

**COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersytetu Jagiellońskiego**

Ewa Cichocka-Jarosz

**Skuteczność swoistej immunoterapii
u dzieci z alergią pyłkową
w ocenie klinicznej i laboratoryjnej**

Promotor:
prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095194

K r a k ó w 1997

Składam podziękowanie Panu Profesorowi dr hab.
Jackowi J. Pietrzykowi za opiekę przy realizacji niniejszej
pracy.

Jednocześnie wyrażam swoją wdzięczność kolegom
i wszystkim tym, których pomoc umożliwiła jej wykonanie.

dr Andrzej J. Jura

1. WSTĘP	6
1.1. EPIDEMIOLOGIA SCHORZEŃ ALERGICZNYCH U DZIECI	6
1.1.1. OBCIĄŻENIE GENETYCZNE ATOPIĄ	7
1.1.2. ROLA CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH W ROZWOJU ALERGII	7
1.1.3. WPŁYW EKSPOZYCJI NA ALERGENY	8
1.2. ALERGIA PYŁKOWA	9
1.2.1. CHARAKTERYSTYKA AEROPLANKTONU	10
1.2.2. OBJAWY KLINICZNE ALERGII PYŁKOWEJ	11
1.2.3. MECHANIZMY IMMUNOLOGICZNE W ALERGII PYŁKOWEJ	13
1.2.4. DIAGNOSTYKA ALERGII PYŁKOWEJ	17
1.2.5. PROFILAKTYKA W ALERGII PYŁKOWEJ	19
1.2.6. FARMAKOTERAPIA W ALERGII PYŁKOWEJ	19
1.2.7. SWOISTA IMMUNOTERAPIA	21
2. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY	25
3. UZASADNIENIE WYBORU METODYKI PRACY	27
3.1. UZASADNIENIE WYBORU PROTOKOŁU	27
3.2. CZYNNIKI WARUNKUJĄCE LICZEBNOŚĆ GRUP	27
3.3. UZASADNIENIE NIELOSOWEGO PODZIAŁU CHORYCH NA GRUPY	27
3.4. UZASADNIENIE CZASU OBSERWACJI I LECZENIA	28
3.5. UZASADNIENIE WYBORU PREPARATU ODCZULAJĄCEGO	28
4. MATERIAŁ	29
4.1. CHRONOLOGICZNY PROTOKÓŁ BADAŃ	29
4.2. CHARAKTERYSTYKA BADANYCH DZIECI	32
4.2.1. CHARAKTERYSTYKA WSZYSTKICH CHORYCH	34
4.2.1.1. KRYTERIA PODZIAŁU GRUPY CHORYCH NA PODGRUPY	36
4.2.1.2. ZASADY PROWADZENIA SWOISTEJ IMMUNOTERAPII	37
4.2.2. CHARAKTERYSTYKA PODGRUPY PACJENTÓW LECZONYCH SWOISTĄ IMMUNOTERAPIĄ	39
4.2.3. CHARAKTERYSTYKA PODGRUPY PACJENTÓW NIE LECZONYCH SWOISTĄ IMMUNOTERAPIĄ	40
4.2.4. CHARAKTERYSTYKA GRUPY KONTROLNEJ	42

5. METODY	43
5.1. BADANIA KLINICZNE	43
5.1.1. WYWIAD	43
5.1.2. BADANIE FIZYKALNE (SKALA OBJAWÓW).....	43
5.1.3. TESTY SKÓRNE PUNKTOWE	44
5.1.4. BADANIE CZYNNOŚCIOWE UKŁADU ODDECHOWEGO	45
5.2. BADANIA LABORATORYJNE	46
5.2.1. PHADIATOP EIA	46
5.2.2. IGE CAŁKOWITE	46
5.2.3. IGE SPECYFICZNE	47
5.2.4. MORFOLOGIA KRWI	47
5.2.5. EOZYNOFILOWE BIAŁKO KATIONOWE (ECP)	48
5.2.6. OCENA ILOŚCIOWO - JAKOŚCIOWA GRANULOCYTÓW KWASOCHŁONNYCH W BŁONIE ŚLUZOWEJ NOSA	48
5.3. ZAPOTRZEBOWANIE NA LEKI (SKALA LEKÓW)	49
5.4. OPAD PYŁKÓW	49
5.5. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ	50
5.5.1. ANALIZA PARAMETRÓW PODSTAWOWYCH	50
5.5.2. PORÓWNANIE WYNIKÓW POMIĘDZY GRUPAMI	50
5.5.3. PORÓWNANIE WYNIKÓW W POSZCZEGÓLNYCH OKRESACH CZASU	51
5.5.4. BADANIE ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY WYNIKAMI WYBRANYCH POMIARÓW	51
5.5.5. BADANIE WPŁYWU WYNIKÓW WYBRANYCH POMIARÓW NA WYSTĘPOWANIE POPRAWY	51
6. WYNIKI	52
6.1. PORÓWNANIE WYJŚCIOWYCH WYNIKÓW BADAŃ POMIĘDZY GRUPAMI DZIECI CHORYCH I ZDROWYCH	52
6.2. WYNIKI UZYSKANE W BADANYCH GRUPACH Z UWZGLĘDNIENIEM CZASU TERAPII I RODZAJU ROZPOZNANIA	59
6.2.1. GRUPA PACJENTÓW ODCZULANYCH	59
6.2.2. GRUPA PACJENTÓW NIEODCZULANYCH	65
6.3. PORÓWNANIE UZYSKANYCH WYNIKÓW POMIĘDZY GRUPAMI PACJENTÓW ODCZULANYCH I NIEODCZULANYCH Z UWZGLĘDNIENIEM RODZAJU ROZPOZNANIA	69
6.4. ZALEŻNOŚĆ WYNIKÓW BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH OD KRYTERIUM POPRAWY KLINICZNEJ	95

**6.5. ZALEŻNOŚĆ NASILENIA OBJAWÓW SEZONOWYCH OD
NATURALNEJ EKSPOZYCJI NA ALERGEN PYŁKOWY**

98

7. DYSKUSJA 101

8. WNIOSKI KOŃCOWE 108

9. PIŚMIENNICTWO 109

10. ZAŁĄCZNIKI 121

11. STRESZCZENIE 125

DYSKIETKA

1. Wstęp

Zapadalność na schorzenia alergiczne w ostatnim okresie wykazuje stałą tendencję wzrostową. Przyczyny tego zjawiska nie są w pełni zrozumiałe. Liczne badania i opracowania, zarówno epidemiologiczne, genetyczne, środowiskowe, kliniczne oraz laboratoryjne, mają na celu przybliżenie tego problemu, a w dalszej kolejności lepszą profilaktykę i leczenie.

1.1. Epidemiologia schorzeń alergicznych u dzieci

Badania epidemiologiczne określające chorobowość (prewalencję) zbiorczą, bieżącą lub okresową, dotyczące większych populacji opierają się na odpowiednio opracowanych kwestionariuszach, przy interpretacji których, mogą zaistnieć istotne błędy, wynikające głównie z braku precyzyjnej definicji astmy oraz niskiej powtarzalności wyników (30, 117). Dopiero w ostatnim okresie pojawiły się międzynarodowe programy badawcze o jednorodnych definicjach astmy i spójnym protokole badawczym. Pierwszy z nich oznaczony hasłem IUATLD, sponsorowany przez Unię Europejską dotyczy astmy dorosłych. Drugi (ISAAC - International Study of Allergy and Asthma in Childhood), ma na celu określenie sytuacji epidemiologicznej astmy wśród dzieci. Prace w ramach tego programu są również realizowane przez niektóre ośrodki kliniczne w Polsce (20, 84).

Niekiedy dla podniesienia wiarygodności informacji uzyskanych w badaniach ankietowych, stosuje się ich weryfikację za pomocą dodatkowych badań klinicznych (badanie czynnościowe układu oddechowego, testy skórne) lub laboratoryjnych (oznaczenie stężenia IgE) (21,68).

Formą badań epidemiologicznych dających wgląd w faktyczny wzrost zachorowań na określone schorzenie są badania powtarzane na zbliżonej liczebnie i wiekowo populacji w wieloletnich odstępach czasu. Przykłady tego typu opracowań odzwierciedlają istotnie prawie dwukrotny wzrost zachorowań na astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa oraz atopowe zapalenie skóry w ciągu ostatnich 25 lat (22, 105, 106, 122, 147). Także w Polsce w okresie ostatnich kilku lat pojawiły się prace epidemiologiczne o podobnym charakterze, a ich wyniki odzwierciedlają wzrost zachorowań na schorzenia alergiczne również wśród dzieci (149, 187).

Częstość występowania schorzeń alergicznych w populacji dzieci podawana przez różnych autorów waha się w przedziale 20 - 30%. W tym częstość astmy oskrzelowej wynosi 5 - 10%, alergicznego nieżytu nosa 10 - 12%, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego 15 - 20%, atopowego zapalenia skóry 2 - 8%, alergicznego nieżytu żołądkowo-jelitowego 0,3 - 0,7%, uczuleń na leki 0,3 - 3,75%, uczulenia na jad owadów 0,4 - 0,8% (189). Różnice związane są z pochodzeniem danych z różnych krajów, i być może wynikają z odmiennych warunków środowiskowych, różnych nawyków żywieniowych oraz zanieczyszczenia powietrza. Czynniki te obok tła genetycznego oraz wielkości ekspozycji na alergen wydają się wywierać decydujący wpływ na ujawnienie się choroby atopowej.

1.1.1. Obciążenie genetyczne atopią

Powszechnie przyjmuje się, że choroby alergiczne występują częściej w rodzinach obciążonych tzw. skazą atopową, tzn. genetycznie uwarunkowaną gotowością ustroju do reagowania zwiększoną produkcją immunoglobuliny E (IgE), w odpowiedzi na niektóre czynniki środowiskowe.

Stwierdzono, że gdy jedno z rodziców dotknięte jest schorzeniem alergicznym, ryzyko wystąpienia choroby alergicznej u dziecka wynosi ok.32%, gdy alergią dotknięci są obydwaj rodzice ryzyko to wzrasta do 50%, a gdy u obojga rodziców alergia ma tę samą postać kliniczną ryzyko wystąpienia choroby u potomstwa wzrasta do 72-80% (177).

W przypadku pyłkowicy ryzyko wystąpienia choroby u dziecka zdrowych rodziców szacowane jest na około 10-15%, wzrasta ono do 30-40% , gdy jedno z rodziców dotknięte jest atopią, dochodzi do 60% u potomstwa obojga rodziców dotkniętych tym samym schorzeniem atopowym.

Dziedziczenie predyspozycji atopowej ma złożony patomechanizm, nad którego bliższym poznaniem nadal trwają badania. Wydaje się, że obciążenie genetyczne ze strony matki może stanowić gorszy czynnik rokowniczy. Przykładowo stwierdzono, że w przypadku mutacji dotyczącej regionu q13 w chromosomie 11, gdzie znajduje się gen dla łańcucha beta FcεRI, przekazanie tej mutacji przez matkę kojarzy się z występowaniem bardzo ciężkiej postaci atopii u potomstwa (33).

Poszukując innych genów modulujących odpowiedź IgE, zlokalizowanych poza regionem HLA, stwierdzono sprzężenie genetyczne podwyższonego poziomu IgE z genem łańcucha α receptora limfocytów T (TCR α) w chromosomie 7 pary. (140)

Podwyższenie poziomu całkowitych przeciwciał klasy IgE wykazuje sprzężenie z rejonem q31.1 w 5 chromosomie (89). Po zmapowaniu powyższego regionu (5q31 - q33) okazało się, że znajdują się tutaj również inne geny, których produkty odgrywają rolę w procesie zapalnym, m. in. GM - CSF (granulocyte - macrophage colony - stimulating factor), FGFA (fibroblast growth factor acidic), IRF 1 (immune regulatory factor 1), EGR 1 (early growth response gene 1), ADRB 2 (β - adrenergic receptor), PDGFR (platelet - derived growth factor receptor) oraz interleukiny: Il - 3, -4, -5, -9, -13 (131). Zwiększone wytwarzanie antygenowo swoistych IgE pozostaje pod kontrolą antygenów HLA klasy II. Gen klasy II (HLA-D) jest szczególnie ważny, gdyż odgrywa rolę w prezentacji epitopu (jeden z fragmentów alergenu), zachodzącej pomiędzy komórkami prezentującymi antygen (antigen presenting cells, APC), a limfocytami pomocniczymi (T-helper). Konsekwencją tego procesu jest synteza przeciwciał. Przykładowo odpowiedź na alergeny żyta Lol II, III wiąże się z obecnością allele DR - 3, a odpowiedź na alergeny ambrozji AMB. a V i VI jest związana z DR2/ Dw2 i DR5 (61).

Mimo prób i poszukiwań tzw. genu atopii nie stwierdzono dotychczas prostej zależności pomiędzy tzw. genotypem atopowym i poziomem IgE, a klinicznym nasileniem alergii (96, 129).

1.1.2. Rola czynników środowiskowych w rozwoju alergii

Wśród czynników środowiskowych szczególną rolę przypisuje się takim związkom jak ozon, dwutlenek azotu, dwutlenek siarki, dwutlenek węgla, formaldehyd, azbest, dym tytoniowy. Występując w wysokim stężeniu, w sprzyjających warunkach klimatycznych (niska

temperatura, mały ruch powietrza) uszkodzają błonę śluzową dróg oddechowych, w tym aparat migawkowy, pogarszają oczyszczanie śluzowo-rzęskowe i ułatwiają przenikanie aeroalergenów przez uszkodzoną błonę śluzową. Niektóre ze związków wywierają wpływ obkurczającym oskrzela, poprzez uwolnienie leukotrienów (LTC_4) oraz przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego w błonie śluzowej oskrzeli. Tym zjawiskiem tłumaczy się m.in. tzw. „epidemie” astmy będące przejawem ostrej nadreaktywności oskrzeli w odpowiedzi na wzrost zanieczyszczeń przemysłowych (116).

W ostatnim okresie jednoznacznie dominujący wpływ zanieczyszczenia środowiska zaczyna być kwestionowany przez autorów niektórych prac, porównujących częstość schorzeń alergicznych w dużych, zanieczyszczonych aglomeracjach miejskich i rejonach rolniczych. Badania takie prowadzono również w Polsce. Przykładowo w pracach epidemiologicznych porównujących częstość chorób układu oddechowego i atopii wśród dzieci w Koninie i dzieci w regionie Sunsvall w Szwecji, mimo znacznie większych zanieczyszczeń przemysłowych (SO_2) i cywilizacyjnych (spaliny samochodowe), częstość występowania uczuleń na alergeny (pyłki roślin, sierści zwierząt) była 2-3-krotnie niższa w Koninie, aniżeli zarówno w miejskim jak i wiejskim środowisku okręgu Sunsvall (19). Podobnie w pracy porównującej częstość atopii wśród dzieci zamieszkałych w centrum Wrocławia i jego wiejskich okolicach, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (17).

Javaid A. i współpracownicy (67) podnoszą wpływ nawyków żywieniowych, głównie spożycia NaCl jako jednego z czynników środowiskowych mogących sprzyjać ujawnieniu alergii. Najprawdopodobniej nadmiar sodu w przestrzeni pozakomórkowej doprowadza do unieruchomienia pompy sodowo - potasowej. W konsekwencji czego dochodzi do napływu jonów Na i wtórnie Ca do wnętrza komórki, a dalej wzrostu kurczliwości. W badaniach doświadczalnych stwierdzono wzrost nadreaktywności oskrzeli w następstwie nadmiernej podaży NaCl, co manifestowało się spadkiem wartości FEV_1 , PEFr oraz zwiększeniem zapotrzebowania na leki wziewne. Alternatywny hipotetyczny mechanizm działania nadmiaru NaCl przypisuje się obniżeniu poziomu endogennych katecholamin.

1.1.3. Wpływ ekspozycji na alergeny

Czas i wielkość ekspozycji na alergen posiadające istotny wpływ na ujawnienie się alergii, w wielu przypadkach są niemożliwe do określenia. Problem ten w mniejszym stopniu dotyczy alergii pokarmowej, natomiast przy uczuleniu na aeroalergeny dawka alergenu jest trudna do sprecyzowania.

W Polsce pierwsze badania palynologiczne na użytek medycyny zapoczątkował w Krakowie M. Obtułowicz, nestor polskiej alergologii, założyciel pierwszej w kraju Kliniki Alergologicznej. Wyniki swoich obserwacji, w tym dotyczące również leczenia odczulającego, nowatorskie i aktualne w wielu spostrzeżeniach dotychczas, opublikował w monografii „O nieżycie pyłkowym” Biol.Lek. 1939 (120). Podane w tej pracy kalendarze pylenia roślin dla okolic Krakowa, z rękopisów Prof. Z. Nowakowskiego stanowiły pierwowzór dla późniejszych opracowań. Po wieloletniej przerwie badania palynologiczne wznowiono w następujących ośrodkach: 1962 - Rabka, 1969 - Warszawa, 1976 - Bydgoszcz, 1978 - Łódź, 1982 - Kraków.

Obecnie w całym kraju działa kilkadziesiąt stałych i okresowych punktów 24 - godzinnego monitorowania opadu aeroplanktonu. Na podstawie dostarczonych w ten sposób informacji o opadzie pyłku opracowane zostały kalendarze pylenia roślin dla określonego obszaru - w 1973 dla Warszawy, w 1982 roku dla Krakowa.

W 1994 roku przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa do Zwalczania Chorób Alergicznych powstał Krajowy Zespół ds. Monitoringu Aeroalergenów.

Komunikaty dla pacjentów o aktualnym i prognozowanym stężeniu pyłku roślin opracowywane przez Ośrodek Badań Alergenów Środowiskowych przekazywane są od 1993 roku do TVP, rozgłośni radiowych i prasy. Szczegółowe dane przeznaczone dla lekarzy publikowane są od stycznia 1995 roku w Monitorze Pyłkowym i rozsyłane w cyklu tygodniowym do placówek klinicznych. Dane z części polskich punktów pomiarowych przesyłane są do europejskiej sieci w Wiedniu i wraz z danymi z innych krajów służą opracowaniu kalendarzy pylenia i prognoz dla Europy.

Technika badania wykorzystuje trzy typy aparatów pomiarowych: grawimetryczne, uderzeniowe i ssące (objętościowe). W aparatach grawimetrycznych wykorzystuje się siłę ciężenia, pod wpływem której ziarna pyłku opadają na powierzchnię lepą. W aparatach uderzeniowych wykorzystuje się siłę wiatru, powodującą nalot pyłku na prostopadłe ustawioną powierzchnię lepą. Aparaty ssące, obecnie najchętniej stosowane, pracują na zasadzie zasysania powietrza i kierowania jego strumienia na powierzchnię chwytną. Najczęściej wykorzystywany to aparat objętościowy Burkarda, w którym bęben z taśmą lepą wykonuje ruch obrotowy przesuwając się z szybkością 2 mm na godzinę, co pozwala na precyzyjne określenie stężenia pyłku w zadanym czasie (136).

Potwierdzono dobrą korelację pomiędzy wielkością opadu ziaren pyłku a nasileniem objawów klinicznych u pacjentów z pyłkowicą (114). Przyjmuje się, że gdy wielkość opadu wzrasta powyżej 50 ziaren pyłku w 1 m³ powietrza u wszystkich osób uczulonych na dany alergen występują objawy chorobowe. U osób szczególnie wrażliwych objawy alergii pojawiać się już mogą gdy liczba ziaren pyłku w 1m³ powietrza osiągnie wartość 10 - 20.

1.2. Alergia pyłkowa

Alergia pyłkowa swój pierwszy szczegółowy opis zawdzięcza Bostockowi. W rozprawie "Case of Periodic Affection of the Eyes and Chest", wydanej w 1819 roku przedstawił on objawy schorzenia błon śluzowych nosa, oczu i oskrzeli, pojawiające się u chorych cyklicznie, co roku, w porze wzmożonego opadu pyłków roślin. Związek przyczynowy pomiędzy działaniem pyłku roślin a objawami opisanego schorzenia został udowodniony wiele lat później (1873 r.) przez Wilsona i Blacleya na podstawie próby prowokacyjnej, w której wprowadzenie pyłku roślin na błonę śluzową oczu, nosa i spojówek wywoływało objawy kliniczne u pacjentów będących w okresie bezobjawowym. Blackley ustalił również zależność pomiędzy nasileniem objawów chorobowych a liczbą ziaren pyłku w opadzie.

Pojęcie alergii pyłkowej, jako określenia medycznego zostało wprowadzone przez Wolf - Eisnera w 1907 roku. W kilka lat później (1911 rok) Freeman i Noon dali początek leczeniu alergii pyłkowej metodą swoistej immunoterapii.

W odniesieniu do początków naszego wieku, współcześnie problem alergii pyłkowej jest o wiele większy. Ocenia się, że obecnie alergia pyłkowa stanowi około 30% wszystkich odmian alergii występujących u człowieka i problem ten stale narasta.

W Wielkiej Brytanii w ciągu ostatnich 30 lat częstość pyłkowicy wzrosła czterokrotnie, a w Szwecji w ciągu jednej dekady - dwukrotnie (181).

1.2.1. Charakterystyka aeroplanktonu

Alergią pyłkową dotknięte są głównie rejony położone w klimacie umiarkowanym, gdzie liczba roślin wiatropylnych, stanowiących dominujące źródło pyłków roślin jest największa. Dla każdego rejonu świata istnieje typowy rodzaj pyłku, obficie reprezentowany w aeroplanktonie. W USA jest to pyłek ambrozji, a w Australii pyłek żyta. W Europie najwyższe wartości w opadzie osiągają trawy, a wśród nich ziarna *Dactylis glomerata* (kupkówka pospolita), *Phleum pratense* (tymotka łąkowa), *Lolium perenne* (życica trwała) i *Poa sp.* (wiechlina) oraz ziarna *Secale cereale* (żyto zwyczajne) ze zbóż, ziarna *Betula sp.* (brzoza) z drzew, ziarna *Plantago lanceolata* (babka lancetowata) i *Artemisia sp.* (bylica) z chwastów (93).

Podobnie jak w większości krajów europejskich dominującą rolę w alergii pyłkowej w Polsce odgrywają trawy (kupkówka, tymotka, rajgras, wiechlina, życica, kostrzewa), zarówno ze względu na ich rozpowszechnienie, jak i długi okres kwitnienia (maj-lipiec) (111). Poszczególne gatunki traw kwitną co prawda krótko (1-2 tygodnie), ale nie wszystkie równocześnie. Dodatkowo cechuje je wysokie międzygatunkowe podobieństwo struktury immunochemicznej uwalnianych alergenów i tym samym wysoka krzyżowa reaktywność (46).

Na drugim miejscu w Polsce pod względem wywoływania sezonowych odczynów alergicznych (10-30%) znajduje się bylica (*Artemisia vulgaris*) należąca do chwastów, której okres pylenia przypada na miesiące lipiec-wrzesień.

Ziarna pyłków zbóż (pszenica, owies, żyto), pyłków drzew (brzoza, leszczyna, olcha, topola, wierzba) oraz pyłków krzewów (bez, jaśminowiec) mają w Polsce zdecydowanie mniejsze znaczenie kliniczne.

Alergii sezonowej na pyłki może towarzyszyć alergia na pleśnie (*Alternaria*, *Cladosporium*), które występują w powietrzu w dużych stężeniach w okresie od maja do października. Ze względu na drobną cząsteczkę z łatwością penetrują do dolnych dróg oddechowych mogąc nasilać objawy astmatyczne.

Pyłki posiadające własności alergogenne wykazują pewne charakterystyczne cechy (119):

1. pochodzą z roślin szeroko rozpowszechnionych w otoczeniu człowieka, co warunkuje ich wysokie stężenie w powietrzu,
2. pochodzą głównie z roślin wiatropylnych,
3. średnica ziaren 15-50 μ powoduje, że są lekkie i z łatwością przenoszone przez wiatr,
4. zawierają substancję alergogenną.

Pyłek roślin (115) stanowi zbiór ziaren, będących męskimi komórkami rozrodczymi, złożonymi z jądra i protoplazmy. Pokrywają je błony: intina, exina, a czasami dodatkowo również perina.

Intyna zawiera skrobię, barwnik glikozydowy, kallozę, substancje zapachowe, pektyny, polisacharydy, sole mineralne, witaminy, białka strukturalne i enzymatyczne. Intyna ma być głównym źródłem substancji odpowiedzialnych za zasadnicze odczyny alergiczne.

Rusztowanie exiny tworzy polimer karotenowy, zwany sporopolleniną. Dodatkowo w jej skład podobnie jak intyny wchodzi białka strukturalne i enzymatyczne oraz kalloza.

Wielkość ziaren pyłków (15-50 μ) powoduje, że najłatwiej osadzają się na spojówkach oka i śluzówkach górnych dróg oddechowych, co tłumaczy dominację objawów ze strony tych narządów. Działanie alergizujące na dolne drogi oddechowe posiadają cząsteczki mniejsze (0,6- 2,5 μ m) będące epitopami (przykładowo drobnocząsteczkowe białka, ziarna skrobi) uwolnionymi z pyłku.

1.2.2. Objawy kliniczne alergii pyłkowej

Alergia pyłkowa może wystąpić w każdym wieku, choć u 40% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed upływem 10 roku życia, a u 75% chorych - przed 20 rokiem życia. W przypadku alergii na bylicę objawy ujawniają się nieco później, u 70% chorych dolegliwości zaczynają się powyżej 20 roku życia.

Do obrazu klinicznego alergii pyłkowej należą (65):

1. zapalenie spojówek,
2. nieżyt nosa,
3. astma oskrzelowa,

oraz rzadziej

4. pokrzywka,
5. alergiczne zapalenie skóry,
6. objawy ogólne (gorączka),
7. zespół alergii jamy ustnej (oral allergy syndrom, OAS).

Objawy wykazują cykliczne nasilenie w ciągu dnia, z maksimum w godzinach wczesnorannych, a następnie późnopołudniowych, co wynika z naturalnych faz pylenia roślin.

