

Jeden układ – dwa pomiary stężenia tlenku azotu w donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem

A single system: two measurements of nitrogen oxide concentration in a nasal challenge test with an allergen

EDYTA KRZYCH-FAŁTA, ADAM SYBILSKI, BOLESŁAW SAMOLIŃSKI, OKSANA WOJAS

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wprowadzenie. Donosowa próba prowokacyjna (oceniana przy pomocy poziomu tlenku azotu w powietrzu wydychanym) ze względu na wysoką czułość i swoistość odnajduje szczególne miejsce w diagnostyce różnicowej alergicznego nieżytu nosa.

Cel pracy. Próba oceny markera zapalenia (tlenku azotu) w kondensacie powietrza wydychanego w donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem (DPPA).

Materiał i metody. Materiał badawczy stanowiła grupa 60 badanych: 30 pacjentów z rozpoznaniem uczuleniem na pospolite alergeny środowiskowe i 30 osób zdrowych. Metodą jaką posłużono się w badaniu była DPPA z zastosowaniem wystandaryzowanej dawki alergenu 5000 SBU/MI monitorowana za pomocą pomiaru stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym (z nosa (nNO) i oskrzeli (oNO)).

Wyniki. Poziom stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym wykazał złożoność reakcji w DPPA różnicując grupę badanych z alergicznym nieżytem nosa vs. zdrowi. Faza wczesna reakcji alergicznej charakteryzowała się spadkiem stężenia nNO. W 4 godzinie po donosowej aplikacji alergenu zaobserwowano wzrost oNO z 22,17 ppB do poziomu 23,13 ppB w grupie badanych z alergicznym nieżytem nosa. Wykazano umiarkowaną korelację zgłaszanych dolegliwości mierzonych skalą VAS z nNO przed DPPA ($r=0,569$, $p<0,05$), w 25 minucie badania ($r=0,464$, $p<0,05$) w 4 godzinie badania ($r=0,529$, $p<0,05$) oraz oNO w badaniu pierwszym ($r=0,295$, $p=0,022$) w 45 minucie ($r=0,349$, $p=0,006$) i w późnej fazie reakcji alergicznej ($r=0,356$, $p<0,05$).

Wniosek. DPPA z wykorzystaniem pomiarów poziomu nNO i oNO dostarcza cennych informacji w zakresie odpowiedzi układu oddechowego na donosową aplikację alergenu.

Słowa kluczowe: Donosowa Próba Prowokacyjna z Alergenem, poziom nNO i oNO

Summary

Introduction. Due to its high sensitivity and specificity, nasal allergen challenge (assessed using nitric oxide levels in exhaled air) occupies a special place among differential diagnostic tests for allergic rhinitis.

Aim. The aim of this study was to assess the marker of inflammation (nitric oxide) in exhaled breath condensate in nasal allergen challenge (NAC) test.

Materials and methods. Sixty subjects were recruited for the study: 30 patients diagnosed with an allergy to common environmental allergens and 30 healthy controls. The method applied in the study was the NAC with the use of a standardised 5000 SBU/MI allergen dose, monitored by measuring the concentration of nitric oxide in exhaled air (from the nose (nNO) and the bronchi (oNO)).

Results. Measurements of the concentration of nitrogen oxide in the air exhaled from the respiratory system showed a complexity of reactions in the NAC, with clear differences between the group of subjects with allergic rhinitis and the group of healthy controls. In the early phase of the allergic reaction, nNO level decreased. At 4th hour after nasal allergen application, oNO level increased from 22.17 to 23.13 ppb in the group of patients with allergic rhinitis. A moderate correlation was found between the subjects' complaints measured using the VAS scale and: nNO before the NAC ($r=0.569$, $p<0.05$), at the 25th minute of the test ($r=0.464$, $p<0.05$) at the 4th hour of the test ($r=0.529$, $p<0.05$) and oNO in the first test ($r=0.295$, $p=0.022$) at the 45th minute of the test ($r=0.349$, $p=0.006$) and in the late phase of the allergic reaction ($r=0.356$, $p<0.05$).

Conclusion. NAC with measurements of nNO and oNO concentration levels provide valuable information on the response of the respiratory system to nasal challenge tests.

