-Operacz M. Problem eozynofilii w pokrzywce przewlekłej. *Post Dermatol Alergol* 2006; 1: 5 – 11.
- [86] Martinez-Escala M. E., Curto-Barredo L., Carnero L. i wsp. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 278 – 282.
- [87] Maurer M. *Urticaria and angioedema. W: History of allergy.* Karger, Berlin 2014: 101 – 104.
- [88] Maurer M., Church M. K., Marsland A. M. i wsp. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(5): 7 – 15.
- [89] Metz M., Weller K., Neumeister C. i wsp. Rupatadine in established treatment schemes improves chronic spontaneous urticaria symptoms and patients' Quality of Life: a prospective, non-interventional trial. *Dermatol Ther* 2015; 5: 217 – 230.
- [90] Mogaddam M. R., Yazdanbod A., Ardabili N. S. i wsp. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postep Derm Alergol* 2015; 1: 15 – 20.
- [91] Movahedi M., Tavakol M., Mohammadinejad P. i wsp. The Persian version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014; 13(4): 278 – 285.
- [92] Muller S., Rafei-Shamsabadi D., Technau Hafsi K. i wsp. Bullous delayed pressure urticaria responding to omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 416 – 417.
- [93] Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y. i wsp. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 114 – 116.
- [94] Nowak A., Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M. Jakość życia u chorych na pokrzywkę przewlekłą. *Wiad Dermatol* 2014; 3(7): 7 – 9.
- [95] O'Donnell B. F., Francis D. M., Swana G. T. i wsp. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153: 331 – 335.
- [96] O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. i wsp. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
- [97] Ozturk A. B., Kocaturk E. Omalizumab in recurring larynx angioedema: a case report. *Asia Pac Allergy* 2014; 4:129 – 130.

- [98] Pan X.-F., Gu J.-Q., Shan Z.-Y. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systemic review and meta-analysis. *Endocrine* 2015; 48: 804 – 810.
- [99] Panaszek B., Bielous-Wilk A. Contact urticaria syndrome. *Przegl Lek* 2005; 62: 1480 – 3.
- [100] Park H. S., Kowalski M. L., Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. W: *Middleton's Allergy. Principles and Practice*. Elsevier, Filadelfia 2014.
- [101] Park H., Kim H. S., Yoo D. S. i wsp. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol* 2011; 23(3): 371 – 374.
- [102] Pezzolo E., Peroni A., Gisondi P., Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol* 2016; 174(3).
- [103] Pherwani A. V., Bansode G., Gadhia S. The impact of chronic urticaria on the quality of life in Indian patients. *Indian J Dermatol* 2012; 57(2): 110 – 113.
- [104] Pherwani A., Bansode G., Gadhia S. The impact of chronic urticaria on the Quality of Life in Indian patients. *Indian J Dermatol* 2012; 57(2): 110-113.
- [105] Piotrowski M., Silny P. Patomechanizm i podziały pokrzywki. *Alergia Astma Immunol* 1997; 2(3): 136 – 140.
- [106] Pokrzywki: rozpoznanie i leczenie, pod red. Kruszewski J., Nowicki R., Śpiewak R. *Medycyna Praktyczna*, Warszawa 2011.
- [107] Poon E., Seed P.T., Greaves M.W. i wsp. The extent and nature of disability on different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667-71.
- [108] Poonawalla T., Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 9 – 21.
- [109] Powell R. J., Du Toit G. L., Siddique N. i wsp. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631 – 650.
- [110] Pressler A., Grosber M., Halle M i wsp. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angioedema. *Clin Exp Dermatol* 2012; 38: 151 – 153.
- [111] Rosińska-Więckowicz A., Misterska M., Żaba R. Urticaria vasculitis w przebiegu podostrego skórniego tocznia rumieniowatego – opis przypadku. *Post Dermatol Alergol* 2009; 4: 243 – 248.
- [112] Rudzki E., Czubalska M. Historia alergologii polskiej. Wczesny okres powojenny (lata 1945 – 1966). *Alergia* 2002; 2: 35.

