Histamina jako pomost między chorobami alergicznymi a zaburzeniami psychicznymi

HISTAMINE AS A BRIDGE BETWEEN ALLERGIC DISEASES AND MENTAL DISORDERS

INGRID SAMBERGER[1], ZUZANNA ZARZYCKA[1*], MAGDALENA WICIAK[2], JULIA ŚWIECHOWSKA[2], JUDYTA BORDAKIEWICZ[1], ZUZANNA MICHALSKA[3], DONATA POKORSKA[4], JULIA MARIA KUCZKOWSKA[1], SONIA MOJZYK[1], AGNIESZKA MORAWA[5]

[1]7TH NAVY HOSPITAL, POLANKI 117, POLAND, 80-305 GDAŃSK, POLAND; [2]UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE W GDAŃSKU, GDAŃSK, POMERANIA; [3]CLINICAL HOSPITAL OF THE MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS AND ADMINISTRATION WITH THE WARMIA–MAZURY ONCOLOGY CENTRE, 10-228 OLSZTYN, POLAND; [4]THE VOIVODESHIP SPECIALIST HOSPITAL, ŻOŁNIERSKA 18, 10-561 OLSZTYN, POLAND; [5]MUNICIPAL HOSPITAL IN ZABRZE, ZAMKOWA 4, 41-803 ZABRZE, POLAND

* AUTOR KORESPONDENCYJNY

Streszczenie

Choroby alergiczne, takie jak atopowe zapalenie skóry, astma i alergiczny nieżyt nosa, często współwystępują z zaburzeniami snu oraz objawami lękowymi i depresyjnymi. Coraz więcej danych wskazuje, że jednym z biologicznych ogniw łączących te zjawiska może być histamina, pełniąca jednocześnie funkcję mediatora reakcji zapalnej i neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym. Celem pracy była analiza potencjalnej roli histaminy w mechanizmach łączących choroby alergiczne z zaburzeniami snu oraz wybranymi zaburzeniami psychicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem depresji i zaburzeń lękowych. Dokonano narracyjnego przeglądu publikacji dostępnych w bazach takich jak PubMed czy MEDLINE. Uwzględniono prace dotyczące biologii histaminy, jej znaczenia w chorobach alergicznych, roli w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego oraz dane kliniczne odnoszące się do współwystępowania chorób alergicznych z depresją, lękiem i zaburzeniami snu. Analiza piśmiennictwa wykazała, że pacjenci z atopowym zapaleniem skóry, astmą i alergicznym nieżytem nosa częściej prezentują objawy depresyjne, lękowe oraz pogorszenie jakości snu. Najbardziej spójne dane wskazują na związek objawów alergicznych, takich jak świąd, duszność i niedrożność nosa, z zaburzeniami snu i wtórnym obciążeniem psychicznym. Szczególnie dobrze udokumentowano rolę układu histaminergicznego w regulacji cyklu snu i czuwania oraz mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie stanu pobudzenia. W przypadku depresji i lęku wpływ histaminy wydaje się bardziej złożony i związany głównie z mechanizmami neuroimmunologicznymi oraz modulacją innych układów neuroprzekaźnikowych. Histamina może stanowić istotne, choć nie jedyne, biologiczne ogniwo łączące choroby alergiczne z zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami snu. Zależności te mają charakter wieloczynnikowy i wymagają dalszych badań klinicznych oraz translacyjnych..

Słowa kluczowe: histamina, choroby alergiczne, zaburzenia psychiczne, zaburzenia snu, atopowe zapalenie skóry, astma, alergiczny nieżyt nosa

Summary

Allergic diseases such as atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis often coexist with sleep disturbances as well as anxiety and depressive symptoms. Growing evidence suggests that histamine may represent one of the biological links between these conditions, acting both as a mediator of inflammatory responses and as a neurotransmitter in the central nervous system. The aim of this study was to analyze the potential role of histamine in the mechanisms linking allergic diseases with sleep disturbances and selected mental disorders, with particular emphasis on depression and anxiety disorders. A narrative review of publications available in databases such as PubMed and MEDLINE was performed. The analysis included studies on the biology of histamine, its role in allergic diseases, its significance in central nervous system function, and clinical data on the coexistence of allergic diseases with depression, anxiety, and sleep disturbances. The literature review showed that patients with atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis more frequently present depressive symptoms, anxiety symptoms, and impaired sleep quality. The most consistent findings concerned the association between allergic symptoms, such as pruritus, dyspnea, and nasal obstruction, and regulation of sleep and wakefulness with secondary psychological burden. The role of the histaminergic system in the regulation of the sleep–wake cycle and the mechanisms responsible for maintaining arousal has been particularly well documented. In the case of depression and anxiety, the role of histamine appears to be more complex and is mainly associated with neuroimmune mechanisms and the modulation of other neurotransmitter systems. Histamine may constitute an important, although not the only, biological link between allergic diseases, psychiatric disorders, and sleep disturbances. These relationships are multifactorial and require further clinical and translational studies.

Key words: histamine, allergic diseases, mental disorders, sleep disturbances, atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis

© Alergia Astma Immunologia 2026, 31(2&3): 45-55

www.alergia-astma-immunologia.pl
Przesłano: 17.03.2026
Recenzja: 07.05.2026
Zaakceptowano: 24.06.2026

Licencje Creative Commons: To jest artykuł w otwartym dostępie, rozpowszechniany na warunkach Creative Commons Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY -NC -SA 4.0). Licencja (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Zuzanna Zarzycka, VII Szpital Marynarki Wojennej, ul. Polanki 117, 80-305 Gdańsk, email:

zarzyckazuzanna1@gmail.com tel. 793-935-827

Wykaz skrótów:

AZS – atopowe zapalenie skóry

ANN – alergiczny nieżyt nosa

FcεRI – receptor o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobuliny E

GABA – kwas gamma-aminomasłowy

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

H1 – receptor histaminowy typu 1

H2 – receptor histaminowy typu 2

H3 – receptor histaminowy typu 3

H4 – receptor histaminowy typu 4

HDC – dekarboksylaza histydynowa

IFN-γ – interferon gamma

IgE – immunoglobulina klasy E

IL-3 – interleukina 3

IL-18 – interleukina 18

IL-33 – interleukina 33

MAPK – kinazy białkowe aktywowane mitogenami

MeSH – Medical Subject Headings

NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB

NREM – faza snu bez szybkich ruchów gałek ocznych

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PI3K/AKT – szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/proteinowej kinazy B

REM – faza snu z szybkimi ruchami gałek ocznych

SCF – czynnik komórek macierzystych

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

TMN – jądro guzowo-suteczkowe podwzgórza

TNF-α – czynnik martwicy nowotworu alfa

Wstęp

Choroby alergiczne należą do najczęściej występujących schorzeń przewlekłych i stanowią istotny problem kliniczny oraz społeczny [1]. Choroby takie jak atopowe zapalenie skóry, astma i alergiczny nieżyt nosa, wiążą się z przewlekłym stanem zapalnym oraz nawrotowymi objawami somatycznymi, które istotnie obciążają codzienne funkcjonowanie chorych [2–4]. Świąd, duszność, kaszel, niedrożność nosa, przewlekłe zmęczenie oraz ograniczenie aktywności życiowej mogą w istotny sposób pogorszyć jakość życia pacjentów, również w kontekście zdrowia psychicznego [1–3]. Coraz więcej danych wskazuje, że u pacjentów z chorobami alergicznymi częściej obserwuje się współwystępowanie zaburzeń lękowych, depresji oraz pogorszenia jakości snu [1,5–8].

Szczególną rolę w tym obszarze może odgrywać histamina [2,3,9,10]. Jest ona dobrze poznanym mediatorem uczestniczącym w rozwoju wielu objawów typowych dla chorób atopowych i alergicznych, takich jak świąd, skurcz oskrzeli, wzrost przepuszczalności naczyń czy aktywacja odpowiedzi zapalnej [2,3]. Jednocześnie histamina odgrywa istotną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym, uczestnicząc w regulacji cyklu snu i czuwania, odpowiedzi na stres, procesów poznawczych oraz reakcji emocjonalnych [9,10]. To podwójne znaczenie histaminy - jako mediatora immunologicznego i neuromodulatora - sprawia, że może ona stanowić istotne biologiczne ogniwo łączące choroby alergiczne z wybranymi zaburzeniami psychicznymi [2,3,9,10].