Keywords: Nasal Allergen Challenge, level of nNO and oNO

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (2): 111-116
www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 13.01.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n o zdr. Edyta Krzych-Fałta

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii WUM
Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 20 39, fax. 22 599 20 42
e-mail: edyta.krzych-falta@wum.edu.pl

Wykaz skrótów:

DPPA – Donosowa Próba Prowokacyjna z Alergenem

ANN – Alergiczny Nieżyt Nosa

ANNO – Alergiczny Nieżyt Nosa o charakterze okresowym

ANNp – alergiczny Nieżyt Nosa o charakterze przewlekłym
ZD – Zdrowy

nNO, oNO – tlenek azotu w powietrzu wydychanym z nosa, oskrzeli

WSTĘP

Donosowa próba prowokacyjna z alergenem (DPPA) odnajduje swoje zastosowanie w diagnostyce rynoalergologicznej ze względu na dużą czułość i swoistość. Pomimo, że po części naśladuje naturalną ekspozycję na działanie alergenu (jednorazowa dawka alergenu) stanowi cenne źródło informacji o stanie zdrowia badanych, a w przypadku dużych rozbieżności wynikających z wywiadu klinicznego, punktowych testach skórnych czy sIgE niejednokrotnie rozstrzyga o kwalifikacji do immunoterapii [1, 2]. Reakcja w błonie śluzowej jamy nosa na podany alergen jest natychmiastowa i dotyczy w głównej mierze pobudzenia komórek (mastocyty, makrofagi), które są opłaszczane immunoglobulinami, co w efekcie prowadzi do wydzielania mediatorów reakcji tj. tryptazy, histaminy, CysLT i PGD₂ [2, 3]. One z kolei stymulują receptory nerwów czuciowych oraz naczyń krwionośnych miejscowo w obrębie błony śluzowej nosa. Oprócz ww. zjawisk w fazie wczesnej dochodzi do wydzielania przez mastocyty czynników o działaniu chemotaktycznym i czynnika aktywującego płytki (*Platelet Activating Factor*, PAF), które przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego [2]. Faza reakcji natychmiastowej zwykle utrzymuje się do około 20-30 minut i może przejść w fazę późną reakcji alergicznej, której początek przypada na około 4 godzinę po podaniu donosowo alergenu [4]. Do oceny odpowiedzi układu oddechowego na donosową aplikację alergenu zaliczyć można m.in. rymetrię akustyczną, optyczną, rynomanometrię, PNIF (*Peak Nasal Inspiratory Flow*), poziom stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym ze strony górnych (nNO) i dolnych dróg oddechowych (oNO) kwalifikowane jako badania nieinwazyjne i łatwe do wykonania [5]. Tlenek azotu ze względu na wysoką aktywność biologiczną odgrywa szczególną rolę w zjawiskach fizjologicznych i patologicznych [6]. Jest markerem zapalenia w powietrzu wydychanym a jego stężenie jest kilkakrotnie wyższe u badanych z astmą oskrzelową czy alergicznym nieżytem nosa (ANN) [7].

Celem pracy była próba oceny markera zapalenia (tlenu azotu) w kondensacie powietrza wydychanego w DPPA. Odpowiedź dolnych dróg oddechowych stwarza dodatkowe możliwości oceny ryzyka reakcji oskrzeli na donosową aplikację alergenu ze względu na obserwowane uwrażliwienie nabłonka oskrzeli na alergeny w grupie chorych z czystym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa bez towarzyszących objawów zapalnych oskrzeli. Odczyn ten ma charakter późny, chociaż częściowe nasilenie wzrostu oNO w grupie nieżytych nosa jest obserwowane już w pierwszej godzinie [8].

MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiła grupa 60 badanych: 30 pacjentów z rozpoznaniem uczuleniem na pospolite alergeny środowiskowe: roztocze kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, trawy (14 kobiet, 16 mężczyzn w grupie pacjentów z okresowym nieżytem nosa (ANN_o) średnia wieku wyniosła 29,39±6,001, z przewlekłym nieżytem nosa (ANN_p) 24,25±3,415) oraz 30 osób zdrowych (ZD) (średnia wieku 30,63±6,037) nie manifestujących objawów alergicznych

i stanowiących grupę kontrolną. Do badania pacjenci byli kwalifikowani na podstawie:

