

Pomiary tlenu azotu u pacjentów z alergicznym sezonowym nieżytem nosa w różnych grupach wiekowych

Nasal nitric oxide measurements in patients with seasonal allergic rhinitis of different age groups

Andrzej Bożek, Agata Filipowska-Grońska, Maria Weryńska-Kalemba, Jerzy Jarzab

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Oddziału: dr hab. n. med. Jerzy Jarzab

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 2: 96–100

Streszczenie

Wprowadzenie: Alergiczny nieżyt nosa to powszechna choroba, występująca coraz częściej we wszystkich grupach wiekowych. Nowe metody diagnostyczne, takie jak pomiar tlenu azotu (NO), wydają się metodą użyteczną w diagnozowaniu i monitorowaniu tego rodzaju schorzenia.

Cel: Próba oceny wartości metody pomiaru nosowej frakcji NO u pacjentów w różnych grupach wiekowych z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa w sezonie objawów i poza nim.

Materiał i metody: W badaniu wzięła udział grupa 420 pacjentów z rozpoznaniem alergicznym sezonowym nieżytem nosa (ASNN) w wieku 18–75 lat (średnia wieku 39,34 ±11,24 roku). Alergiczny sezonowy nieżyt nosa rozpoznano na podstawie wywiadu, dodatnich testów skórnych i alergenowo-swoistych IgE. Pomiaru stężenia nosowej frakcji wydychanego NO (*fractional concentration of exhaled nitric oxide* – FE_{NO}) dokonywano, używając analizatora chemiluminescencyjnego (NIOX MINO), w trakcie sezonu pylenia oraz poza nim. Wyniki kontrolne porównano z wynikami grupy kontrolnej, którą stanowiło 310 zdrowych ochotników w wieku 18–75 lat (średnia wieku 37,2 ±8,21 roku).

Wyniki: W grupie osób młodych przeważała alergia na pyłki traw i brzozę. W grupie osób po 50. roku życia obserwowano głównie alergię na pyłki traw i bylicę. W grupie badanej we wszystkich kategoriach wiekowych stwierdzono większe średnie stężenie FE_{NO} w sezonie pylenia w stosunku do grupy kontrolnej i porównywalne poza sezonem objawów. Szczyt wartości FE_{NO} występował tuż po szczycie objawów klinicznych ASNN. Średnie wartości FE_{NO} w sezonie pylenia były porównywalne u pacjentów z ASNN i wyniosły: w grupie wiekowej 18–35 lat 60 ±9,21 ppb, 35–50 lat 57,23 ±10,09 ppb oraz 50–75 lat 56,03 ±13,11.

Wnioski: Oznaczenie FE_{NO} jest użyteczną metodą w ocenie ASNN we wszystkich grupach wiekowych. Zwraca uwagę zwiększające się zjawisko ASNN w starszych grupach wiekowych.

Słowa kluczowe: tlenek azotu, alergiczny nieżyt nosa, testy skórne, IgE.

Abstract

Introduction: Seasonal allergic rhinitis (SAR) is a common, still increasing phenomenon affecting patients of all age groups. Nasal nitric oxide measurement seems to be a useful method in diagnosis and monitoring of SAR.

Aim: To evaluate the value of fraction of exhaled nasal nitric oxide (FE_{NO}) measurements in SAR patients of different age groups during and after the pollen season.

Material and methods: The study group consisted of 420 SAR patients with mean age 39.34 ±11.24 (range 18–75) years. The diagnosis of SAR was based on clinical history, positive skin prick tests and serum specific IgE concentration. FE_{NO} measurements were obtained with a chemiluminescence analyser during and after the pollen season. Results achieved for the study group were compared to a control group consisting of 310 healthy volunteers with mean age 37.2 ±8.21 (range 18–75) years.

Results: In young patients allergy to grass and birch was found to be most prevalent, whereas in patients above 50 years old mostly allergy to grass and mugwort was observed. In the study group in all age categories mean FE_{NO}

Adres do korespondencji: dr n. med. Andrzej Bożek, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 10, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 271 31 65, e-mail: andrzejbozek@o2.pl

level during the pollen season was higher than in controls and comparable after the season. Maximum values of FE_{NO} were obtained just after the peak period of SAR symptoms. In the pollen season, mean FE_{NO} levels were comparable in patients with SAR, as follows: in patients aged 18–35 y.o. 60 ± 9.21 ppb, in patients 35–50 y.o. 57.23 ± 10.09 ppb, and in patients 50–75 y.o. 56.03 ± 13.11 ppb.