Patogeneza zarówno chorób alergicznych, jak i zaburzeń psychicznych jest wieloczynnikowa i obejmuje współdziałanie licznych mediatorów zapalnych, komórek efektorowych, szlaków neuroimmunologicznych oraz czynników psychospołecznych [2,3,9]. Szczególne miejsce wśród omawianych problemów zajmują zaburzenia snu, które należą do najczęściej obserwowanych dolegliwości u pacjentów z chorobami alergicznymi, a zarazem pozostają ściśle związane z aktywnością układu histaminergicznego [5,9,10].

Z klinicznego punktu widzenia zagadnienie to ma istotne znaczenie praktyczne. Lepsze zrozumienie mechanizmów łączących procesy alergiczne z objawami psychicznymi może ułatwić kompleksową opiekę nad pacjentem, uwzględniając nie tylko kontrolę objawów somatycznych, ale również ocenę jakości snu, obciążenia psychicznego oraz jakości życia [1,5].

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego histaminy jako potencjalnego mediatora łączącego choroby alergiczne z wybranymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami snu. W opracowaniu omówiono podstawy biologiczne działania histaminy, jej znaczenie w wybranych chorobach alergicznych, jej rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego oraz dostępne dane kliniczne dotyczące współwystępowania chorób alergicznych z objawami lękowymi, depresyjnymi i zaburzeniami snu.

1. Wpływ histaminy na organizm – od syntezy do efektów biologicznych

1.1. Komórkowe i molekularne mechanizmy syntezy i uwalniania histaminy

Histamina jest biologicznie aktywną aminą biogenną, powstającą w wyniku dekarboksylacji L-histydyny katalizowanej przez dekarboksylazę histydynową (HDC), która jest kluczowym enzymem warunkującym szybkość jej syntezy [11,12]. Enzym ten jest niezbędny do wytwarzania histaminy w organizmie ssaków, a jego ekspresja i aktywność podlegają regulacji zależnej od typu komórki oraz bodźców środowiskowych i zapalnych [11,12].

Głównymi komórkami produkującymi histaminę są mastocyty i bazofile, które odgrywają zasadniczą rolę w reakcjach alergicznych [12,13]. Istotnym źródłem histaminy są również neurony histaminergiczne ośrodkowego układu nerwowego oraz komórki enterochromafinopodobne błony śluzowej żołądka [11,14]. W przeciwieństwie do neuronów i komórek

żołądka mastocyty i bazofile syntetyzują duże ilości histaminy oraz magazynują ją w ziarnistościach wewnątrzkomórkowych, skąd może być gwałtownie uwalniana po aktywacji komórki [12,13].

W przebiegu odpowiedzi alergicznej najistotniejszym mechanizmem uwalniania histaminy jest krzyżowe związanie swoistego IgE z receptorem FcεRI (receptor o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobuliny E) na powierzchni mastocytów i bazofilów po kontakcie z alergenem [12,13]. Prowadzi to do degranulacji i szybkiego uwolnienia zmagazynowanej histaminy, co stanowi jedno z pierwszych zdarzeń efektorowych reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego [12,13]. Uwolniona histamina uczestniczy następnie w rozwoju typowych objawów alergii, takich jak wzrost przepuszczalności naczyń, skurcz mięśni gładkich, świąd oraz nasilenie miejscowej odpowiedzi zapalnej [2,3,12]. Oprócz mechanizmu zależnego od IgE wydzielanie histaminy może być indukowane także przez inne bodźce, w tym substancję P, wybrane leki działające za pośrednictwem receptorów sprzężonych z białkiem G oraz anafilatoksyny dopełniacza, zwłaszcza C3a i C5a [12,13].

Istotne znaczenie ma również fakt, że regulacja stężenia histaminy obejmuje nie tylko jej uwalnianie, ale także syntezę [11,12]. W mastocytach i bazofilach ekspresja dekarboksylazy histydynowej (HDC) może wzrastać pod wpływem aktywacji FcεRI, a także w procesie dojrzewania tych komórek [12]. Dodatkowo niektóre cytokiny, między innymi IL-3, IL-18, IL-33, GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) oraz SCF (czynnik komórek macierzystych), mogą nasilać syntezę histaminy poprzez zwiększenie aktywności HDC [12]. Oznacza to, że nasilenie odpowiedzi histaminergicznej w chorobach alergicznych zależy nie tylko od degranulacji, lecz również od wcześniejszego przygotowania komórki do syntezy większych zasobów tego mediatora [12].

Oprócz wymienionych wcześniej komórek, zdolność do syntezy histaminy wykazano również w innych populacjach komórkowych, między innymi w komórkach dendrytycznych, makrofagach, limfocytach T oraz komórkach nabłonkowych [12,14]. W odróżnieniu od mastocytów i bazofilów komórki te produkują zwykle niewielkie ilości histaminy, nie magazynują jej w ziarnistościach i uwalniają ją raczej w sposób ciągły niż gwałtowny [12]. Ich znaczenie wydaje się bardziej związane z lokalną modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej niż z wywoływaniem ostrej reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego [12,14].

1.2. Receptory histaminowe i ich znaczenie

Działanie histaminy odbywa się za pośrednictwem czterech podtypów receptorów sprzężonych z białkiem G: H1, H2, H3 i H4 [15,16].

Receptor H1 jest najlepiej poznanym receptorem histaminowym w kontekście chorób alergicznych [2,15,17]. Jego aktywacja odpowiada za wiele klasycznych objawów reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, w tym wzrost przepuszczalności naczyń, skurcz mięśni gładkich, świąd oraz nasilenie odpowiedzi zapalnej [2,3]. Z tego względu antagoniści receptora H1 od wielu lat stanowią podstawę leczenia licznych schorzeń alergicznych, zwłaszcza alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki [15,17]. W chorobach takich jak atopowe zapalenie skóry skuteczność blokady receptora H1 jest jednak ograniczona, co wskazuje, że sam receptor H1 nie wyjaśnia w pełni złożonych mechanizmów świądu i zapalenia [2,17,18]. Receptor ten występuje również w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie uczestniczy w regulacji pobudzenia neuronalnego oraz cyklu snu i czuwania [9,10,15,19].

Receptor H2 odgrywa w chorobach alergicznych mniej wyraźną rolę niż receptory H1 i H4, jednak uczestniczy w modulacji odpowiedzi immunologicznej oraz pobudliwości neuronalnej [15–17]. Jest obecny zarówno na komórkach układu odpornościowego, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym, a jego funkcja ma przede wszystkim charakter regulacyjny [15,16,19].

Receptor H3 jest zlokalizowany głównie w układzie nerwowym i pełni funkcję presynaptycznego auto- i heteroreceptora, hamując uwalnianie histaminy oraz innych neuroprzekaźników, takich jak dopamina, serotonina, noradrenalina, acetylocholina i GABA [15,16,19]. Z tego względu receptor H3 odgrywa kluczową rolę w ośrodkowym działaniu histaminy i stanowi istotne ogniwo łączące układ histaminergiczny z regulacją procesów neurobehawioralnych [16,19]. Jednocześnie jego udział w klasycznych obwodowych objawach alergii jest znacznie mniejszy niż w przypadku receptorów H1 i H4 [15,16].

Receptor H4 jest najpóźniej opisanym podtypem receptora histaminowego i wykazuje dominującą ekspresję na komórkach hematopoetycznych i immunologicznych, w tym na mastocytach, eozynofilach, komórkach dendrytycznych, limfocytach T i bazofilach [15–18]. Odgrywa on istotną rolę w chemotaksji komórek zapalnych, regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz patogenezie świądu [2,15–18]. Z tego względu receptor H4 jest obecnie uznawany za jeden z najbardziej obiecujących celów terapeutycznych w chorobach zapalnych i alergicznych, zwłaszcza w atopowym zapaleniu skóry [2,17,18]. Dane przedkliniczne oraz wstępne badania kliniczne sugerują, że blokada receptora H4 może zmniejszać nasilenie świądu i wpływać na komponent zapalny choroby, co czyni ten receptor istotnym uzupełnieniem klasycznego podejścia koncentrującego się wyłącznie na receptorze H1 [2,18].