- środowiskowego wywiadu potwierdzającego uczulenie na dany alergen (min 3 lata odczuwalnych objawów, bez włączonej farmakoterapii i immunoterapii swoistej);
 - dodatniego wyniku punktowych testów skórnych (średnia wielkość bąbla alergenowego w punktowych testach skórnych wśród pacjentów z okresowym wyniosł 11,0mm±3,326, histamina 3,89mm±0,832 i przewlekłym 8,92mm±3,315, histamina 3,42mm±0,669 nieżytem nosa;
 - tomografii komputerowej zatok przynosowych, czołowych wykluczającej stan zapalny;
 - zachowanej drożności nosa w części kostnej.
- Kryteria wyłączenia badanych:
- nie krótszy niż 6 tygodni okres od pylenia alergenów powietrznych zapobiegając zjawisku „uwrażliwiania” poprzedzający DPPA,
 - deformacje nosa, zarośnięcie nozdrzy tylnych, perforacja przegrody, znacznego stopnia skrzywienie przegrody nosa,
 - polipy nosa,
 - zanikowy nieżyt błony śluzowej nosa,
 - mniej niż 6 tygodni odstępu od zakończenia objawów alergicznego nieżytku nosa, pacjentów z okresowym nieżytem nosa badano w miesiącach marzec-maj,
 - szczepienia (wg. kalendarza szczepień, preparatami immunizacyjnymi) wykonane w ciągu tygodnia przed badaniem,
 - mniej niż 8 tygodni odstępu od leczenia chirurgicznego nosa (szczególnie zabiegi korekcji małżowiny nosowej dolnej),
 - ostre zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 2-4 tygodni poprzedzających badanie,
 - zapalenie zatok przynosowych i czołowych,
 - astma oskrzelowa,
 - nadciśnienie tętnicze i inne schorzenia układu krążenia,
 - ciąża i okres laktacyjny,
 - palenie czynne i bierne.

Metodą jaką posłużono się w badaniu była DPPA z zastosowaniem wystandaryzowanej dawki alergenu 0,2 ml (5000 SBU/MI, Allergopharma) przy pomocy wykalibrowanego atomizera do obu nozdrzy. Pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym dokonano w oparciu o analizę stężenia nNO i oNO (Hypair FeNO: metodą on-line przy zakresie szybkości przepływu -0,01 do 1 l/s i ciśnienia ±50 cm H₂O) odpowiednio w fazie wczesnej i późnej reakcji alergicznej. Badanie oNO dokonano w myśl techniki REB (*Restricted Exhaled Breath*), polegającej na wykonaniu manewru długiego spokojnego wydechu (6s) do ustnika z indywidualnie dobranym oporem w grupach badanych z ANN i ZD. Analogicznie pomiar nNO, polegał na wykonaniu spokojnych wdechów i wydechów do adaptora połączonego z jamą nosa w określonej jednostce czasu zgodnie z wytycznymi ATS/ERS [9]. Oceny dolegliwości nosowych

(VAS) dokonano kolejno 5, 10, 15 i 20 minucie i w 4 godzinie badania. Badanie realizowane było w ramach grantu promotorskiego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (N N402 520839) i uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/79/2009). Do określenia siły związku i zależności między zmiennymi wyliczono statystykę t-studenta oraz współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Dla potrzeb oszacowania jednorodności średnich posłużono się testem Levene'a. Wyniki istotne statystycznie przyjęto dla $p < 0,05$.

WYNIKI

Wykazano istotne różnice odczuwanych dolegliwości nosowych (VAS) mierzonych od 5 do 20 minuty badania w grupie badanych z ANN vs. ZD ($p < 0,05$) (ryc. 1). W największym stopniu obserwowano świąd nosa: ze stanu po podaniu alergenu do 5 minuty badania ($p = 0,006$), z 10 na 15 ($p = 0,034$) i 20 minutę badania ($p = 0,018$), wzmożoną liczbę kichnięć w 5 minucie ($p < 0,05$), wyciek wydzieliny nosowej w 10 minucie ($p < 0,05$) oraz blokadę nosa w 10, 15 i 20 minucie ($p < 0,05$) badania. Faza późna reakcji alergicznej charakteryzowała się ustąpieniem ww. dolegliwości nosowych i pozanosowych w całej grupie badanej.