- [113] Rudzki E., Parapura K. Zjawiska autoimmunologiczne w pokrzywce przewlekłej. *Alergia Astma Immunol* 1999; 4(3): 169 – 172.
- [114] Rudzki E., Rebandel P. Częstość różnych odmian pokrzywki w zależności od płci. *Przegl Derm* 1991; 78: 289 – 291.
- [115] Rudzki E., Rebandel P. Odmiany pokrzywki fizycznej. *Przegl Derm* 1994; 81: 531 – 538.
- [116] Rudzki E., Rebandel P., Prystupa K. Porównanie częstości występowania poszczególnych odmian pokrzywki u dzieci i dorosłych. *Przegl Derm* 1991; 78: 141 – 143.
- [117] Rudzki E., Szarmach H. Historia alergologii w polskiej dermatologii. *Przew Lek* 2001; 3: 105 – 110.
- [118] Rumbyrt J. S., Schocket A. L. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 215 – 223.
- [119] Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A. i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Pol J Allergol* 2014; 1(1): 10 – 18.
- [120] Sanchez-Borges M., Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A. i wsp. Aspirin – exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 698 – 701.
- [121] Schoepke N., Młynek A., Weller K. i wsp. Symptomatic dermographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 708 – 712.
- [122] Selek M. B., Baylan O., Kutlu A. i wsp. *Toxocara canis* IgG seropositivity in patients with chronic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14(4): 450 - 456.
- [123] Sharm V. K., Singh S., Ramam M. i wsp. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80(2): 122 – 128.
- [124] Shikhar R., Harding G., Lennox R. Minimal Important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 36-45.
- [125] Silveiras M. R. C., Fortes M. R. P., Miot H. A. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(5): 565 – 569.
- [126] Silveiras M. R. C., Rabello Coelho K. I., Dalben I. i wsp. Sociodemographic and clinical characteristics, casual factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J* 2007; 125(5): 281 – 285.

- [127] Singleton R., Caroline P. Halverstam C. P. Diagnosis and management of cold urticaria. *Cutis* 2016; 97(1): 59 – 62.
- [128] Staevska M., Gugutkova M., Lazarova C. i wsp. Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171: 148 – 154.
- [129] Standardy w alergologii: część I, wydanie II, pod red. Kruszewskiego J., Kowalskiego M. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- [130] Stańczyk A., Wlazłowski J., Kardas-Sobantka D. i wsp. Częstość występowania przeciwciał przeciwko *Toxocara canis (catis)* wśród dzieci z chorobami atopowymi. *Alergia Astma Immunol* 1999; 4(4): 251 – 254.
- [131] Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. i wsp. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154: 294–298.
- [132] Sybilski A. J. *Narodziny nauki o alergii*. Nowa Pediatria 2006; 2: 41 – 45.
- [133] Sycz R., Wolańczyk-Mędrala A., Mędrala W. Autoimmunologiczne aspekty pokrzywki przewlekłej. *Adv Clin Exp Med* 2007; 16(1): 135 – 139.
- [134] Szepietowski J., Salomon J. Rupatadyna: nowa opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. PTD; Cartis Group, Łódź.
- [135] Świnoga M., Kłós M., Miniszewska J. Health-related quality of life in dermatological and alergo-dermatological patients. *Post Dermatol Alergol* 2012; 2: 69 – 73.
- [136] Tennstedt D. Chronic contact urticaria. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130: 28 – 30.
- [137] Toubi E., Grattan C., Zuberbier T. Diagnostic dilemmas in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(3): 12 – 15.
- [138] Trachsel C., Pichler W. J., Helbling A. Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1271 – 1279.
- [139] Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S. i wsp. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 187 – 190.
- [140] Tylka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Pol* 2009; 67: 1166-1169.
- [141] Valero A., Herdman M., Bartra J. i wsp. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18(6): 426 – 432.