Objawy alergicznego zapalenia spojówek towarzyszą pyłkowicy prawie zawsze (90%), jedynie ich nasilenie u poszczególnych pacjentów może być różne. W fazie pełnoobjawowej zapalenia spojówek obserwuje się:

1. świąd,
2. uczucie pieczenia,
3. łzawienie,
4. uczucie ciśnienia poza gałką oczną,
5. światłowstręt.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się cechy obrzęku spojówek, obrzęku powiek, zwiększoną pigmentację wokół oczodołów (tzw. allergic shiners), poszerzenie naczyń spojówkowych.

Na objawy alergicznego nieżytu nosa składają się:

1. napady kichania,
2. wodnisty wyciek z nosa,

3. świąd nosa, podniebienia i gardła,
4. zatkanie nosa,
5. upośledzenie węchu,
6. oddychanie przez usta,
7. spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (post-nasal drip).
8. tzw. „salut” alergiczny, częsty u dzieci, gdy uczuciu świądu nosa towarzyszy jego pocieranie
9. linia Denniego (poprzeczna bruzda na granicy części miękkiej i chrzęstnej nosa).

W badaniu przedmiotowym stwierdza się obrzęk małżowin nosowych z bladoszarym lub sinym zabarwieniem, obfitą surowiczą wydzielinę w przewodach nosowych, różnego stopnia upośledzenie drożności nosa.

Prawie wszyscy pacjenci uskarżają się na uczucie rozdrażnienia i ogólnego zmęczenia, częste są zaburzenia snu i koncentracji. Wtórnie może dojść do powikłania zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

Ze względu na dominację pewnych objawów, pacjentów z alergicznym nieżytem nosa można podzielić na dwie grupy. U pierwszej przeważają objawy wodnistego wycieku z nosa z towarzyszącym napadowym kichaniem (do 30 salw). U drugiej dominuje blokada nosa związana z obrzękiem małżowin oraz utrata powonienia.

Śledząc historię naturalną, po kilku latach trawania choroby, zwłaszcza przy tendencji do jej progresji, oraz towarzyszącym uczuleniu na alergenów całoroczne (roztocza, kurz, pleśnie) u prawie 30% chorych dochodzi do rozwoju objawów astmatycznych, takich jak suchy kaszel, łatwe męczenie się, duszność wysiłkowa, duszność nocna, świszczący oddech (wheezing) (146). Należy podkreślić, że u ponad połowy chorych (50 - 80%) mających objawy jedynie ze strony nosa stwierdza się w okresie pełnoobjawowym wzmożoną nadreaktywność oskrzeli, co sugeruje toczenie się reakcji alergicznej w błonie śluzowej zarówno górnych jak i dolnych dróg oddechowych.

Przypuszcza się, że taki rozwój naturalnej historii choroby może mieć związek z dziedziczeniem pewnych określonych haplotypów w obrębie układu HLA (131).

Zespół alergii jamy ustnej (OAS) opisany w ostatnich latach jako nowy objaw alergii pyłkowej jest wynikiem reakcji krzyżowej zachodzącej pomiędzy alergenami pyłków roślin i niektórych alergenów pokarmowych, w związku z obecnością profiliny, białka wspólnego dla tych dwóch grup (41). Najczęściej stwierdza się zależność pomiędzy uczuleniem na pyłek brzozy a pokarmami takimi jak jabłka, orzechy laskowe, warzywa strączkowe. U dzieci z nadwrażliwością na trawy obserwuje się krzyżowe uczulenie na ziemniaki i pomidory, a u osób uczulonych na bylicę - krzyżową reakcję na seler. Do obrazu klinicznego zespołu, którego częstość dochodzi do 40% populacji chorych na pyłkowicę należą (124):

1. pokrzywka kontaktowa po zetknięciu z uczulającym pokarmem,
2. obrzęk warg i języka,
3. świąd skóry wokół warg i błony śluzowej jamy ustnej,
4. zmiany pęcherzowe błony śluzowej jamy ustnej,
5. objawy zapalenia żołądka i jelit,

6. anafilaksja w przebiegu alergii pokarmowej wywołana wysiłkiem fizycznym (food - dependent exercise - induced anaphylaxis, FDEIA) - bardzo rzadka i dotychczas nie prezentowana postać alergii opisana przez Yoshida (185).

1.2.3. Mechanizmy immunologiczne w alergii pyłkowej

W wyniku pierwszego kontaktu (uczulającego) specyficznego alergenów z błoną śluzową nosa, ze spojówką oka lub błoną śluzową oskrzeli, u osoby nadwrażliwej na ten alergen, dochodzi do wzmożonej produkcji IgE, zarówno lokalnie, jak i w tkance limfoidalnej nosogardzieli (130). Cząsteczki przeciwciał IgE łączą się z komórkami tuczными i bazofilami poprzez receptor o wysokim powinowactwie (FcεRI) lub z innymi komórkami (limfocyty T, B, makrofagi, eozynofile, płytki krwi, komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne) poprzez receptor o niskim powinowactwie (FcεRII, CD23).

Ponowna ekspozycja na alergen prowadzi do pobudzenia i sprzężenia obu receptorów dla IgE. Jest to faza wczesna reakcji natychmiastowej (EAR, early asthmatic response) zachodząca po około 20 minutach od kontaktu z alergenem.

Aktywacja receptora FcεRI prowadzi do degranulacji komórki tucznej w obrębie błony śluzowej narządu efektorowego (spojówka, błona śluzowa nosa, błona śluzowa oskrzeli).

Pobudzenie receptora FcεRII wzbudza uzależnioną od IgE cytotoksyczność. Sam receptor jest też limfokiną odpowiedzialną za wzrost i różnicowanie limfocytów B, a krążące kompleksy IgE - FcεRII nasilają produkcję IgE.

Degranulację komórek tucznych mogą wywoływać również czynniki nieimmunologiczne, jak np.: zimne powietrze, wysiłek fizyczny, hipoksja, roztwory hiper- i hipoosmotyczne, rentgenowskie środki cieniujące, opiaty, metacholina i karbachol, HRF (histamine releasing factor), substancja P, VIP, somatostatyna, składowe dopełniacza C3a i C5a oraz inne (38).

W wyniku aktywacji i degranulacji mastocytów dochodzi do wyzwolenia kilku grup mediatorów. Są to mediatory (74, 155, 156):

1. preformowane (zgromadzone w ziarnistościach)

- histamina,
- czynniki chemotaktyczne dla eozynofili i neutrofilów (ECF, NCF),
- cytokiny: TNFα, IL - 6, endotelina - 1,
- enzymy: arylosulfataza A, egzoglikozydazy, kininigenaza.

2. syntetyzowane *de novo* podczas procesu degranulacji

- nadtlenki i rodniki tlenowe,
- leukotrieny (C₄, D₄, E₄),
- PGD₂,
- bradykinina,
- adenozyzna,
- PAF,
- PGFA (prostaglandin - generating factor of anaphylaxis)

3. ściśle związane z ziarnistościami

- heparyna,
- chondroityna,

- enzymy: tryptaza, chymaza, catepsyna G, karboksypaptydaza, peroksydaza, arylosulfataza B, dysmutaza nadtlenkowa.

4. Cytokiny wytwarzane po aktywacji

- interleukiny: 1, 2, 3, 4, 5, 6, GM-CSF, TNF α , endotelina -1,
- MCF (monocyte chemotactic and activating factor),
- MIP (macrophage inflammatory protein 1 α , 1 β).

Mediatory preformowane i eikosanoidy są zasadniczymi czynnikami wpływającymi na rozwój fazy wczesnej reakcji natychmiastowej. Klinicznie w fazie tej obserwuje się świąd, napadowe kichanie, wyciek wodnistej wydzieliny z nosa.

Rola cytokin wiąże się natomiast z zainicjowaniem fazy późnej natychmiastowej reakcji alergicznej (LAR, late asthmatic response), tzw. fazy zapalenia alergicznego. Reakcja ta dotyczy około 50% chorych, jej maksymalne nasilenie przypada na okres 6 - 12 godzin od chwili zadziałania alergenu. Proces ten przebiega podobnie w błonie śluzowej nosa i oskrzeli.

W zapaleniu tym dominującą rolę odgrywają eozynofile, neutrofile i limfocyty (75, 121, 178). Rola limfocytów w miejscu przewlekłej reakcji zapalnej łączy się ściśle z ich fenotypem i rodzajem wytwarzanych cytokin. U osób atopowych stwierdza się przewagę subpopulacji limfocytów T pomocniczych - Th₂ w stosunku do Th₁. Są one źródłem cytokin: IL - 3, -4, -5, GM - CSF, o działaniu chemotaktycznym i aktywującym wobec granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych. Dodatkowo IL - 4 wzmacnia syntezę IgE przez limfocyty B (75). Odsetek limfocytów o fenotypie Th₁ jest u tych chorych niski.

Napływ granulocytów kwasochłonnych do miejsca reakcji alergicznej łączy się ściśle z działaniem eozynofilowych czynników chemotaktycznych pochodzących z różnych źródeł:

1. mastocytów (ECF, LTB₄, PGD₂, GM - CSF, HETEs, TBx, PAF),
2. limfocytów T (RANTES, MIP - 1 α , IL-3, -4, -5),
3. osocza (C3a, C5a, C567),
4. samych eozynofilów (LTB₄, TBxA2, PAF) (66, 172).

Drugą grupą związków o decydującym wpływie na migrację eozynofilów do miejsca zapalenia stanowią cząstki adhezyjne (55, 157, 186). Efektem ich działania są następujące procesy: toczenia (rolling), aktywacji, silnej adhezji, a następnie transmigracji przez ścianę naczyń krwionośnych.

W procesie toczenia udział biorą selektyny L, P i E, będące białkami wiążącymi oligosacharydy.

W aktywacji leukocytów kluczową rolę odgrywają: IL-8, PAF (platelet activating factor), MCP (monocyte chemotactic protein), MIP -1 α (macrophage inflammatory protein), MIP -1 β , RANTES. Na cząsteczkach wielu z tych cytokin wykryto domeny wiążące oligosacharydy i proteoglikany, znajdujące się na powierzchni komórek śródbłónka. Prawdopodobnie pełnią one dwie istotne role. Po pierwsze umożliwiają umocowanie cytokin na komórkach śródbłónka i chronią przed ich wypłukiwaniem przez strumień krwi, a po drugie zwiększają selektywność procesu aktywacji i migracji leukocytów. Selektynowość wynika z faktu, że nie we wszystkich naczyniach na śródbłónku znajdują się odpowiednie proteoglikany. W związku z tym cytokiny aktywują leukocyty w jednych narządach, a w innych nie, w zależności od zdolności śródbłónka do syntezy charakterystycznych oligosacharydów.

Proces silnej adhezji do śródbłonka przebiega przy udziale integryn, wiążących ligandy na komórkach endotelium. Znanych jest kilka podrodzin integryn, w zależności od rodzaju podjednostki - α lub β . Najistotniejsze znaczenie mają podrodzina integryn $\beta 1$, zwanych także bardzo późnymi antygenami (VLA, very late antigen) oraz podrodzina $\beta 2$, do której należą trzy cząsteczki: LFA - 1 (lymphocyte function associated antigen), Mac - 1 i p150,95.

Ligandem dla integryn są cząsteczki adhezji międzykomórkowej ICAM -1, -2, -3 (intracellular cell adhesion molecule) oraz cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń VCAM -1 (vascular cell adhesion molecule) zlokalizowane na śródbłonku.

W przypadku granulocytów kwasochłonnych najistotniejsze procesy adhezji zachodzą pomiędzy VLA - 4 i ligandem VCAM - 1 oraz LFA - 1 i ligandem ICAM - 1 (66).

Dalszy proces - transmigracji przez ścianę naczyń iową łączy się ze wzrostem płynności błony komórkowej, zmianami w cytoszkieletcie oraz syntezą białek receptorowych. W trakcie przeciskania się leukocytów pomiędzy komórkami śródbłonka istotną rolę odgrywa cząsteczka PECAM - 1 (platelet - endothelial cell adhesion molecule) (169), która prawdopodobnie wytycza trasę poruszającym się komórkom. W dalszych etapach migracji pomiędzy składnikami macierzy pozakomórkowej główną rolę przejmują integryny $\beta 1$, wiążące lamininę, fibronektynę, vitronektynę, kolagen, elastynę i inne współuczestniczące w procesie białka.

Eozynofile, będące przede wszystkim komórkami tkankowymi, migrują do miejsca reakcji zapalnej w 6-8 godzin od jej początku, osiągając najwyższe stężenie po około 48 godzinach. Zwykle ich czas przeżycia nie przekracza 3 dni, ale w sprzyjających warunkach, w obecności czynników eozynopoetycznych, opóźniających moment apoptozy, czas ten może wydłużyć się do 10 dni (50, 62). Zaaktywowane w miejscu ogniska zapalnego eozynofile zmieniają swoje własności w porównaniu do stanu spoczynkowego (49) i stają się źródłem wielu białek o silnym działaniu uszkodzającym na okoliczne tkanki. (48). Niektórzy autorzy uważają, że odsetek pobudzonych komórek, tzw. eozynofilów o niskiej gęstości stanowi dobry wskaźnik stopnia ciężkości astmy (79). Przyjmuje się, że u osób zdrowych odsetek eozynofilów o niskiej gęstości wynosi około 10%, u chorych z alergicznym nieżytem nosa wzrasta do 30%, a u chorych z astmą waha się w zakresie 35 - 65% (25).

W porównaniu do komórek niepobudzonych, eozynofile o niskiej gęstości charakteryzują się (38):

1. mniejszą liczbą ziaren w cytoplazmie,
2. wyższym stopniem wakuolizacji,
3. podwyższonym metabolizmem tlenowym,
4. wzrostem własności oksydacyjnych,
5. wzrostem aktywności kwaśnej fosfatazy,
6. zwiększonym wydzielaniem eozynofilowego białka kationowego (eosinophil cationic protein, ECP),
7. wzmożonym wytwarzaniem LTC₄ i PAF,
8. wzmożoną ekspresją receptorów dla: IgG (Fc γ R), IgE (Fc ϵ RII), składowych dopełniacza (CR₁, CR₃).
9. podwyższoną zdolnością do chemotaksji
10. podwyższoną aktywnością cytotoksyczną.

Związki uwalniane z pobudzonych granulocytów kwasochłonnych można podzielić na kilka grup (78):

1. Białka preformowane, zgromadzone w ziarnistościach

- 1.1. Białka nieenzymatyczne: główne białko zasadowe (major basic protein, MBP),
eozyofilowe białko kationowe (ECP)
neurotoksyna eozynofilowa (EDN)

1.2. Białka enzymatyczne: peroksydaza eozynofilowa (EPO)

kolagenaza
arylosulfataza B
 β - glukuronidaza

2. Mediatorzy syntetyzowane *de novo*:

- 2.1. Pochodne lipidów: PGE₂, PGD₂, PGF₂ α , TxA₂, LTC₄, PAF, ECL (eosinophil chemoattractant)

- 2.2. Metabolity tlenowe: aniony nadtlencowe, H₂O₂, O[•]

- 2.3. Cytokiny: IL - 3, GM - CSF, TGF - β 1

- 2.4. Neropeptydy: VIP, substancja P.

Szczególnie toksyczne i uszkodzające działanie na okoliczne tkanki wywierają białka nieenzymatyczne. W przebiegu schorzeń pasożytniczych ich efekt helminotoksyczny stanowi element obronny ustroju. W procesie alergicznym wykazuje działanie autodestrukcyjne skierowane przede wszystkim na nabłonek układu oddechowego.

Efektem tego działania jest złuszczenie komórek nabłonkowych, odsłonięcie receptorów, gromadzenie śluzu, obrzęk podścieliska łącznotkankowego, skurcz oskrzeli.

Spśród białek eozynofilowych szczególne zainteresowanie na przestrzeni ostatnich kilku lat wzbudziło białko kationowe (ECP), wykryte w 1974 roku przez Olssena i Venge (174). Ci sami autorzy na początku lat 90 wprowadzili do diagnostyki udoskonaloną metodę oznaczania białka ECP w płynach ustrojowych (surowica, popłuczyny oskrzelowe, popłuczyny nosa) metodą radioimmunoenzymatyczną, wykorzystując znakowanie izotopem J¹²⁵ (159). Niektóre prace oceniają wysoko przydatność ECP w monitorowaniu stanu klinicznego u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową (2, 162, 179).

Istotną rolę przypisuje się wpływowi ECP na rozwój nadreaktywności oskrzeli. Przyjmuje się, że wskutek ławicowego złuszczenia nabłonka dochodzi do odsłonięcia zakończeń nerwowych włókien czuciowych układu NANC (nieadrenergiczny niecholinergiczny). Włókna te wykazują podprogową depolaryzację, co przyczynia się do wzmożonej pobudliwości już po zadziałaniu bodźców nieswoistych jak wysiłek, zimne powietrze. Zaaktywowany układ NANC jest źródłem neuropeptydów o działaniu obkurczającym naczynia i rozszerzającym naczynia krwionośne - substancji P, neurokininy A, peptydu związanego z genem dla kalcytoniny (calcytonine gene related peptide, CGRP) (72).

W ostatnim okresie coraz więcej opracowań skupia się na udziale komórek nabłonka oddechowego w przewlekłej reakcji zapalnej i zjawisku nadreaktywności (101, 1, 37). W warunkach prawidłowych komórki nabłonka oddechowego są źródłem naturalnej endopeptydazy (NEP), która rozkłada tachykininy i bradykininę, zapobiegając nadreaktywności oskrzeli. Miejscowo wytwarzane są również PGD₂, tlenek azotu (NO) oraz EpDRF (czynnik relaksujący pochodzenia nabłonkowego, epithelial - derived relaxant factor), odpowiadający innym

nieokreślonym czynnikiem rozszerzającym oskrzela. Upośledzenie tej naturalnej bariery ochronnej, co należy do całości obrazu przewlekłego alergicznego procesu zapalnego, wpływa w znaczący sposób na rozwój nadreaktywności oskrzeli. Gdy proces jest zaawansowany dochodzi do przebudowy strukturalnej w obrębie zrębu łącznotkanowego ściany oskrzeli (remodeling). Proces ten, choć w różnym stopniu, dotyczy wszystkich chorych, a jego zaawansowanie zależy od stopnia ciężkości astmy. Uwalniane z eozynofilów białko kationowe (ECP) wpływa na aktywację fibroblastów co wzmacnia proces okołooskrzelowego włóknienia (143). Obrzęk podścieliska i działanie enzymów proteolitycznych (elastazy, metyloproteazy) przyczyniają się do degradacji włókien elastycznych. Zmiany jakościowe włókien kolagenowych z typu IV na III i V, dopełniają całości obrazu.

Faza późna reakcji natychmiastowej w błonie śluzowej nosa przebiega w oparciu o te same mechanizmy. Klinicznie pojawia się obrzęk małżowin nosowych, utrata powonienia, nadreaktywność błony śluzowej nosa i oskrzeli.

1.2.4. Diagnostyka alergii pyłkowej

Rozpoznanie alergii pyłkowej można postawić na podstawie wywiadu oraz typowego obrazu klinicznego popartego wynikami badań dodatkowych. W wywiadzie uwzględnia się związek czasowy pomiędzy wystąpieniem określonych objawów klinicznych, a ekspozycją na sezonowo pojawiający się alergen, powtarzający się cyklicznie w kolejnych latach.

Zalecane badania dodatkowe obejmują oznaczenia laboratoryjne i próby kliniczne.

Spśród badań klinicznych najistotniejsze znaczenie posiadają:

1. Testy skórne z domniemanymi na podstawie wywiadu alergenami. Dla lepszej interpretacji wyników badania wskazane jest dokonanie odczytu (wielkość pęcherza) reakcji natychmiastowej - po 20 minutach, półopóźnionej - po 8 godzinach oraz opóźnionej - po 24 godzinach.
2. Badania czynnościowe wraz z oceną drożności przewodów nosowych (43):
 - a. rynomanometria (RMM) przednia i tylna
 - b. rynospirometria
 - c. rynospirografia (RSG)
 - d. pletyzmografia (R_n)
 - e. pomiar NPEF - szczytowego przepływu wydechowego w przewodach nosowych
 - f. pomiar NPIF - szczytowego przepływu wdechowego w przewodach nosowych
 - g. rinopikflometria
 - h. pomiar objętości jam nosowych
3. Badania czynnościowe dolnych dróg oddechowych (36):
 - a. body - pletyzmografia
 - b. spirometria z pomiarem krzywej przepływ - objętość
 - c. pikflometria
4. Testy prowokacji donosowej (91):
 - a. swoiste - z alergenami
 - b. nieswoiste - np. zimne powietrze, roztwory hiperosmotyczne, metacholina
5. Testy prowokacji dooskrzelowej (94):
 - a. swoiste - z alergenami

- b. nieswoiste - np. inhalowanie zimnego powietrza, inhalowanie roztworów hiper- lub hiposmotycznych, próba z metacholiną, kontrolowany wysiłek na bieżni.

Wśród oznaczeń laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce alergii pyłkowej należy wymienić (65):

1. Oznaczenie stężenia całkowitych przeciwciał IgE w surowicy przy użyciu metod radio- i immunoenzymatycznych. U osób zdrowych poziom ten wzrasta od urodzenia (0-1 kJU/l) osiągając wartość 100-150 kJU/l w okresie pokwitania. Stężenia wyższe przemawiają za tłem atopowym. Prawidłowe stężenie całkowitych przeciwciał IgE nie wyklucza alergii atopowej w przypadku małych dzieci, lub u pacjentów z alergią monowalentną. Wskazane jest wówczas potwierdzenie zgodności testów skórnych ze stężeniem wybranych specyficznych przeciwciał IgE.
2. Oznaczenie stężenia swoistych przeciwciał IgE.
Stosowane testy opierają się na metodach tradycyjnych - radioimmunosorpcji, znakowaniu radiologicznym, metodach enzymatycznych (ELISA).
Nową generację testów IgE in vitro wprowadziła firma Pharmacia LKB. System CAP (celulose activated phase) wykorzystuje nośnik o wysokiej zdolności wiązania białka, przewyższającej stosowane dotychczas krążki bibułowe (PRIST, RAST) oraz powlekane przeciwciałami probówki (FAST, Enzygnost). Nowością również jest wykorzystanie alergenów w formie płynnej w zestawach AlaSTAT (allergen-specific IgE test) (51).
3. Badanie stężenia specyficznych przeciwciał IgE zalecane jest w przypadkach:
 - a. niemowląt i małych dzieci
 - b. pacjentów z rozległymi zmianami skórnymi, u których niemożliwe jest wykonanie testów skórnych
 - c. pacjentów otrzymujących preparaty antyhistaminowe, wygaszające reakcje skórne
 - d. pacjentów, głównie dzieci z trudnymi do interpretacji wynikami testów skórnych
 - e. dzieci, u których stwierdzono ujemne testy skórne, prawidłowe stężenie całkowitych IgE, a wywiad i obserwacje kliniczne sugerują atopowe podłoże dolegliwości.
4. Oznaczenie swoistych IgE w wydzielinie nosa. Botey J. i wsp. (10) zaproponowali to badanie w przypadkach wątpliwych jak np.:
 - a. trudności w oznaczeniu specyficznych IgE,
 - b. rozbieżności pomiędzy wynikami testów skórnych i wartością specyficznych IgE,
 - c. rozbieżności w oznaczeniach specyficznych IgE, wynikach testów skórnych i donosowych testach prowokacyjnych.
5. Badania cytologiczne błony śluzowej nosa techniką biopsji, wymazów, wyskrobin i popłuczyn nosa. Stanowią pomocne narzędzie w pracy klinicysty pozwalając na określenie rodzaju i proporcji komórek napływowych i nabłonkowych. Spośród wymienionych metod technika wymazu pozwala na uzyskanie najwyższej całkowitej liczby komórek napływowych w porównaniu do materiału uzyskanego z wyskrobin i popłuczyn. Przemawia to na korzyść tej techniki dla potrzeb badań cytologicznych (180).
6. Stężenie immunoglobulin IgG, M, A
Spośród wymienionych największe znaczenie posiada oznaczenie IgA. Izolowany niedobór IgA jest najczęstszym z zaburzeń immunologicznych, występującym w populacji z często-

cią 1:700 osób. Współistnienie izolowanego niedoboru IgA z atopią może w istotnym stopniu pogarszać przebieg choroby i sprzyjać większej zapadalności na infekcje.

7. Ocena odsetkowa populacji limfocytów T (CD3), z uwzględnieniem fenotypów Th (CD4) i Ts (CD8), ich wzajemnego stosunku (CD4/CD8) oraz limfocytów B
 8. Białko kationowe eozynofilów (eosinophil cationic protein, ECP) oznaczane testem ECP-RIA .
 9. Przeciwciała monoklonalne EG1 i EG2, pozwalające na lokalizację ECP w tkankach (160)
 10. Tryptaza (Tryptaze RIACT J¹²⁵-Pharmacia) i histamina (methyl-Histamine RIA) umożliwiające ocenę aktywności mastocytów i bazofilów we wczesnej fazie reakcji alergicznej.
- Znaczenie badawcze, nie wykorzystywane w rutynowej diagnostyce alergii posiadają podklasy IgG ze szczególnym uwzględnieniem IgG₄, przeciwciała anti-IgE, cytokiny (zwłaszcza interferon δ , IL-4) oraz będące w stadium wstępnych badań cząstki adhezyjne (cell adhesion molecules, CAM).

1.2.5. Prewencja pierwotna i profilaktyka w alergii pyłkowej

Prewencja pierwotna, polegająca na zapobieganiu wystąpieniu choroby ma istotne znaczenie, szczególnie w odniesieniu do astmy oskrzelowej. Podstawowa zasada postępowania polega na zmniejszeniu ekspozycji na silne aeroalergeny występujące w otoczeniu pacjenta, obciążonego atopią. Podkreśla się także znaczenie unikania ekspozycji na bierne palenie tytoniu, zwłaszcza u pacjentów najmłodszych oraz ochronę przed zakażeniami wirusowymi układu oddechowego.