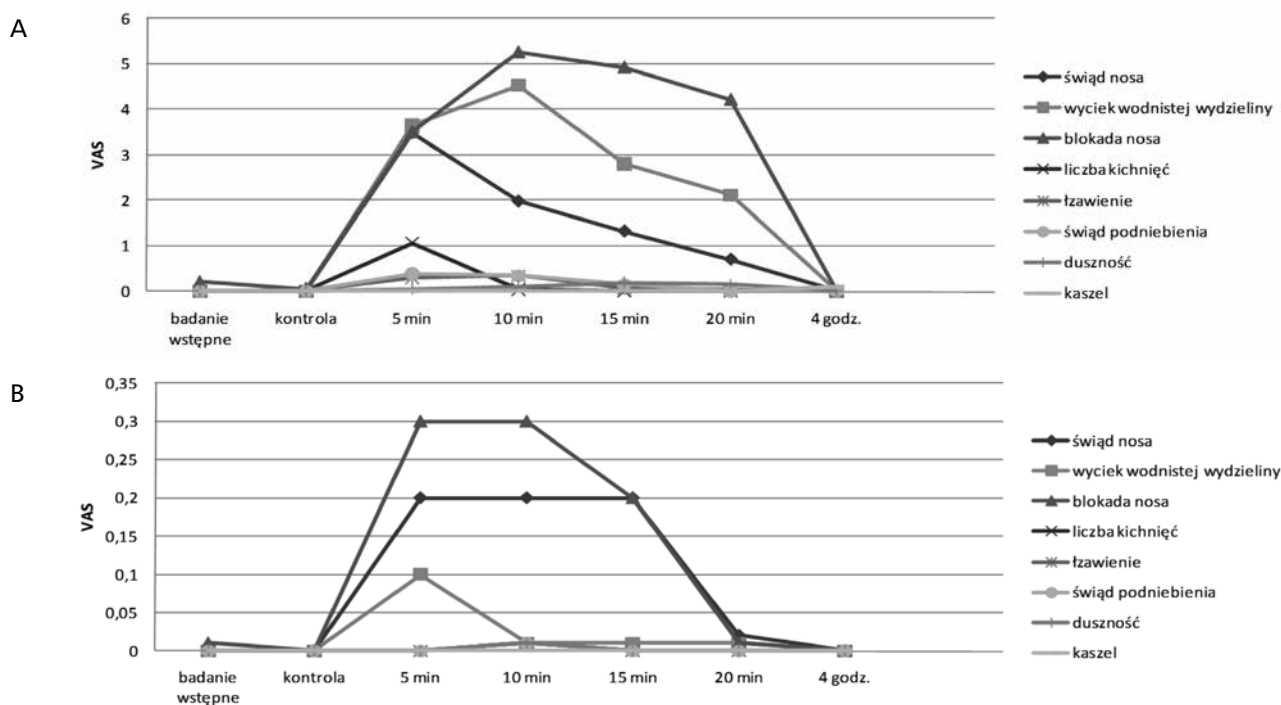
Zaobserwowano istotne różnice średnich wartości stężenia nNO w grupach badanych z ANN vs. ZD na każdym etapie badania (tab. I). Faza wczesna reakcji alergicznej charakteryzowała się spadkiem ($p < 0,05$) ww. parametru natomiast późna wzrostem porównywanym do stanu wyjściowego przed DPPA.

W fazie późnej reakcji alergicznej wykazano umiarkowany wzrost poziomu oNO istotnie zróżnicowany w grupach badanych z ANN vs. ZD (tab. II). Zdecydowanie wyższe wartości w pomiarach nNO i oNO dotyczyły grupy z rozpoznaniem ANNp. Chorzy z uczuleniem o charakterze przewlekłym osiągnęli wartość progową oNO porównywalną do tej odpowiadającej pewnemu stopniu ryzyka odpowiedzi zapalnej dolnych dróg oddechowych na miejscową aplikację w błonie śluzowej jamy nosa. Uzyskane wartości tlenu azotu w grupie z ANNo vs. ANNp nie były zróżnicowane na poziomie istotnym statystycznie.

Analiza korelacji Pearsona wykazała znamienne istotne zależności między sumą odczuwanych dolegliwości VAS a mierzonym poziomem tlenu azotu w kondensacie powietrza wydychanego w DPPA (tab. III).