W kontekście zależności między chorobami alergicznymi a funkcjonowaniem psychicznym istotne jest, że poszczególne receptory histaminowe nie pełnią całkowicie odrębnych funkcji, lecz tworzą układ łączący procesy immunologiczne i neuronalne [15,17,19]. Receptory H1 i H4 mają największe znaczenie w patogenezie objawów alergii i zapalenia, natomiast receptor H3 odgrywa kluczową rolę w ośrodkowej regulacji neuroprzekaźnictwa oraz cyklu snu i czuwania [9,10,15–19]. Receptor H2 zajmuje pozycję pośrednią, pełniąc przede wszystkim funkcję modulującą [15,16]. Taki podział pomaga zrozumieć, dlaczego histamina może jednocześnie uczestniczyć w rozwoju świądu, skurczu oskrzeli i nacieków zapalnych, a zarazem wpływać na pobudzenie, sen oraz procesy emocjonalne [2,3,9,10,15–19].

1.3. Histamina w ośrodkowym układzie nerwowym

W ośrodkowym układzie nerwowym histamina pełni funkcję neuroprzekaźnika i neuromodulatora, uczestnicząc w regulacji cyklu snu i czuwania, uwagi, pobudzenia oraz odpowiedzi na stres [9,10,19–21]. Neurony histaminergiczne są zlokalizowane głównie w jądrze guzowo-suteczkowym podwzgórza (tuberomammillary nucleus, TMN). Komórki te wysyłają rozległe projekcje do licznych struktur mózgowia, w tym do kory, wzgórza oraz pnia mózgu, oddziałując na obszary odpowiedzialne za pobudzenie oraz funkcje

poznawcze, co podkreśla istotną rolę układu histaminergicznego w utrzymaniu aktywności ośrodkowego układu nerwowego [9,10,22]. Wykazano również, że uszkodzenia tylnego podwzgórza, w którym są obecne neurony histaminergiczne, prowadzą do wystąpienia senności lub hipersomnii [23]. Dzięki temu układ histaminergiczny może oddziaływać na wiele procesów neuronalnych jednocześnie, integrując mechanizmy związane z czuwaniem, czujnością i zachowaniem [10,19,21].

Najlepiej poznaną funkcją ośrodkowego układu histaminergicznego jest udział w podtrzymywaniu stanu czuwania [9,10,19,21]. Aktywność neuronów histaminergicznych jest najwyższa podczas aktywnego czuwania, zmniejsza się w czasie snu wolnofalowego i praktycznie zanika w fazie REM [9,10,19,21]. Podobny wzorzec wykazuje uwalnianie histaminy w mózgu, co stanowi silny argument przemawiający za jej rolą jako neuroprzekaźnika promującego czuwanie [5,14]. Znaczenie tego układu potwierdzają także obserwacje farmakologiczne: blokada receptorów H1, zwłaszcza przez leki przeciwhistaminowe I generacji przenikające przez barierę krew–mózg, wiąże się z sennością i obniżeniem czujności, natomiast nasilenie transmisji histaminergicznej sprzyja utrzymaniu stanu pobudzenia [9,10,19].

Histamina wpływa nie tylko na podstawowe mechanizmy czuwania, ale również na procesy związane z koncentracją, przetwarzaniem bodźców i reaktywnością behawioralną [10,19–21]. Wynika to zarówno z rozległych projekcji neuronów TMN, jak i z oddziaływania histaminy na inne układy neuroprzekaźnikowe. Największą rolę w tym procesie odgrywa receptor H3 [15,16,19,20].

Dostępne dane wskazują również na udział histaminy w odpowiedzi na stres [10,20,24]. Badania eksperymentalne i przeglądowe sugerują, że ostre stresory zwiększają aktywność układu histaminergicznego w mózgu, a układ ten pozostaje funkcjonalnie powiązany z mechanizmami odpowiedzi neuroendokrynnej i autonomicznej [24]. Przełożenie tych obserwacji na zaburzenia lękowe u pacjentów pozostaje niejednoznaczne, dlatego histaminę należy raczej traktować jako element regulacji pobudzenia i odpowiedzi na stres, który może pośrednio wiązać się z objawami lękowymi, niż jako jednoznaczną przyczynę tych zaburzeń [10,20,24]. Rola histaminy w regulacji emocji i nastroju pozostaje nie w pełni wyjaśniona, a dostępne dane pochodzą w dużej mierze z badań przedklinicznych lub mają charakter pośredni [10,20,24]. Jej znaczenie dla czuwania, architektury snu i ogólnego pobudzenia jest znacznie lepiej poznane niż dla bezpośredniej regulacji nastroju [9,10,20,24]. Prace przeglądowe wskazują jednak, że układ histaminergiczny, poprzez interakcje z innymi układami monoaminergicznymi oraz wpływ na procesy neurozapalne, może uczestniczyć w procesach istotnych dla patofizjologii wielu zaburzeń neuropsychiatrycznych [20,24].

2. Rola histaminy w wybranych chorobach alergicznych

2.1. Histamina w atopowym zapaleniu skóry

Histamina odgrywa istotną rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry (AZS), uczestnicząc w powstawaniu świądu, modulacji odpowiedzi zapalnej oraz pośrednio wpływając na sen i codzienne funkcjonowanie pacjentów [2,17,18]. Nie stanowi ona jednak jedynego mediatora odpowiedzialnego za obraz kliniczny choroby, co potwierdza ograniczona skuteczność klasycznych antagonistów receptora H1 w łagodzeniu objawów AZS [2,17,18].

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że jednoczesna blokada receptorów H1 i H4 może prowadzić do zmniejszenia zarówno nasilenia świądu, jak i przewlekłego stanu zapalnego, co sugeruje udział histaminy nie tylko w powstawaniu objawów, lecz także w podtrzymywaniu procesu chorobowego [2].

Rola histaminy w AZS wykracza poza bezpośrednie wywoływanie świądu. Związek ten oddziałuje na komórki zapalne obecne w skórze, moduluje ekspresję mediatorów prozapalnych oraz wpływa na interakcje między mastocytami, keratynocytami i skórnym układem nerwowym [2,17]. W tym kontekście histaminę należy postrzegać jako element złożonej sieci neuroimmunologicznej uczestniczącej w utrwalaniu przewlekłego stanu zapalnego i nadreaktywności skóry [2,17,18].

Atopowe zapalenie skóry często wiąże się również z nocnym nasileniem świądu, trudnościami z zasypianiem oraz częstymi wybudzeniami, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Choć mechanizmy tych zaburzeń są wieloczynnikowe, histamina może odgrywać w nich podwójną rolę: z jednej strony uczestniczy w generowaniu świądu utrudniającego utrzymanie snu, z drugiej zaś – jako neuroprzekaźnik promujący czuwanie – wzmacnia biologiczne powiązanie między AZS a zaburzeniami snu [6,9].

2.2. Histamina w astmie

Histamina odgrywa istotną rolę w patofizjologii astmy, szczególnie w jej fenotypie alergicznym, gdzie stanowi jeden z głównych mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej [3,13,25,26]. Jej działanie wiąże się przede wszystkim ze skurczem mięśni gładkich oskrzeli, zwiększeniem wydzielania śluzu, rozwojem obrzęku błony śluzowej oraz nasileniem miejscowej odpowiedzi zapalnej [3,25,26].

Najlepiej poznanym aspektem działania histaminy w astmie jest jej udział w bronchokonstrykcji. Za pośrednictwem receptorów H1 wywołuje ona skurcz mięśni gładkich oskrzeli, przyczyniając się do zwężenia dróg oddechowych i nasilenia duszności [3,17].

Podobnie jak w AZS, udział histaminy w mechanizmach astmy nie przekłada się na wysoką skuteczność leków przeciwhistaminowych w leczeniu tej choroby. Antagoniści receptora H1 nie wykazali istotnej skuteczności jako podstawowa terapia astmy, co potwierdza wieloczynnikowy charakter przewlekłego procesu chorobowego [3].