Postępowanie profilaktyczne, opiera się na podstawowej zasadzie zmniejszenia ekspozycji na alergen wywołujący objawy, u pacjenta już uczulonego. W postaciach lekkich może być wystarczającą formą zmniejszenia dolegliwości pacjenta, w postaciach ciężkich hamuje proces "marszu" śluzówek, pozwalając niekiedy na obniżenie ilości zużywanych przez pacjenta leków. W wybranych przypadkach stosuje się izolację chorych w dogodnych warunkach klimatycznych (182).

1.2.6. Farmakoterapia w alergii pyłkowej

Ranga problemu spowodowała, że wytyczne odnośnie postępowania w nieżycie nosa i astmie oskrzelowej są formułowane przez szerokie konsylia w postaci raportów lub międzynarodowych zaleceń (65, 88, 121, 137).

Kompleksowe postępowanie lecznicze w alergii pyłkowej można przedstawić w obrębie kilku grup problemowych:

1. leczenie przyczynowe:

- 1.1. identyfikację i kontrolę czynników wywołujących (alergeny, drażniące środki chemiczne, wirusy, środki farmakologiczne)
- 1.2. identyfikację i kontrolę czynników wyzwalających (wysiłek fizyczny, inhalowanie zimnego powietrza, stres emocjonalny)
- 1.3. swoistą immunoterapię.

2. prewencja wtórna i profilaktyka farmakologiczna.

2.1. Związki z grupy kromonów (28): kromoglikan dwusodowy (DSCG) i nedokromil sodu. DSCG stosuje się miejscowo: donosowo, wziewnie i do worka spojówkowego. Forma farmaceutyczna Nedokromilu ogranicza się do stosowania wziewnego. Wpływ wywierany przez tę grupę leków wiąże się: ze stabilizacją błon komórkowych mastocytów, zapobieganiem degranulacji i uwalniania mediatorów zgromadzonych w ziarnistościach, działaniem stabilizującym na bezmielinowe włókna C, hamowaniem aktywacji leukocytów i płytek krwi. Efektem ich działania jest osłabienie wczesnej (EAR) i późnej (LAR) fazy reakcji natychmiastowej. Klinicznie stwierdza się zmniejszenie objawów świądu, hipersekrecji gruczołów śluzowych, niedrożności przewodów nosowych i napadowego kichania u pacjentów z alergią pyłkową.

U pacjentów z astmą zmniejsza się stopień nadreaktywność oskrzeli. Pełny efekt działania farmakologicznego uzyskuje się po 6 - tygodniowym okresie stosowania. Zapobiegawczo może być podawany doraźnie przed wysiłkiem fizycznym lub przewidywaną ekspozycją alergenową. Nedokromil w porównaniu z kromoglikanem sodu wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne, a jego efekt tonizujący nadreaktywność oskrzeli jest bardziej trwały.

2.2. Ketotifen (24, 123) - lek o szerokim zakresie działania antyanafilaktycznego, które polega na: hamowaniu fosfodwuesterazy, anatagonizmie w stosunku do histaminy, blokowaniu kanałów wapniowych, hamowaniu degranulacji mastocytów, czynnościowym antagonizmie z grupą leukotrienów (C_4 , D_4 , E_4), przywróceniu wrażliwości receptora α -adrenergicznego na działanie leków, odwróceniu zjawiska tachyfilaksji.

3. leczenie objawowe:

3.1. leki antyhistaminowe - blokerami receptora H_1 szczególnie preferowanymi w ostatnich latach są tzw. leki nowej generacji - o mniejszym działaniu sedatywnym, i bardziej wybiórczym działaniu receptorowym. Najbardziej uznane z preparatów tej grupy to: cetyryzyna, loratydyna, terfenadyna. W ostatnim okresie dostępne są również preparaty antyhistaminowe do stosowania miejscowego (donosowo, krople oczne) -azelastyna, levocabastyna (Histimet).

3.2. sterydy stosowane miejscowo i ogólnie

uważane są obecnie za najbardziej skuteczne leki przeciwzapalne. Na poziomie komórkowym działanie ich inicjowane jest przez połączenie z cytozolowym receptorem. W wyniku tej reakcji dochodzi do syntezy lipokortyny, będącej naturalnym inhibitorem fosfolipazy A. Jednocześnie wskutek zablokowania transkrypcji mRNA zostaje zahamowana synteza cytokin, cząstek adhezyjnych, NO i RANTES. Efektem działania jest słabsza migracja komórek zapalnych do narządu efektorowego (błona śluzowa nosa, oskrzeli, spojówka), ustąpienie wysięku zapalnego, wygaśnięcie stanu nadreaktywności, zmniejszenie przepuszczalności naczyń, zahamowanie uwalniania mediatorów z komórek zapalnych (108). W badaniu klinicznym stwierdza się rzadsze epizody napadowego kichania, zmniejszenie świądu, wycieku i w mniejszym stopniu obrzęku lokalnego (65).

3.3. β -2 -sympatykomimetyki wziewne

działanie ich wydaje się przekraczać granice prostego efektu rozkurczającego oskrzela. Według nowszych poglądów poprawiają również oczyszczanie śluzowo - rzęskowe, zmniejszają przepuszczalność naczyń krwionośnych i mogą modyfikować uwalnianie mediatorów przez mastocyty i bazofile (83).

Nowe leki z tej grupy, o przedłużonym, 24 - godzinnym działaniu (salmeterol, formoterol) szczególnie są polecane w przypadku nocnych napadów astmy.

- 3.4. leki przeciwocholinergiczne, stosowane wziewnie i rzadziej donosowo, blokują pozazwojowe odśrodkowe włókna nerwu błędnego, działają rozkurczająco na oskrzela i zapobiegają odruchowemu skurczowi oskrzeli po zainhalowaniu środków drażniących. U pacjentów z alergicznym nieżytem nosa po miejscowym zastosowaniu np. bromku ipratropium stwierdza się znamienne mniejszy wyciek z nosa (65).
- 3.5. metyloksantyny, wśród których preferowaną formą jest teofilina. Stwierdzono, że małe dawki teofiliny wywierają efekt przeciwzapalny w zakresie dolnych dróg oddechowych. Dąży się do optymalizacji dawki preparatu u indywidualnego pacjenta poprzez monitorowanie poziomu terapeutycznego leku.
- 3.6. Leki z grupy agonistów receptora α -adrenergicznego, stosowane głównie miejscowo. Ich zasadniczym zadaniem jest działanie obkurczające na naczynia krwionośne błony śluzowej nosa (161).
4. leczenie wspomagające, które obejmuje w zależności od potrzeb antybiotykoterapię, mukolityki, leki immunomodulujące.

1.2.7. Swoista immunoterapia

Jak wspomniano, jedynym leczeniem przyczynowym, ze względu na patomechanizm działania, w alergii pyłkowej jest swoista immunoterapia (SIT).

Zgodnie z definicją jest to metoda kontrolowanej podaży alergenu, która zmienia odczynowość ustroju prowadząc do stanu tolerancji, a tym samym podwyższenia progu reaktywności na dany alergen. Obecnie uważa się, że SIT powinna stanowić obok farmakoterapii jeden z elementów kompleksowego leczenia chorób alergicznych układu oddechowego.

Powszechnie przyjmuje się, że klinicznymi wskazaniami do wdrożenia SIT są (65, 88):

1. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych z potwierdzoną uogólnioną reakcją anafilaktyczną (wskazanie bezwzględne, niezależnie od wieku pacjenta)
2. Alergia pyłkowa (sezonowy alergiczny nieżyt nosa i spojówek, sezonowa astma oskrzelowa)
3. Całoroczny alergiczny nieżyt nosa i/lub astma oskrzelowa o umiarkowanym przebiegu na tle alergii na roztocza kurzu domowego.
4. Zespół astma-prurigo.

Nieliczne doniesienia podają skuteczność SIT w przypadku alergii na sierści zwierząt domowych (kot, pies - polecane głównie przy alergiach zawodowych) oraz w alergii na grzyby pleśniowe (Alternaria).

SIT wzbudza również zainteresowanie w badaniach nad nawykowymi poronieniami, w których jako czynnik przyczynowy bierze się pod uwagę wpływ cytotoksycznych limfocytów T (76).

Poprawy po leczeniu SIT można oczekiwać u chorych z IgE-zależnym podłożem alergii, szczególnie w alergii monowalentnej (uczulenie na jeden alergen), przy możliwie krótkim wywiadzie chorobowym (nie więcej niż 5 lat od początku dolegliwości). Optymalny wiek pacjentów leczonych SIT waha się w przedziale 5 - 35 rok życia.

Zawsze przed rozpoczęciem leczenia SIT należy zmniejszyć ekspozycję na alergen oraz podjąć próbę leczenia standardową objawową farmakoterapią. Brak poprawy i progresja objawów klinicznych przemawiają za rozpoczęciem odczulania.

Kwalifikując pacjentów do SIT należy uwzględnić stany chorobowe, w których ta metoda leczenia jest przeciwwskazana.

Bezwzględne przeciwwskazanie do leczenia SIT stanowią: niedobory immunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, schorzenia autoimmunologiczne, choroby nowotworowe, niewydolność krążenia, gruźlica, przewlekłe choroby nerek, niewydolność wątroby, ciężkie endokrynopatie.

Do przeciwwskazań względnych, przy których nie należy spodziewać się poprawy lub istnieje większe ryzyko powikłań, należą: alergii poliwalentna, nietolerancja niesterydowych leków przeciwzapalnych, obecność ognisk zakażenia w ustroju, wiek poniżej 5 roku życia, czas trwania schorzenia powyżej 5 lat przed rozpoczęciem SIT, astma oskrzelowa o ciężkim przebiegu (wartości FEV₁ poniżej 70% normy mimo stosowanej farmakoterapii), leczenie β -blokerami.

Należy czasowo odroczyć dawkę szczepionki w przypadku ostrej choroby gorączkowej, choroby zakaźnej, ostrego napadu astmy oskrzelowej w ciągu ostatnich 24 godzin. U pacjentek w ciąży nie powinno się rozpoczynać SIT, lecz można ją kontynuować dawkami podtrzymującymi, gdy była rozpoczęta przed momentem koncepcji.

Ze względu na ryzyko powikłań w przebiegu odczulania (26, 73, 86, 125) podejmując decyzję o prowadzeniu SIT należy przedsięwziąć i rygorystycznie przestrzegać zasad warunkujących bezpieczeństwo prowadzonego leczenia. Po raz pierwszy zalecenia dotyczące zasad bezpieczeństwa zostały sformułowane w 1986 roku za sprawą Komitetu d/s Bezpieczeństwa w Medycynie (3, 32).

Podstawowe zasady obejmują:

1. Prowadzenie SIT jedynie w specjalistycznych placówkach służby zdrowia przy zagwarantowanej możliwości postępowania resuscytacyjnego w razie wystąpienia powikłań.
2. Przestrzeganie czasu ścisłej obserwacji pacjenta przez okres 20 minut (czas reakcji natychmiastowej) po podaniu dawki alergenu oraz dalszy nadzór ambulatoryjny trwający łącznie do 2 godzin.
3. Nie podawanie dawki alergenu w sytuacjach o zwiększonym ryzyku objawów ubocznych - zakażenie, obturacja w ciągu ostatnich 24 godzin, sezon pylenia.
4. Unikanie w dniu szczepienia większego wysiłku fizycznego, nasłoneczniania, kąpieli w gorącej wodzie, spożywania ciężkostrawnych potraw.

5. Ścisła obserwacja pacjenta w domu przez kolejne 24-48 godzin z uwzględnieniem występujących objawów ubocznych (dziennik chorego), co pozwala na właściwe zmodyfikowanie kolejnej dawki alergenu.
6. Według Bousqueta wskazana jest osłona antyhistaminowa zmniejszająca częstość reakcji systemowych, choć część autorów nie podziela tego poglądu, krytykując maskujące działanie antyhistaminiku.

Doświadczony klinicysta prowadzący leczenie metodą SIT musi mieć świadomość zaistnienia sytuacji szczególnego ryzyka. Do najistotniejszych należą:

1. Pacjenci z bardzo wysokimi wartościami immunoglobuliny E, u których istnieje podwyższone ryzyko reakcji anafilaktycznej.
2. Pacjenci leczeni β -blokerami, ze względu na ryzyko wystąpienia stanu astmatycznego.
3. Pacjenci w trakcie zaostrzenia objawów choroby podstawowej (astma, FEV₁ poniżej 70% normy mimo stosowanego leczenia).
4. Pacjenci nie spełniający kryteriów kwalifikacyjnych (wiek poniżej 5 roku życia).
5. Omyłkowe podanie preparatu dożylnie.
6. Błąd w dawkowaniu.
7. Iniekcje z nowych fiolek preparatu.
8. Nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa ze szczególnym uwzględnieniem czasu obserwacji.

Do niedawna immunoterapię prowadzono jedynie standardową metodą iniekcji podskórnych, w ostatnim czasie dostępne są również preparaty podjęzykowe lub doustne - łatwiejsze, wygodniejsze i bezpieczniejsze w użyciu. Nieliczne jeszcze obserwacje wskazują na dobrą ich skuteczność (6, 103, 127). Trwają zaawansowane prace kliniczne nad prowadzeniem SIT drogą donosową u pacjentów z alergicznym sezonowym nieżytem nosa (4, 127).

Pojedyncze doniesienia o próbach odczulania drogą inhalacyjną pacjentów z astmą uczulonych na roztocza wskazują na lepszą tolerancję wysiłku, bez poprawy wartości we wziewnych testach prowokacyjnych z metacholiną.

Czas trwania SIT jest zależny od rodzaj alergii. W przypadku alergii sezonowych alergen podaje się we wzrastających stężeniach przez okres kilku tygodni poprzedzających naturalną ekspozycję. W pojedynczych pracach przedstawiane są próby odczulania całorocznego u chorych z alergią pyłkową. W alergii na roztocza kurzu domowego, SIT prowadzi się przez cały rok, choć wskazane jest rozpoczynanie w okresie wiosna - lato, kiedy naturalna ekspozycja jest z reguły mniejsza.

Metoda tradycyjna dawkowania alergenu, najczęściej praktykowana, polega na podawaniu wzrastających dawek początkowo w odstępach tygodniowych, a następnie kontynuacji co 2-4 tygodnie dawek podtrzymujących. W metodzie semi-rush w ciągu jednego tygodnia podawane są trzy kolejne dawki alergenu, w metodzie rush, stosowanej głównie wobec pacjentów uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych konieczna jest hospitalizacja chorego. Szczepionkę podaje się w 4 kolejno wzrastających dawkach w ciągu dnia, zwiększając w kolejnych dniach stężenie roztworu alergenu. Ebner i Kraft obserwowali dobre wyniki leczenia u pacjentów z pyłkowicą odczulanych metodą booster (BIT) (42).

Obecnie dostępne w handlu są następujące rodzaje alergenów:

1. PHARMALGEN (ALK Dania) - wyciągi alergenu jadu pszczoł i os.
2. ALAVAC S HDM (Smith Kline Beecham) - preparat depot wyciągu roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*) adsorbowany na wodorotlenku glinu.
3. ALUTARD (ALK Dania) - indywidualne alergeny adsorbowane na wodorotlenku glinu.
4. NOVO-HELISEN- Depot (Allergopharma, Niemcy) - indywidualne alergeny adsorbowane na wodorotlenku glinu (pyłki drzew, traw, chwastów, roztocza kurzu domowego, sierści i naskórki zwierząt, zarodniki grzybów).
5. POLLINEX (Smith Kline Beecham) - zmodyfikowany wyciąg 12 najpospolitszych traw adsorbowany na tyrozynie.
6. ALLERGOVIT (Allergopharma, Niemcy) - wyciąg z pyłku traw, drzew, chwastów - dobierany indywidualnie do potrzeb pacjenta.
7. CATALET T, D, C (Wytwórnia Surowic i Szczepionek Biomed, Kraków) - wyciągi alergenów traw, drzew i chwastów adsorbowane na wodorotlenku glinu.
8. NOVO-HELISEN Oral - wodny glicerynizowany wyciąg alergenów (pyłki roślin, roztocza kurzu domowego, sierści i naskórki zwierząt, zarodniki grzybów) do stosowania doustnego.
9. PEROSALL (T3, T13, C,D) (Wytwórnia Surowic i Szczepionek Biomed, Kraków) - preparat do stosowania pojęzykowego, z możliwością indywidualnego doboru mieszanek drzew, traw i chwastów.

Trwają nadal prace nad unifikacją standaryzacji roztworów alergenów, niezależnie od rodzaju producenta, z przyjęciem jednostki biologicznej (BU) za wzorcową jednostkę międzynarodową.

Niezależnie od stopnia poznania zmian zachodzących w układzie immunologicznym, w przebiegu swoistej immunoterapii, nadal znajomość wielu mechanizmów jest hipotetyczna. Trwają poszukiwania „idealnego” markera w alergii, lub ustalenia pewnej optymalnej konfiguracji badań laboratoryjnych, która pozwoliłaby zarówno na ocenę stopnia ciężkości choroby alergicznej jak i prognozowanie o skuteczności swoistej immunoterapii jeszcze przed jej rozpoczęciem. Żaden z dotychczas znanych testów klinicznych lub laboratoryjnych nie spełnia tych oczekiwań, a badanie kliniczne pacjenta pozostaje nadal najbardziej przekonującym dowodem skuteczności leczenia.

2. Założenia i cel pracy

Swoista immunoterapia uważana jest obecnie za jedyną metodę leczenia schorzeń alergicznych o potencjale zdolnym modyfikować długofalowo historię naturalną choroby, zmniejszyć ciężkość przebiegu, poprawić jakość życia pacjentów, ograniczyć skutki uboczne i koszty farmakoterapii. Mimo, że stanowi integralny element postępowania leczniczego w schorzeniach alergicznych, doniesienia kliniczne o jej stosowaniu u dzieci są stosunkowo nieliczne, a mechanizm oddziaływania na układ immunologiczny niejednoznacznie określony. Wpływa to na wielokierunkowość poszukiwań lepszych metod diagnostycznych, bardziej precyzyjnej oceny zaburzeń w alergii, a tym samym lepszego jej monitorowania i leczenia.

Spośród metod diagnostycznych duże nadzieje na przełomie lat 80 - tych i 90 - tych wiązano z udziałem granulocytów kwasochłonnych, zwłaszcza w opóźnionej fazie natychmiastowej reakcji alergicznej (5, 49, 53, 154). Część prac zmierzała do ustalenia roli białek uwalnianych z pobudzonych granulocytów kwasochłonnych, jako potencjalnych markerów zapalenia alergicznego (12). Wśród nich największe zainteresowanie wzbudzało eozynofilowe białko kationowe (ECP) (173). Liczne ośrodki podejmowały badania mające na celu ocenę zachowania ECP zarówno w surowicy krwi, jak i popłuczynach oskrzelowych w przebiegu prób prowokacyjnych, miejscowej wziewnej sterydoterapii i immunoterapii (2, 9, 80, 134) u pacjentów z astmą oskrzelową i alergicznym nieżytem nosa. Ze względu na bardzo nieliczne doniesienia dotyczące znaczenia nowego markera w monitorowaniu stanu klinicznego i immunoterapii u dzieci, w pracy tej podjęto próbę oceny tego zjawiska. Dla pełniejszego obrazu uwzględniono zmiany w zakresie eozynofilii krwi i błony śluzowej nosa.

Celem pracy była:

1. Ocena efektów leczenia swoistą immunoterapią dzieci chorych na alergię pyłkową.
2. Ocena korelacji pomiędzy nasileniem sezonowych objawów alergii pyłkowej u dzieci zamieszkałych w województwie krakowskim, a wielkością opadu pyłku traw.
3. Ocena porównawcza zachowania stężenia ECP w surowicy krwi, eozynofilii względnej i bezwzględnej w krwi obwodowej oraz charakterystyki ilościowo - jakościowej granulocytów kwasochłonnych z błony śluzowej nosa, w grupach dzieci odczulanych i nieodczulanych z alergią pyłkową, oraz grupie dzieci zdrowych.

Realizacja założeń wynikających z celu pracy polegała na weryfikacji następujących hipotez zerowych:

1. Naturalna historia choroby i zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego u pacjentów z alergią pyłkową leczonych swoistą immunoterapią, nie różnią się od stwierdzonych u chorych leczonych wyłącznie objawową farmakoterapią.
2. Czas kontynuowania swoistej immunoterapii (w kolejnych latach) nie wpływa na wyniki leczenia u dzieci z alergią pyłkową.
3. Stopień nasilenia objawów sezonowych w alergii pyłkowej u dzieci, nie zależy od naturalnej ekspozycji na alergen.

4. Pomiedzy pacjentami odczulanymi i nieodczulanymi z alergią pyłkową oraz dziećmi zdrowymi nie występują różnice w wartościach ECP, eozynofilii względnej i bezwzględnej krwi obwodowej oraz analizie ilościowo - jakościowej granulocytów kwasochłonnych w wymazie z błony śluzowej nosa.

3. Uzasadnienie wyboru metodyki pracy

Uzasadnienie wyboru metodyki pracy zostanie przedstawione w następujących aspektach:

1. protokołu badań,
2. liczebności grupy,
3. podziału pacjentów na grupy,
4. czasu obserwacji i leczenia,
5. preparatu odczulającego.

3.1. Uzasadnienie wyboru protokołu badań

Za pierwszą nowoczesną pracę, której celem była ocena skuteczności SIT powszechnie uważa się opublikowaną w 1954 roku pracę A. W. Franklanda i R. Augustina (47). W pracy tej po raz pierwszy zastosowano placebo w pojedynczej ślepej próbie. W następnych latach zarówno w ośrodku badawczym w Londynie, któremu początek dali Frankland i Augustin, jak i w innych dużych ośrodkach naukowych (Baltimore, Boston, Montpelier), prowadzone były badania z zastosowaniem placebo metodą podwójnie ślepej próby i losowym (randomizowanym) doбором pacjentów.

W roku 1987 w Raporcie Rady dla Badań Naukowych Amerykańskiego Stowarzyszenia Medycznego (Council of Scientific Affairs, American Medical Association) (34), po raz pierwszy sprecyzowano wymagania jakie zdaniem Rady mają spełniać poprawnie prowadzone badania w zakresie immunoterapii. W opracowaniu tym podkreśla się rolę: adekwatnego podziału na grupy, stosowania placebo i podwójnie ślepej próby jako istotnych warunków poprawności prowadzonych badań.

Losowy wybór pacjentów, u których celowo podaje się placebo, opóźniając właściwe leczenie wywołuje zrozumiałe kontrowersje, zwłaszcza gdy pacjentami są dzieci (138). Wiele uznanych ośrodków przychylając się do tego poglądu konsekwentnie prowadzi badania bez zastosowania placebo u chorych. W Polsce do takich ośrodków należą: krakowski, bydgoski, gdański, warszawski i rabczański. Także niektóre liczące się ośrodki zagraniczne: Fryburg, Göteborg, Cardiff starają się unikać stosowania placebo w swych badaniach klinicznych. Podzielając powyższe wątpliwości w pracy tej świadomie zdecydowano o zaniechaniu stosowania placebo u leczonych pacjentów.

3.2. Czynniki warunkujące liczebność grupy

Liczebność grupy pacjentów w tej pracy została wyznaczona przez 2 czynniki:

- konieczność prowadzenia obserwacji i leczenia przez jednego lekarza
- samodyscyplinę pacjentów obejmującą systematyczne zgłaszanie się do planowych badań oraz kolejnych dawek preparatu odczulającego i skrupulatne prowadzenie dziennika samokontroli z oceną nasilenia objawów i stosowanych leków.

3.3. Uzasadnienie nielosowego (nierandomizowanego) podziału chorych na grupy

Celowo zdecydowałam się podzielić pacjentów z alergią pyłkową na dwie grupy nierównoważne pod względem nasilenia objawów sezonowych, podłoża atopowego,

odpowiedzi na stosowaną objawową farmakoterapię. Zastosowanie immunoterapii w grupie dzieci o większym nasileniu sezonowych objawów alergii, silniejszym podłożu atopowym i nieznacznej poprawie podczas stosowania leczenia objawowego, wynikało z poszukiwań dodatkowych skuteczniejszych metod leczenia. W oparciu o dane literaturowe (88) przyjmuje się, że tacy chorzy najlepiej kwalifikują się do leczenia swoistą immunoterapią, i rokują najlepiej co do efektów leczenia. Z kolei brak wyraźnej progresji objawów chorobowych w wywiadzie oraz dobra odpowiedź na stosowaną farmakoterapię uzasadniały zakwalifikowanie pozostałych pacjentów z alergią pyłkową do grupy chorych nie poddawanych immunoterapii.

3.4. Uzasadnienie czasu obserwacji i leczenia.

Uważa się, że dla osiągnięcia skutecznej immunoterapii, okres leczenia powinien wynosić 3 - 5 lat (13). Nie mniej jednak w piśmiennictwie dominują obserwacje znacznie krótsze, nawet jednoroczne. Doniesienie na temat jednego z najdłuższych, 4-letniego okresu leczenia dotyczy 40 pacjentów dorosłych z alergią pyłkową odczulanych preparatem Alutard SQ w ośrodku Munksgaard (175). W badaniach własnych zdecydowano o stosowaniu immunoterapii przez okres co najmniej 4 lat, co miało na celu zapewnienie bardziej wiarygodnej oceny skuteczności leczenia u pacjentów będących w okresie rozwoju i wchodzących w okres pokwitania. Dodatkowo uwzględnione dane z monitoringu pylenia roślin zielnych służyły ocenie wpływu zmieniającej się w kolejnych sezonach ekspozycji alergenowej, na nasilenie objawów klinicznych.

3.5. Uzasadnienie wyboru preparatu odczulającego.

Catalet jest pierwszą szczepionką krajową o przedłużonym działaniu, wyprodukowaną w 1985 roku przez Krakowską Wytwórnę Surowic i Szczepionek Biomed. Stanowi mieszaninę pyłków 10 gatunków traw najczęściej uczulających w tej części Europy oraz pyłku żyta. Wydaje się mieć to istotne znaczenie ze względu na możliwe różnice alergenowe pomiędzy tymi samymi gatunkami roślin, podlegających różnym wpływom klimatycznym i środowiskowym. W klinicznej ocenie dużych ośrodków alergologicznych (110, 145) lek ten uzyskał pozytywną recenzję. Tolerancja i skuteczność preparatu oraz wymogi technologiczne były zbliżone do szczepionek importowanych takich jak: Alavac P (Beecham), Allpyral - Grass mix (Dohme). W chwili rozpoczynania pracy nie było żadnych publikacji dotyczących stosowania szczepionki Catalet u dzieci.