DYSKUSJA

Działanie tlenu azotu jest ściśle zależne od jego stężenia w miejscu reakcji: niski poziom wpływa na homeostazę układu oddechowego, krwionośnego, nerwowego i odpornościowego zaś wysoki ma działanie prozapalne i cytotoksyczne [6]. Ze względu na wysoką czułość i swoistość w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej [10, 11] odnajduje coraz szersze zastosowanie jako wskaźnik monitorujący leczenie przeciwzapalne [6]. Badanie własne przeprowadzone na grupie 30 badanych z ANN potwierdziło przydatność pomiarów tlenu azotu w DPPA. Obserwowane zmniejszenie poziomu nNO w fazie wczesnej reakcji alergicznej związane było najprawdopodobniej z narastającą blokadą jamy nosa



ANN-alericzny nieżytem nosa
ZD-zdrowi

Ryc. 1. Subiektywne dolegliwości mierzone skalą VAS w grupie badanych z ANN i ZD ($p < 0,05$).

A. VAS w grupie badanych z ANN.

B. VAS w grupie badanych ZD

Tabela I. Średnia nNO w grupach badanych w DPPA

nNO (ppB)	Średnia		Odchylenie standardowe		Istotność statystyczna
	ANN	ZD	ANN	ZD	
przed DPPA	1137,03	628,30	480,120	363,950	p<0,05
po DPPA (25 minuta)	879,53	604,63	474,542	315,069	p=0,011
po DPPA (4 godzina)	1150,50	655,83	496,428	387,782	p<0,05
nNO	Średnia		Odchylenie standardowe		Istotność statystyczna
	ANN _o	ANN _p	ANN _o	ANN _p	
przed DPPA	1059,44	1253,42	427,79	547,95	p=0,286
po DPPA (25 minuta)	847,33	927,83	411,77	536,49	p=0,657
po DPPA (4 godzina)	1125,39	1188,17	488,57	527,46	p=0,741

ANN – alergiczny nieżyt nosa

ZD – zdrowy

ANN_o – okresowy alergiczny nieżyt nosaANN_p – przewlekły alergiczny nieżyt nosa

Tabela II. Średnia wartość oNO w grupach badanych w DPPA

nNO (ppB)	Średnia		Odchylenie standardowe		Istotność statystyczna
	ANN	ZD	ANN	ZD	
przed DPPA	22,17	18,97	9,89	6,32	p=0,141
po DPPA (45 minuta)	22,50	17,53	12,36	7,09	p=0,061
po DPPA (4 godzina)	23,13	17,73	12,428	7,287	p=0,045
nNO	Średnia		Odchylenie standardowe		Istotność statystyczna
	ANN _o	ANN _p	ANN _o	ANN _p	
przed DPPA	21,67	22,92	8,40	12,16	p=0,217
po DPPA (45 minuta)	21,39	24,17	9,55	16,03	p=0,474
po DPPA (4 godzina)	21,78	25,17	11,07	14,49	p=0,217

ANN – alergiczny nieżyt nosa

ZD – zdrowy

ANN_o – okresowy alergiczny nieżyt nosaANN_p – przewlekły alergiczny nieżyt nosa

Tabela III. Korelacja sumy objawów (VAS) i stężenia tlenu azotu w kondensacie powietrza wydychanego w DPPA

Badany parametr	Suma VAS	
	Korelacja Pearsona	Poziom istotności
nNO przed DPPA	0,569**	p<0,05
nNO 25 minuta	0,464**	p<0,05
nNO 4 godzina	0,529**	p<0,05
oNO przed DPPA	0,295*	p=0,022
oNO 45 minuta	0,349**	p=0,006
oNO 4 godzina	0,356**	p=0,005