Conclusions: Fraction of exhaled nasal nitric oxide measurement is a useful method of SAR assessment in patients of all age groups. Increasing incidence of SAR in the elderly group is noticed.

Key words: nitric oxide, allergic rhinitis, skin tests, IgE.

Wprowadzenie

Alergiczny nieżyt nosa to częsta choroba w większości krajów świata, cierpi na nią ok. 500 mln ludzi. Jest to konsekwencją narastającej fali chorób atopowych [1]. Zwiększa się również liczba zachorowań na alergiczny sezonowy nieżyt nosa (ASNN), który coraz częściej obserwuje się w starszych grupach wiekowych [1–5]. Diagnostowanie ASNN przeprowadza się na podstawie powszechnie uznanych i stosowanych badań, takich jak: punktowe testy skórne, oznaczanie alergenowo-swoistych IgE w surowicy czy próby prowokacyjne [1, 2, 5, 6]. Wśród nowych proponowanych i dostępnych metod diagnostycznych znalazło się oznaczanie stężenia frakcji nosowej tlenu azotu (NO), której znaczenie i wartość w ocenie alergicznego nieżytu nosa jest przedmiotem dyskusji i badań [7–10].

Cel

Celem pracy była próba oceny przydatności metody oznaczania stężenia nosowej frakcji wydychanego tlenu azotu (*fractional concentration of exhaled nitric oxide* – FE_{NO}) u pacjentów z rozpoznaniem ASNN w różnych kategoriach wiekowych w sezonie pylenia oraz poza nim.

Materiał i metody

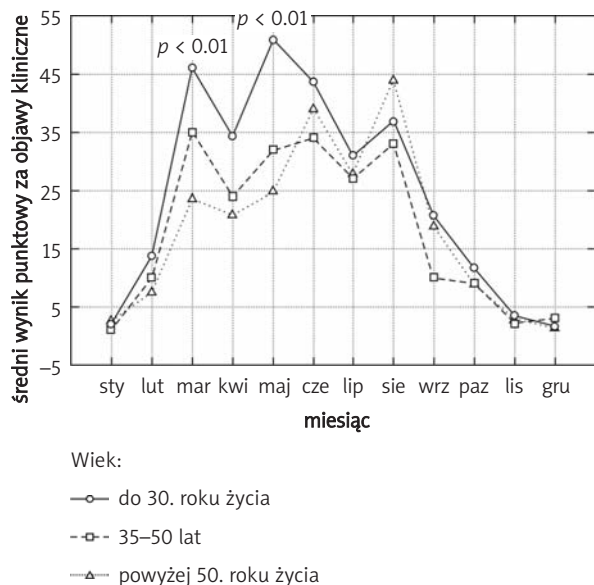
Pacjenci

Przeanalizowano retrospektywnie pod kątem włączenia do protokołu badania 2450 pacjentów (1327 kobiet i 1123 mężczyzn) ze wstępnym rozpoznaniem alergicznego nieżytu nosa na podstawie objawów klinicznych i testów, leczonych w poradni alergologicznej. Wykluczono pacjentów z astmą oskrzelową oraz z towarzyszącym całorocznym alergicznym nieżytem nosa. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 480 pacjentów (256 kobiet i 224 mężczyzn) z podejrzeniem ASNN. Pacjenci podpisali świadomie zgodę na udział w badaniu. Uzyskano również zgodę Komisji Bioetycznej. W protokole badania pacjentom wykonano następujące procedury:

1) punktowe testy skórne (Allergopharma, Niemcy) następującymi alergenami: mieszanka pyłków traw, tymotka, żyto, jęczmień, pszenica, kukurydza, brzoza, olcha, leszczyna, dąb, buk, topola, bylica, pokrzywa, babka, *Alternaria* oraz *Cladosporium*; w testach użyto dodatniej kontroli z histaminą (stężenie 10 mg/ml) oraz nega-

tywnej; za dodatni wynik testu uznano odczyn bąblowy > 3 mm po 20 min, przy dodatnim odczynie na histaminę i negatywnej kontroli ujemnej;