- [142] Verneuil L., Leconte C., Ballet J. J. i wsp. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208; 98 – 103.
- [143] Vestergaard C., Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 304 – 313.
- [144] Wedi B., Kapp A. Urticaria and angioedema. W: *Allergy: Practical Diagnosis and Management*. McGraw Hill, Nowy Jork 2008; 84 – 94.
- [145] Wedi B., Raap U., Wieczorek D. i wsp. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clinic Immunol* 2009; 5: 10.
- [146] Weldon D. R. Quality of life in patients with urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 96 – 99.
- [147] Weller K., Grattan C., Abuzakouk M. i wsp. Patient profile from the first international burden of illness study in inadequately controlled chronic spontaneous urticaria: ASSURE-CSU. Presented at the Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Kopenhaga, Dania, 7 – 10 Październik 2015.
- [148] Weller K., Grattan C., Hollis K. i wsp. ASSURE-CSU, burden of illness study in CSU patients: dermographics and clinical characteristics from UK, Canada and Germany. Presented at the European Academy of Allergy and and Clinical Immunology (EAACI), Barcelona, Hiszpania, 6 – 10 Czerwiec 2015.
- [149] Weller K., Ziege C., Maurer M. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects – a retrospective survey study. *PLoS One* 2011; 6(9): 1 – 6.
- [150] Wojtkiewicz M., Panaszek B. Możliwość oceny wpływu pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego na jakość życia pacjentów. *Post Dermatol Alergol* 2010; XXVII,4: 291-296.
- [151] Wolska H., Wolf-Makowska A., Misiak-Gałazka M. Pokrzywka słoneczna. *Przeegl Dermatol* 2013; 100: 80 – 85.
- [152] Wrzyszczyk M., Mazur K. Epidemiologia chorób alergicznych: alergiczne choroby skóry, alergia na leki, alergia pokarmowa, alergia na jad owadów żądliących. *Alerg Astma Immunol* 1997; 2(3): 129 – 135.
- [153] Ye Y. -M., Park J. -W. Kim S. -H. i wsp. Clinical evaluation of the computerized Chronic Urticaria-Specific Quality of Life questionnaire in Korean patients with chronic urticaria. *Clin Exp Derm* 2012; 77: 722 – 728.

- [154] Ye Y. M., Park J. W., Kim S. H. i wsp. Prognostic factors for chronic spontaneous urticaria: a 6-month prospective observational study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(2):115 – 123.
- [155] Yoshimasu T., Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti *H. pylori* IgG antibody. *Allergology Int* 2014; 63: 37 – 40.
- [156] You H. S., Cho H. H., Kim W. J. i wsp. Autologous whole blood injection for the treatment of antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol* 2015; 27(6): 784 – 786.
- [157] Yun J., Katelaris C.H., Weerasinghe A. i wsp. Impact of chronic urticaria on the quality of life in Australian and Sri Lankan populations. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 25-29.
- [158] Zawisza K., Tobiasz-Adamczyk B., Zapala J. i wsp. Trafność i rzetelność kwestionariusza ogólnej oceny stanu zdrowia SF-36 w populacji chorych na nowotwory głowy i szyi. *Czas Stomatol* 2009; 62(9): 751-763.
- [159] Zhong H., Song Z., Chen W. i wsp. Chronic urticaria in Chinese population: a hospital-based multicenter epidemiological study. *Allergy* 2014; 69: 359 – 364.
- [160] Zimmer S., Peveling-Ob Erhag A., Weber A. i wsp. Unique coexistence of cold and solar urticaria and its efficient treatment. *Br J Dermatol* 2016; 174(2): 1 – 3.
- [161] Zuberbier T. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 267–272.
- [162] Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 9 – 18.
- [163] Zuberbier T., Aberer W., Asero R. i wsp. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; DOI: 10.1111/all.13397.
- [164] Zuberbier T., Balke M., Worm M. i wsp. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869 – 873.
- [165] Zuberbier T., Grattan C., Maurer M. *Urticaria and angioedema*. Springer, Berlin 2010.
- [166] Żelazny I., Nowicki R., Majkiewicz M. i wsp. Jakość życia w chorobach skóry. *Przew Lek* 2004; 9: 60-65.