* – słaba korelacja

** – silna korelacja

w miejscu działania alergenu, która zamknęła ujście zatok przynosowych, stanowiących docelowe miejsce wytwarzania nNO [12]. Rejestrowana zmiana na poziomie 22,6% była porównywalna z tą obserwowaną w badaniach Korn i wsp., który oszacował spadek nNO na poziomie 19,2% [13]. Podobne obserwacje poczyniła grupa badaczy: Boot i wsp. uzyskał spadek nNO o 644 ppB [12], czy Maniscalco i wsp. z poziomu 458,4 ppB do 338,6 ppB w stosunku do wartości uzyskanej przed DPPA [14]. Serrano i wsp. na grupie 30 pacjentów z alergią na pyłki traw dokonał pomiaru w 15 minucie, 2 i 24 godzinie po DPPA. Uzyskał znamienne niższe wartości nNO w fazie wczesnej reakcji alergicznej obserwowane z poziomu 1497 ppB przed DPPA do 754 ppB w 15 minucie, 2 i 24 godzinie badania kolejno wartość wyniosła: 1261 ppB i 1466 ppB po DPPA. Równoległe do zmian mierzonych w górnych drogach oddechowych nie obserwował różnic oNO: 15,8 ppB przed DPPA, w 45 minucie 15,5 ppB, w 2 godzinie 15,6 ppB i 24 godzinie 15,7 ppB [15]. Z drugiej strony Kumar i wsp. zaobserwował istotnie wyższy poziom oNO u badanych z ANNp do wartości $34,2 \pm 24,3$ ppB vs. ZD 11,99 ppB $p < 0,05$ [16]. W badaniach własnych przeprowadzonych na grupie 30 badanych z ANN w tym 15 osób z rozpoznaniem ANNp, u których zaobserwowano zmienność wartości oNO do poziomu progowego 25,17 ppB vs. badani z ANNo 21,78 ppB wykazano pewien stopień odpowiedzi dolnych dróg oddechowych na DPPA w fazie późnej reakcji alergicznej. Najprawdopodobniej powstała różnica była poddyktowana przewlekłe toczącym się procesem zapalnym charakterystycznym dla grupy badanych z ANNp występującym niezależnie od sezonowego nasilenia dolegliwości alergicznych. Współistniejące zjawisko reaktywności dolnych dróg oddechowych na DPPA w grupie badanych z ANNp potwierdziły również badania Jouaville i wsp. Wykazano istotnie wyższy poziom tlenu azotu w grupie badanych o charakterze przewlekłym (26,2 ppB) vs. okresowym nieżytem nosa (22,5 ppB) [17]. Podobnie Alvarez i wsp. odnotował wyższe wartości oNO w grupie badanych z ANNp bez typowych objawów ze strony oskrzeli vs. pacjenci z ANNo [18]. Przeciwnie Profita i wsp. w badaniu na grupie pacjentów z rozpoznaną alergią o charakterze przewlekłym i sezonowym nie wykazał istotnych różnic oNO w kondensacie powietrza wydychanego względem badanych [19].

Przebieg reakcji alergicznej jest wysoce zróżnicowany w warunkach ambulatoryjnych od tych obserwowanych w naturalnym środowisku pylenia roślin czy narażenia na alergeny całoroczne. W badaniach Bergmana-Hugg i wsp. wykazano istotnie wyższy poziom oNO w sezonie pylenia w porównaniu do tych badanych poddanych jednorazowej aplikacji alergenu w DPPA [20]. Wzmoczoną sezonowość reakcji zaobserwowali Leuppi i wsp. wykazując istotnie wyższy poziom oNO w grupie badanych-dzieci uczulonych na alergeny wewnątrzdomowe zwłaszcza w sezonie zimowym [21] i Gratzio i wsp. w grupie pacjentów z ANNo w trakcie sezonu pylenia [22]. Marcucci i wsp. w badaniu DPPA z alergenami roztoczy kurzu domowego przeprowadzanej w sezonie zimowym wśród 19 chorych dzieci (14 z ANN i 15 osób ze współistniejącą astmą oskrzelową) zaobserwował istotnie wyższe wartości w całej grupie badanej w porównaniu z okresem wiosennym $p < 0,05$ [23]. Kluczowym elementem różnicującym stopień reakcji jest dawka

i czas narażenia na działanie alergenu. W DPPA dawka konieczna do wywołania reakcji musi być dużo wyższa od tej w warunkach naturalnych, w których to pacjent narażony jest długotrwale na jej działanie powodując w efekcie zmiany zapalne i nadreaktywność błony śluzowej układu oddechowego [4].