- 2) oznaczenie poziomu alergenowo-swoistych IgE w surowicy na wymienione wcześniej alergeny użyte w testach skórnych przy zastosowaniu metody immunoenzymatycznej testu HYTEC (HYCOR, Biomedica); za dodatni wynik badania uznano wartość IgE większą niż 0,75 IU/ml (II klasa alergii zgodnie z broszurą producenta);
- 3) szczegółowe badanie lekarskie, z badaniem laryngologicznym i okulistycznym; pacjenci z innymi towarzyszącymi chorobami nosa zostali wykluczeni z badania; stopień ciężkości ASNN określono na podstawie konsensusu ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*); ostatecznie 420 chorych – 231 kobiet oraz 189 mężczyzn – w średnim wieku $39,34 \pm 11,24$ roku włączono do dalszej części badania; grupa kontrolna została wyłoniona spośród zdrowych ochotników bez objawów ASNN, którzy zostali poddani takiej samej procedurze diagnostyki alergologicznej jak grupa badana; w grupie zdrowych ochotników znalazło się 310 osób w średnim wieku $37,2 \pm 8,21$ roku, w tym 174 kobiety i 136 mężczyzn; objawy kliniczne ASNN były monitorowane przy użyciu 7-punktowej skali graficznej (opublikowanej przez *Task Force* i zmodyfikowanej przez ARIA) [1]; pacjenci oceniali w niej objawy nosowe, takie jak: kichanie, wyciek z nosa, blokadę nosa, świąd nosa oraz uczucie sptywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, oraz objawy pozanosowe: oczne, gardłowe, uszne, kaszel, ból głowy, osłabienie funkcji umysłowych i jakość życia; obserwacje odnotowywano w dziennikach pacjentów od stycznia do grudnia 2007 r., w trakcie trwania badania;
- 4) pomiar tlenu azotu – pomiary FE_{NO} wykonywano przy użyciu ręcznego analizatora chemiluminescencyjnego: NIOX AMINO Airway Inflammation Monitor (Aerocrine AB, Solna, Szwecja); aparat był kalibrowany przy użyciu kalibracyjnej mieszaniny gazowej NO; 2 tyg. przed pomiarem pacjenci odstawiali steroidowe i obkurczające krople do nosa oraz leki przeciwhistaminowe; pojedynczy pomiar wykonywano w trakcie wydechu przez nos oraz po 10-sekundowym zatrzymaniu oddechu z zachowanym statym ciśnieniem 5–25 mm H₂O w celu zapewnienia rekomendowanego przepływu 50 m/s przez maskę nosową; oznaczenia przeprowadzono w trakcie sezonu pylenia w zależności od mie-



Ryc. 1. Objawy kliniczne ASNN u pacjentów w różnych grupach wiekowych

siąca wystąpienia objawów chorobowych u danego pacjenta, czyli od lutego do sierpnia oraz w grudniu; badania wykonywano przez 2 kolejne dni o tej samej porze; pacjent zgłaszał się na pomiar FE_{NO} w 1.–2. dniu początkowych objawów klinicznych w sezonie pylenia; do dalszej analizy użyto średniej z trzech akceptowalnych pomiarów; czułość pomiaru była oparta na granicy 1 części na miliard (ppb); zakres pomiarów mieścił się między 5 a 400 ppb.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie programu Statistica wersja 8.0. Do porównania wyników punktowych za objawy kliniczne wykorzystano test χ^2 . Analizowano 95-procentowy przedział ufności dla wyników FE_{NO} w poszczególnych podgrupach. Test U Manna-Whitneya wykorzystano w celu porównania wartości FE_{NO} między podgrupami pacjentów. Test korelacji Spearmana wykorzystano do oceny związku między objawami klinicznymi a wartościami FE_{NO} . Za istotne statystycznie uznano $p < 0,01$.

Wyniki

W grupie osób młodych między 18. a 35. rokiem życia u 65% pacjentów przeważała alergia na pyłek traw, u 28% alergia na brzozę oraz u 19% alergia na leszczynę (dodatni wynik punktowego testu i podwyższone miano alergenowo-swoiste IgE), natomiast u pacjentów w przedziale wiekowym 35–50 lat alergię na pyłek traw stwierdzono u 59%, na brzozę u 23% oraz na bylicę u 17% pacjentów. U pacjentów starszych w przedziale wiekowym 50–75 lat

występowała głównie alergia na trawy – 66% chorych, na bylicę – 21%, i na grzyby pleśniowe z rodzaju *Alternaria* – 16%. U 28 pacjentów objawy ASNN wystąpiły po 50. roku życia.

Średni dzienny wynik punktowy za objawy kliniczne (średnia obliczona z uśrednionej wartości miesięcznej objawów nosowych i pozanosewych w sezonie pylenia dla danego pacjenta) przedstawiono na ryc. 1. W wybranych miesiącach pylenia (marzec i maj) obserwowano statystycznie wyższy punktowy wynik za objawy kliniczne w najmłodszej grupie badanych pacjentów z ASNN w stosunku do pozostałych chorych.