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 569/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczególnych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespolaryzowanego ciężkiego nieopóźnianego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 197 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2015 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

**Prof. dr hab. Magdalena Czarnecka- Operacz
oraz dr hab. Dorota Jenerowicz**

Miejsce prowadzenia badań:

Katedra i Klinika Dermatologii UM w Poznaniu

Główny badacz: mgr Anna Błaszczyk

Członkowie zespołu

badawczego: dr hab. Dorota Jenerowicz

Temat badań:

„Pokrzywka przewlekła- aspekty demograficzne i patogenetyczne”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Podpisy członków Komisji Bioetycznej - Dotyczy Uchwały nr 569/115 z dnia 11.06.2015r.

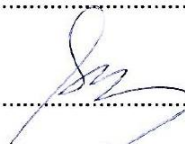
prof. dr hab. PAWEŁ CHEĆCIŃSKI



prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI



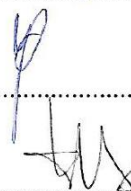
prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI



dr KRYSZYNA BABIAK



prof. dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI



mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK

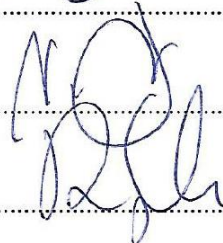
mgr KRYSZYNA MALINGER

prof. dr hab. ANDRZEJ MARSZAŁEK

prof. dr hab. MACIEJ OWECKI



prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI




prof. dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI

dr med. PIOTR TOMCZAK



prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-HAUSER



ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA



prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI

SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ

z dnia11.06.2015r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 34, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Okręgowa Izba Radców Prawnych w Poznaniu, ul. Chwaliszewo 69, Poznań
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM, ul. Polna 33, Poznań
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Zakład Patologii Nowotworów UM ul. Garbary 15, Poznań
9.	prof. dr hab. n. med. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Szamarzewskiego 82/84, Poznań
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UM, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, Poznań
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań

Aspekty demograficzne i patogenetyczne dotyczące występowania pokrzywki - formularz

0. ID |_|_|_|_|_|
1. Rok urodzenia:
2. Płeć:
- Kobieta Mężczyzna
3. Miejsce zamieszkania:
- Miasto Wieś
4. Status zawodowy:
- uczeń/student emeryt/rencista
 niepracujący rolnik
 pracujący
5. Miesiąc przyjęcia na oddział:.....
6. Stwierdzony rodzaj pokrzywki:
- spontaniczna ostra wywołana
 spontaniczna przewlekła wibracyjna
 autoimmunologiczna cholinergiczna
 aspirynowa kontaktowa
 z zimna powysiłkowa ze wstrząsem
 opóźniona inna (jaka?).....
 ciepła brak informacji
 świetlna
7. Czynniki wywołujące pokrzywkę:
- pokarmy drgania
 leki kontakt
 ciepło wysiłek fizyczny
 zimno stres emocjonalny
 woda inny (jaki?).....
 słońce brak informacji
 ucisk
8. Wiek, w którym wystąpił pierwszy epizod:lat
9. Częstość występowania zmian:
- codziennie raz na rok
 kilka razy w tygodniu rzadziej niż raz na rok
 kilka razy w miesiącu inaczej (jak?).....
 kilka razy w roku
10. Osoba kierująca do Kliniki:
- lekarz rodzinny lekarz innej specjalności (jakiej?).....
 alergolog
 dermatolog
11. Tryb przyjęcia do szpitala:
- tryb planowy tryb pilny

12. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego:

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Tak | <input type="checkbox"/> Nie |
| <input type="radio"/> wargi | |
| <input type="radio"/> język | |
| <input type="radio"/> powieki | |
| <input type="radio"/> ręce | |
| <input type="radio"/> stopy | |

13. Współwystępowanie innych chorób:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> atopia | <input type="checkbox"/> przewlekłe zakażenia i stany zapalne |
| <input type="checkbox"/> choroby tarczycy | <input type="checkbox"/> infekcje pasożytnicze |
| <input type="checkbox"/> cukrzyca | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| <input type="checkbox"/> nadciśnienie | <input type="checkbox"/> nie występują |
| <input type="checkbox"/> choroba wieńcowa | <input type="checkbox"/> brak informacji |
| <input type="checkbox"/> choroby tkanki łącznej | |
| <input type="checkbox"/> choroba nowotworowa | |