Szczególne znaczenie mają nocne objawy choroby. Nocna duszność, kaszel i wybudzenia należą do wykładników gorszej kontroli astmy, a pogorszenie jakości snu wiąże się z nasileniem objawów, większym zmęczeniem w ciągu dnia i obniżeniem jakości życia [3,7].

2.3. Histamina w alergicznym nieżycie nosa

Histamina odgrywa kluczową rolę w patofizjologii alergicznego nieżytu nosa (ANN), zwłaszcza jako jeden z głównych mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej [4,17,27,28]. Odpowiada za znaczną część typowych objawów klinicznych choroby, w tym kichanie, świąd nosa i wodnisty wyciek, a także uczestniczy w rozwoju niedrożności nosa [4,27–29]. Jej

działanie wiąże się głównie z aktywacją receptora H1 obecnego na zakończeniach nerwów czuciowych, naczyniach błony śluzowej i gruczołach, co prowadzi do wystąpienia zarówno objawów subiektywnych, jak i miejscowej odpowiedzi naczyniowo-wydzielniczej [17,28].

Objawy ANN zwykle dobrze odpowiadają na leczenie antagonistami receptora H1 [27,28]. W przypadku niedrożności nosa mechanizm jest bardziej złożony. Chociaż histamina uczestniczy również w rozwoju przekrwienia i obrzęku błony śluzowej, istotny udział mają także inne mediatory reakcji alergicznej, w tym leukotrieny, cytokiny oraz późnofazowa infiltracja komórkowa [4,29]. Wyjaśnia to, dlaczego skuteczność doustnych leków przeciwhistaminowych w odniesieniu do niedrożności nosa bywa mniejsza niż w przypadku kichania czy świądu [4,29].

3. Rola histaminy w regulacji snu i patogenezie zaburzeń neuropsychiatrycznych

3.1. Histamina a regulacja snu i czuwania

Mówiąc o regulacji snu i czuwania, należy pamiętać, że nie zależy ona wyłącznie od pojedynczych układów neuroprzekaźnikowych, lecz wynika ze złożonej interakcji procesów okołodobowych i homeostatycznych, a także czynników środowiskowych i behawioralnych [30]. Rytm okołodobowy stanowi podstawowy mechanizm wyznaczający czas występowania snu i czuwania, a jego prawidłowe funkcjonowanie warunkuje utrzymanie stabilnego cyklu dobowego [30].

W modelu regulacji snu wyróżnia się dwa główne procesy: rytmiczność okołodobową (proces C) oraz homeostazę snu (proces S), które wspólnie determinują zarówno moment zasypiania, jak i strukturę snu [30]. Proces C odpowiada za organizację rytmicznego następstwa snu i czuwania w ciągu doby, natomiast proces S odzwierciedla narastającą potrzebę snu, zwiększającą się wraz z czasem pozostawania w stanie czuwania [30]. Współdziałanie tych mechanizmów warunkuje inicjację snu, jego przebieg oraz stabilność, a ich prawidłowa synchronizacja umożliwia utrzymanie uporządkowanego rytmu snu i czuwania; zaburzenie tej równowagi prowadzi do dezorganizacji rytmów dobowych [30].

Neurony histaminergiczne pozostają pod istotnym wpływem układu oreksynowego, który odgrywa kluczową rolę w stabilizacji stanu czuwania; jego dysfunkcja, obserwowana m.in. w narkolepsji, prowadzi do wtórnych zaburzeń aktywności układu histaminergicznego [10]. Zgodnie z danymi klinicznymi u pacjentów z narkolepsją obserwuje się obniżoną aktywność układu histaminergicznego [31]. Wykazano, że neurotransmisja histaminergiczna jest istotnym elementem regulacji czujności, a jej zaburzenia mogą skutkować nadmierną sennością [31,23]. Znaczenie histaminy w utrzymaniu czuwania potwierdzają także badania farmakologiczne - blokada receptorów H1 prowadzi do indukcji snu, natomiast modulacja receptorów H3 sprzyja zwiększeniu czuwania [9,10,31]. Przedstawione dane wskazują, że histamina pełni kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowego rytmu dobowego, działając w ramach zintegrowanego systemu regulacyjnego obejmującego mechanizmy okołodobowe i homeostatyczne, których równowaga warunkuje prawidłowy przebieg cyklu sen–czuwanie [9,10,22,23,30,31].

3.2. Histamina a zaburzenia lękowe

Związek histaminy ze stresem stanowi jeden z kluczowych elementów jej wpływu na zaburzenia lękowe, ponieważ wykazano, że różne formy stresu aktywują selektywne populacje neuronów histaminergicznych, co świadczy o wyspecjalizowanym charakterze tej odpowiedzi [9,10]. Istotnym mechanizmem działania histaminy jest jej wpływ na inne układy neuroprzekaźnikowe, ponieważ oddziałuje ona z układami dopaminergicznym, serotoninergicznym i noradrenergicznym oraz pobudza neurony miejsca sinawego i jąder szwu grzbietowego, które odgrywają kluczową rolę w regulacji emocji i reakcji stresowej [9,10,20]. Wskazuje to na bezpośredni wpływ histaminy na układy monoaminergiczne, które są istotnie zaangażowane w patogenezę zaburzeń lękowych oraz udział tych układów w regulacji lęku [10,20]. Jednocześnie neurony histaminergiczne uczestniczą w modulacji zachowań emocjonalnych oraz regulacji stresu, co bezpośrednio łączy aktywność tego układu z kontrolą stanów emocjonalnych [9,20].

Na poziomie receptorowym szczególne znaczenie przypisuje się receptorom H1 i H3, które modulują aktywność układów monoaminergicznych zaangażowanych w regulację lęku, a ich lokalizacja na neuronach produkujących dopaminę, serotoninę i noradrenalinę wskazuje na ich rolę w integracji sygnałów emocjonalnych [10,20].

Z perspektywy immunologicznej obserwuje się, że choroby alergiczne, takie jak astma, wiążą się ze zwiększoną częstością zaburzeń lękowych, co może wynikać z udziału procesów zapalnych i dysregulacji układu odpornościowego. Mechanizm ten może być dodatkowo tłumaczony wpływem cytokin prozapalnych na funkcjonowanie mózgu oraz ich udziałem w rozwoju objawów psychiatrycznych, przy jednoczesnym nasileniu objawów zarówno somatycznych, jak i lękowych pod wpływem stresu psychologicznego [32].

Oprócz mechanizmów neurobiologicznych i immunologicznych istnieją również dane kliniczne wskazujące na związek histaminy z objawami lękowymi. Wykazano, że nietolerancja histaminy może naśladować objawy lękowe oraz występować częściej u pacjentów z zaburzeniami lękowymi niż w populacji ogólnej. Badania przesiewowe potwierdzają wysoką częstość dodatnich wyników w kierunku nietolerancji histaminy w tej grupie pacjentów [33].

Z drugiej strony, obserwacje farmakologiczne wskazują, że leki przeciwlękowe zmniejszają obrót histaminy w mózgu, co dodatkowo potwierdza udział układu histaminergicznego w regulacji lęku. Równocześnie histamina uczestniczy w regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, wpływając na wydzielanie hormonów stresowych i nasilając odpowiedź organizmu na stres. Na poziomie eksperymentalnym potwierdzono również, że ostry stres prowadzi do zwiększenia obrotu histaminy w określonych strukturach mózgu, co może sprzyjać występowaniu objawów lękowych [24].

Istotne znaczenie ma również fakt, że układ histaminergiczny odgrywa kluczową rolę w kontroli czuwania, a jego nadmierna aktywność może prowadzić do stanu hiperaktywacji, który uznawany jest za jeden z podstawowych mechanizmów patofizjologicznych zaburzeń lękowych [31].

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że układ histaminergiczny poprzez wielokierunkowy wpływ na regulację stresu, układy monoaminergiczne,

odpowiedź neuroendokrynną oraz procesy zapalne odgrywa istotną rolę w patogenezie zaburzeń lękowych, a jego dysregulacja może przyczyniać się zarówno do powstawania, jak i utrzymywania objawów lękowych [9,10,20,24,31–33].