Blokada nosa i świąd przeważały u osób starszych (+50 lat), podczas gdy u pacjentów młodszych (18–35 lat) występował głównie wyciek z nosa i świąd spojówek. Różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,01$). U osób młodych obserwowano większe natężenie objawów chorobowych niż u osób po 50. roku życia od marca do maja, a większe u tych ostatnich w sierpniu ($p < 0,01$).

Ocena stężenia nosowej frakcji wydychanego tlenu azotu

U pacjentów we wszystkich grupach wiekowych nastąpiło istotnie statystyczne zwiększenie wartości FE_{NO} w sezonie pylenia w stosunku do okresu zimowego. Średnie wartości FE_{NO} były statystycznie porównywalne we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z pyłkownicą i wyniosły odpowiednio:

- 1) w sezonie objawów w grupie wiekowej 18–35 lat pacjentów z ASNN: $60 \pm 9,21$ w sezonie vs $44,41 \pm 11,38$ ppb poza sezonem ($p < 0,01$),
- 2) w grupie wiekowej 35–50 lat pacjentów z ASNN: $57,23 \pm 11,09$ ppb w sezonie vs $39,23 \pm 7,47$ ppb poza sezonem ($p < 0,01$),
- 3) w grupie wiekowej 50–70 lat pacjentów z ASNN: $56,03 \pm 13,11$ ppb w sezonie vs $31,63 \pm 12,15$ ppb poza sezonem ($p < 0,01$).

W grupie kontrolnej zanotowano istotnie statystycznie mniejsze wartości FE_{NO} w stosunku do grupy badanej we wszystkich kategoriach wiekowych w sezonie pylenia, jak i porównywalne wartości poza nim. Wyniki przedstawiono w tab. 1.

Nie zaobserwowano korelacji między wynikami punktowymi z ankiety obserwacyjnej w zakresie objawów nosowych i pozanosewych a wynikami stężenia FE_{NO} .

Omówienie wyników

Pomiar stężenia NO w drogach oddechowych, szczególnie u pacjentów z astmą oskrzelową, stał się cennym narzędziem do diagnozowania i monitorowania leczenia [8, 9]. Nosowy pomiar NO jest stosunkowym nowym narzędziem oceny zapalenia w górnych drogach oddechowych, a jego wartość stopniowo potwierdzono w dostępnych badaniach [9–13]. Istnieją dwie metody pomiaru tego związku w górnych drogach oddechowych.

Tab. 1. Porównanie wartości FE_{NO} między pacjentami z ASNN a grupą kontrolną w sezonie i poza sezonem pylenia

Wiek badanych [lata]	W sezonie pylenia			Poza sezonem pylenia		
	18–35	35–50	50–75	18–35	35–50	50–75
Średnie stężenie FE_{NO}, 95% CI u pacjentów z ASNN [ppb]	60 ±9,21	57,23 ±11,09	56,03 ±13,11	44,41 ±11,38	39,23 ±7,47	31,63 ±12,15
Średnie stężenie FE_{NO}, 95% CI w grupie kontrolnej [ppb]	41,23 ±9,05	39,28 ±7,54	36,03 ±11,19	40,27 ±8,1	42,04 ±16,02	35,11 ±10,94
Wartość p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,34	0,42	0,18

Nosowy NO jest mierzony jako całkowity przepływ przez jamy nosowe w seriach wciągania i wydmuchiwanie powietrza przy ustalonym stałym przepływie powietrza przez przewód nosowy w trakcie zatrzymania oddechu. Pomiar nosowej frakcji wydychanego NO jest innym wariantem oceny. Polega on na nosowym wydychaniu powietrza przez pacjenta przez specjalną maskę przy ustalonym przepływie powietrza. Nosowa frakcja wydychanego NO reprezentuje tylko frakcje endogennego NO zawartego w wydychanym powietrzu w trakcie jego intensywnego przepływu. Obie metody są rekomendowane przez *American Thoracic Society* (ATS) [14]. Z jednej strony, stężenia FE_{NO} mają mniejszą wartość i są bardziej zmienne niż całkowity pomiar NO, natomiast z drugiej strony, pomiary w zakresie metody pierwszej wydają się prostsze. Wartość pomiarów FE_{NO} przy użyciu ręcznych analizatorów znalazła potwierdzenie we wcześniejszych badaniach [9, 15].