4. Materiał

4.1. Chronologiczny protokół badań

Do badań o charakterze prospektywnym rekrutowano dzieci spośród pacjentów z objawami alergii sezonowej, zgłaszających się po raz pierwszy w latach 1990/1991 do badania w Poradni Pulmonologicznej Polsko - Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CMUJ oraz Wojewódzkiej Dziecięcej Poradni Alergologicznej w Krakowie.

U wszystkich chorych podczas pierwszorazowej wizyty (wiosna 1) przeprowadzono:

- szczegółowy wywiad dotyczący dotychczasowych i aktualnych dolegliwości,
- badanie fizykalne,
- badanie przesiewowe w kierunku atopii metodą Phadiatop EIA firmy Pharmacia LKB.

Do dalszych etapów badań włączono pacjentów, u których stwierdzono:

- dodatni wynik badania przesiewowego (potwierdzenie tła atopowego),
- wywiad chorobowy co najmniej 2 lata,
- progresję objawów sezonowych w wywiadzie.

Część badań wykonywano u chorych jednorazowo w okresie bezobjawowym (zima), część w okresie pełnoobjawowym (wiosna 2).

Komplet planowych badań w okresie bezobjawowym obejmował:

- * badanie fizykalne,
- * testy skórne punktowe z alergenami wziewnymi,
- * badanie czynnościowe układu oddechowego,
- * oznaczenie stężenia IgE całkowitych i IgE swoistych dla alergenów traw,
- * oznaczenie leukocytozy z obrazem odsetkowym,
- * oznaczenia eozynofilowego białka kationowego (ECP) w surowicy krwi,
- * ocenę ilościowo - jakościową granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa.

U wszystkich chorych wykluczono infestacje pasożytnicze w oparciu o trzykrotne badanie parazytologiczne stolca oraz przewlekłe ogniska zapalne w obrębie jamy ustnej, nosogardzieli i zatok obocznych nosa na podstawie badania stomatologicznego, laryngologicznego i wymazu z gardła.

W kolejnym sezonie pylenia (wiosna 2) badano ponownie wszystkich chorych określając:

- * nasilenie objawów klinicznych pyłkowicy w skali czterostopniowej,
- * parametry czynnościowe układu oddechowego,
- * leukocytozę z obrazem odsetkowym,
- * eozynofilowe białko kationowe (ECP) w surowicy krwi,
- * cechy ilościowo - jakościowe granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa.

Pacjenci byli pouczeni o sposobie monitorowania objawów (według tej samej czterostopniowej skali przyjętej przez lekarza) i konieczności odnotowywania przyjmowanych „na żądanie” leków w zeszycie samokontroli, przez cały okres trwania dolegliwości.

Po zakończeniu sezonu pylenia i ustąpieniu objawów pacjenci zgłaszali się z zeszytami samokontroli do lekarza, celem podsumowania nasilenia objawów i ustalenia średniej sumy objawów sezonowych (śSOS), średniej sumy leków (śSL) oraz czasu trwania dolegliwości.

Pełny komplet badań wykonanych u dzieci z alergią pyłkową w okresie wiosna 1, zima, wiosna 2, równolegle przeprowadzono na wybranej grupie dzieci zdrowych - bez objawów i wywiadu schorzenia alergicznego. Pacjenci ci będą nazywani grupą kontrolną.

W dalszej obserwacji wszyscy chorzy zgłaszali się do planowych badań w kolejnych co najmniej 4 sezonach pylenia traw (wiosna 3, 4, 5, 6). Badania były wykonywane w 2 - 3 dobie od wystąpienia objawów alergicznych, przed włączeniem przez pacjenta leków. Planowy komplet badań każdorazowo obejmował:

- * badanie fizykalne,
- * badanie czynnościowe układu oddechowego,
- * oznaczenie leukocytozy z obrazem odsetkowym,
- * oznaczenie eozynofilowego białka kationowego (ECP) w surowicy,
- * ocenę ilościowo - jakościową granulocytów kwasochłonnych błony śluzowej nosa.

Dodatkowo dwukrotnie po sezonie naturalnej ekspozycji alergenowej (zima 4, zima 6) wykonywano:

- * oznaczenie IgE całkowitych,
- * oznaczenie IgE swoistych z alergenami traw,
- * testy skórne z alergenami wziewnymi.

Jednorazowo u wszystkich chorych wykonano testy skórne z alergenami pokarmowymi.

We wszystkich kolejnych okresach objawów sezonowych pacjenci kontynuowali obserwację dotyczące samooceny nasilenia objawów alergicznych i zapotrzebowania na leki, w zeszycie samokontroli według wcześniej ustalonych kryteriów.

Szczegółowy chronologiczny protokół badań przedstawia tabela 4.1.

Tabela 4.1 Chronologiczny protokół badań

	Wiosna 1	Zima 1	Wiosna 2	SIT 1/ Zima 2	Wiosna 3	SIT 2/ Zima 3	Wiosna 4	SIT 3/ Zima 4	Wiosna 5	SIT 4/ Zima 5	Wiosna 6	Zima 6
1.1	Badanie ankietowe											
1.2	Badanie fizyczne											
	Samocena objawów											
	Testy skórne: wziewne pokarmowe											
1.4	Badania spirometryczne											
2.1	Phadiatop											
2.2	IgE całkowite i swoiste											
2.3	Morfologia krwi z obrazem osławkowym											
2.4	ECP											
2.5	Ocena ilości-jakość. granul. kwasochł. nosa											
3.	Zapotrzebowanie na leki											
4.	Opad pyłków											

4.2. Charakterystyka badanych dzieci

Charakterystykę zbiorczą dla wszystkich grup pacjentów podaje tabela 4.2.

Tabela 4.2. Analiza badanych pacjentów

	Grupa chorych						Grupa Kontrolna	
	Wszyscy chorzy		Odczulani		Nieodczulani			
Liczba badanych	57		31		26		16	
w tym:	Dz	Ch	Dz	Ch	Dz	Ch	Dz	Ch
	17	40	12	19	5	21	6	10
Wiek w latach (średnia)	9 lat 2.5 mies. [5 - 14]		9 lat [5 - 14]		9 lat 5 mies. [5 - 14]		10 lat 3 mies. [6 - 15]	
w tym:	Dz	Ch	Dz	Ch	Dz	Ch	Dz	Ch
	9 lat, 8mies.	9lat	10 lat, 1mies.	8 lat, 4mies.	9 lat	9 lat, 7mies.	10 lat, 10mies.	9 lat, 9mies.
Czas trwania choroby w latach (śr.)	5 lat [2 - 10]		4 lat 6 mies. [2 - 8]		5 lat 6 mies. [2 - 10]		0.	
Obciążenie rodzinne alergią	72% (41)		84% (26)		58% (15)		0	
Odsetek badanych z objawami:								
Nieżyty błony śluzowej nosa i spojówek	22% (13)		16% (5)		31% (8)		0	
Nieżyty błony śluzowej nosa, spojówek i astmy	77% (44)		84% (26)		69% (18)		0	
Odsetek badanych z objawami w danym miesiącu:								
IV (kwiecień)	70% (4)		13% (4)		0		0	
V (maj)	68% (39)		84% (26)		50% (13)		0	
VI (czerwiec)	100% (57)		100% (31)		100% (26)		0	
VII (lipiec)	88% (50)		90% (28)		85% (22)		0	
VIII (sierpień)	51% (29)		61% (19)		39% (10)		0	
IX (wrzesień)	16% (9)		13% (4)		19% (5)		0	
Czas trw.objawów w dniach (śr.)	79 [19 - 141]		85 [37 - 141]		71 [19 - 138]		0	
Czas trwania szczytowego nasilenia objawów w dniach (średnia)	38 [14 - 113]		41 [16 - 113]		35 [14 - 86]		0	
Suma objawów sezonowych (śr.)	18 [6 - 27]		20 [13 - 27]		15 [6 - 24]		0	
Suma zużytych leków (średnia)	18 [5 - 28]		21 [13 - 28]		15 [5 - 24]		0	
Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego (średnia)	6 [1 - 20]		7 [1- 20]		6 [2 - 12]		0	

	Grupa chorych			Grupa kontrolna
	Wszyscy chorzy	Odczulani	Nieodczulani	
Phadiotop +	100% (57)	100% (31)	100% (26)	0 (16)
IgE całkowite (kJU/l)	718 [11.6 - 2095]	835.5 [135 - 2095]	580.1 [11.6 - 1321.6]	-
Odsetek chorych z IgE całkowitym ponad normę	91% (52)	96% (30)	85% (22)	0
IgE swoiste dla alergenów traw (kJU/l) (średnia)	14.02 [0.8 - 52]	16.74 [0.93 - 38.44]	10.78 [0.8 - 52]	-
Odsetek chorych z IgE sw. dla alergenów traw (kl.>2)	88% (50)	97% (30)	77% (20)	0
Odsetek badanych z dodatnim (≥ HEP) odczynem skóry na:				
a) alergen pyłku drzew	42% (26)	52% (16)	39% (10)	13% (2)
b) alergen pyłku traw I	95% (54)	97% (30)	92% (24)	6% (1)
c) alergen pyłku traw II	42% (24)	29% (9)	58% (15)	0
d) alergen pyłku chwastów	68% (39)	81% (25)	54% (14)	0
e) alergen pleśni	14% (8)	12% (6)	8% (2)	13% (2)
f) alergen kurzu domowego	26% (13)	23% (7)	23% (6)	13% (2)
g) dermatophagoides pteronyssinus	16% (9)	13% (4)	19% (5)	0
h) dermatophagoides farinae	11% (6)	10% (3)	12% (3)	0
Eozynofilia względna (średnia)	9 [2 - 22]	11 [2 - 22]	8 [2 - 18]	2 [1 - 6]
Eozynofilia bezwzględna (średnia)	673 [141 - 1628]	745 [174 - 1628]	587 [141 - 1573]	124 [43 - 486]
ECP µg/l	47 [0 - 145]	50 [0 - 145]	43 [5 - 89]	24 [9 - 40]
Eozynofile nosa (średnia)	57 [6 - 98]	68 [6 - 98]	43 [12 - 92]	3 [0 - 9]
Odsetek chorych z całkowitą degranulacją eozynofiliów nosa	91% (52)	100% (31)	81% (21)	0
FEF ₁ (średnia)	97.4 [47 - 136]	93.5 [47 - 136]	102.3 [67 - 126]	110.5 [94 - 129]
FEF ₂₅₋₇₅ (średnia)	87.6 [28 - 146]	81.3 [28 - 146]	95.9 [41 - 138]	107.9 [91 - 123]
PEFR (średnia)	100.1 [38 - 150]	96.6 [38 - 142]	104.7 [66 - 150]	113.4 [95 - 140]
% zmienności po beta-mimetyku (średnia)	15 [-22] - [92]	20 [-80] - [92]	9 [-22] - [53]	4 [-19] - [26]

4.2.1. Charakterystyka wszystkich chorych.

Badaniami objęto 57 pacjentów z alergią pyłkową w przedziale wiekowym 5 - 14 lat (średnia wieku 9 lat 2 miesiące), zamieszkających na terenie Krakowa lub województwa krakowskiego.

* Grupa liczyła 17 dziewczynek o średniej wieku 9 lat 8 miesięcy oraz 40 chłopców o średniej wieku 9 lat. Odpowiadało to proporcji typowej dla wieku rozwojowego, cechującego się prawie dwukrotnie wyższą częstością schorzeń alergicznych u chłopców w porównaniu do dziewczynek.

* Średni czas trwania choroby na podstawie zebranego wywiadu wynosił 5 lat, wahając się w przedziale 2 - 10 lat.

* Obciążający alergią wywiad rodzinny stwierdzono u 41 chorych (72%). W 11 przypadkach alergię dotyczyła matka, w tym u 2 pacjentów objawy alergii u matki i dziecka były takie same, u 9 pacjentów - różne. W kolejnych 11 przypadkach obciążenie alergią było ze strony ojca, w 8 przypadkach przy zgodnych objawach, w 3 przypadkach przy różnych objawach. U 14 dzieci na alergię chorowało również rodzeństwo. U 9 dzieci objawy u pacjenta i u rodzeństwa były takie same, w 5 przypadkach różniły się między sobą. W 5 przypadkach alergię w rodzinie byli dotknięci zarówno rodzice jak i rodzeństwo pacjenta, w tym u 3 chorych dzieci objawy alergii u członków rodziny były takie same jak u dziecka, u 2 dzieci objawy różniły się. U 16 pacjentów wywiad nie wskazywał na współwystępowanie schorzeń alergicznych w rodzinie.

* W oparciu o wywiad stwierdzono, że u 42 chorych (74%) jako pierwszy objaw alergii wystąpiły cechy alergicznego nieżytu nosa, u 11 chorych (26%) pierwszym objawem alergii była astma oskrzelowa. Astma jako pierwszy objaw dotyczyła chorych z dłuższym wywiadem chorobowym. Żaden z chorych nie był do chwili objęcia badaniem leczony w sposób planowy i konsekwentny, nie pozostawał również pod stałym nadzorem jednego lekarza.

* W chwili objęcia obserwacją u 13 pacjentów (22%) postawiono rozpoznanie sezonowego alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa i spojówek, u 44 chorych (77%) rozpoznano sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, spojówek i astmę oskrzelową. U żadnego chorego nie stwierdzono występowania w sezonie izolowanych objawów astmy oskrzelowej. **U wszystkich chorych na astmę współwystępowały w sezonie objawy ze strony spojówek i nosa o różnym stopniu nasilenia. Dla uproszczenia w dalszej części tekstu, grupa ta będzie nazywana konsekwentnie grupą chorych na astmę oskrzelową.** U 20 chorych na astmę oskrzelową obserwowano zaostrzenia całoroczne związane głównie z epizodami ostrych zakażeń układu oddechowego. Stopień ciężkości astmy odpowiadał astmie sporadycznej, łagodnej, umiarkowanej lub typu wariant astma.

Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa zdefiniowano zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Roboczej d/s Leczenia Nieżytu Nosa jako zapalenie błony śluzowej nosa, w przebiegu którego skutek ekspozycji na alergen, występuje jeden lub więcej z następujących objawów: niedrożność przewodów nosowych, wydzielina z nosa, kichanie, świąd.

Definicję astmy oskrzelowej przyjęto według Raportu NHLBI/WHO (National Heart, Lung, and Blood Institute) na temat „Ogólnosiwiatowa Strategia Leczenia Astmy Oskrzelowej

i Jej Prewencji” - marzec 1993, wydane w Polsce w styczniu 1995 roku z inicjatywy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Astmę zdefiniowano jako przewlekły proces zapalny dróg oddechowych, w którym wiodącą rolę pełnią liczne komórki, mastocyty, eozynofile, limfocyty T. U osób podatnych, zmiany zapalne wywołują powtarzające się epizody świstów, utraty tchu, poczucia ciężaru w klatce piersiowej, kaszlu, zwłaszcza w nocy i/lub nad ranem. Objawom tym towarzyszy zazwyczaj zmienne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, cofające się całkowicie lub częściowo, spontanicznie lub pod wpływem leków. Wymienione zmiany zapalne przyczyniają się do wzrostu reaktywności oskrzeli na różne bodźce.

Astmę sporadyczną zdefiniowano jako stan kliniczny, w którym napady występują rzadziej niż raz w tygodniu, są krótkotrwałe (nie przekraczają kilku godzin), objawy nocne występują rzadziej niż dwa razy w miesiącu, pomiędzy napadami czynność płuc jest prawidłowa i brak jest objawów klinicznych, a kontrolne wartości PEF i $FEV_1 \leq 80\%$ wartości należnej.

Astmę lekką zdefiniowano jako stan kliniczny, w którym objawy występują co najmniej raz w tygodniu, ale nie częściej niż raz dziennie, objawy nocne występują częściej niż dwa razy w miesiącu. Zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność. Wartości PEF lub FEV_1 są $\leq 80\%$ wartości należnej.

Astmę umiarkowaną zdefiniowano jako stan kliniczny, w którym objawy występują codziennie, zaostrzenia zaburzają sen i utrudniają dzienną aktywność, objawy nocne występują co najmniej raz w tygodniu. Wartości PEF lub FEV_1 wahają się pomiędzy 60 - 80% normy.

Definicję wariant astma przyjęto według W. Droszcza (38), jako stan kliniczny, w którym dominuje uporczywy, duszący kaszel, bez równoczesnego zwężenia dróg oddechowych zarówno w badaniu klinicznym, jak i w próbach czynnościowych. Stwierdzenie dodatkowo u tych chorych podwyższonej eozynofilii i dodatnich testów skórnych powinno skłonić do traktowania i wdrożenia leczenia jak w przypadku rozpoznania pełnoobjawowej astmy.

* Objawy alergii sezonowej występowały w największym nasileniu w okresie pylenia traw. U wszystkich chorych (100%) w czerwcu, u prawie 90% w lipcu, i prawie 70% w maju. U wysokiego odsetka chorych (51% - 29 pacjentów) objawy towarzyszyły okresowi pylenia chwastów. W pozostałych miesiącach pylenia roślin odsetek badanych z objawami klinicznymi był niższy.

* Czas trwania objawów sezonowych wynosił średnio 79 dni, wahając się w przedziale 19 - 141 dni. Czas trwania szczytu objawów sezonowych wynosił średnio 38 dni, przy zakresie wartości 14 - 113 dni.

* Średnia suma objawów sezonowych (śSOS) w oparciu o przyjętą punktację (symptom score) wynosiła 18 punktów, wartości wahały się w przedziale 6 - 27 punktów.

* Średnia suma przyjmowanych leków (śSL) w oparciu o przyjętą punktację (medication score) wynosiła 18 punktów, przy zakresie wartości 5 - 28 punktów.

* Badanie przesiewowe Phadiatop potwierdziło podłoże atopowe u wszystkich chorych.

Wartość całkowitych przeciwciał IgE u 52 chorych (91%) przekraczała zakres normy dla wieku. Wartość IgE całkowitych w całej grupie wahała się w przedziale 11,6 - 2095 kJU/l, średnia wartość IgE całkowitych wynosiła 718 kJU/l.

Stężenie swoistych dla alergenów traw przeciwciał IgE u 50 pacjentów (88%) przekraczało zakres klasy 2. Wartość IgE swoistych dla alergenów traw wahała się w zakresie 0,8 - 52 kJU/l, przy wartości średniej 14,02 kJU/l.

* W testach skórnych (tabela 4.2) punktowych u 54 chorych (95%) stwierdzono dodatnią reakcję natychmiastową z alergenami pyłku traw I, u 24 badanych (42%) dodatnią reakcję z alergenami pyłku traw II, u 39 chorych (68%) dodatnią reakcję z alergenem pyłku chwastów, u 24 chorych 42% dodatnią reakcję z alergenem pyłku drzew. U ok. 17% chorych z nadwrażliwością na pyłki współistniała nadwrażliwość na pleśnie, u ok. 26% nadwrażliwość na kurz domowy, i w mniejszym odsetku, na roztocza kurzu domowego - odpowiednio ok. 15% i ok. 10%.

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono w testach półopóźnionych i opóźnionych reakcji przekraczającej wielkość ++.

* Wartość średnia eozynofilli względnej krwi obwodowej wynosiła średnio 9%, wahać się w przedziale 2 - 22%.

* Eozynofilia bezwzględna przyjęła średnią wartość 673, mieszcząc się w przedziale 141 - 1628.

* Stężenie eozynofilowego białka kationowego (ECP) w surowicy krwi wynosiło średnio 47 µg/l przy zakresie wartości 5 - 145 µg/l.

* Liczba granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa wynosiła średnio 57% komórek, wahać się w przedziale 6 - 98% komórek.

* Całkowita degranulacja eozynofili w błonie śluzowej nosa dotyczyła 52 pacjentów (91%).

* Średnie wartości parametrów odzwierciedlających drożność drzewa oskrzelowego (FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, PEFr) pozostawały w granicach normy, tzn. powyżej 80% normy przyjętej dla wieku. W tym średnia wartość FEV₁ wynosiła około 97% normy [47 - 136]. Średnia wartość FEF₂₅₋₇₅ wynosiła 87,6% normy [28 - 146].

Średnia wartość PEFr wynosiła 100 [38 - 150].

Zmienność PEFr po inhalacji beta mimetyku wynosiła średnio 15%, przy rozrzucie wartości pomiędzy [-22] - [+92].

4.2.1.1. Kryteria podziału grupy chorych na podgrupy

Po rocznej obserwacji (wiosna 2) uwzględniając nasilenie objawów sezonowych w oparciu o badanie lekarskie i dane z zeszytu samokontroli pacjenta, zapotrzebowanie na leki i uzyskaną po nich poprawę objawów, dokonano podziału grupy z alergią pyłkową na podgrupy przyjmując jako kryterium:

- różnice w nasileniu atopii,
- różnice w nasileniu objawów sezonowych,
- poprawę po zastosowanej w sezonie objawowej farmakoterapii.

Na tej podstawie wyłoniono dwie podgrupy chorych:

1. Pacjentów, u których stwierdzono:

- silniejsze podłoże atopowe (IgE całkowite - średnia 835.5 kJU/l, IgE swoiste dla alergenów traw - średnia 16.74 kJU/l),
- większe nasilenie objawów sezonowych (czas trwania objawów sezonowych - średnia 85 dni, czas trwania szczytowego nasilenia objawów sezonowych - średnia 41 dni, suma objawów sezonowych - średnia 20 punktów),
- nieznaczną poprawą po zastosowanej w sezonie objawowej farmakoterapii (suma zużytych leków - średnia 21 punktów),

objęto przedsezonową swoistą immunoterapią.

U chorych tych przez kolejne co najmniej 4 lata prowadzono przedsezonową (styczeń - kwiecień) swoistą immunoterapię. Do leczenia wybrano preparat Catalet depot. Dodatkowo u tych chorych w kolejnych okresach nasilenia objawów sezonowych stosowano objawową farmakoterapię „na żądanie”.

Łącznie obserwacje były kompletne u 7 chorych od 1990 roku oraz u 24 chorych od 1991 roku. Spośród chorych prowadzonych od 1990 roku, u 5 stosowano SIT przez 5 lat, u 2 przez 4 lata. Było to spowodowane samowolną decyzją dwóch pacjentów o przerwaniu leczenia, z powodu uzyskania wystarczającej poprawy dolegliwości.

W pierwszym cyklu odczulania jednego chorego z grupy objętej odczulaniem przeniesiono do grupy chorych nieodczulanych, ze względu na niesystematyczne zgłaszanie się do kolejnych dawek szczepionki. Łącznie temu choremu podano w nieregularnych odstępach czasu trzy kolejne dawki szczepionki w najniższym stężeniu. .

2. Pacjentów, u których stwierdzono:

- słabsze podłoże atopowe (IgE całkowite - średnia 580 kJU/l, IgE swoiste dla alergenów traw - średnia 10.78 kJU/l),
- mniejsze nasilenie objawów sezonowych (czas trwania objawów sezonowych - średnia 71 dni, czas trwania szczytowego nasilenia objawów sezonowych - średnia 35 dni, suma objawów sezonowych - średnia 15 punktów),
- wyraźniejszą poprawę po zastosowaniu objawowej farmakoterapii (suma zużytych leków - średnia 15 punktów),

pozostawiono w dalszej obserwacji, nie stosując swoistej immunoterapii.

U chorych tych przez co najmniej 4 lata w kolejnych sezonach naturalnej ekspozycji alergenowej (wiosna 3,4,5,6) kontynuowano obserwacje nie stosując przedsezonowej swoistej immunoterapii, a jedynie objawowo farmakoterapię „na żądanie”, zależnie od nasilenia dolegliwości.

Wszyscy pacjenci prowadzili zeszyty samokontroli z samooceną objawów i stosowanych leków według ustalonych kryteriów.

4.2.1.2. Sposób prowadzenia swoistej immunoterapii

W immunoterapii stosowano leczniczy alergen pyłkowy o przedłużonym działaniu - Catalet, Wytwórni Surowic i Szczepionek „Biomed” (Kraków, 1985). Jest to preparat przygotowany z oczyszczonych ekstraktów wodnych 11 pyłków roślinnych (10 najpopularniejszych gatunków traw i żyta), modyfikowanych formaldehydem i adsorbowanych na wodorotlenku glinu, co warunkuje efekt depot. Środkiem konserwującym jest mertiolat w stężeniu do 0,01%.

W skład ekstraktu wchodzi pyłki następujących roślin:

1. *Alopecurus pratensis* - wyczyniec łąkowy
2. *Anthoxanthum odoratum* - tomka wonna
3. *Arrhenatherum elatius* - rajgras wyniosły
4. *Dactylis glomerata* - kupkówka pospolita
5. *Festuca pratensis* - kostrzewa łąkowa
6. *Holcus lanatus* - kłosówka wełnista
7. *Lolium perenne* - życica trwała
8. *Phleum pratense* - tymotka łąkowa
9. *Plantago lanceolata* - babka lancetowata
10. *Poa species* - wiechlina
11. *Secale cereale* - żyto zwyczajne.

Catalet jest standaryzowany w jednostkach PNU i przygotowany w 4 stężeniach:

- 25 PNU/ml
- 250 PNU/ml
- 2 500 PNU/ml
- 10 000 PNU/ml.

Preparat dawkowano pacjentom według schematu zalecanego przez producenta w ciężkich objawach alergii.