3.3. Histamina a depresja

Coraz więcej danych wskazuje, że wpływ histaminy na rozwój objawów depresyjnych może być częściowo pośredniczony przez jej oddziaływanie na układ serotoninergiczny. Wykazano, że zwiększona aktywność histaminy, szczególnie w warunkach stanu zapalnego, może prowadzić do obniżenia poziomu serotoniny poprzez działanie na receptory zlokalizowane na zakończeniach neuronów serotoninergicznych [34]. Mechanizm ten ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ może zaburzać działanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, których skuteczność opiera się na zwiększaniu dostępności serotoniny w mózgu [34]. Na poziomie receptorowym szczególną rolę przypisuje się receptorom histaminowym, zwłaszcza H3, które modulują aktywność układów neuroprzekaźnikowych zaangażowanych w regulację emocji, w tym serotoniny, dopaminy i glutaminianu [35]. Receptory te wpływają na złożone sieci neuronalne odpowiedzialne za kontrolę nastroju, co wskazuje na ich udział w patofizjologii depresji [35].

Związek histaminy z depresją można również rozpatrywać w kontekście odpowiedzi na stres, który stanowi jeden z istotnych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń nastroju. Wykazano, że stres przewlekły sprzyja powstawaniu objawów depresyjnych oraz wpływa na aktywność układu histaminergicznego [24]. Co istotne, brak wzrostu obrotu histaminy w określonych strukturach mózgowia w warunkach przewlekłego stresu może mieć związek z patofizjologią depresji, co sugeruje potencjalną rolę tego układu jako czynnika ochronnego [24]. Dodatkowo wykazano, że zwiększenie aktywności histaminergicznej może wywoływać działanie przeciwdepresyjne, natomiast jej zahamowanie prowadzi do ich zniesienia, co potwierdza znaczenie histaminy w modulacji nastroju [24].

Kolejnym elementem współczesnych teorii patofizjologii depresji jest także udział procesów zapalnych. Wykazano, że histamina, jako mediator odpowiedzi immunologicznej, może łączyć mechanizmy zapalne z funkcjonowaniem mózgu, wpływając na rozwój objawów depresyjnych [34,35]. Obecność receptorów histaminowych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz ich zaangażowanie w regulację odpowiedzi immunologicznej wskazują na znaczenie osi neuroimmunologicznej w patofizjologii depresji [35].

Zależność między histaminą a depresją nie ma jednak charakteru liniowego, ponieważ zarówno obniżona aktywność układu histaminergicznego, jak i jego nadmierna aktywacja mogą przyczyniać się do rozwoju objawów depresyjnych poprzez odmienne mechanizmy neurobiologiczne [24,34]. W warunkach prawidłowych histamina może wykazywać działanie przeciwdepresyjne, natomiast w przebiegu stanu zapalnego jej zwiększona aktywność może prowadzić do zahamowania neurotransmisji serotoninergicznej poprzez receptory H3, co sprzyja występowaniu objawów depresji oraz obniża skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego [24,34]. Wskazuje to, że kluczowe znaczenie w patofizjologii depresji ma nie tyle bezwzględny poziom histaminy, ile równowaga jej działania oraz interakcje z innymi układami neuroprzekaźnikowymi. Jednocześnie podkreśla się, że zaburzenia funkcjonowania układu histaminergicznego są ściśle związane z występowaniem objawów neuropsychiatrycznych, w tym depresji [20].

4. Histamina jako ogniwo łączące choroby alergiczne i zaburzenia psychiczne

4.1. Wspólne mechanizmy biologiczne

4.1.1. Stan zapalny jako wspólny mechanizm

Jednym z kluczowych elementów łączących alergię i zaburzenia psychiczne jest przewlekły stan zapalny, który odgrywa istotną rolę w patogenezie obu tych grup chorób [1]. Wykazano, że podwyższone stężenia cytokin prozapalnych, takich jak interferon gamma (IFN-γ), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α) oraz białko C-reaktywne, występują u osób z depresją i zaburzeniami lękowymi [32]. Dodatkowo wskazuje się, że odpowiedź zapalna może bezpośrednio wpływać na funkcjonowanie mózgu, ponieważ cytokiny są zdolne do modulowania aktywności komórek ośrodkowego układu nerwowego [12,32]. Aktywacja komórek takich jak mikroglej i astrocyty przez cytokiny może nasilać objawy zaburzeń nastroju [32]. Wskazuje to, że stan zapalny nie jest wyłącznie procesem obwodowym, lecz stanowi istotny element patofizjologii zaburzeń psychicznych o podłożu neuroimmunologicznym.

4.1.2. Histamina jako mediator zapalenia i neuroprzekaźnik

Histamina pełni szczególną rolę w łączeniu procesów immunologicznych i neuronalnych, ponieważ jest zarówno mediatorem zapalenia, jak i neuroprzekaźnikiem w mózgu [34,36]. Wykazano, że histamina moduluje procesy zapalne oraz właściwości neuronów i synaps w ośrodkowym układzie nerwowym [36]. Może ona pełnić funkcję lokalnego neuroprzekaźnika, a także regulatora układu odpornościowego [36]. Co więcej, histamina może wywoływać zarówno odpowiedzi prozapalne, jak i przeciwzapalne, w zależności od kontekstu biologicznego oraz obecnych cytokin [36]. Wskazuje to na jej złożoną i dwukierunkową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz funkcjonowania mózgu.

4.1.3. Aktywacja komórek tucznych i uwalnianie mediatorów

Kluczowym elementem reakcji alergicznych jest aktywacja komórek tucznych, które stanowią jedno z głównych źródeł histaminy [36]. Uwalnianie histaminy przez komórki tuczne prowadzi do aktywacji kolejnych mediatorów zapalnych, takich jak cytokiny prozapalne, w tym TNF-α i IL-6 [12,35]. Komórki te magazynują histaminę w ziarnistościach i uwalniają ją w procesie degranulacji w odpowiedzi na bodźce immunologiczne [36]. Komórki tuczne obecne są również w mózgu, gdzie mogą wpływać na procesy zapalne i neuronalne [35]. Histamina może bezpośrednio aktywować mikroglej poprzez receptory H1R i H4R, inicjując kaskady sygnałowe MAPK oraz PI3K/AKT–NF-κB, które prowadzą do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF-α i IL-6 [12,35]. W ten sposób tworzy się sprzężenie zwrotne sprzyjające nasileniu neurozapalenia.

4.1.4. Interakcje układu odpornościowego z OUN

Coraz więcej danych wskazuje na ścisłe powiązania między układem odpornościowym a mózgiem, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju zaburzeń psychicznych [32]. Mikroglej, będący główną komórką immunologiczną w ośrodkowym układzie nerwowym, pełni funkcję prezentującą antygen i stanowi centralny element neurozapalenia [35,36].

Istotnym mechanizmem jest również bezpośrednie oddziaływanie histaminy na komórki mikrogleju. Wykazano obecność wszystkich czterech receptorów histaminowych (H1R, H2R, H3R i H4R) na komórkach mikrogleju [15,16,35]. Histamina może stymulować ich aktywację oraz produkcję czynników prozapalnych, co pośrednio wpływa na funkcjonowanie neuronów i procesy poznawcze [9,10,35].

Ponadto histamina wpływa na funkcjonowanie bariery krew–mózg, zwiększając jej przepuszczalność, co może ułatwiać przenikanie sygnałów zapalnych do ośrodkowego układu nerwowego [35]. Równocześnie reakcje immunologiczne mogą zaburzać integralność tej bariery oraz inicjować odpowiedzi zapalne w mózgu, co dodatkowo sprzyja utrwalaniu dodatniego sprzężenia zwrotnego między procesami zapalnymi a odpowiedzią neuroimmunologiczną [34].

4.1.5. Oś neuroimmunologiczna jako mechanizm integrujący

Zależności między układem odpornościowym a układem nerwowym są przedmiotem badań w ramach psychoneuroimmunologii, która analizuje związki między stanem zapalnym a zaburzeniami psychicznymi. W przypadku chorób takich jak astma nie wystarczy analizować jedynie aspektów somatycznych, ponieważ istotną rolę odgrywają również mechanizmy neuronalne [32].