Badania oceny wzajemnych relacji odczuwanych dolegliwości mierzonych skalą VAS/punktową w DPPA z technikami obiektywnymi w tym oceną poziomu tlenu azotu w kondensacie powietrza nie przyniosły jednoznacznych wyników. Bożek i wsp. nie wykazał korelacji zgłaszanych dolegliwości w i poza sezonem pylenia z poziomem tlenu azotu w powietrzu wydychanym [24]. Z kolei Ziętkowski i wsp. na podstawie obserwacji 45 pacjentów z ANNo w sezonie pylenia zaobserwował wzrost średniego stężenia oNO przed sezonem pylenia z poziomu 14,7 ppb do 21,52 ppB a uzyskane wartości istotnie korelowały z objawami subiektywnymi ($r=0,87$, $p < 0,05$) [25]. W badaniach własnych podobnie uzyskano umiarkowane korelacje rejestrowanych dolegliwości mierzonych skalą VAS z poziomem tlenu azotu w kondensacie powietrza wydychanego. Również Takeno i wsp. obserwował wzajemny związek objawów subiektywnych z nNO i oNO odpowiednio: $r=0,356$ $p=0,018$, $r=0,303$, $p=0,0086$ [26].

Jest wiele teorii tłumaczących mechanizm przenoszenia reakcji ze strony górnych na dolne drogi oddechowe i odwrotnie [27]. Jedną z nich wiąże współistniejące ryzyko odpowiedzi dolnych dróg oddechowych na donosową aplikację alergenu czy substancji nieswoistej ze zjawiskiem „uwrażliwienia” nabłonka oskrzeli na czynnik środowiskowy w tym alergeny zewnętrzne i wewnątrzdomowe [4] zwłaszcza w grupie badanych z ANNp. Mullen i wsp. stwierdził, że skutkiem przeniesienia procesu zapalnego jest mechanicznie spływająca wydzielina nosowa do oskrzeli [28]. Z kolei Bardin na podstawie eksperymentu polegającego na podaniu badanym do zatoki szczękowej płynu radioizotopowego, wykazał brak penetracji ww. izotopu do drzewa oskrzelowego w przeciągu kolejnych dwudziestu czterech godzin [29]. Kolejny prawdopodobny mechanizm związany jest z syntetyzowaną immunoglobuliną IgE w miejscu aplikacji alergenu [30], co potwierdziły badania Beeh i wsp. Dowiedli, że w wyniku DPPA dochodzi do wzrostu interleukiny 5, która poprzez transport do krwiobiegu płucnego powoduje wzrost stężenia oNO [31]. Dodatkowo zmiana toru oddychania z nosowego na ustny przy DPP powoduje nadreaktywność oskrzeli w efekcie braku nawilżania, oczyszczania i ogrzewania powietrza wdychanego, które to funkcje podejmuje nos [27]. Nie ulega wątpliwości, że alergicznego nieżyty nosa nie należy traktować jako „izolowaną” postać alergii. Współistniejące ryzyko odpowiedzi dolnych dróg oddechowych na miejscową prowokację jamy nosa coraz częściej opisywane jest w doniesieniach naukowych. Co więcej Downie i wsp. wykazał, iż 1/3 chorych z nieżytami nosa bez astmy oskrzelowej ma cechy nadreaktywności oskrzeli oraz 46,5% nieżyty nosa miało jednoczesne nasilenie objawów nosowych i oskrzelowych [32].

WNIOSKI

DPPA w fazie wczesnej i późnej reakcji alergicznej z wykorzystaniem pomiarów stężenia tlenu azotu dostarcza cen-

nych informacji w zakresie odpowiedzi układu oddechowego na donosową aplikację alergenu. Obserwowane zmiany w ocenie stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym dotyczyły w większym ale nie zróżnicowanych na poziomie istotnym statystycznie badanych ANNp vs. ANNo. O ile badanie nNO w DPPA dostarcza jednoznacznych informacji

potwierdzających patomechanizm narastającego obrzęku błony śluzowej jamy nosa, o tyle badanie oNO zwłaszcza w fazie późnej reakcji alergicznej wymaga dalszych badań celem określenia współistniejącego ryzyka reaktywności dolnych dróg oddechowych na miejscową aplikację alergenu w górnych drogach oddechowych.