Catalet T - schemat dawkowania				
Stężenie szczepionki	1 25 PNU/ml	2 250 PNU/ml	3 2500 PNU/ml	4 10 000 PNU/ml
Dawka szczepionki	0.1 0.5	0.1 0.3 0.5	0.1 0.3 (0.5)	0.2 0.5 1.0
Odstęp czasu po- między kolejnymi dawkami	1 tydzień	1 tydzień	2 tygodnie	2 tygodnie

W razie konieczności (ostre zakażenie układu oddechowego, duży odczyn miejscowy) dawkę modyfikowano w oparciu o ogólnie obowiązujące zasady. Lek podawano głęboko podskórnie w okolicę grzbietową ramienia. Po wykonaniu iniekcji pacjenci pozostawali pod

ściłym nadzorem lekarskim przez 20 minut. Po tym czasie odczytywano reakcję natychmiastową i odnotowywano jej wielkość w dokumentacji lekarskiej i zeszytce samokontroli pacjenta. Przez kolejne 100 minut pacjent pozostawał pod nadzorem pielęgniarskim. Przez cały okres obserwacji istniała możliwość natychmiastowej interwencji w razie wystąpienia poszczepiennych objawów ubocznych. Rodzice pacjenta byli pouczeni o konieczności ścisłej obserwacji dziecka przez okres 24 godzin po odczulaniu. Wszystkie objawy uboczne miejscowe (bolesność, rumień, obrzęk) i ogólne (podwyższona temperatura, wymioty, objawy ze strony spojówek, błony śluzowej nosa, oskrzeli) oraz podawane ewentualnie leki były odnotowywane w zeszytce samokontroli pacjenta i uwzględniane przez lekarza przed kolejną dawką szczepionki. Pacjentów obowiązywał zakaz wykonywania większego wysiłku fizycznego, gorącej kąpieli, spożywania ciężkostrawnych produktów w ciągu 24 godzin po podaniu preparatu odczulającego.

W przebiegu prowadzonej immunoterapii u żadnego z pacjentów nie obserwowano istotnych odczynów poszczepiennych.

4.2.2. Charakterystyka podgrupy pacjentów leczonych swoistą immunoterapią.

* Grupa dzieci odczulanych liczyła 31 osób, w tym 12 dziewczynek i 19 chłopców, w przedziale wiekowym 5 - 14 lat (średnia wieku 9 lat).

* Średni czas trwania choroby w grupie odczulanych wynosił 4 lata 6 miesięcy.

* Obciążenie rodzinne alergią stwierdzono u 26 pacjentów (ok.84%). W tym u 9 dzieci na alergię chorowała matka, w 8 przypadkach manifestując inne objawy niż dziecko, w jednym przypadku manifestując te same objawy. U 8 dzieci alergią dotyczyła ojca, w 2 przypadkach przy różnych objawach, w 6 przypadkach przy objawach zgodnych. U 3 pacjentów alergią dotknięte było również rodzeństwo, w jednym przypadku były to objawy takie same, w 2 przypadkach różne. Współwystępowanie zgodnych objawów alergii u pacjenta, jego rodzeństwa i rodziców stwierdzono w jednym przypadku.

* Wywiad wskazywał, że pierwsze w życiu objawy alergii wystąpiły pod postacią:

- sezonowego alergicznego nieżytu nosa u 24 pacjentów,
- astmy oskrzelowej u 5 pacjentów,
- równocześnie alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej u 2 pacjentów.

* W chwili objęcia obserwacją u 5 chorych (ok.16%) rozpoznano sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek. U 26 chorych (84%) stwierdzono sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, spojówek i astmę oskrzelową. U 10 spośród 26 chorych na astmę oskrzelową obserwowano sporadyczne zaostrzenia całoroczne, głównie manifestujące się w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego.

* U wszystkich odczulanych objawy alergii występowały w sezonie pylenia traw - u 26 chorych (84%) w maju, u 31 chorych (100%) w czerwcu, u 28 chorych (90%) w lipcu. Dodatkowo wysoki odsetek pacjentów manifestował objawy w sezonie pylenia chwastów - w sierpniu dotyczyło to 19 pacjentów (61%). W pozostałych miesiącach pylenia odsetek pacjentów z objawami klinicznymi był niższy.

* Czas trwania objawów sezonowych wynosił średnio 85 dni [37 - 141 dni]. Czas trwania szczytu objawów sezonowych wynosił średnio 41 dni [16 - 113 dni].

- * Średnia suma objawów sezonowych w tej grupie chorych wynosiła 20 punktów [13 - 27].
 - * Średnia suma przyjmowanych leków wynosiła 21 punktów [13 - 27].
 - * Średnia częstość w roku ostrych zakażeń układu oddechowego wynosiła 7 epizodów.
 - * Wartość całkowitych przeciwciał IgE u 30 chorych (96%) przekraczała zakres normy dla wieku. Średnia wartość IgE całkowitych wynosiła ok 835 kJU/l [135 - 2095 kJU/l].
 - * Stężenie IgE swoistych dla alergenów traw u 30 chorych (97%) przekraczało klasę 2. W tym u 18 chorych mieściło się w zakresie klasy 3, u 12 chorych w zakresie klasy 4. Wartość średnia wynosiła 16,74 kJU/l [0,93 - 38,44 kJU/l].
 - * W testach skórnych punktowych u 30 odczulanych (97%) stwierdzono dodatnią reakcję z alergenem pyłku traw I, u 9 chorych (29%) dodatnią reakcję z alergenem pyłku drzew II, u 25 chorych (81%) dodatnią reakcję z alergenem pyłku chwastów, u 16 chorych (52%) dodatnią reakcję z alergenem pyłku drzew.
- U pewnego odsetka pacjentów z nadwrażliwością na pyłki współwystępowały dodatnie odczyny z alergenami pleśni (12%), kurzu domowego (22%) i roztoczy kurzu domowego (D.P. - 13%, D.F. - 10%).
- * Średnia wartość eozynofilii względnej krwi obwodowej w sezonie wynosiła ok. 11%, [2 - 22%].
 - * Średnia wartość eozynofilii bezwzględnej wynosiła 745 [174 - 1628].
 - * Średnie stężenie ECP w surowicy krwi wynosiło 50 µg/l [5 - 145].
 - * Odsetek eozynofilów w błonie śluzowej nosa w sezonie wynosił średnio 68% [6 - 98%].
 - * Całkowitą degranulację eozynofilów w błonie śluzowej nosa w sezonie obserwowano u wszystkich chorych z tej grupy.
 - * Średnie wartości parametrów czynnościowych układu oddechowego pozostawały w granicach normy (wartości FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, PEFR powyżej 80% normy dla wieku). Średnia wartość FEV₁ wynosiła ok 93% normy [47 - 136%]. Średnia wartość FEF₂₅₋₇₅ wynosiła ok 81% normy [28 - 146%]. Średnia wartość PEFR wynosiła ok 96% normy [38 - 142%]. Zmienność PEFR po inhalacji betamimetyku wynosiła średnio 20% [-8] - [+92%].

4.2.3. Charakterystyka podgrupy pacjentów nie leczonych swoistą immunoterapią.

- * Grupa dzieci nieodczulanych liczyła 26 osób, w tym 5 dziewczynek i 21 chłopców w przedziale wiekowym 5 -14 lat (średnia wieku 9 lat 5 miesięcy).
- * Średni czas trwania choroby w tej grupie wynosił 5 lat 6 miesięcy.
- * Rodzinne obciążenie alergią stwierdzono u 15 pacjentów (ok. 58%). W 2 przypadkach objawy alergii współwystępowały u matki, w 3 przypadkach u ojca, w 6 przypadkach - u rodzeństwa. Ujemny wywiad rodzinny dotyczył 11 pacjentów.
- * Na podstawie wywiadu stwierdzono, że jako pierwsze objawy alergii w życiu pojawiły się:
 - objawy alergicznego nieżytu nosa u 18 chorych,

- objawy astmy oskrzelowej u 6 chorych,

- jednocześnie objawy astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa u 2 pacjentów.

* W chwili objęcia obserwacją sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek rozpoznano u 8 chorych (31%), sezonowy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek oraz astmę oskrzelową u 18 chorych (ok.70%). Wśród chorych na astmę oskrzelową u 10 spośród 18 chorych, obserwowano sporadyczne zaostrzenia całoroczne, głównie związane z ostrymi zakażeniami układu oddechowego.

* U wszystkich pacjentów nieodczulanych sezonowe objawy alergii występowały w okresie pylenia traw: w czerwcu - 100%, w lipcu u 22 chorych (85%), w maju u 13 chorych (50%). U wysokiego odsetka chorych (39%) objawy utrzymywały się do okresu pylenia chwastów w sierpniu. Odsetek chorych nieodczulanych z objawami w pozostałych miesiącach pylenia roślin był niższy.

* Czas trwania objawów sezonowych wynosił średnio 71 dni [19 - 138 dni]. Średni czas trwania szczytu objawów sezonowych wynosił 35 dni [14 - 86 dni].

* Średnia suma objawów sezonowych wynosiła 15 punktów [6 - 24 punkty].

* Średnia suma przyjmowanych leków wynosiła 15 punktów [5 - 24 punkty].

* Średnia częstość w roku ostrych zakażeń układu oddechowego wynosiła 5 epizodów.

* Wartość całkowitych przeciwciał IgE u 22 chorych (85%) przekraczała normę dla wieku, wartość średnia wynosiła 580 kJU/l (zakres 11,6 - 1321 kIU/L).

* Swoiste przeciwciała IgE dla alergenów traw u 20 chorych (77%) przekraczały zakres klasy 2, w tym u 16 mieściły się w klasie 3, u 2 w klasie 4, u 1 w klasie 5. Średnia wartość IgE swoistych dla pyłków traw w tej grupie chorych wynosiła 10,78 kJU/l (zakres 0,8 - 52 kJU/l).

* W testach skórnych punktowych u 24 (92%) nieodczulanych stwierdzono dodatnią reakcję z alergenami pyłku traw I, u 15 (58%) dodatnią reakcję z alergenami pyłku traw II, u 14 (54%) dodatnią reakcję z alergenami chwastów. Dodatnią reakcję z alergenem pyłku drzew obserwowano u 10 nieodczulanych (39%). Reakcje dodatnie z pozostałymi aeroalergenami kształtowały się odpowiednio: pleśnie - ok.8%, kurz domowy - ok.23%, roztocza kurzu domowego - ok.20% i ok. 11%.

* Eozynofilia względna krwi obwodowej miała wartość średnią 8% [2 - 18%].

* Eozynofilia bezwzględna miała wartość średnią 587 [141 - 1573].

* Stężenie ECP w surowicy wynosiło średnio 43 µg/l [5 - 89 µg/l].

* Odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa wyniósł średnio 43% [12 - 92%].

* Degranulacja eozynofili w błonie śluzowej nosa była całkowita u 21 chorych (81%).

* Średnie wartości parametrów czynnościowych układu oddechowego wynosiły odpowiednio

- FEV₁ ok. 102 % normy [67 - 126%],

- FEF₂₅₋₇₅ ok 96% normy [41 - 138%],

- PEFR ok 105% normy [66 - 150%]

- zmienności PEFR po inhalacji beta mimetyku średnio 9, wahając się w zakresie [-22] - [+53].

4.2.4. Charakterystyka grupy kontrolnej

Pacjenci do grupy kontrolnej byli rekrutowani spośród dzieci pozostających w opiece Poradni Ortopedycznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii. Na wykonanie badań u tych pacjentów uzyskano w marcu 1990 roku zgodę Komisji Etyczno-Deontologicznej Akademii Medycznej w Krakowie.

- * Grupa kontrolna obejmowała 16 dzieci w przedziale wiekowym 7 - 16 lat (średnia wieku - 11 lat 3 miesiące), w tym 6 dziewczynek i 10 chłopców.

- * U dzieci tych na podstawie wywiadu, ujemnego wyniku badania przesiewowego Phadiatop oraz braku objawów klinicznych w sezonie pylenia wykluczono atopię. Ze względu na ujemny wynik badania przesiewowego u tych pacjentów nie wykonywano oznaczenia IgE całkowitych i IgE swoistych dla alergenów traw.

- * W testach skórnych u 6 osób stwierdzono dodatnią reakcję z alergenami wziewnymi, w tym u 5 osób wielkość odczynu oceniono na ++, i u jednej osoby na +++. U jednego dziecka wystąpiła dodatnia reakcja z alergenem pleśni i pyłku drzew, u dwojga dzieci stwierdzono dodatnią reakcję z alergenem kurzu domowego, u jednego dziecka dodatnią reakcję z alergenami pyłku traw, u jednego dziecka z alergenem pleśni i u jednego dziecka z alergenem pyłku drzew.

Osoby z dodatnimi testami wezwano po 5 latach celem powtórnego wykonania testów i uzupełnienia wywiadu co do ujawnienia objawów alergicznych. U 5 badanych kontrolne testy i wywiad były ujemne. U jednego pacjenta, u którego poprzednio stwierdzono reakcję z kurzem domowym odpowiadającą +++, wielkość odczynu po 5 latach wynosiła +++/++++, a w okresie jesiennym pojawiły się objawy astmy oskrzelowej.

- * Średnia wartość eozynofilii względnej wynosiła 2% [1 - 6%].

- * Średnia wartość eozynofilii bezwzględnej wynosiła 124 [43 - 486].

- * Średnie stężenie ECP surowicy przyjęło wartość 24 µg/l [9 - 40 µg/l].

- * Odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa wynosił średnio 3% [0 a 9%].

- * Stopień degranulacji granulocytów kwasochłonnych był częściowy u dwóch pacjentów, brak degranulacji stwierdzano u 14 pacjentów.

- * Średnie wartości parametrów czynnościowych układu oddechowego wynosiły odpowiednio:

- FEV₁ - ok. 110% normy [94 - 129%],

- FEF₂₅₋₇₅ - ok. 108% normy [91 - 123%],

- PEFR - ok. 113% normy [95 - 140%],

- zmienność PEFR po inhalacji betamimetyku średnio +4, wahając się w przedziale [-19] - [+26].

5. Metodyka

5.1. Badania kliniczne

5.1.1. Wywiad

Przy pierwszorazowej wizycie u każdego pacjenta zbierano szczegółowy wywiad w oparciu o ankietę (146) (załącznik 1). Pytania uwzględniały:

- obecne dolegliwości ze strony spojówek, nosa, oskrzeli, skóry, przewodu pokarmowego,
- częstość i czas trwania objawów w ciągu roku,
- obecność okresów bezobjawowych,
- pierwszorazowe wystąpienie objawów i towarzyszące okoliczności,
- współzależność występowania objawów od naturalnej ekspozycji na alergenów sezonowe
- wywiad rodzinny w kierunku alergii,
- okoliczności sprzyjające zaostrzaniu się objawów,
- charakterystykę alergenów w najbliższym otoczeniu pacjenta,
- współistnienie alergii na leki,
- dotychczas stosowaną farmakoterapię,
- wywiad okołoporodowy,
- narażenie i zapadalność na infekcje układu oddechowego,
- narażenie na bierne palenie tytoniu.

5.1.2. Badanie fizykalne (skala objawów)

Pacjenci w kolejnych latach obserwacji byli badani przedmiotowo w szczycie objawów sezonowych co najmniej jednorazowo, zawsze przez tego samego lekarza. Planowo chorzy zgłaszali się w 2 - 3 dobie od chwili wystąpienia pierwszych objawów sezonowych, przed włączeniem farmakoterapii.

W badaniu fizykalnym oceniano stopień nasilenia następujących objawów alergicznych:

- świąd spojówek;
- łzawienie;
- napady kichania;
- wyciek surowiczej wydzieliny z nosa;
- obrzęk małżowin nosowych;
- napady kaszlu;
- napady świszczącego oddechu;
- duszność.

W ocenie lekarskiej stopień nasilenia objawów był klasyfikowany w skali czterostopniowej według ogólnie przyjętych kryteriów (88):

- 0 - gdy dany objaw nie występował,
- 1 - gdy stwierdzano małe nasilenie objawu,
- 2 - gdy nasilenie objawu było umiarkowane,
- 3 - gdy nasilenie objawu było największe.

Przyjmując te same, ujednolicone kryteria i czterostopniową skalę ocen, pacjenci prowadzili indywidualną samoobserwację przez cały okres trwania dolegliwości sezonowych. Ramy czasowe trwania objawów były określone jako data wystąpienia objawów po raz pierwszy i po raz ostatni w danym sezonie. Dodatkowo odnotowywano daty początku i końca szczytowego nasilenia objawów.

Na podstawie dziennika samooceny i badania lekarskiego, po zakończeniu danego sezonu sumowano punkty określające nasilenie poszczególnych objawów i obliczano średnią sumę objawów sezonowych (śSOS) oraz czas trwania objawów w dniach. Maksymalna wartość wskaźnika według przyjętych powyżej kryteriów mogła wynosić 24 punkty. W przypadku, gdy pacjent był hospitalizowany w okresie pełnoobjawowym z powodu choroby podstawowej, do średniej sumy objawów sezonowych doliczano liczbę punktów równą długości hospitalizacji w tygodniach.

Za kryterium poprawy stanu pacjenta w toku obserwacji, przyjęto zmniejszenie się średniej sumy objawów sezonowych o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej (wiosna 2), skorelowane z mniejszym zapotrzebowaniem na leki objawowe.

5.1.3. Testy skórne punktowe

Badanie wykonywano w Pracowni Diagnostycznej Poradni Pulmonologicznej PAIP CMUJ przy użyciu zestawów alergenów diagnostycznych do testów punktowych firmy Biomed (Wytwórnia Surowic i Szczepionek, Kraków). Alergeny te są standaryzowane w jednostkach PNU (protein nitrogen unit, gdzie 1 jednostka PNU odpowiada 0,00001g azotu białowego). Jako płyn kontrolny dodatni stosowano roztwór 0,1% (1mg/ml) Histaminum dihydrochloricum w roztworze fizjologicznym chlorku sodowego z gliceryną (aa), konserwowanym fenolem w stężeniu 0,4%. Jako płyn kontrolny ujemny stosowano roztwór fizjologiczny chlorku sodowego z gliceryną (aa), zawierający fenol w stężeniu 0,4%.

Krople alergenów po uprzednim odkażeniu skóry nakładano w okolicy międzyłopatkowej.

Testy wykonywano z następującymi zestawami alergenów wziewnych:

- pyłki traw I, mieszany z pyłku traw pyłących w okresie V-VI/VII: wyczyniec łąkowy, tomka wonna, rajgras wyniosły, kupkówka pospolita, wiechlina roczna, żyto zwyczajne, konietlica łąkowa,
- pyłki traw II, mieszany z pyłku traw pyłących w okresie VI - VIII: mietlica biaława, miotła zbożowa, grzebienica pospolita, kostrzewa łąkowa, kłosówka wełnista, życica trwała, tymotka łąkowa,
- pyłki chwastów mieszane z pyłku bylicy, komosy białej, babki lancetowatej, szczawiu lekarskiego, mniszka lekarskiego, pokrzywy zwyczajnej,
- pyłki drzew mieszane z pyłków olchy, brzozy, leszczyny pospolitej, topoli, wierzby, lipy drobnolistnej,
- grzyby pleśniowe mieszane z *Alternaria* sp. i *Cladosporium* sp.,
- alergeny kurzu domowego.

Do wykonania testów z alergenami roztoczy stosowano zestawy firmy Bencard:

- *Dermatophagoides Pteronyssinus*,
- *Dermatophagoides Farinae*.

Dla alergenów roztoczy firmy Bencard wykonywano próbę z płynem kontrolnym ujemnym firmy Bencard.

Jednorazowo u wszystkich chorych wykonano testy punktowe z następującymi alergenami pokarmowymi firmy Biomed: fasola, groch, pomidory, ziemniaki, seler, cebula, marchew, jabłka, truskawki, pomarańcze, orzechy, kakao.

Przy wykonywaniu testów skórnych stosowano ogólnie obowiązujące zasady:

- nie wykonywano testów w okresie pełnoobjawowym lub naturalnej ekspozycji sezonowej,
- pacjenci nie otrzymywali leków z grupy blokerów H₁, przez okres co najmniej 4 tygodni poprzedzających wykonanie testów,
- nie stwierdzano zmian chorobowych na skórze w miejscu nakładania alergenów,
- badanie wykonywano pod kontrolą lekarza, przez wyszkolony personel pielęgniarski, w warunkach umożliwiających udzielenie natychmiastowej pomocy, w przypadku wystąpienia odczynu ogólnego,
- po wykonaniu badania pacjent pozostawał pod nadzorem ambulatoryjnym przez okres około 1 godziny,
- warunki przechowywania i okres ważności zestawu alergenu były zgodne z zaleceniami podanymi przez producenta.

Odczytywano reakcję natychmiastową (po 20 minutach), półopóźnioną (po 6 - 8 godzinach) i opóźnioną (po 24 godzinach). Odczyt polegał na zmierzeniu, zarówno w wypadku bąbla jak i rumienia, dwóch największych, przecinających się pod kątem prostym średnic. Odczyt reakcji natychmiastowej był dokonywany przez lekarza, reakcję półopóźnioną i opóźnioną odczytywali pouczeni rodzice pacjenta. W dalszej interpretacji brano pod uwagę średnią średnicę bąbla alergenowego pomniejszoną o wartość średniej średnicy bąbla kontroli ujemnej. Uzyskaną wielkość porównywano ze średnią średnicą bąbla kontroli dodatniej (histamina).

W oparciu o HEP (histamine equivalent prick) przyjęto następującą punktację wielkości odczynu na alergen (82)

- +++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest równa średniej średnicy bąbla histaminowego,
- ++++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z „nibynóżkami” (pseudopodia),
- ++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest równa lub większa od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego,
- +
- średnia średnica bąbla alergenowego mniejsza od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego,
- 0 - odczyn alergenowy równy odczynowi kontroli ujemnej.

Za odczyny o znaczeniu klinicznym przyjęto te, których wielkość przekraczała ++ (104) .

5.1.4. Badania czynnościowe układu oddechowego

Próby czynnościowe układu oddechowego wykonywano w Pracowni Diagnostycznej Poradni Pulmonologicznej PAIP CMUJ przy użyciu spirometru firmy Morgan T. T. Autolink. W badaniu oceniano krzywą przepływ - objętość z podaniem wartości wskaźników drożności oskrzeli (FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, PEF_R) oraz stopnia nadreaktywności oskrzeli ocenianego jako

procent zmienności PEFR po inhalacji beta - mimetyku. Za nieprawidłowe dla poszczególnych parametrów przyjęto zgodnie z ogólnie obowiązującą zasadą wartości poniżej 80% normy dla wieku (36).

5.2. Badania laboratoryjne

5.2.1. Phadiatop EIA (Pharmacia LKB)

Badanie wykonywano w Pracowni Diagnostyki Immunologicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce. Badanie ma charakter przesiewowy, pozwala na wykrycie reakcji pomiędzy specyficznymi IgE w surowicy pacjenta a zrównoważoną ilością mieszanek alergenów wziewnych na dysku celulozowym. Technika badania polegała na wstępnym inkubowaniu 50ul surowicy pacjenta z dyskami referencyjnymi pokrytymi celulozą. Po automatycznym przemyciu, w następnym etapie dodawano przeciwciała anty - IgE znakowane beta - galaktozydazą i ponownie inkubowano przez okres 2 godzin. Oznaczenie alergenowo swoistych IgE następowało poprzez pomiar spektrofotometryczny barwnego substratu (4 - metyl - umbelipheryl - galaktozyd) przy długości fali 420 nm. Wynik oznaczenia podawano jako:

- pozytywny, potwierdzający podłoże atopowe,
- negatywny, wykluczający podłoże atopowe.

5.2.2. IgE całkowite

Oznaczenie ilościowe wartości całkowitych przeciwciał IgE wykonywano w Pracowni Chemii Klinicznej Zakładu Biochemii Klinicznej PAIP metodą immunoenzymatyczną (EIA) w oparciu o zestawy firmy bioMerieux. Do oznaczenia wykorzystywano 20 ul surowicy. Technika badania uwzględnia dwa etapy. W etapie pierwszym pobraną krew inkubowano w probówkach opłaszczonych przeciwciałami anty - IgE, dodając przeciwciała anty - IgE znakowane peroksydazą. Czas inkubacji wynosił 60 minut w temperaturze 18 - 25° C. Podczas inkubacji dochodzi do związania przeciwciał IgE z przeciwciałami monoklonalnymi anty - IgE (zasada sandwich). W kolejnym etapie dodawano chromogeny substrat (chlorowodorek ortofenyleneodiaminy) i ponownie inkubowano przez 30 minut bez dostępu światła. Pomiar absorbancji był dokonywany automatycznie, wobec roztworu kontrolnego i krzywej kalibracyjnej w spektrofotetrze Axia 2 (bioMerieux) przy długości fali 492 nm.

Wg Halperna (57) przyjęto następujące normy pracowniane dla wartości IgE w poszczególnych przedziałach wiekowych:

- * noworodki do 1,5 kJU/l,
- * niemowlęta do 15 kJU/l,
- * dzieci 1 - 5 lat do 60 kJU/l,
- * dzieci 6 - 9 lat do 90 kJU/l,
- * dzieci powyżej 9 lat do 200 kJU/l,
- * dorośli do 100 kJU/l.

5.2.3. IgE specyficzne

Ilościowe oznaczenie poziomu przeciwciał IgE specyficznych dla alergenów traw wykonywano metodą immunoenzymatyczną (EIA) w oparciu o zestawy firmy bioMerieux w Pracowni Chemii Klinicznej Zakładu Biochemii Klinicznej PAIP CMUJ. Do oznaczenia wykorzystywano 50ul surowicy. Technika badania obejmuje dwa etapy. Pierwszy - etap immunologiczny, polegał na inkubacji badanej surowicy z alergenem zaadsorbowanym na dysku. Czas inkubacji wynosił 3 godziny w temperaturze 18 - 25°C. Następnie do próbówki dodawano przeciwciało monoklonalne znakowane peroksydazą i ponownie inkubowano przez 60 minut. W drugim etapie - enzymatycznym, do próbówki, w której zaszła reakcja pomiędzy alergenem, swoistym przeciwciałem IgE oraz przeciwciałem monoklonalnym anty - IgE (zasada sandwich) dodawano substrat barwny - chlorowodorek ortofenyldiaminy. Po kolejnej inkubacji przez 30 minut bez dostępu światła dokonywano automatycznego pomiaru absorbancji spektrofotometrem Axia 2 (bioMerieux) względem roztworu kontrolnego i krzywej kalibracyjnej, przy długości fali 492 nm.