14. Stosowane leki:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> stosuje | |
| <input type="radio"/> niesteroidowe leki przeciwzapalne | |
| <input type="radio"/> szczepionki odpornościowe lub alergenowe | |
| <input type="radio"/> hormony | |
| <input type="radio"/> antybiotyki | |
| <input type="radio"/> leki przeciwnadciśnieniowe | |
| <input type="radio"/> inne (jakie?)..... | |
| <input type="checkbox"/> nie stosuje | |

15. Stosowane używki:

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> alkohol | <input type="checkbox"/> nie stosuje |
| <input type="checkbox"/> tytoń | |

16. Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> dodatni | <input type="checkbox"/> ujemny |
| <input type="radio"/> pokrzywka | |
| <input type="radio"/> atopia | |

17. Przebyte zabiegi :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> implanty | <input type="checkbox"/> operacje |
| <input type="radio"/> kardiochirurgiczne | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| <input type="radio"/> stomatologiczne | <input type="checkbox"/> nie przeżył |
| <input type="radio"/> ortopedyczne | |

18. Ogniska utajonego zakażenia:

- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> laryngologiczne | <input type="checkbox"/> zębopochodne |
| <input type="checkbox"/> ginekologiczne | <input type="checkbox"/> nie podano |
| <input type="checkbox"/> zapalne w jamie brzusznej | |

19. Przeprowadzone badania diagnostyczne:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> CRP | <input type="checkbox"/> testy skórne z własną surowicą |
| <input type="radio"/> norma | <input type="radio"/> dodatnie |
| <input type="radio"/> podwyższone | <input type="radio"/> ujemne |
| <input type="radio"/> nie przeprowadzono | <input type="radio"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> próby prowokacyjne z pokarmami | <input type="checkbox"/> testy skórne z własnym osoczem |
| <input type="radio"/> dodatnie | <input type="radio"/> dodatnie |
| <input type="radio"/> ujemne | <input type="radio"/> ujemne |
| <input type="radio"/> nie przeprowadzono | <input type="radio"/> nie przeprowadzono |

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> prowokacja zimnem | <input type="checkbox"/> testy płatkowe |
| <input type="checkbox"/> dodatnia | <input type="checkbox"/> dodatnie |
| <input type="checkbox"/> ujemna | <input type="checkbox"/> ujemne |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> prowokacja ciepłem | <input type="checkbox"/> biopsja skóry |
| <input type="checkbox"/> dodatnia | <input type="checkbox"/> pokrzywka naczyniowa tak |
| <input type="checkbox"/> ujemna | <input type="checkbox"/> pokrzywka naczyniowa nie |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> prowokacja uciskiem | <input type="checkbox"/> eozynofilia |
| <input type="checkbox"/> dodatnia | <input type="checkbox"/> tak |
| <input type="checkbox"/> ujemna | <input type="checkbox"/> nie |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> próba wysiłkowa | <input type="checkbox"/> przeciwciała przeciwtrzcycowe |
| <input type="checkbox"/> dodatnia | <input type="checkbox"/> norma |
| <input type="checkbox"/> ujemna | <input type="checkbox"/> podwyższone |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> próby świetlne | <input type="checkbox"/> przeciwciała przeciwjądrowe |
| <input type="checkbox"/> dodatnia | <input type="checkbox"/> norma |
| <input type="checkbox"/> ujemna | <input type="checkbox"/> podwyższone |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> oznaczanie całkowitego IgE | <input type="checkbox"/> krioglobuliny |
| <input type="checkbox"/> norma | <input type="checkbox"/> dodatnie |
| <input type="checkbox"/> podwyższone | <input type="checkbox"/> ujemne |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono |
| <input type="checkbox"/> testy skórne punktowe | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| <input type="checkbox"/> dodatnie | |
| <input type="checkbox"/> ujemne | |
| <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono | |
20. Ostatnie leki/terapia/ przyjmowane w związku z pokrzywką:
- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> leki przeciwhistaminowe I generacji | <input type="checkbox"/> sulfasalazyna |
| <input type="checkbox"/> leki przeciwhistaminowe II generacji | <input type="checkbox"/> tyroksyna |
| <input type="checkbox"/> glikokortykosteroidy | <input type="checkbox"/> omalizumab |
| <input type="checkbox"/> leki przeciwleukotrienowe | <input type="checkbox"/> dapson |
| <input type="checkbox"/> cyklosporyna A | <input type="checkbox"/> leki blokujące receptor H ₂ |
| <input type="checkbox"/> metotreksat | <input type="checkbox"/> fototerapia |
| <input type="checkbox"/> doksepina | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| | <input type="checkbox"/> nie przyjmował |