Histamina stanowi kluczowy element tej osi, ponieważ łączy procesy zapalne z regulacją neuroprzekaźnictwa [34,36]. W warunkach stanu zapalnego zwiększona aktywność histaminy może prowadzić do zmian w neurochemii mózgu, w tym do obniżenia poziomu serotoniny poprzez aktywację receptorów H3, oraz modulację funkcjonowania neuronów pośrednio poprzez wpływ na komórki mikrogleju i procesy zapalne [34,35].

Złożoność tych mechanizmów podkreśla fakt, że histamina uczestniczy zarówno w odpowiedzi immunologicznej, jak i w regulacji funkcji mózgu, co czyni ją potencjalnym ogniwem łączącym choroby alergiczne i zaburzenia psychiczne [35,36]. Coraz więcej badań wskazuje, że u podstaw związku alergii oraz chorób psychicznych leżą wspólne mechanizmy zapalne oraz interakcje między układem odpornościowym a ośrodkowym układem nerwowym [32].

4.2. Zaburzenia snu jako mechanizm pośredniczący

Nasilenie objawów alergicznych w godzinach nocnych wiąże się m.in. ze wzrostem reaktywności oskrzeli oraz nasileniem zapalenia dróg oddechowych w nocy [37]. Wykazano również, że ekspozycja na alergeny w godzinach nocnych prowadzi do większego spadku parametrów oddechowych niż w ciągu dnia, co dodatkowo pogarsza jakość snu [37]. W konsekwencji pacjenci z chorobami alergicznymi często doświadczają fragmentacji snu oraz pogorszenia jego jakości, co jest szczególnie widoczne w cięższych postaciach choroby [37].

Histamina reguluje cykl snu i czuwania poprzez receptory H1 (działanie pobudzające) oraz H3 (kontrola jej uwalniania), a zaburzenia tego układu prowadzą do skrócenia snu i nasilonego czuwania, co sprzyja powstawaniu błędnego koła między objawami nocnymi a zaburzeniami snu [9,23,34,37].

Zależności te obserwuje się w chorobach dermatologicznych o podłożu alergicznym. W przypadku atopowego zapalenia skóry oraz pokrzywki zaburzenia snu stanowią istotny problem współistniejący, a ich nasilenie koreluje z aktywnością choroby oraz ciężkością objawów, takich jak świąd [38]. Świąd jest jednym z głównych czynników prowadzących do nocnych wybudzeń i obniżenia efektywności snu, a jego nasilenie wiąże się z częstszymi epizodami drapania w nocy [38]. Wykazano również, że pacjenci z bardziej nasilonym świądem doświadczają większych zaburzeń snu oraz częściej prezentują objawy depresyjne i lękowe [38].

Konsekwencją przewlekłych zaburzeń snu jest pogorszenie funkcjonowania psychicznego. Wykazano, że niska jakość snu i jego niedobór są związane z obniżeniem jakości życia oraz gorszym stanem zdrowia psychicznego i fizycznego [37]. Ponadto zaburzenia snu korelują z większym ryzykiem depresji i lęku, co potwierdzono m.in. u pacjentów z chorobami skóry o podłożu alergicznym [38].

Zaburzenia snu w chorobach alergicznych mają charakter dwukierunkowy, ponieważ nie tylko są konsekwencją objawów somatycznych, ale również mogą nasilać procesy zapalne [38]. Wykazano, że zaburzenia snu prowadzą do zwiększenia stężenia cytokin prozapalnych oraz nadmiernej aktywacji osi stresu, co sprzyja utrzymywaniu się stanu zapalnego [38]. Ponadto rozregulowanie rytmu dobowego może nasilać zapalenie oraz tworzyć błędne koło obejmujące świąd, zaburzenia snu i nocne zaostrzenia objawów [38]. Histamina odgrywa w tym procesie podwójną rolę – jako mediator zapalenia nasilający objawy alergiczne oraz jako regulator cyklu snu i czuwania wpływający na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego [9,34].

4.3. Świąd, duszność i przewlekły dyskomfort jako droga do obciążenia psychicznego

Choroby alergiczne wiążą się z występowaniem przewlekłych objawów somatycznych, takich jak duszność, świąd czy nocne zaostrzenia objawów, którym często towarzyszą zaburzenia snu [1,6–8,37]. Dolegliwości te stanowią istotne obciążenie i mogą prowadzić do ograniczenia codziennego funkcjonowania oraz pogorszenia jakości życia pacjentów. W chorobach skóry o podłożu alergicznym świąd jest jednym z dominujących objawów wpływających na dobrostan i funkcjonowanie chorych [6,28]. Niska jakość snu oraz jego niedobór wiążą się z pogorszeniem jakości życia oraz ogólnego stanu zdrowia psychicznego i fizycznego [37].

Długotrwałe doświadczanie objawów oraz ich wpływ na funkcjonowanie prowadzą do obniżenia jakości życia oraz zwiększonego ryzyka zaburzeń psychicznych. Wykazano, że pacjenci z chorobami alergicznymi częściej prezentują objawy lęku i depresji [1], a w przypadku chorób skóry nasilony świąd oraz zaburzenia snu wiążą się z wyższym poziomem depresji i lęku [38]. Dodatkowo obecność objawów nocnych i ich wpływ na sen powodują narastające zmęczenie oraz trudności w funkcjonowaniu w ciągu dnia [37].

Istotnym elementem tego procesu jest również przewlekłe pobudzenie organizmu, w którym uczestniczy histamina jako regulator czuwania. Wykazano, że histamina działa jako czynnik promujący stan czuwania i pobudzenia, a jej aktywność zwiększa się w stanie wysokiej czujności [9,23]. Może to sprzyjać utrzymywaniu się napięcia i utrudniać regenerację organizmu, szczególnie w warunkach przewlekłej choroby.

Badania wskazują, że świąd, duszność i przewlekły dyskomfort należą do istotnych czynników prowadzących do obciążenia psychicznego, w którym objawy somatyczne, zaburzenia snu oraz przewlekłe pobudzenie wzajemnie się nasilają, przyczyniając się do pogorszenia funkcjonowania psychicznego pacjentów.

5. Dane kliniczne łączące choroby alergiczne z zaburzeniami psychicznymi

5.1. Atopowe zapalenie skóry a depresja, lęk i zaburzenia snu

Związek chorób alergicznych z zaburzeniami psychicznymi został szeroko potwierdzony, a pacjenci z tymi schorzeniami wykazują nawet 1,66-krotnie zwiększone ryzyko ich rozwoju [1]. W przypadku atopowego zapalenia skóry (AZS) zależność ta ma szczególnie dobrze udokumentowany charakter. W badaniach kohortowych wykazano, że u pacjentów z AZS ryzyko wystąpienia depresji było o 14% wyższe (HR = 1,14), a zaburzeń lękowych o 17% wyższe (HR = 1,17) w porównaniu z osobami bez AZS [5]. Ryzyko to rośnie wraz z ciężkością choroby (do HR 1,26 w postaci ciężkiej), co sugeruje istnienie zależności między nasileniem choroby a ryzykiem zaburzeń psychicznych [5].

Metaanalizy wskazują, że depresja i lęk występują u około 20% i 24% dorosłych z AZS, a ich ryzyko jest 2–3 razy wyższe niż w populacji ogólnej [39]. Zaburzenia snu stanowią jeden z kluczowych mechanizmów tego związku. Występują u 33–87% dorosłych i 47–80% dzieci z AZS oraz negatywnie wpływają na nastrój i funkcjonowanie w ciągu dnia [39].

Istotną rolę odgrywają także objawy somatyczne, zwłaszcza świąd i zmiany skórne, które prowadzą do bezsenności, dyskomfortu i stygmatyzacji społecznej, pogarszając jakość życia [5]. Dodatkowo przewlekły stan zapalny oraz stres związany z chorobą mogą nasilać objawy psychiczne poprzez wpływ na układ neuroimmunologiczny [39].

W rezultacie AZS stanowi chorobę o istotnym obciążeniu psychicznym, w której współdziałanie zapalenia, objawów somatycznych i zaburzeń snu zwiększa ryzyko depresji i lęku oraz pogarsza jakość życia pacjentów.

5.2. Astma a depresja, lęk i zaburzenia snu

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną, która wykazuje istotne powiązania z zaburzeniami psychicznymi, w tym depresją, lękiem oraz zaburzeniami snu [1,40].