Według klasyfikacji międzynarodowej (144) przyjęto następującą interpretację wartości swoistych IgE:

- klasa 0 - < 0,35 kJU/l - nieobecność lub obecność bardzo małych ilości IgE swoistych, klinicznie o małym znaczeniu,
- klasa 1 - 0,35 - 0,7 kJU/l - obecność małych ilości IgE swoistych, klinicznie mało znaczących, jeśli nawet pacjent ma wysoki poziom IgE całkowitych,
- klasa 2 - 0,7 - 3,5 kJU/l - obecność umiarkowanych ilości IgE swoistych,
- klasa 3 - 3,5 - 17,5 kJU/l - obecność dużych ilości IgE swoistych,
- klasa 4 - 17,5 - 52,5 kJU/l - obecność bardzo dużych ilości IgE swoistych,
- klasa 5 - > 52,5 - obecność bardzo dużych ilości IgE swoistych.

5.2.4. Morfologia krwi

Badanie wykonywano w Pracowni Hematologicznej Zakładu Biochemii Klinicznej PAIP CMUJ. Do oznaczenia wykorzystywano aparat Coulter Counter Max M, pobierając krew do badań według ogólnie przyjętego standardu.

Hemogram oceniano po wcześniejszym barwieniu metodą Maygrunwalda - Giemsy.

Eozynofilię bezwzględną obliczano według wzoru:

$$\text{eozynofilia bezwzględna} = \frac{\text{całkowita liczba krwinek białych} \times \text{liczba eozynofiliów w obrazie odsetk.}}{100}$$

Za wartość znamienne podwyższoną przyjęto liczbę powyżej 400 komórek kwasochłonnych w 1 mm³ krwi obwodowej (146) .

5.2.5. Eozynofilowe białko kationowe (ECP) Pharmacia LKB

Oznaczenie wykonywano metodą radioizotopową (RIA) w Pracowni Izotopowej Zakładu Biochemii Klinicznej PAiP CMUJ. Krew żyłą pobierano na skrzep i przechowywano w temperaturze pokojowej 60 - 120 minut. Po tym czasie krew wirowano przez 10 minut z szybkością 1000 - 1300 obrotów na minutę. Uzyskaną surowicę przelewano do nowej próbówki i przechowywano w zależności od momentu oznaczenia w następujących warunkach:

- temperatura pokojowa, gdy oznaczenie było wykonywane w ciągu 24 godzin
- +4 °C, gdy oznaczenie wykonywano w ciągu 5 dni
- -20 °C, gdy oznaczenie wykonywano po upływie 5 dni.

Zasada badania polegała na konkrowaniu ECP surowicy, ze ściśle określoną ilością ECP znakowanego izotopem J^{125} , o miejsca wiążące na specyficznym przeciwciele. W dalszym etapie badania frakcję związaną z przeciwciałem oddzielano od frakcji wolnej poprzez dodanie drugiego przeciwciała (przeciwkrolicze przeciwciała IgG wyhodowane i wyizolowane z owcy) z sepharozą. Po strąceniu i wirowaniu mierzono radioaktywność osadu w liczniku promieniotwórczym gamma (Gamma 4000, firmy Beckman, USA). Czas pomiaru wynosił 2 minuty. Błąd zliczeń był mniejszy od 1%. Zakres pomiaru wynosi 2 - 200 $\mu\text{g/l}$. Zakres normy waha się w przedziale 2,3 - 15,9 $\mu\text{g/l}$ (128).

5.2.6. Ocena ilościowo - jakościowa granulocytów kwasochłonnych w wymazie błony śluzowej nosa

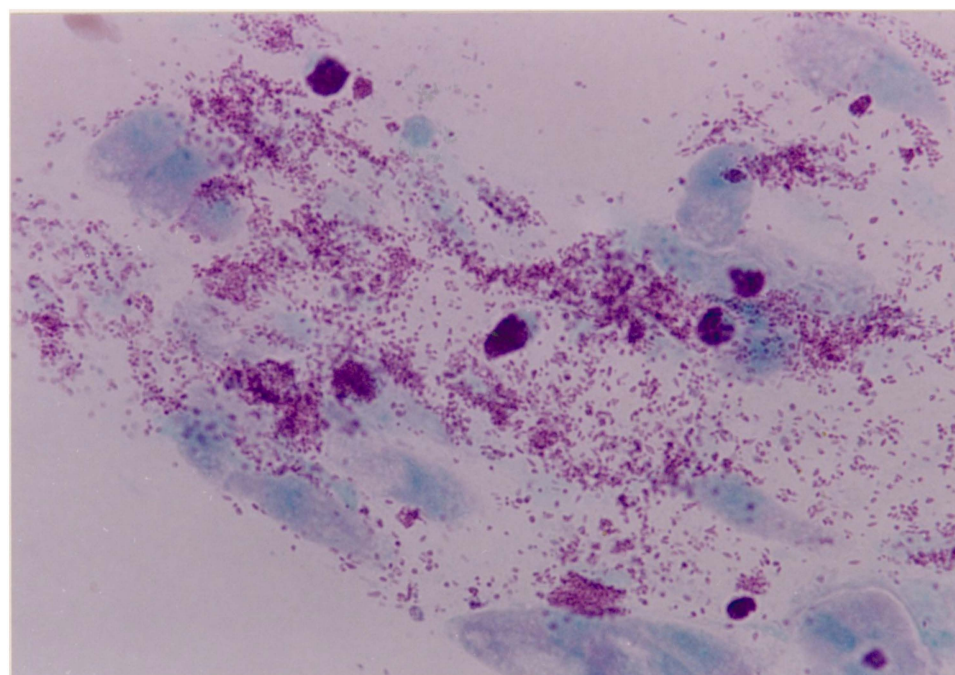
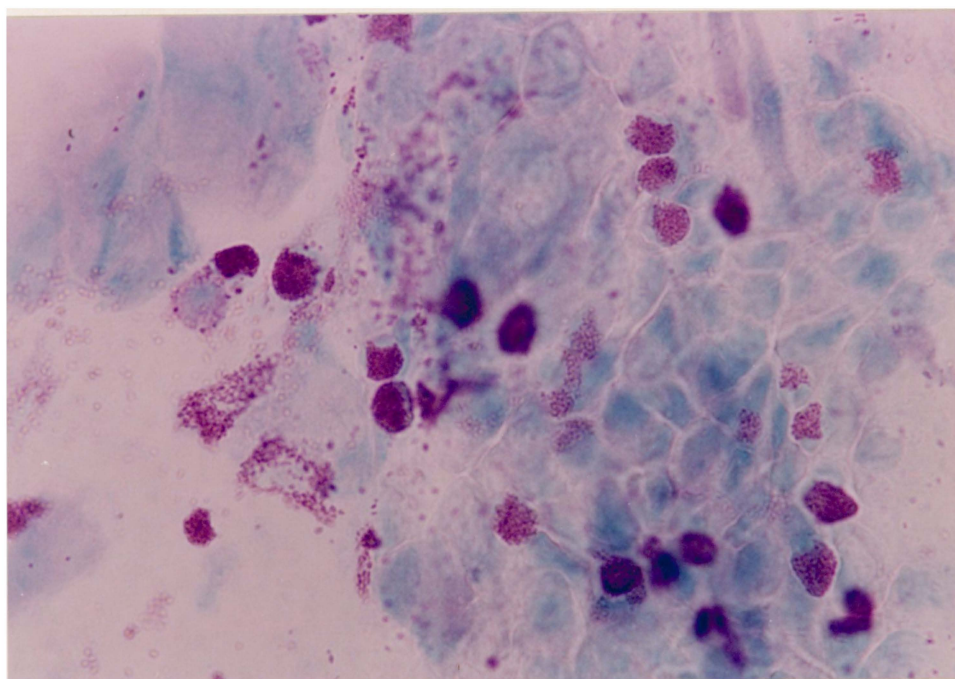
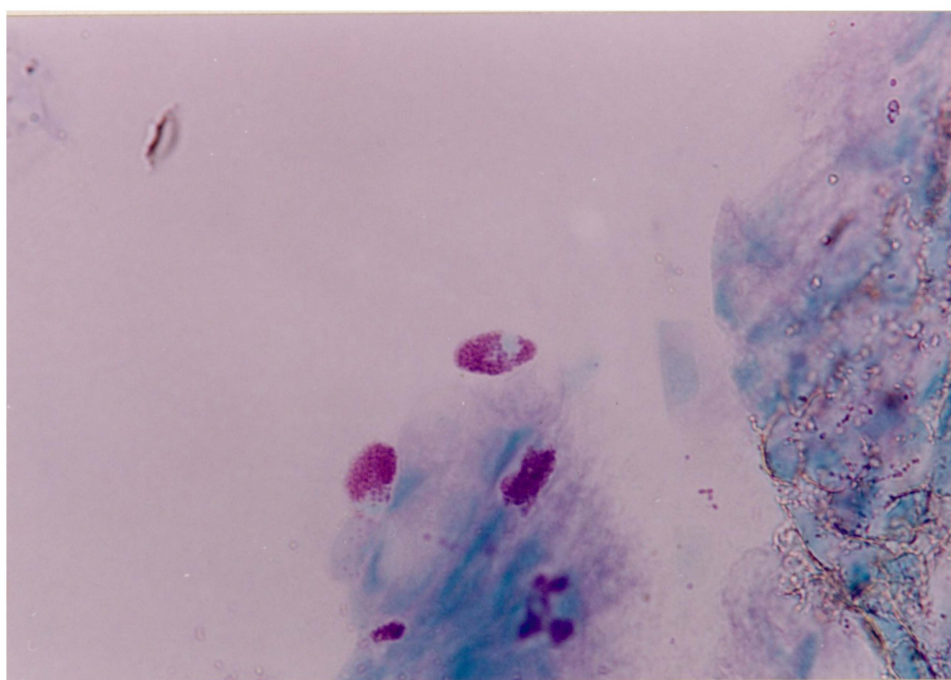
Materiał do badań w danym sezonie był uzyskiwany tą samą techniką, przez tę samą osobę. Wymaz pobierano za pomocą jednorazowej ezy plastikowej o średnicy 3 mm z przyśrodkowej powierzchni dolnej małżowiny nosowej. Ezę wprowadzano na głębokość 1 cm od przedniego brzegu małżowiny dolnej, lekko uciskając śluzówkę, tak aby nie spowodować urazu. Pobierano po dwa wymazy z prawej i lewej małżowiny nosowej. Analiza cytologiczna była wykonywana w Pracowni Alergologii i Immunologii Wojewódzkiego Zakładu Opieki Zdrowotnej, według metodyki opracowanej przez E. Sanokowską, A. Miszke i E. Chomiak (98). Oceny granulocytów kwasochłonnych dokonywano w wymazach barwionych metodą Wrighta (według standardowej procedury), w których analizowano komórki napływowe. Liczbę granulocytów kwasochłonnych podawano jako wartość odsetkową komórek napływowych. Dodatkowo oceniano stopień degranulacji komórek kwasochłonnych jako jeden z wykładników ich wzmożonej aktywności według następującej punktacji:

- 0 - brak degranulacji
- 1 - degranulacja częściowa
- 2 - degranulacja całkowita.

Obraz mikroskopowy poszczególnych stopni degranulacji komórek kwasochłonnych w barwieniu metodą Wrighta przedstawiają ilustracje 1 - 3.

1. Eozynofile nie wykazujące cech degranulacji. Ziarna położone wewnątrzkomórkowo.
2. Eozynofile z częściową degranulacją - widoczne wysypywanie się ziaren z komórki.
3. Całkowita degranulacja eozynofilów. Tło preparatu pokryte wolnymi ziarnami uwolnionymi z granulocytów kwasochłonnych.

Ilustracje stopnia degranulacji komórek kwasochłonnych w wymazie z błony śluzowej nosa. Barwienie metodą Wrighta. Obraz z mikroskopu Olympus (imersja), powiększenie 820 x.



Jako punkt odniesienia dla dalszej interpretacji i analizy statystycznej przyjęto normy według tabeli 5.1 (97, 99).

Tabela 5.1

Eozynofile w wymazie błony śluzowej nosa							
Norma		Sezon - pyłkowica			Remisja - pyłkowica		
X (%)	SD	X (%)	SD	przedział ufności	X (%)	SD	przedział ufności
0.23	2.04	46	26.28	19.72 - 72.28	2	1.72	0 - 6.72

5.3. Zapotrzebowanie na leki (skala leków).

Wszyscy pacjenci w okresie nasilenia objawów sezonowych przyjmowali na żądanie standardowe leki z następujących grup:

- metyloksantyny (Theoplus),
- sterydy ogólne (Encorton),
- sterydy wziewne (Budesonid),
- sterydy donosowe (Budesonid nasal),
- kromoglikany wziewne (Cromogen),
- kromoglikany donosowe (Lomusol),
- kromoglikany oczne (Cromohexal ophtalmicum),
- beta - mimetyki wziewne (Berotec),
- donosowe preparaty alfa- adrenergiczne (Betadrin).

Zużycie leku punktowano w oparciu o ogólnie przyjętą czterostopniową skalę (88):

- 0 gdy lek nie był używany,
- 1 gdy lek stosowano doraźnie,
- 2 gdy lek stosowano w szczycie sezonu pylenia,
- 3 gdy lek stosowano przez cały sezon pylenia.

5.4. Opad pyłków

W analizie opadu pyłków wykorzystano dane z lat 1991 - 1996 pochodzące z monitoringu opadu pyłków i spor pleśniowych prowadzonego przez Zakład Alergologii Przemysłowej Katedry Medycyny Pracy CMUJ. Materiał do badań uzyskiwano metodą wolumetryczną przy użyciu aparatu Seven - Day Recording Volumetric Spore Trape firmu Burkard, zainstalowanego w centrum Krakowa. Aparat pracuje w sposób ciągły na wysokości 25m nad poziomem gruntu pobierając zasysane powietrze wraz z aeroplanktonem. Ziarna pyłku i spory grzybów wychwycone przez aparat osadzają się na specjalnej taśmie (Melinex tape) pokrytej substancją lepłą, nałożonej na obrotowy walec. Walec porusza się ze stałą prędkością 2mm/godz wykonując pełny obrót w ciągu 7 dni. Taśma wymieniana jest raz w tygodniu o tej samej porze. Z taśmy wykonuje się preparaty mikroskopowe utrwalone żelazem (mieszanina żelatyny, gliceryny, fenolu i wody). Ziarna pyłku wybarwiane są safraniną.

Gotowe preparaty oceniane są ilościowo (liczbę ziaren pyłku uzyskanego z danego preparatu przelicza się na 1m^3 powietrza/dobę) oraz jakościowo z uwzględnieniem pyłku drzew, traw, chwastów i spor pleśniowych.

Wszystkie dane dotyczące indywidualnego pacjenta uwzględnione w części metodycznej były odnotowywane w specjalnie opracowanym kwestionariuszu (załącznik 2).

5.5. Metody analizy statystycznej

Wyniki badań zostały opracowane przy pomocy specjalistycznego pakietu programów komputerowych SAS w Zakładzie Biostatystyki i Informatyki Medycznej CM UJ. Szczegółowo, zastosowane metody statystyczne (153, 64), zostaną omówione w następujących grupach:

5.5.1. Podstawowe parametry

Przeprowadzona została pełna, standardowa analiza statystyczna podstawowych parametrów wszystkich wyników pomiarów, włącznie z weryfikacją zgodności rozkładu empirycznego z rozkładem normalnym. W pracy zostały przedstawione jedynie wybrane parametry opisowe.

W przypadku pomiarów dających wyniki o charakterze ciągłym (wiek, wyniki badań biochemicznych) są to:

- średnia arytmetyczna,
- odchylenie standardowe,
- błąd standardowy,
- zakres zmienności z podaniem wartości minimalnej i maksymalnej.

W przypadku danych o charakterystyce dyskretnej (płeć, kwalifikacja jednostki chorobowej, występowanie poprawy w toku leczenia, określenie stężenia IgE swoistych w klasach) stosowano:

- zestawienie bezwzględnej liczby przypadków,
- procent w stosunku do analizowanej grupy.

5.5.2. Porównanie wyników pomiędzy grupami

Wyniki pomiarów dokonanych u dzieci chorych były porównywane z wynikami uzyskanymi u osób z grupy kontrolnej. W obrębie grupy dzieci chorych porównywano parametry uwzględniając podział ze względu na:

- sposób leczenia (pacjenci odczulani i nieodczulani),
- rozpoznanie kliniczne (alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa),
- uzyskaną poprawę kliniczną (leczeni z poprawą, leczeni bez poprawy).

Hipoteza, że wyniki uzyskane różnią się istotnie była weryfikowana przy pomocy następujących testów:

- t-Studenta dla zmiennych niezależnych, gdy rozkład wyników nie odbiegał od rozkładu normalnego,

- Manna - Whitney'a - Wilcoxon dla pozostałych zmiennych.

W przypadku zmiennych dyskretnych (kodowanych) analiza niezależności była oparta o:

- test chi - kwadrat w analizie tablic kontyngencji (liczebności),

5.5.3. Porównanie wyników w poszczególnych okresach czasu z uwzględnieniem i bez uwzględnienia kryterium poprawy klinicznej

Weryfikacja hipotezy porównującej wyniki w kolejnych przedziałach czasowych odbyła się przy zastosowaniu:

- testu analizy wariancji (ANOVA) dla modelu z powtarzanymi pomiarami z dodatkową weryfikacją różnic pomiędzy średnimi za pomocą testu Duncana - w przypadku zmiennych charakteryzujących się rozkładem normalnym,
- testem nieparametrycznym Kruskal - Wallis'a - dla pozostałych zmiennych.

5.5.4. Badanie zależności wzajemnych pomiędzy wynikami pomiarów

Wyniki wybranych pomiarów: czas trwania objawów, czas trwania szczytu objawów były korelowane z wynikami wielkości opadu pyłków osobno dla grupy chorych odczulanych i nieoczulanych. Zastosowano analizę współczynników korelacji Pearsona i Spearmana.

5.5.5. Ocena przydatności wybranych parametrów dla prognozowania poprawy

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy pakietu statystycznego SAS w oparciu o metody z procedurą krokową polegające na dołączeniu spośród grupy wybranych parametrów (czas trwania choroby, rodzaj rozpoznania, obciążenie genetyczne atopią, wiek, płeć, eozynofilia względna, eozynofilia bezwzględna, IgE całkowite, IgE swoiste, ECP, eozynofilia nosa), kolejnych zmiennych mających wpływ na wystąpienie poprawy. Poszczególne zmienne włączane były do modelu przy poziomie istotności 0.05.

Dla zwiększenia wiarygodności wyników wykorzystano trzy niezależne testy:

- analizy regresji logistycznej
- analizy dyskryminacyjnej z procedurą krokową
- analizy modelu liniowego wielu zmiennych (GLM)

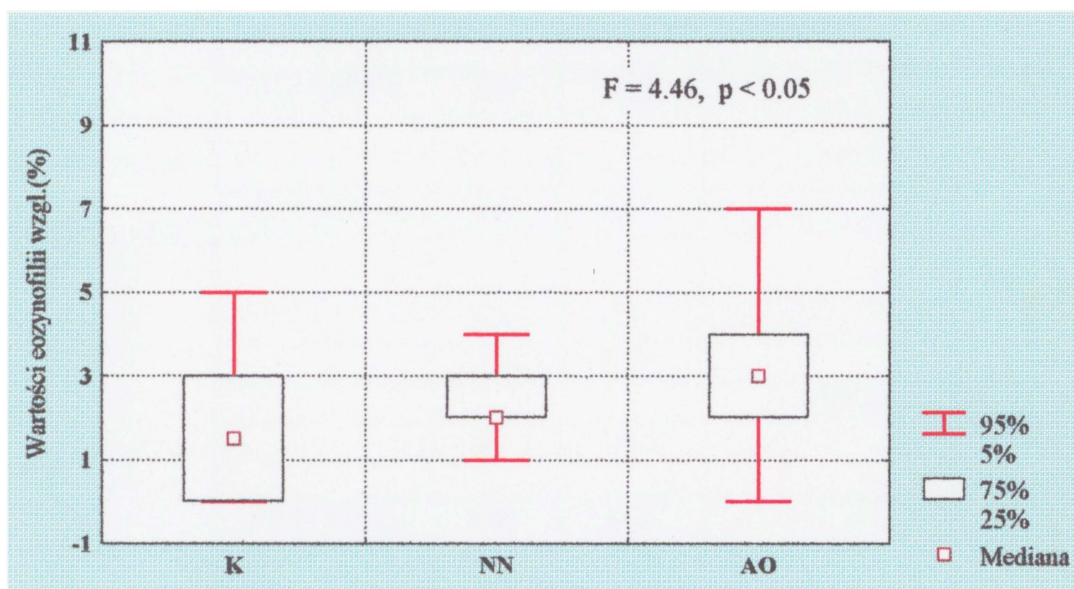
6. Wyniki

6.1. Porównanie wyjściowych wyników badań pomiędzy grupami dzieci chorych i zdrowych

Analizę wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy (zima) i pełnej ekspozycji (wiosna 2) przeprowadzono pomiędzy grupą dzieci zdrowych (kontrolną) i grupą dzieci chorych z uwzględnieniem rozpoznania (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa). Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie testu analizy wariancji (ANOVA).

Okres bez ekspozycji na alergen pyłkowy

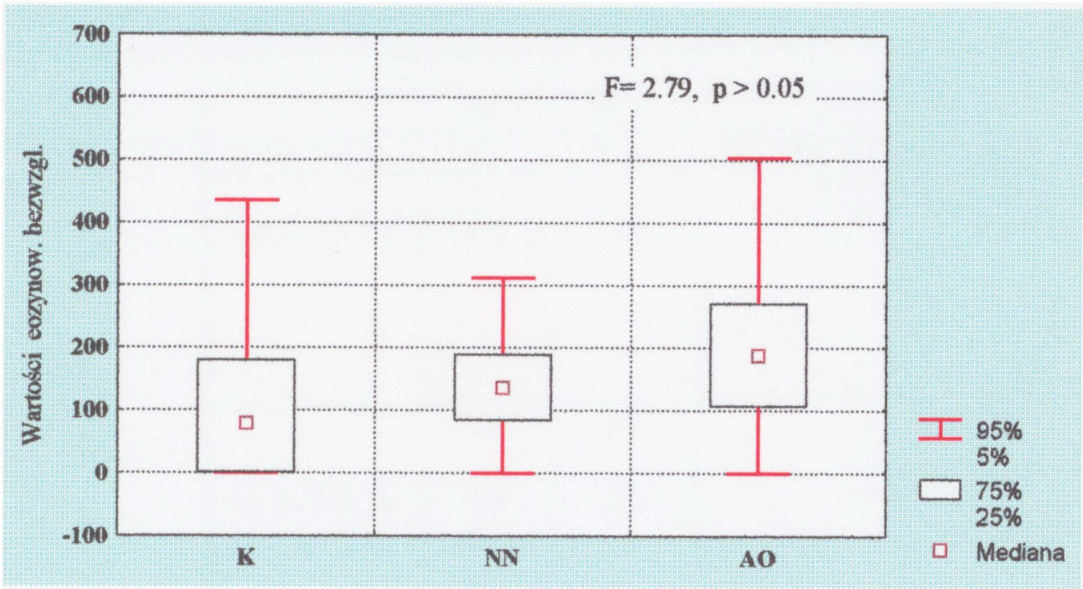
Eozynofilia względna miała najwyższe średnie wartości u pacjentów z astmą oskrzelową. Pomiedzy wartością w grupie chorych na astmę, a wartościami u chorych na nieżyt nosa i u dzieci zdrowych stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę na poziomie $p < 0,05$. Pomiedzy średnimi wartościami eozynofilii względnej w grupach pacjentów z nieżytem nosa i dzieci zdrowych nie stwierdzono istotnej różnicy w tym okresie. Graficzne przedstawienie różnic eozynofilii względnej w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy dla poszczególnych grup pacjentów obrazuje w formie box - plot ryc. 6.1.



Ryc. 6.1 Eozynofilia względna w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy.

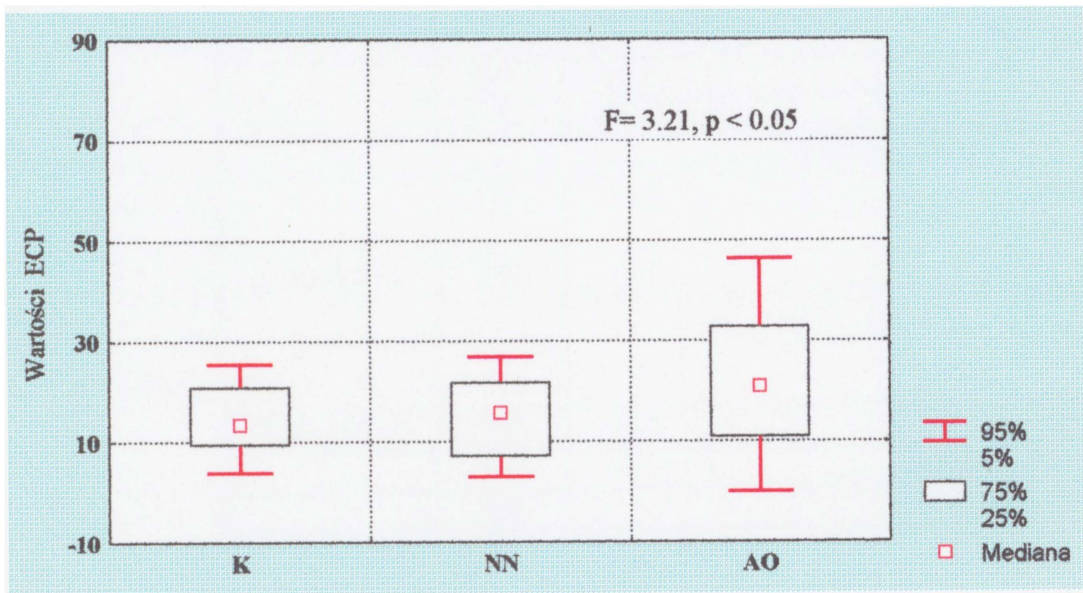
Eozynofilia bezwzględna w zakresie wartości średnich w poszczególnych grupach nie wykazywała istotnych różnic.