Aspekty demograficzne i patogenetyczne dotyczące występowania pokrzywki – formularz zmodyfikowany

0. ID |_|_|_|_|_|
1. Rok urodzenia:
2. Płeć:
- Kobieta Mężczyzna
3. Miejsce zamieszkania:
- Miasto Wieś
4. Status zawodowy:
- uczeń/student emeryt/rencista
 niepracujący rolnik
 pracujący
5. Zawód:.....
6. Stwierdzony rodzaj pokrzywki:
- spontaniczna ostra wywołana
 spontaniczna przewlekła wibracyjna
 autoimmunologiczna cholinergiczna
 aspirynowa kontaktowa
 z zimna powysiłkowa ze wstrząsem
 opóźniona inna (jaka?).....
 ciepła brak informacji
 świetlna
7. Czynniki wywołujące pokrzywkę:
- pokarmy drgania
 leki kontakt
 ciepło wysiłek fizyczny
 zimno stres emocjonalny
 woda inny (jaki?).....
 słońce brak informacji
 ucisk
8. Wiek, w którym wystąpił pierwszy epizod:lat
9. Częstość występowania zmian:
- codziennie raz na rok
 kilka razy w tygodniu rzadziej niż raz na rok
 kilka razy w miesiącu inaczej (jak?).....
 kilka razy w roku
10. Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego:
- Tak Nie
- wargi
 język
 powieki
 ręce
 stopy

11. Współwystępowanie innych chorób:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> atopia | <input type="checkbox"/> przewlekłe zakażenia i stany zapalne |
| <input type="checkbox"/> choroby tarczycy | <input type="checkbox"/> infekcje pasożytnicze |
| <input type="checkbox"/> cukrzyca | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| <input type="checkbox"/> nadciśnienie | <input type="checkbox"/> nie występują |
| <input type="checkbox"/> choroba wieńcowa | <input type="checkbox"/> brak informacji |
| <input type="checkbox"/> choroby tkanki łącznej | |
| <input type="checkbox"/> choroba nowotworowa | |

12. Stosowane leki:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> stosuje | <input type="radio"/> niesteroidowe leki przeciwzapalne
<input type="radio"/> szczepionki odpornościowe lub alergenowe
<input type="radio"/> hormony
<input type="radio"/> antybiotyki
<input type="radio"/> leki przeciwnadciśnieniowe
<input type="radio"/> inne (jakie?)..... |
| <input type="checkbox"/> nie stosuje | |

13. Stosowane używki:

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> alkohol | <input type="checkbox"/> nie stosuje |
| <input type="checkbox"/> tytoń | |

14. Wywiad rodzinny w zakresie atopii oraz pokrzywki:

- | | |
|---|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> dodatni | <input type="checkbox"/> ujemny |
| <input type="radio"/> pokrzywka
<input type="radio"/> atopia | |

15. Przebyte zabiegi :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> implanty | <input type="checkbox"/> operacje |
| <input type="radio"/> kardiochirurgiczne
<input type="radio"/> stomatologiczne
<input type="radio"/> ortopedyczne | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| | <input type="checkbox"/> nie przeżył |

16. Ogniska utajonego zakażenia:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> laryngologiczne | <input type="checkbox"/> stomatologiczne |
| <input type="checkbox"/> ginekologiczne | <input type="checkbox"/> nie podano |
| <input type="checkbox"/> zapalne w jamie brzusznej | |