Piśmiennictwo

- Mazurek H, Modrzyński M, Krzych-Fałta E. Test donosowej próby prowokacyjnej z alergenem na tle innych badań diagnostycznych. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010; 27: 193-5.
- Samoliński B, Rapiejko P. Odpowiedź wczesna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010; 27: 170-2.
- Bousquet J, Khalataev N, Alvaro A i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Alergia Astma Immunologia Kliniczna* 2008; 13 (supl. 1): 3-39.
- Samoliński B, Rapiejko P. Odpowiedź późna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010; 27: 173-6.
- Toczyska I, Chciałowski A, Lubiński W. Endogenny tlenek azotu w obturacyjnych chorobach układu oddechowego. *Wiad Lek* 2005; 58: 238-42.
- Ziętkowski Z, Ziętkowska E, Bodzenta-Łukaszyk A. Kliniczne znaczenie pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym w chorobach układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia* 2009; 14: 215-22.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
- Samoliński B, Sybilski A. Znaczenie stanów zapalnych błony śluzowej nosa w astmie oskrzelowej. Współistnienie ANN i astmy oskrzelowej. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12: 7-24.
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-30.
- Lanz MJ, Leung DY, McCormick DR. Comparison of exhaled nitric oxide, serum eosinophilic cationic protein, and soluble interleukin-2 receptor in exacerbations of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 305-11.
- Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 51-6.
- Boot JD, Kam ML, Mascelli MA i wsp. Nasal nitric oxide: longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007; 62: 378-84.
- Korn S, Beier J, Heilmann Ch i wsp. Discrepant nasal and bronchial nitric oxide kinetics during early and late phase allergic reactions. *Respir Med* 2005; 99: 1595-9.
- Maniscalco M, Sofia M, Carratu L, Higienbottam T. Effect of nitric oxide inhibition on nasal airway resistance after nasal allergen challenge in allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 462-5.
- Serrano CD, Valero A, Barta J i wsp. Nasal and Bronchial; in Inflammation After Nasal Allergen Challenge: Assessment Using Noninvasive Methods. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 351-6.
- Kumar R, Gupta N, Goel N. Correlation of Atopy and FeNO in Allergic Rhinitis: An Indian Study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2013; 55: 80-3.
- Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT i wsp. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population based sample of children. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1506-11.
- Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE i wsp. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis: relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000; 55: 355-62.
- Profita M, La Grutta S, Carpagnano E i wsp. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1068-74.
- Bergmann-Hug K, Wirth R, Henseler M i wsp. Effect of natural seasonal pollen exposure and repeated nasal allergen provocations on elevation of exhaled nitric oxide. *Allergy* 2009; 64: 1629-34.
- Leuppi JD, Downs SH, Downie SR i wsp. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitization, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002; 57: 518-23.
- Gratziau C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 897-901.
- Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW i wsp. Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: An age and allergen exposure-related phenomenon. *Respir Med* 2007; 101: 1600-8.
- Bozek A, Krajewska J, Jarzab J. Nasal nitric oxide and other diagnostic procedures in seasonal allergic rhinitis: elderly vs juvenile patients. *Am J Otolaryngol* 2011; 32: 105-8.
- Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak M. Tlenek azotu w powietrzu wydychanym u chorych na alergiczny nieżyt nosa. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 93-8.
- Takeno S, Noda N, Hirakawa K. Measurements of Nasal Fractional Exhaled Nitric Oxide with a Hand-held Device in Patients with Allergic Rhinitis: Relation to Cedar Pollen Dispersion and Laser Surgery. *Allergol Int* 2012; 61: 93-100.
- Samoliński B, Rapiejko P, Krzych-Fałta E i wsp. Definicja donosowej próby prowokacyjnej i donosowej próby prowokacyjnej z alergenem, klasyfikacja. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010; 27: 166-9.
- Mullen WV, Wydner CT. Experimental lesion of lung produced by the inhalation of fluid from the nose and throat. *Am Rev Tuberc* 1980; 4: 6840-3.
- Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 82-8.
- Durham SR, Gould HJ, Hamid Q. Local IgE and nasal allergy. *Int Archs Appl Allergy Immunol* 1997; 113: 128-30.
- Beeh KM, Beier J, Kornmann O i wsp. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 475-82.
- Downie SR, Andersson M, Rimmer J i wsp. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004; 34: 897-903.