Graficzne przedstawienie wyników eozynofilii bezwzględnej w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy dla poszczególnych grup pacjentów przedstawia w formie box - plot ryc. 6.2.



Ryc. 6.2 Eozynofilia bezwzględna w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy

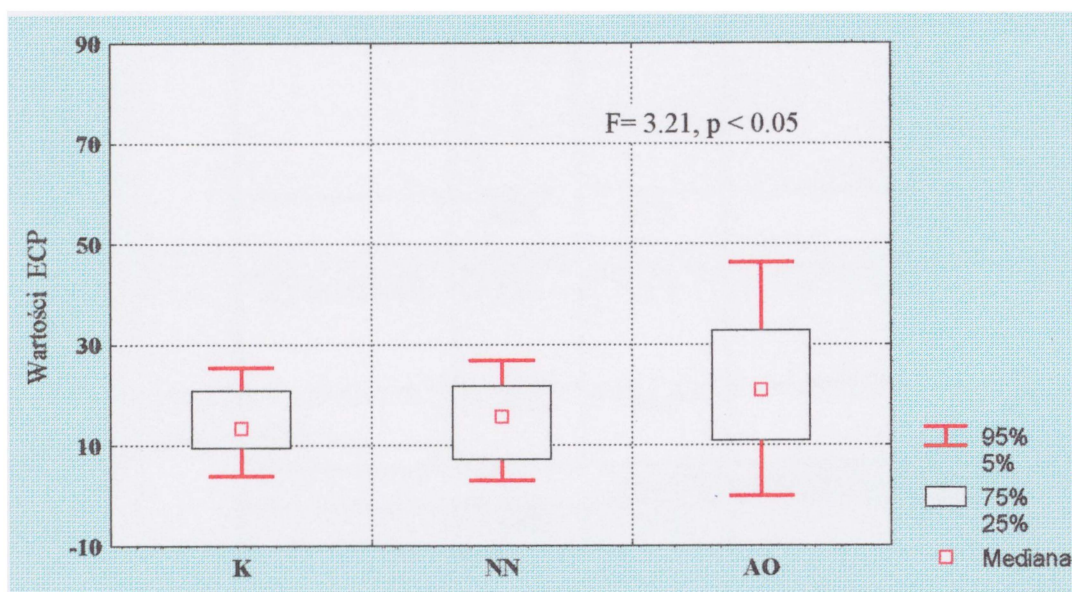
Stężenie ECP najwyższe średnie wartości przyjęło u chorych na astmę oskrzelową w porównaniu do pozostałych grup ($p<0,05$). Pomędzy pacjentami z nieżytem nosa i dziećmi zdrowymi nie stwierdzano w średnich wartościach ECP istotnej różnicy w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy. Wartości średnie ECP oraz odchylenie standardowe w okresie braku ekspozycji na alergen pyłkowy dla poszczególnych grup pacjentów obrazuje ryc. 6.3.



Ryc. 6.3 Stężenie ECP w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy

Odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa był statystycznie najwyższy u pacjentów z astmą oskrzelową. Wartość niższą stwierdzono u chorych z nieżytem nosa, wartość najniższą u dzieci zdrowych. Pomiedzy poszczególnymi grupami różnica w średniej wielkości eozynofilii nosa była na poziomie istotności $p < 0,05$.

Graficzne przedstawienie różnic odsetka granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa w okresie braku ekspozycji na alergen, dla poszczególnych grup pacjentów przedstawia w formie box - plot ryc. 6.4.

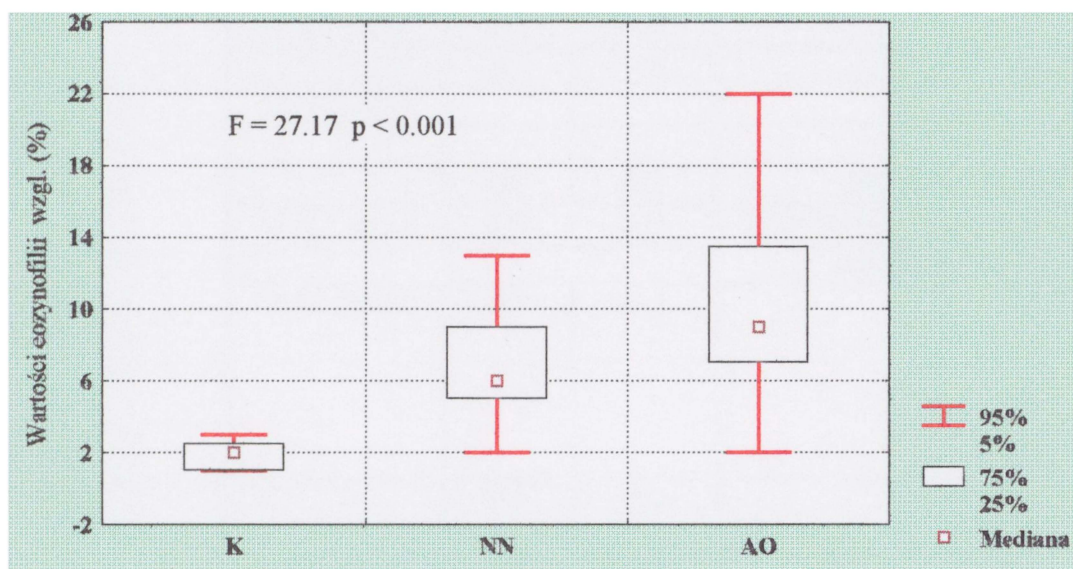


Ryc. 6.4 Odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa u pacjentów chorych i kontroli w okresie bez ekspozycji na alergen pyłkowy

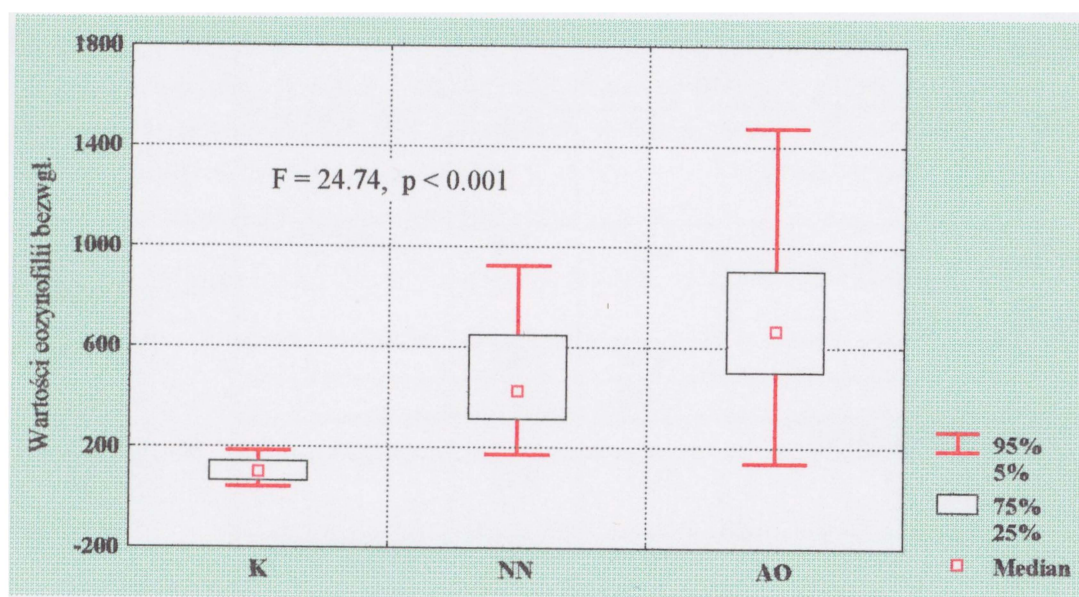
Okres pełnej ekspozycji sezonowej na alergen pyłkowy

Eozynofilia względna i bezwzględna krwi obwodowej przyjęły najwyższą wartość średnią u chorych z astmą oskrzelową, wartość niższą obserwowano u chorych z alergicznym nieżytem nosa i najniższą u dzieci zdrowych. Pomiedzy poszczególnymi wartościami różnica cechowała się poziomem istotności $p < 0,001$.

Graficzne przedstawienie różnic eozynofilii względnej oraz eozynofilii bezwzględnej krwi obwodowej, w okresie ekspozycji alergenowej we wszystkich grupach pacjentów, przedstawiają w formie box - plot odpowiednio ryciny 6.5 i 6.6.



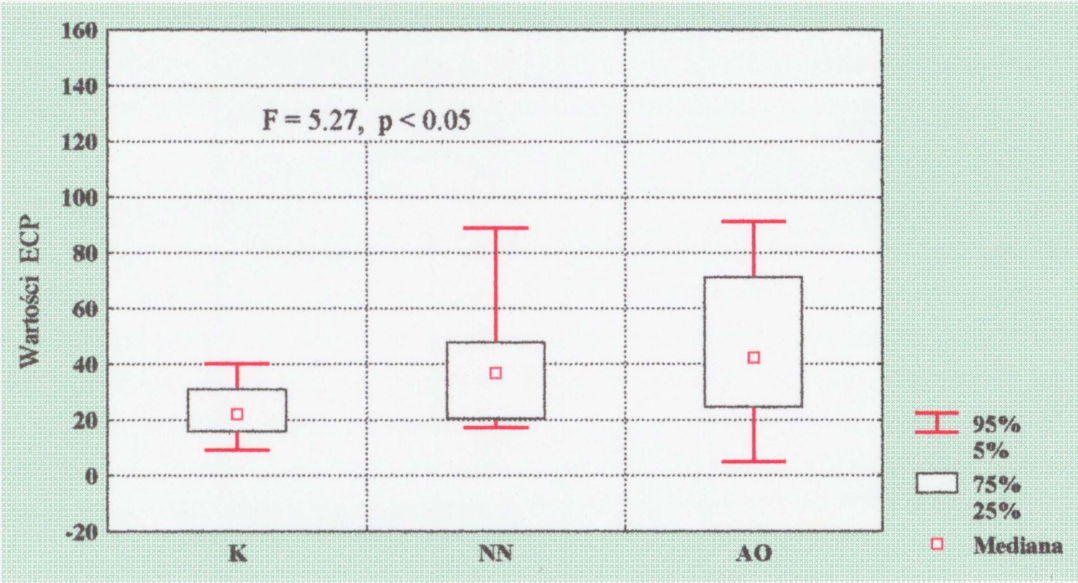
Ryc. 6.5 Eozynofilia względna w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie ekspozycji na alergen pyłkowy



Ryc. 6.6 Eozynofilia bezwzględna w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie ekspozycji na alergen pyłkowy

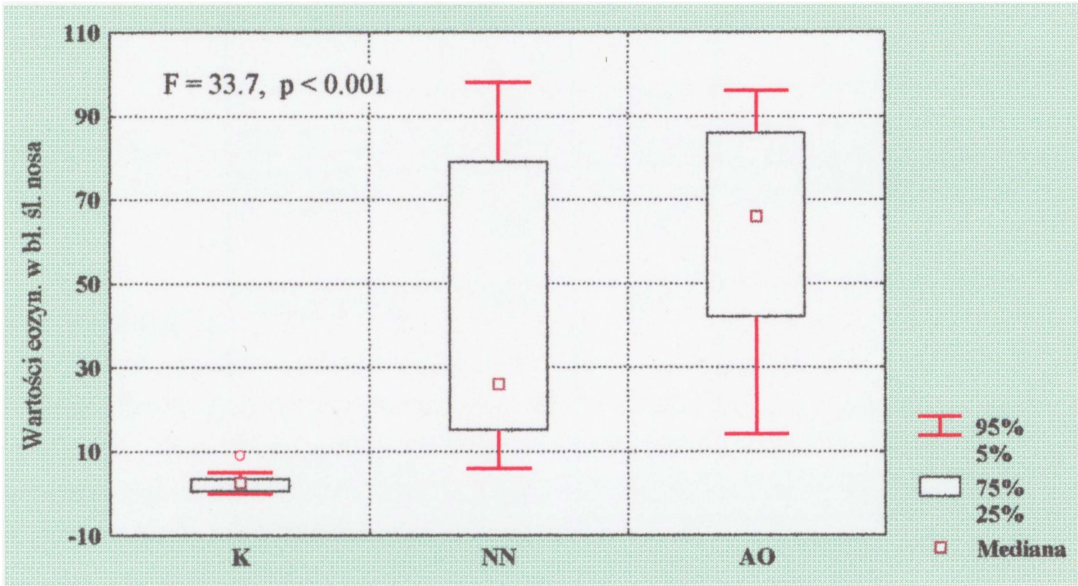
Stężenie ECP nie różniło się istotnie w zakresie średnich wartości pomiędzy pacjentami z astmą oskrzelową i nieżytem nosa. W porównaniu do grupy dzieci zdrowych wartości w grupie dzieci chorych, bez względu na rozpoznanie były znacząco wyższe na poziomie istotności $p < 0,05$.

Graficzne przedstawienie różnic ECP w okresie ekspozycji na alergen pyłkowy dla wszystkich grup pacjentów przedstawia w formie box - plot ryc. 6.7.



Ryc. 6.7 Stężenie ECP w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie ekspozycji na alergen pyłkowy

Odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa był najwyższy u chorych z astmą oskrzelową w porównaniu do chorych z alergicznym nieżytem nosa i grupy kontrolnej. Pomędzy średnimi wartościami w poszczególnych grupach występowały różnice na poziomie istotności $p < 0,001$. Graficzne przedstawienie różnic odsetka granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa w okresie ekspozycji na alergen, dla poszczególnych grup chorych przedstawia w formie box - plot ryc. 6.8.



Ryc. 6.8 Odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa w grupach pacjentów chorych i kontroli w okresie ekspozycji na alergen pyłkowy

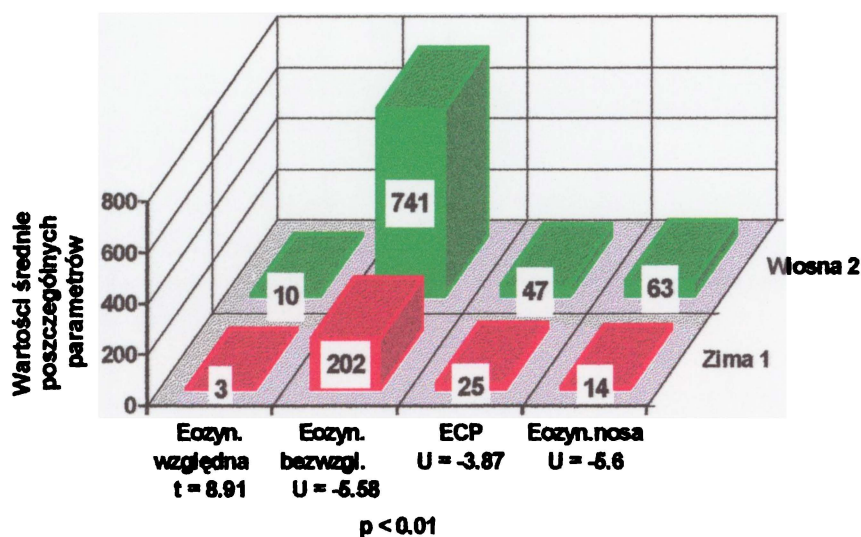
Porównanie wartości pomiędzy okresem ekspozycji i jej braku dla poszczególnych grup

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie testu t-Studenta gdy rozkład wyników nie odbiegał od rozkładu normalnego (eozynofilia względna) oraz testu Manna-Whitney'a Wilcoxa dla pozostałych zmiennych (eozynofilia bezwzględna, ECP, odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa)

Astma oskrzelowa

W wartościach średnich wszystkich omawianych parametrów - eozynofilia względna, eozynofilia bezwzględna krwi obwodowej, ECP, eozynofilia nosa u pacjentów z astmą oskrzelową stwierdzono znamienne różnice pomiędzy okresem ekspozycji na alergen pyłkowy i okresem braku ekspozycji na poziomie istotności $p < 0,01$. Średnie wszystkich parametrów były wyższe w okresie ekspozycyjnym.

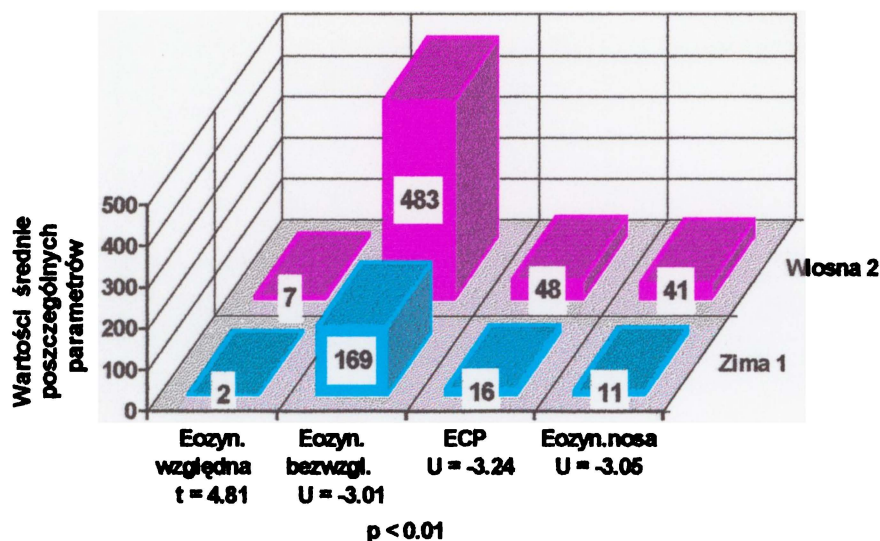
Wartości średnie poszczególnych parametrów zależnie od okresu ekspozycji na alergen, u chorych na astmę oskrzelową przedstawia ryc. 6.9.



Ryc. 6.9 Porównanie średnich wartości poszczególnych parametrów zależnie od okresu ekspozycji na alergen, u chorych na astmę oskrzelową

Nieżyt nosa

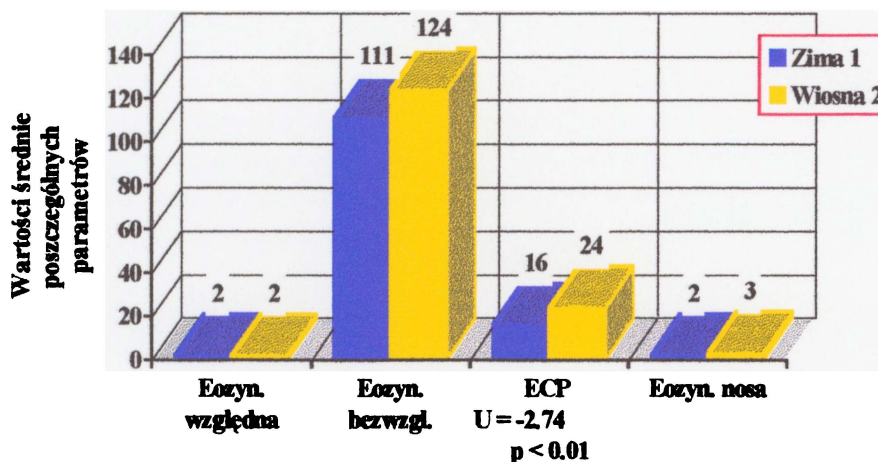
W wartościach średnich wszystkich omawianych parametrów - eozynofilia względna, eozynofilia bezwzględna krwi obwodowej, ECP, eozynofilia nosa u pacjentów z nieżytem nosa stwierdzono znamienne różnice pomiędzy okresem ekspozycji na alergen w porównaniu z okresem bez ekspozycji. Różnica kształtowała się na poziomie istotności $p < 0,01$. Średnie wartości wszystkich parametrów były wyższe w okresie ekspozycyjnym. Wartości średnie poszczególnych parametrów, zależnie od okresu ekspozycji na alergen u chorych na nieżyt nosa, obrazuje ryc. 6.10.



Ryc. 6.10 Porównanie średnich wartości poszczególnych parametrów zależnie od okresu ekspozycji na alergen, u chorych na nieżyt nosa

Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej znamioną różnicę pomiędzy wartościami średnimi w okresie naturalnej ekspozycji alergenowej i braku ekspozycji stwierdzono jedynie w odniesieniu do ECP ($p < 0.01$). Wartość średnia była wyższa w sezonie ekspozycyjnym. Pomędzy średnimi wartościami pozostałych parametrów - eozynofilia względna i bezwzględna krwi obwodowej, eozynofilia nosa, nie stwierdzono istotnych różnic zależnych od ekspozycji alergenowej. Porównanie średnich wartości poszczególnych parametrów, zależnie od okresu ekspozycji na alergen, u pacjentów z grupy kontrolnej przedstawia ryc. 6.11.



Ryc. 6.11 Porównanie średnich wartości poszczególnych parametrów zależnie od okresu ekspozycji na alergen, u pacjentów grupy kontrolnej.

6.2. Wyniki uzyskane w badanych grupach z uwzględnieniem czasu terapii i rodzaju rozpoznania.

Analizę statystyczną oparto o:

- test analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami, z dodatkową weryfikacją różnic pomiędzy średnimi za pomocą testu Duncana dla zmiennych charakteryzujących się rozkładem normalnym
- test Kruskal-Wallis'a dla pozostałych zmiennych.

Graficzna dokumentacja zostanie przedstawiona łącznie dla chorych odczulanych i nieodczulanych w podrozdziale 6.3.

6.2.1. Grupa pacjentów odczulanych

Średni czas trwania objawów sezonowych

Średni czas trwania objawów sezonowych w grupie odczulanych był najdłuższy w pierwszym sezonie obserwacji (wiosna 2) i wynosił ok. 85 dni. W kolejnych sezonach obserwowano znamienne ($p < 0,001$) skracanie średniego okresu występowania dolegliwości u tej grupy chorych do ok 67 dni po pierwszym cyklu SIT, ok.54 dni po 2 cyklu SIT, ok.45 dni po trzecim cyklu SIT i około 40 dni po 4 cyklu SIT.

Biorąc pod uwagę rodzaj rozpoznania - zarówno u pacjentów z nieżytem nosa jak i pacjentów z astmą oskrzelową, skrócenie czasu trwania objawów sezonowych było na poziomie istotności $p < 0,001$. U chorych na nieżyt nosa średnio najdłuższy okres objawowy w sezonie wiosna 2 wynosił 92 dni i ulegał stopniowemu skracaniu, osiągając wartość 32 dni w sezonie wiosna 6. U chorych na astmę oskrzelową najdłuższy okres dolegliwości w sezonie wiosna 2 wynosił średnio 87 dni i uległ skróceniu do 43 dni w sezonie wiosna 6.

Podobnie skróceniu ulegał okres największego nasilenia objawów, który wyjściowo wynosił ok.42 dni, i skrócił się do ok. 20 dni po czwartym cyklu odczulania. W grupie odczulanych przez 5 lat skrócenie czasu trwania w sezonie maksymalnych objawów było najwyraźniejsze - okres ten wynosił ok. 12 dni. Skrócenie czasu trwania najbardziej nasilonych objawów przebiegało podobnie w obu grupach chorych, bez względu na rozpoznanie choroby podstawowej.

Średnia suma objawów sezonowych

śSOS była najwyższa (20 punktów) w sezonie rozpoczęcia obserwacji (wiosna 2) i ulegała stopniowemu obniżaniu w kolejnych sezonach z różnicą na poziomie istotności $p < 0,001$.

Analizując poszczególne objawy stwierdzono zmniejszanie się świadał spojówek, łzawienia, wycieku z nosa, zatkania nosa, napadów kichania, świszczącego oddechu, kaszlu i epizodów duszności już po pierwszym cyklu odczulania. Tendencja ta utrzymywała się po kolejnych cyklach immunoterapii.

Analizując chorych odczulanych w zależności od rozpoznania stwierdzono, że średnia suma objawów była znamienne wyższa u chorych na astmę w porównaniu do chorych na nieżyt nosa w okresie wiosna 2 ($p < 0.01$), wiosna 3 ($p < 0.05$). W sezonach wiosna 2, wiosna 3,

wiosna 4 u chorych na astmę obserwowano istotnie ($p<0.01$) większe nasilenie objawów kaszlu, świszczącego oddechu i duszności w porównaniu z chorymi na nieżyt nosa.

W nasileniu objawów ze strony spojówek i objawów nieżyty nosa w obu grupach bez względu na rozpoznanie nie było istotnych różnic w żadnym z porównywanych okresów.

Przeanalizowano stopień nasilenia objawów w poszczególnych sezonach ekspozycji. U chorych odczulanych z nieżytem nosa stwierdzono zmniejszenie średniej sumy objawów w kolejnych cyklach odczulania (o około 35% - pierwszy, około 44% - drugi, około 60% - trzeci, około 75% - czwarty). Analogicznie u chorych na astmę średnia suma objawów zmniejszyła się odpowiednio o około: 37%, 55%, 73% i 80% w kolejnych cyklach odczulania.

Średnia suma stosowanych leków

Równolegle do mniejszego nasilenia objawów sezonowych zmniejszała się istotnie ($p<0,001$) w kolejnych sezonach suma stosowanych leków objawowych. Pomiedzy wielkością sumy objawów i wielkością sumy leków w poszczególnych sezonach obserwowano korelację na poziomie istotności $p<0,001$.

Rodzaj rozpoznania wpływał na wyższe zapotrzebowanie na leki w pierwszych okresach obserwacji. W sezonach wiosna 2, wiosna 3, wiosna 4 średnia suma leków u chorych na astmę była istotnie ($p<0,001$) wyższa od średniej sumy leków u chorych na nieżyt nosa.

Przeanalizowano procentową zmianę średniej sumy stosowanych leków w kolejnych sezonach ekspozycji w porównaniu do wartości wyjściowych (wiosna 2), zależnie od choroby podstawowej. U chorych na nieżyt nosa w sezonie po pierwszym, drugim, trzecim i czwartym cyklu odczulania, średnia suma leków zmniejszyła się odpowiednio o około 37%, 44%, 62%, 75%. Różnica w zapotrzebowaniu na leki miała poziom istotności $p<0,05$. Analogicznie u chorych na nieżyt nosa średnia suma leków w sezonie po kolejnych latach immunoterapii zmniejszała się odpowiednio o: 25%, 35%, 50%, 60%. Różnica była istotna na poziomie $p<0,001$.