17. Ostatnie leki/terapia/ przyjmowane w związku z pokrzywką:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> leki przeciwhistaminowe I generacji | <input type="checkbox"/> tyroksyna |
| <input type="checkbox"/> leki przeciwhistaminowe II generacji | <input type="checkbox"/> omalizumab |
| <input type="checkbox"/> glikokortykosteroidy | <input type="checkbox"/> dapson |
| <input type="checkbox"/> leki przeciwleukotrienowe | <input type="checkbox"/> leki blokujące receptor H ₂ |
| <input type="checkbox"/> cyklosporyna A | <input type="checkbox"/> fototerapia |
| <input type="checkbox"/> metotreksat | <input type="checkbox"/> inne (jakie?)..... |
| <input type="checkbox"/> doksepina | <input type="checkbox"/> nie przyjmował |
| <input type="checkbox"/> sulfasalazyna | |

18. Czy od czasu ostatniej hospitalizacji nastąpiła poprawa?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Tak | <input type="checkbox"/> Nie |
|------------------------------|------------------------------|

19. Czy od czasu ostatniej hospitalizacji dołączyły nowe objawy?

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Tak, jakie?..... | <input type="checkbox"/> Nie |
|---|------------------------------|

Kwestionariusz CU-Q2oL – polska wersja**W jakim stopniu dokuczały Pani następujące objawy?**

1. Swędzenie
Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.
2. Bąble
Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.
3. Opuchnięcie oczu
Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.
4. Opuchnięcie ust
Wcale. Trochę. Umiarkowanie. Mocno. Bardzo mocno.

Proszę wskazać, czy pokrzywka w ciągu ostatnich 15 dni ograniczała Panią/Pana w następujących czynnościach życia codziennego.

1. Praca
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
2. Aktywność fizyczna
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
3. Sen
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
4. Czas wolny
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
5. Stosunki społeczne
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
6. Odżywianie
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.

Za pomocą poniższych pytań chcemy zbadać dokładnie trudności i problemy, które mogą być związane z pokrzywką (dotyczy to ostatnich 15 dni).

1. Czy ma Pani/Pan problemy z zasypianiem?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
2. Czy budzi się Pani/Pan w ciągu nocy?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
3. Czy w ciągu dnia jest Pani/Pan zmęczona/y, ponieważ w ciągu nocy Pani/Pan nie wypoczywa?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
4. Czy ma Pani/Pan problemy z koncentracją?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
5. Czy jest Pani/Pan podenerwowana/y?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
6. Czy czuje Pani/Pan pogorszenie nastroju?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
7. Czy musiała Pani/Pan ograniczyć rodzaj spożywanych pokarmów?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.

8. Czy wprawiają Panią/Pana w zakłopotanie zmiany, które z powodu pokrzywki pojawiają się na ciele?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
9. Czy czuje się Pani/Pan zakłopotana/y w miejscach publicznych?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
10. Czy ma Pani/Pan problemy z używaniem kosmetyków (np. perfum, kremów, płynów do kąpieli, kosmetyków do makijażu)?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
11. Czy musiała Pani/Pan ograniczać rodzaj używanych ubrań?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
12. Czy zmniejszyła się Pani/Pana aktywność sportowa z powodu pokrzywki
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.
13. Czy przeszkadzają Pani/Panu skutki uboczne leków stosowanych przeciw objawom pokrzywki?
Nigdy. Rzadko. Czasami. Często. Bardzo często.

Kwestionariusz DLQI - polska wersja

1.	W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani zakłopotany/a lub zażenowany/a stanem swojej skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
4.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
5.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
6.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
7.	Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę?	Tak Nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
	Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
9.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
10.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>

Kwestionariusz UAS7

Punktacja	Liczba bąbli (ostatnie 24h)	
0	brak	brak
1	łagodne	20 bąbli lub mniej
2	umiarkowane	21-50 bąbli
3	intensywne	powyżej 50 bąbli lub duże/ zlewające się bąble
Punktacja	Intensywność świądu (ostatnie 24h)	
0	brak	brak
1	łagodny	obecny, lecz nie denerwujący lub kłopotliwy
2	umiarkowany	kłopotliwy, lecz nie zaburza funkcjonowania w ciągu dnia czy snu
3	intensywny	silny, który jest dostatecznie kłopotliwy, by zaburzać funkcjonowanie w ciągu dnia czy sen
Kolejny dzień tygodnia	Punktacja – bąble	Punktacja – świąd
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		