Badania epidemiologiczne wskazują, że pacjenci z astmą mają zwiększone ryzyko występowania zaburzeń psychicznych, w tym depresji (o około 60%) oraz zaburzeń lękowych (o około 50%) [40].

W dużym badaniu kohortowym obejmującym ponad 870 tysięcy dorosłych pacjentów z astmą wykazano, że współwystępowanie zaburzeń psychicznych wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka zaostrzeń choroby (IRR = 1,46), przy czym najwyższe ryzyko obserwowano u pacjentów z depresją (IRR = 1,34), a następnie z zaburzeniami lękowymi (IRR = 1,20) [40].

Dodatkowo częstość zaostrzeń astmy była wyraźnie wyższa u osób z zaburzeniami psychicznymi (56 vs 34 przypadki na 1000 osobolat), co wskazuje na istotny wpływ stanu psychicznego na przebieg choroby [40]. W analizach nieskorygowanych wykazano nawet 66% wzrost częstości zaostrzeń w tej grupie pacjentów [40].

Należy jednak pamiętać, że mechanizmy leżące u podłoża tych zależności mogą obejmować zarówno czynniki behawioralne, takie jak gorsza adherencja do leczenia, jak i mechanizmy biologiczne związane z osią psychoneuroimmunologiczną oraz nasileniem stanu zapalnego [40].

Istotnym elementem łączącym astmę i zaburzenia psychiczne są również zaburzenia snu [37]. Wykazano, że zła jakość snu oraz jego zaburzenia są bardzo częste u pacjentów z astmą, szczególnie w jej ciężkich postaciach, i korelują z gorszą kontrolą choroby oraz obniżoną jakością życia [37].

Pacjenci z astmą często zgłaszają trudności z zasypianiem, nocne wybudzenia oraz wczesne budzenie się [37]. Nasilenie tych objawów wiąże się z gorszą kontrolą choroby, a zaburzenia snu dodatkowo prowadzą do pogorszenia funkcji poznawczych oraz zwiększonej senności dziennej [37]. Ponadto bezsenność występuje nawet u 37% pacjentów z astmą i wiąże się ze zwiększonym nasileniem objawów oraz częstszymi hospitalizacjami [37]. Wykazano, że ograniczenie snu może dodatkowo prowadzić do pogorszenia parametrów oddechowych, takich jak FEV1 i PEF, oraz nasilenia objawów astmy [37].

Zależność między astmą a zaburzeniami psychicznymi ma charakter dwukierunkowy – choroba somatyczna może sprzyjać rozwojowi depresji i lęku, natomiast współistniejące zaburzenia psychiczne mogą niekorzystnie wpływać na przebieg oraz kontrolę astmy [1,40]. U podstaw tej zależności leżą wspólne mechanizmy patofizjologiczne, w tym procesy zapalne oraz zaburzenia regulacji neuroimmunologicznej [40,41]. Dostępne dane kliniczne wskazują, że depresja, lęk i zaburzenia snu stanowią istotne czynniki pogarszające kontrolę choroby, zwiększające ryzyko zaostrzeń oraz obniżające jakość życia pacjentów z astmą [37,40].

5.3. Alergiczny nieżyt nosa a depresja, lęk i zaburzenia snu

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest chorobą o dużym rozpowszechnieniu, dotykającą około 10–40% populacji światowej [42]. W tej grupie pacjentów objawy depresyjne występują u 20,6–38,7% chorych, a ogólną częstość depresji szacuje się na 20–40% [42]. Ryzyko jej wystąpienia u osób z ANN jest około 1,82 razy wyższe niż w populacji ogólnej i wzrasta wraz z ciężkością choroby; u pacjentów z ciężką postacią ANN jest 2,7 razy wyższe niż u osób z łagodnym przebiegiem choroby [42].

Zaburzenia snu stanowią istotny problem kliniczny w tej grupie pacjentów - występują u 48% chorych z sezonowym ANN oraz aż u 68% z postacią całoroczną [43]. Zaburzenia te przekładają się na pogorszenie funkcjonowania dziennego, w tym spadek koncentracji, wydajności oraz jakości życia [44].

Dane epidemiologiczne wskazują również na związek ANN z cięższymi konsekwencjami psychicznymi. Alergiczny nieżyt nosa częściej współwystępuje z depresją oraz zachowaniami samobójczymi niż w populacji ogólnej [43]. Ekspozycja na aeroalergeny została powiązana ze zwiększonym ryzykiem zgonów samobójczych, a analiza danych wykazała, że u osób z atopią 78% przypadków występowało w okresach wysokiego stężenia pyłków [43].

Dodatkowo ANN wykazuje związek z zaburzeniami psychicznymi w ujęciu długoterminowym - rozpoznanie choroby w dzieciństwie może predysponować do rozwoju dużej depresji lub choroby afektywnej dwubiegunowej w dorosłości [43].

Podsumowując, dostępne dane wskazują na istotne zwiększenie ryzyka depresji, zaburzeń snu oraz poważnych konsekwencji psychiatrycznych u pacjentów z ANN, przy czym kluczowe znaczenie mają zarówno nasilenie choroby, jak i czynniki środowiskowe.

6. Możliwe znaczenie histaminy w terapii pacjentów psychiatrycznych

Dostępne dane sugerują, że układ histaminergiczny może wpływać na skuteczność leczenia wybranych zaburzeń psychicznych. Wykazano, że w stanie zapalnym zwiększona aktywność histaminy prowadzi do obniżenia poziomu serotoniny oraz osłabienia działania leków z grupy SSRI [34]. Jednocześnie obniżenie poziomu histaminy może przywracać ich skuteczność i normalizować poziom serotoniny, co wskazuje na znaczenie równowagi między układem serotoninergicznym i histaminergicznym [34].

Histamina odgrywa również kluczową rolę w regulacji snu i czuwania poprzez receptory H1 i H3, które wpływają na poziom pobudzenia organizmu [20]. Antagoniści receptora H1 mogą przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i wywoływać senność, dzięki czemu znajdują zastosowanie w leczeniu bezsenności, jednak ich stosowanie wiąże się również z nadmierną sedacją i pogorszeniem czujności [10,35]. W badaniach klinicznych wykazano, że leki przeciwhistaminowe mogą zwiększać senność dzienną, wpływać na jakość snu oraz nasilać objawy zmęczenia, depresji i lęku [45].

Z drugiej strony układ histaminergiczny stanowi potencjalny cel nowych terapii, a receptory H3 są wskazywane jako możliwy punkt uchwytu dla leków przeciwdepresyjnych [35]. Część ligandów receptorów histaminowych wciąż znajduje zainteresowanie wśród badaczy, co wskazuje na rozwijający się charakter tego kierunku terapeutycznego [20].

7. Znaczenie kliniczne i perspektywy dalszych badań

Dostępne dane wskazują, że histamina stanowi istotne ogniwo łączące choroby alergiczne z zaburzeniami psychicznymi oraz zaburzeniami snu. Jednocześnie zależności między alergią a psychiką mają charakter złożony i wieloczynnikowy - objawy psychiczne mogą wynikać zarówno z mechanizmów biologicznych, takich jak przewlekły stan zapalny i neuroimmunologiczne oddziaływania, jak i z obciążenia wynikającego z przewlekłego przebiegu choroby, jej objawów oraz wpływu na codzienne funkcjonowanie i obniżoną jakość życia pacjentów alergologicznych [39,44]. Mimo rosnącej liczby badań wskazujących na związek między chorobami alergicznymi a zaburzeniami psychicznymi, ich interpretacja nadal pozostaje ograniczona. Zagadnienie to stanowi obecnie przedmiot rosnącego zainteresowania naukowego i przyciąga uwagę badaczy z różnych dziedzin, w tym alergologii, immunologii, neurologii i psychiatrii. Zależności te nie mogą być przypisywane wyłącznie histaminie, ponieważ w patofizjologii uczestniczy szerokie spektrum mediatorów zapalnych, w tym cytokiny (IL-1β, IL-6, TNF-α), wpływające na ośrodkowy układ nerwowy [41,43]. Dodatkowo większość badań ma charakter obserwacyjny, co utrudnia ustalenie zależności przyczynowo-skutkowych i wskazuje na możliwy dwukierunkowy charakter relacji między alergią a zaburzeniami psychicznymi [32,43]. Najbardziej spójne dane dotyczą zaburzeń snu, podczas gdy zależności z depresją i lękiem pozostają mniej jednoznaczne [37,43].