Wyniki pomiarów FE_{NO} u pacjentów z ASNN i grupy kontrolnej są porównywalne z wynikami uzyskanymi przez Maniscalco i wsp. oraz Arnala i wsp. [9, 10]. W badaniu Maniscalco i wsp. uzyskano niewielkie zwiększenie FE_{NO} u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (bez rozgraniczenia na sezonowy i całoroczny) w stosunku do zdrowych ochotników (59 ±16,2 vs 49,3 ±10,08 ppb). Podobnie jak autorzy niniejszej pracy, nie obserwowali oni zależności między FE_{NO} a wiekiem zarówno w sezonie pylenia, jak i poza nim. Zwiększenie stężenia FE_{NO} w trakcie sezonu pylenia, bez względu na rodzaj prowokującego alergenu, i umiarkowanego stopnia spadek w okresie zimowym obserwowano u prawie wszystkich pacjentów z ASNN, podobnie jak w niektórych innych badaniach [11, 12].

Nie stwierdzono korelacji między nosowymi objawami klinicznymi a wartościami FE_{NO} u pacjentów z ASNN. Może to wynikać z obserwacji poczynionych przez Arnala i wsp., którzy przedstawili zjawisko dużych stężeń NO u bezobjawowych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w stosunku do chorych objawowych. Tłumaczono to faktem, że NO produkowany w zatokach uległ w nich uwięzieniu z powodu obrzęku ich ujścia we wczesnej fazie objawów ASNN, co wpłynęło na sumaryczny wynik końcowy [10].

Należy podkreślić interesujący fakt innego rozkładu procentowego najczęstszych alergenów wywołujących ASNN w różnych grupach wiekowych, ze szczególnym uwzględnieniem grupy najstarszej, w której przeważała alergia na pyłki traw, bylicę i *Alternaria*. Być może na tego rodzaju zjawisko ma wpływ kilkadziesiąt lat ekspozycji na omawiane alergeny. Dane w tym zakresie są bardzo rozbieżne, np. Eriksson i wsp. obserwowali zmniejszenie alergii na tymotkę oraz alergeny zwierząt u pacjentów po 50. roku życia [6]. Wymaga to dalszych badań z uwzględnieniem charakterystyki poszczególnych sezonów pylenia.

Wnioski

Oznaczenie stężenia nosowej frakcji NO w postaci frakcji wydychanej u pacjentów z ASNN jest wiarygodną metodą diagnostyczną w zakresie oceny aktywności procesu zapalenia w ASNN we wszystkich grupach wiekowych. Brak jednak znanej korelacji z objawami klinicznymi ASNN ogranicza stosowanie tej metody do śledzenia początku czy dynamiki objawów tego schorzenia.

Na uwagę zasługują fakt istotnego zjawiska ASNN u pacjentów po 65. roku życia.

Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Khaltaev N, Crus AA, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl 86): 8-160.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al.; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: S1-84.
3. Bodtger U, Poulsen LK, Linneberg A. Rhinitis symptoms and IgE sensitization as risk factors for development of later allergic rhinitis in adults. *Allergy* 2006; 61: 712-6.
4. Villeneuve PJ, Doiron MS, Stieb D, et al. Is outdoor air pollution associated with physician visits for allergic rhinitis among the elderly in Toronto, Canada? *Allergy* 2006; 61: 750-8.

5. Busse PJ. Allergic respiratory disease in the elderly. *Am J Med* 2007; 120: 498-502.
6. Eriksson NE, Holmen A. Skin prick tests with standardized extracts of inhalant allergens in 7099 adult patients with asthma or rhinitis: cross-sensitization and relationships to age, sex, month of birth and year of testing. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 36-46.
7. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasik MM. Tlenek azotu w powietrzu wydychanym u chorych na alergiczny nieżyt nosa. *Alergia Astma Immunol* 2004; 9: 93-8.
8. Tworek D, Bocheńska-Marciniak M, Kupczyk M i wsp. Brak korelacji między tlenkiem azotu w powietrzu wydychanym (eNO) a klinicznymi wskaźnikami nasilenia choroby i jakością życia w grupie chorych na lekką i umiarkowaną astmę oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74: 391-5.
9. Maniscalco M, de Laurentiis G, Weitzberg E, et al. Validation study of nasal nitric oxide measurements using a hand-held electrochemical analyzer. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 197-200.
10. Arnal JF, Didier A, Rami J, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 27: 358-62.
11. Vural C, Gungor A. Variations of nasal nitric oxide in a subject with allergic rhinitis: a longitudinal study. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 191-5.
12. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 2006; 61: 665-70.
13. Boot JD, de Kam ML, Mascelli MA, et al. Nasal nitric oxide longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007; 62: 378-84.
14. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurements of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-30.
15. Weschta M, Deutschle T, Reicheimann H. Nasal fractional exhaled nitric oxide analysis with a novel hand-held device. *Rhinology* 2008; 46: 23-7.