Histamina stanowi istotne, lecz niejednoznaczne ogniwo łączące procesy zapalne z funkcjonowaniem psychicznym, wynikające z jej roli jako mediatora zapalenia i neuroprzekaźnika. Złożoność tych mechanizmów wymaga dalszych badań, a w kontekście współczesnej medycyny, lepsze zrozumienie tych zależności może przyczynić się do rozwoju bardziej kompleksowego, holistycznego podejścia do diagnostyki i terapii, uwzględniającego zarówno aspekty biologiczne, jak i psychologiczne.

Bibliografia

1. Tzeng NS, Chang HA, Chung CH, et al. Increased Risk of Psychiatric Disorders in Allergic Diseases: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study. Front Psychiatry. 2018;9:133. doi:10.3389/fpsyt.2018.00133
2. Ohsawa Y, Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol. 2014;63(4):533-542. doi:10.2332/allergolint.13-RA-0675
3. Yamauchi K, Ogasawara M. The Role of Histamine in the Pathophysiology of Asthma and the Clinical Efficacy of Antihistamines in Asthma Therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(7):1733. doi:10.3390/ijms20071733
4. Nathan RA. The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis. Clin Ther. 2008;30(4):573-586. doi:10.1016/j.clinthera.2008.04.011
5. Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, et al. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):248-257.e16. doi:10.1016/j.jaip.2019.08.030
6. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(4):1488-1500. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.007
7. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E, et al. Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. Sleep Breath Schlaf Atm. 2012;16(4):1129-1137. doi:10.1007/s11325-011-0616-8

8. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PloS One. 2020;15(2):e0228533. doi:10.1371/journal.pone.0228533
9. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. Sleep Med Rev. 2011;15(1):65-74. doi:10.1016/j.smrv.2010.06.004
10. Scammell TE, Jackson AC, Franks NP, Wisden W, Dauvilliers Y. Histamine: neural circuits and new medications. Sleep. 2019;42(1):zsy183. doi:10.1093/sleep/zsy183
11. Moriguchi T, Takai J. Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms. Genes Cells Devoted Mol Cell Mech. 2020;25(7):443-449. doi:10.1111/gtc.12774
12. Huang H, Li Y, Liang J, Finkelman FD. Molecular Regulation of Histamine Synthesis. Front Immunol. 2018;9:1392. doi:10.3389/fimmu.2018.01392
13. Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast Cells and Basophils. Handb Exp Pharmacol. 2017;241:121-139. doi:10.1007/164_2017_18
14. Hirasawa N. Expression of Histidine Decarboxylase and Its Roles in Inflammation. Int J Mol Sci. 2019;20(2):376. doi:10.3390/ijms20020376
15. Panula P. Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. Handb Clin Neurol. 2021;180:377-387. doi:10.1016/B978-0-12-820107-7.00023-9
16. Tiligada E, Zampeli E, Sander K, Stark H. Histamine H 3 and H 4 receptors as novel drug targets. Expert Opin Investig Drugs. 2009;18:1519-1531. doi:10.1517/14728220903188438
17. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. Front Immunol. 2018;9:1873. doi:10.3389/fimmu.2018.01873
18. Thurmond RL. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. Front Pharmacol. 2015;6:65. doi:10.3389/fphar.2015.00065
19. Panula P, Nuutinen S. The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. Nat Rev Neurosci. 2013;14(7):472-487. doi:10.1038/nrn3526
20. Cheng L, Liu J, Chen Z. The Histaminergic System in Neuropsychiatric Disorders. Biomolecules. 2021;11(9):1345. doi:10.3390/biom11091345
21. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. Physiol Rev. 2008;88(3):1183-1241. doi:10.1152/physrev.00043.2007
22. Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. Sleep Med Rev. 2000;4(5):471-503. doi:10.1053/smrv.2000.0116
23. Monti JM. Involvement of histamine in the control of the waking state. Life Sci. 1993;53(17):1331-1338. doi:10.1016/0024-3205(93)90592-q
24. Ito C. The role of brain histamine in acute and chronic stresses. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. 2000;54(5):263-267. doi:10.1016/S0753-3322(00)80069-4
25. Elieh Ali Komi D, Bjermer L. Mast Cell-Mediated Orchestration of the Immune Responses in Human Allergic Asthma: Current Insights. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):234-247. doi:10.1007/s12016-018-8720-1
26. Gauvreau GM, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Allergen-induced airway responses. Eur Respir J. 2015;46(3):819-831. doi:10.1183/13993003.00536-2015
27. Naclerio RM. The role of histamine in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1990;86(4 Pt 2):628-632. doi:10.1016/s0091-6749(05)80227-1
28. Naclerio R. Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(3 Pt 2):S382-385. doi:10.1016/s0091-6749(99)70216-2
29. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. Allergy Asthma Proc. 2010;31(5):370-374. doi:10.2500/aap.2010.31.3388
30. Schwartz WJ, Klerman EB. Circadian Neurobiology and the Physiologic Regulation of Sleep and Wakefulness. Neurol Clin. 2019;37(3):475-486. doi:10.1016/j.ncl.2019.03.001
31. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2009;32(2):181-187. doi:10.1093/sleep/32.2.181
32. Freitas J, Novais F. Review on the relationship of asthma and mental disorders. Pers Med Psychiatry. 2025;51-52:100157. doi:10.1016/j.pmip.2025.100157
33. Nosková E, Vochosková K, Knop V, Stopková P, Kopeček M. Histamine intolerance and anxiety disorders: pilot cross-sectional study of histamine intolerance prevalence in cohort of patients with anxiety disorders. Eur Psychiatry. 2022;65(Suppl 1):S387-S388. doi:10.1192/j.eurpsy.2022.980
34. Hersey M, Samaranayake S, Berger SN, et al. Inflammation-Induced Histamine Impairs the Capacity of Escitalopram to Increase Hippocampal Extracellular Serotonin. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2021;41(30):6564-6577. doi:10.1523/JNEUROSCI.2618-20.2021
35. Qian H, Shu C, Xiao L, Wang G. Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder. Front Psychiatry. 2022;13:825591. doi:10.3389/fpsyt.2022.825591
36. Carthy E, Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. Front Neurosci. 2021;15:680214. doi:10.3389/fnins.2021.680214
37. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Sleep and asthma. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(6):569-573. doi:10.1097/MCP.0000000000000526

38. Samaniego M, Alonso M, Sohail N, Mostaghimi L. Sleep in dermatologic conditions: A review. JAAD Rev. 2025;4:6-43. doi:10.1016/j.jdrv.2025.02.009

39. LeBovidge JS, Schneider LC. Depression and anxiety in patients with atopic dermatitis: Recognizing and addressing mental health burden. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2025;134(5):506-515. doi:10.1016/j.anai.2025.02.017

40. Pickard-Michels T, Adderley NJ, Nagakumar P, et al. Association between mental health disorders and asthma exacerbations in adults: a retrospective cohort study in UK primary care. BMJ Open Respir Res. 2025;12(1):e003244. doi:10.1136/bmjresp-2025-003244

41. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation. Int Arch Allergy Immunol. 2005;137(1):82-92. doi:10.1159/000085108

42. Mou YK, Wang HR, Zhang WB, Zhang Y, Ren C, Song XC. Allergic Rhinitis and Depression: Profile and Proposal. Front Psychiatry. 2022;12:820497. doi:10.3389/fpsyt.2021.820497

43. Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental Health in Allergic Rhinitis: Depression and Suicidal Behavior. Curr Treat Options Allergy. 2017;4(1):71-97. doi:10.1007/s40521-017-0110-z

44. Ramsridhar S. Allergic Rhinitis-Induced Anxiety and Depression: An Autobiographical Case Report. Cureus. 2023;15(3):e36560. doi:10.7759/cureus.36560

45. Ozdemir PG, Karadag AS, Selvi Y, et al. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014;18(3):161-168. doi:10.3109/13651501.2014.907919