Przeprowadzając szczegółową analizę zapotrzebowania na poszczególne leki stwierdzono najwyższe zapotrzebowanie na leki antyhistaminowe w okresie wiosna 2. Prawie wszyscy chorzy odczulani (30/31 pacjentów) przyjmowali leki antyhistaminowe przez cały okres pylenia. W sezonie po trzecim cyklu odczulania liczba chorych wymagających stałego podawania leków antyhistaminowych w okresie ekspozycji sezonowej zmalała do 9, 17 chorych przyjmowało blokery H_1 w szczytowym okresie pylenia, 6 chorych przyjmowało antyhistaminiki tylko doraźnie. W sezonie po czwartym cyklu odczulania proporcje te przesunęły się jeszcze bardziej w kierunku doraźnego stosowania leków antyhistaminowych. Dwóch chorych wymagało stałego podawania leków antyhistaminowych przez cały okres naturalnej ekspozycji alergenowej, 13 chorych przyjmowało H_1 blokery w szczycie pylenia, a 11 chorych przyjmowało H_1 blokery doraźnie.

Kromony oczne i donosowe początkowo były stosowane prawie przez wszystkich chorych odczulanych podczas całego okresu naturalnej ekspozycji sezonowej. Po drugim, trzecim i czwartym cyklu odczulania zaczęła przeważać tendencja do stosowania ich jedynie w szczytowym okresie pylenia.

Kromony wziewne początkowo stosowane były przez 22/31 chorych odczulanych przez cały okres ekspozycji sezonowej. Po drugim cyklu odczulania zarysowała się tendencja do ograniczenia ich stosowania wyłącznie w okresie szczytowej ekspozycji alergenowej.

Sterydy donosowe wyjściowo były stosowane przez większość chorych odczulanych (27/31) przez cały okres naturalnej ekspozycji alergenowej. W sezonie po czwartym cyklu odczulania liczba pacjentów stosujących sterydy donosowo zmalała do 19 osób, 7 spośród nich stosowało lek w szczycie okresu pylenia, 12 - jedynie doraźnie. Żaden z chorych odczulanych nie przyjmował w tym okresie sterydów donosowych na stałe.

W toku obserwacji zmniejszało się także zapotrzebowanie na sterydy wziewne. Początkowo, 19/31 odczulanych dzieci stosowało sterydy wziewne, w tym 13 osób przez szczyt ekspozycji sezonowej, 5 osób doraźnie i jedna osoba przez cały okres pylenia. W sezonach po kolejnych cyklach immunoterapii liczba pacjentów wymagających wziewnej sterydoterapii malała ograniczając się do doraźnego stosowania leku. Po czwartym cyklu immunoterapii liczba chorych stosujących wziewnie sterydy zmalała do 11 osób, w tym jedna osoba przyjmowała lek na stałe, 3 osoby w szczycie pylenia, 7 osób doraźnie.

Zużycie betamimetyków wziewnych zmalało z 21/31 osób stosujących lek doraźnie w początkowej fazie obserwacji, do 15 osób stosujących lek doraźnie w sezonie po czwartym cyklu odczulania.

Zaobserwowano również wyraźne zmiany w zakresie stosowania Betadrinu - początkowo był przyjmowany przez wszystkich chorych głównie w okresie szczytu pylenia, w sezonie po czwartym cyklu odczulania zapotrzebowanie na lek zmniejszyło się do 28 chorych stosujących go doraźnie.

Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego

Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego w grupie dzieci odczulanych była najwyższa w chwili objęcia obserwacją i wynosiła około 7 epizodów w roku. W kolejnych latach obserwacji średnia zapadalność zmniejszała się w sposób statystycznie istotny (po pierwszym cyklu odczulania - 5 epizodów/rok, po 2 cyklu odczulania 4 epizody/rok, po 4 cyklu odczulania - 2 epizody/rok), na poziomie istotności $p < 0,001$.

Uwzględniając rozpoznanie choroby podstawowej, wyjściowo (wiosna 2) odnotowano znamienne wyższą ($p < 0,001$) zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego u chorych na astmę oskrzelową (średnio 8 epizodów/rok), w porównaniu do chorych na nieżyt nosa (średnio 4 epizody/rok). W dalszych okresach nie odnotowano różnic w zapadalności na ostre zakażenia układu oddechowego pomiędzy chorymi różniącymi się rozpoznaniem.

Stężenie całkowitych przeciwciał IgE

Najwyższe wartości całkowitych przeciwciał IgE (średnio ok. 805 kJU/l) obserwowano w grupie dzieci odczulanych w chwili objęcia opieką. W kolejnych pomiarach (po drugim i po czwartym cyklu odczulania) zaobserwowano spadek wartości do ok. 600 kJU/l ($p < 0,01$).

Stwierdzono istotne różnice w stężeniu całkowitych IgE w zależności od rozpoznania. U chorych na astmę w badaniu pierwszym i trzecim średnie stężenia całkowitych IgE były znamienne wyższe ($p < 0,05$) w porównaniu z chorymi na nieżyt nosa.

Stężenie przeciwciał IgE swoistych dla traw

Stężenie przeciwciał IgE swoistych dla traw w grupie chorych odczulanych było najwyższe podczas pierwszego pomiaru (16,59 kJU/l), wartości uzyskane podczas drugiego

(po drugim cyklu odczulania) i trzeciego pomiaru (po czwartym cyklu odczulania) były niższe (odpowiednio 15,44 kJU/l i 13,02 kJU/l) w stopniu znamionym ($p < 0,05$).

W obrębie grupy pacjentów odczulanych nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach IgE swoistych dla alergenów traw pomiędzy chorymi na astmę, a chorymi na nieżyt nosa w żadnym z wykonanych oznaczeń.

Testy skórne punktowe z aeroalergenami

Przeprowadzono analizę porównawczą wyników testów skórnych, które wykonano trzykrotnie - w okresie bezobjawowym (przed rozpoczęciem immunoterapii), po dwóch i po czterech latach swoistej immunoterapii. W stosunku do wartości wyjściowych liczba pacjentów z dodatnimi testami skórnymi z alergenami traw I w trzecim badaniu zmniejszyła się o dwie osoby, liczba pacjentów z dodatnimi testami skórnymi z alergenami traw II również zmniejszyła się o dwie osoby, liczba chorych, u których stwierdzono dodatnią reakcję z alergenami pyłku drzew pozostała niezmieniona przez cały okres obserwacji. Obserwowano narastanie częstości odczynu z alergenami pyłku chwastów - w drugim badaniu w stosunku do pierwszego liczba chorych wzrosła o 4, w trzecim badaniu powtórzyła się częstość z badania pierwszego. W kolejnych badaniach stwierdzono wygasanie odczynów skórnych z alergenem pleśni - w pierwszym badaniu dodatnią reakcję z alergenami pleśni obserwowano u 5, trzecim badaniu u żadnego z chorych. Liczba pacjentów o dodatniej reakcji na alergeny kurzu wyjściowo wynosiła 6, obniżyła się przejściowo do jednego chorego w drugim badaniu, by ponownie wzrosnąć do 5 chorych w badaniu trzecim. W toku badań zaobserwowano przejściowy wzrost częstości odczynów z alergenami roztoczy kurzu domowego. W przypadku *Dermatophagoides Pteronyssinus* początkowo dodatnią reakcję stwierdzono u jednego chorego, liczba ta wzrosła do 8 chorych w drugim badaniu i obniżyła się do 6 chorych w trzecim badaniu. W przypadku *Dermatophagoides Farinae* wyjściowo dodatnią reakcję obserwowano u jednego chorego, w drugim badaniu u 9 chorych, w trzecim badaniu u 6 chorych.

Analizując zmianę w nasileniu odczynów stwierdzono w przypadku alergenu traw I, 18 chorych z najsilniejszym odczynem ++++ w pierwszym badaniu, 27 chorych w drugim badaniu i powrót do proporcji wyjściowych w trzecim badaniu (19 chorych z odczynem ++++). W odniesieniu do testów z alergenem traw II stwierdzono zmniejszenie liczby chorych z odczynem ++++ z 26 pacjentów w drugim badaniu do 19 pacjentów w badaniu trzecim. Liczba chorych z maksymalnym odczynem na alergen pyłku drzew na przestrzeni trzech badań wzrosła dwukrotnie - z trzech pacjentów w pierwszym badaniu, do 7 pacjentów w badaniu trzecim. W sposób najbardziej widoczny zmieniała się liczba chorych z maksymalną reakcją na alergen pyłku chwastów. W pierwszym badaniu u 5 chorych stwierdzono reakcję ++++, w drugim badaniu liczba chorych wzrosła przejściowo do 22, w trzecim badaniu obniżyła się do 15. W toku obserwacji stwierdzono również wzrost maksymalnych odczynów z alergenami roztoczy kurzu domowego, wyjściowo odczyn ++++ odnotowano u jednego chorego na Der. Pt i u jednego chorego na Der. F. W badaniu trzecim liczba chorych wzrosła do trzech. Pojawieniu się nowych silnie dodatnich odczynów z alergenami kurzu domowego i roztoczy nie towarzyszyły objawy kliniczne o charakterze alergii całorocznej.

Uwzględniając rozpoznanie jako kryterium różnicujące, stwierdzono równoległe przebiegające w obu grupach nasilenie odczynów na alergeny traw i chwastów pomiędzy

pierwszym i drugim badaniem, oraz ponowny powrót do wartości zbliżonych do wyjściowych w badaniu trzecim.

Eozynofilia krwi obwodowej

Najniższe wartości eozynofilii względnej (średnio ok.3%) i bezwzględnej (ok.176) krwi obwodowej stwierdzono u chorych w okresie bezobjawowym (zima). Najwyższą eozynofilię względną (średnio ok.10%) i bezwzględną (średnio około 700), stwierdzono w okresie sezonowym (wiosna 2) przed rozpoczęciem SIT. Po pierwszym cyklu odczulania stwierdzono znamienne ($p<0,001$) obniżenie zarówno eozynofilii względnej (średnio ok. 7%) i bezwzględnej (średnio około 570) w stosunku do wartości maksymalnych. W kolejnych sezonach wartości pozostawały na podobnym poziomie, nie różniąc się między sobą istotnie.

Stwierdzono znamienne ($p<0,01$) wyższą wartość eozynofilii względnej i bezwzględnej krwi obwodowej w pierwszym okresie obserwacji (wiosna 2) u chorych na astmę oskrzelową, w porównaniu do chorych na nieżyt nosa. W dalszych okresach ekspozycji alergenowej oraz w okresie bezobjawowym nie stwierdzono istotnych różnic w wielkości eozynofilii krwi obwodowej, zależnych od rozpoznania w grupie pacjentów odczulanych.

Stężenie ECP w surowicy

Stężenie ECP było najniższe (średnio około 20 $\mu\text{g/l}$) w okresie bezobjawowym (zima). W kolejnych sezonach obserwacji wartości ECP u chorych odczulanych wahały się w przedziale 46 - 58 $\mu\text{g/ml}$ nie wykazując znamiennych różnic. Pomiedzy wartością w okresie bezobjawowym, a wszystkimi wartościami w kolejnych sezonach pylenia występowała różnica na poziomie istotności statystycznej $p<0,001$. Analizując zachowanie ECP u chorych odczulanych zależnie od rozpoznania stwierdzono, że u chorych na astmę oskrzelową najniższa wartość (31 $\mu\text{g/l}$) wystąpiła w okresie bezobjawowym, najwyższa (61 $\mu\text{g/l}$) w sezonie po czwartym cyklu immunoterapii. Wartości w pozostałych sezonach wahały się w przedziale 56 - 58 $\mu\text{g/l}$. Pomiedzy wartościami ECP w poszczególnych sezonach pylenia nie stwierdzono znamiennych różnic. Pomiedzy wartością z okresu bezobjawowego (zima) a wszystkimi wartościami z okresów objawowych zaznaczyła się różnica na poziomie istotności $p<0,01$. U chorych na nieżyt nosa najniższa wartość ECP (17 $\mu\text{g/l}$) była obserwowana w okresie bezobjawowym, najwyższa - 54 $\mu\text{g/l}$ - w pierwszym sezonie obserwacji, przed rozpoczęciem odczulania. W pozostałych sezonach objawowych wartości wahały się w zakresie 34 - 49 $\mu\text{g/l}$, nie wykazując pomiedzy sobą istotnych różnic w żadnym z okresów.

Eozynofilia błony śluzowej nosa

Eozynofilia błony śluzowej nosa przyjęła najniższe wartości (średnia 11%) w okresie bezobjawowym (zima), najwyższe (średnia 70%) w sezonie przed włączeniem SIT (wiosna 2). Po pierwszym cyklu immunoterapii zaobserwowano znamienny ($p<0,001$) spadek odsetka eozynofiliów w stosunku do wartości najwyższych (średnia 40%). Wartości po kolejnych cyklach odczulania nie wykazywały między sobą istotnych różnic i wahały się w zakresie 29 -32%.

Rozpoznanie miało związek z wielkością eozynofilii błony śluzowej nosa w okresie wiosna 2. U chorych na astmę odnotowano znamienne wyższy ($p<0,05$) odsetek granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa w porównaniu do chorych na nieżyt

nosa. W późniejszych sezonach ekspozycji i w okresie bezobjawowym nie stwierdzono istotnych różnic w wielkości eozynofilii nosa zależnych od rozpoznania.

Stopień degranulacji eozynofilów w błonie śluzowej nosa

Stopień degranulacji eozynofilów w błonie śluzowej nosa w grupie pacjentów odczulanych był najniższy w okresie bezobjawowym (zima). U 15 spośród 31 pacjentów nie stwierdzano cech degranulacji komórek, u 13 degranulacja była częściowa, u trzech - całkowita. Najwyższy odsetek chorych (100%) z całkowitą degranulacją komórek w okresie pełnoobjawowym stwierdzono w sezonie wiosna 2. Po trzecim i czwartym cyklu odczulania zaobserwowano znamienne ($p < 0,001$) spadek liczby chorych z pełną degranulacją komórek kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa. Po trzecim cyklu odczulania całkowitą degranulację obserwowano u 7 chorych, częściową u 23 chorych, brak degranulacji u jednego chorego. Był to chory, u którego według przyjętych kryteriów stwierdzono poprawę. Po czwartym cyklu odczulania całkowita degranulacja komórek kwasochłonnych miała miejsce u 7 chorych, częściowa - u 22 chorych, brak degranulacji u 2 chorych.

Parametry badań czynnościowych układu oddechowego

Średnie wartości FEV_1 w grupie chorych odczulanych były najwyższe w okresie bezobjawowym (zima) (112% normy) i po czwartym cyklu odczulania (114% normy). W pozostałych okresach wskaźniki jakkolwiek były znamienne niższe ($p < 0,001$), nie wykazywały poniżej granicy przewidzianej dla wieku, utrzymując się w przedziale 91 - 97% normy.

Średnie wartości FEF_{25-75} były najwyższe w grupie chorych odczulanych w okresie bezobjawowym (108% normy) i w sezonie po czwartym cyklu odczulania (115% normy). Najniższą wartość średnią obserwowano w sezonie wiosna 2 (85% normy). Pomiedzy wartościami stwierdzano różnicę na poziomie istotności $p < 0,001$.

Istotne różnice w wielkości FEF_{25-75} zaobserwowano pomiędzy chorymi na astmę a chorymi na nieżyt nosa w okresach bezobjawowym ($p < 0,05$) oraz wiosna 2 i wiosna 3 ($p < 0,01$).

Średnie wartości PEFr w grupie chorych odczulanych były najwyższe w okresie bezobjawowym (wartość średnia 117% normy). W pierwszym sezonie naturalnej ekspozycji alergenowej (wiosna 2) średnia wartość była znamienne niższa od stwierdzanej w okresie bezobjawowym (96% normy) na poziomie istotności $p < 0,01$. W kolejnych sezonach obserwacji wartości wahały się w zakresie 95-99% normy, nie wykazując znamienych różnic. Średnia wartość PEFr w sezonie po czwartym cyklu odczulania wykazała znamienne wzrost ($p < 0,01$) w stosunku do wartości poprzednich (112% normy), choć była nadal znamienne niższa od wartości średniej z okresu bezobjawowego.

Nadreaktywność oskrzeli mierzona jako procent zmienności PEFr po inhalacji betamimetyku osiągnęła najniższą średnią wartość (4%) w okresie bezobjawowym. Najwyższą średnią wartość (15%) stwierdzono w pierwszym badanym sezonie ekspozycji - wiosna 2. Pomiedzy wartościami występowała znamienna różnica ($p < 0,01$).

W kolejnych sezonach ekspozycji wartości wahały się w zakresie 5 - 11%, nie wykazując znamienych różnic. Wartość średnią 5% odnotowano w sezonie po czwartym cyklu odczulania.

Istotnie większą ($p<0,05$) zmienność PEFR odnotowano u dzieci chorych na astmę, w porównaniu do chorych na nieżyt nosa jedynie w okresie wiosna 2. W pozostałych okresach rozpoznanie choroby podstawowej nie było czynnikiem istotnie wpływającym na różnice w parametrach badań czynnościowych układu oddechowego.

Dawka szczepionki

Nie stwierdzono istotnych różnic w wysokości średniej dawki podanej szczepionki pomiędzy poszczególnymi okresami odczulania, zarówno w odniesieniu do całej grupy pacjentów odczulanych, jak i w odniesieniu do kryterium rozpoznania.

6.2.2. Grupa pacjentów nieodczulanych

Średni czas trwania objawów sezonowych

Średni czas trwania objawów sezonowych w grupie dzieci nieodczulanych nie zmieniał się istotnie w poszczególnych okresach obserwacji i wahał się w przedziale 63 - 72 dni.

Średni czas trwania maksymalnego nasilenia objawów sezonowych również nie podlegał istotnym wahaniom w ciągu kolejnych okresów obserwacji i wahał się w zakresie 28 - 34 dni.

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie powyższych cech pomiędzy chorymi na astmę oskrzelową i chorymi na nieżyt nosa w grupie pacjentów nieodczulanych.

Średnia suma objawów sezonowych

Średnia suma objawów sezonowych u pacjentów nieodczulanych zawierała się w przedziale 13 - 15 punktów, nie wykazując istotnych różnic w poszczególnych okresach obserwacji. Obserwacja objawów klinicznych wykazała tendencję do nasilania się w kolejnych sezonach pylenia objawów wycieku z nosa ($p<0,01$), zatkania nosa ($p<0,001$), świądu spojówek ($p<0,05$), duszności ($p<0,05$). W odniesieniu do pozostałych objawów - napadów kichania, łzawienia, kaszlu, świszczącego oddechu - nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic przez cały okres obserwacji.

Analizując ekspresję poszczególnych objawów w zależności od choroby podstawowej stwierdzono znamienne większe nasilenie kaszlu ($p<0,01$) u chorych na astmę w porównaniu do chorych na nieżyt nosa w sezonach wiosna 3, wiosna 4, wiosna 5, wiosna 6, większe nasilenie duszności ($p<0,01$) w sezonach wiosna 3, wiosna 4, wiosna 5 i większe nasilenie świszczącego oddechu ($p<0,05$) w sezonach wiosna 2, wiosna 3, wiosna 5.

Średnia suma stosowanych leków

Zapotrzebowanie na leki oceniane na podstawie średniej sumy skali leków stosowanych przez dzieci nieodczulane, wykazywało znaczącą tendencję wzrostową od 15 punktów w okresie wiosna 2, do 21 punktów w okresie wiosna 5 ($p<0,001$).

Przeprowadzając szczegółową analizę zapotrzebowania na leki stwierdzono narastanie zapotrzebowania na preparaty antyhistaminowe. W chwili rozpoczęcia obserwacji 18/26 chorych wymagało stałego podawania leku przez cały okres naturalnej ekspozycji alergenowej, 8 chorych w szczycie ekspozycji. W kolejnych sezonach proporcje te przesunęły się

w kierunku wzrastającego zapotrzebowania na H_1 blokery. W sezonie po czwartym cyklu obserwacji (wiosna 6) w grupie chorych nieodczulanych 25/26 osób wymagało stałego stosowania leku. Jedna osoba z tej grupy, u której stwierdzono samoistną poprawę stosowała lek jedynie doraźnie.

Równolegle w kolejnych okresach obserwacji występował wzrost zapotrzebowania na kromony oczne i donosowe. Początkowo zapotrzebowanie na lek podawany donosowo stwierdzano u ok 70% dzieci nieodczulanych, lek oczny -80% dzieci. Po dalszych czterech latach obserwacji zapotrzebowanie na stałe podawanie kromonów donosowych wzrosło do 96%, a kromonów ocznych do 92%.

Zapotrzebowanie na stałe podawanie kromonów wziewnych wyjściowo dotyczyło ok 60% chorych nieodczulanych i wzrosło do 92% w sezonie po czterech latach obserwacji.

Sterydy donosowe początkowo stosowało 18/26 nieodczulanych pacjentów. Na stałe lek był stosowany przez 7 chorych, w szczycie pylenia przez 4 chorych, doraźnie przez 7 chorych. Po czwartym roku obserwacji 21/26 chorych stosowało lek na stałe, a 4 chorych przyjmowało go w szczycie pylenia.

Sterydy wziewne wyjściowo stosowało 10/26 chorych nieodczulanych, w tym jeden chory przyjmował lek doraźnie, 4 chorych w szczycie sezonu pylenia, 5 chorych przez cały okres pylenia. Po czterech latach obserwacji liczba chorych nieodczulanych stosujących wziewne sterydy wzrosła do 18 osób, w tym 13 pacjentów wymagało podawania leku przez cały okres pylenia, a 5 przez szczyt okresu pylenia.

Beta mimetyki były stosowane w początkowym okresie obserwacji przez 18/26 pacjentów nieodczulanych, w tym przez 6 w ciągu całego okresu pylenia, przez 12 w szczycie okresu pylenia. W sezonie po czterech latach obserwacji łączna liczba pacjentów wzrosła do 24, w tym jeden chory stosował lek przez cały okres pylenia, 11 chorych w szczycie sezonu pylenia, 12 chorych doraźnie.

W toku obserwacji u pacjentów nieodczulanych wzrastało także zapotrzebowanie na Betadrin. Początkowo lek stosowało 25/26 chorych, w tym na stałe 11, w szczycie pylenia - 13, doraźnie - jeden pacjent. W sezonie po czterech latach obserwacji lek był używany przez 26 chorych, w tym przez 21 w ciągu całego okresu pylenia, przez 4 w szczycie sezonu pylenia, przez jednego chorego, u którego stwierdzono samoistną poprawę - jedynie doraźnie.

Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego

Częstość zakażeń w tej grupie pacjentów była najwyższa w chwili objęcia obserwacją i wynosiła około 5 incydentów/rok, w kolejnych sezonach obserwacji kształtowała się na podobnym poziomie, to znaczy około 4 zachorowań/rok.

Stwierdzono istotną różnicę w zapadalności na zakażenia układu oddechowego w zależności od rozpoznania. W trzecim ($p<0,01$) i czwartym ($p<0,05$) roku obserwacji liczba ostrych incydentów infekcyjnych u chorych na astmę była znamienne wyższa w porównaniu z chorymi na nieżyt nosa.

Stężenie całkowitych przeciwciał IgE

Najwyższe wartości całkowitych przeciwciał IgE (średnio 580 kJU/l) stwierdzono podczas pierwszego pomiaru. W kolejnych pomiarach wartości wykazywały nieznaczną

tendencję spadkową bez znamion istotności statystycznej (wartość 521 kJU/l w drugim pomiarze i 459 kJU/l w trzecim pomiarze).

Rozpoznanie choroby podstawowej nie wpływało na stężenie całkowitych przeciwciał IgE.

Stężenie przeciwciał IgE swoistych dla traw

Wartości przeciwciał IgE swoistych dla alergenów traw były najniższe podczas pierwszego pomiaru (średnio 10 kJU/l), i wykazywały nieznaczną, statystycznie nieznamioną tendencję wzrostową w kolejnych pomiarach (wartość 13,66 kJU/l w drugim pomiarze, wartość 14,86 kJU/l w trzecim pomiarze).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w wartościach swoistych IgE pomiędzy chorymi na astmę oskrzelową i chorymi na nieżyt nosa w grupie chorych nieodczulanych.

Testy skórne punktowe z aeroalergenami

Liczba pacjentów (23/26) z odczynami na alergen pyłku traw I pozostawała niezmienną we wszystkich trzech badaniach. Liczba chorych z dodatnimi odczynami na alergen pyłku traw II zawierała w przedziale 23 - 25. Liczba chorych reagujących odczynem skórnym na alergen pyłku drzew wynosiła początkowo 10, w drugim badaniu wzrosła do 13, w trzecim obniżyła się ponownie do 11 chorych. Podobnie jak w grupie chorych odczulanych, u pacjentów nieodczulanych stwierdzono narastanie w kolejnych latach częstości odczynów z alergenem pyłku chwastów. W pierwszym badaniu dodatnia reakcja wystąpiła u 14 chorych, w drugim i trzecim u 20 chorych. Dodatnie odczyny z alergenami pleśni obserwowano w pierwszym badaniu jedynie u 2 pacjentów, w kolejnych u jednego pacjenta. Dodatnie odczyny z antygenem kurzu domowego wyjściowo były obecne u 6 chorych, w badaniu ostatnim - u 7 chorych. W reakcji na alergeny roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides Pteronyssinus* stwierdzono wzrost liczby chorych z dodatnimi odczynami od 5 w pierwszym badaniu do 7 w badaniu ostatnim. W przypadku *Dermatophagoides Farinae* wyjściowo dodatni odczyn obserwowano u 3 chorych, w badaniu trzecim u 6 chorych.

Analizując zmianę wielkości odczynów na poszczególne alergeny u chorych nieodczulanych, stwierdzono zmniejszenie liczby chorych z odczynem ++++ na alergen pyłku traw I z 17 chorych w badaniu pierwszym do 13 chorych w badaniu trzecim. Liczba chorych z maksymalnym odczynem na alergen traw II w każdym okresie przyjmowała wartość 14. Zaobserwowano wzrost liczby pacjentów z maksymalnym odczynem na alergen pyłku drzew z 2 osób w badaniu pierwszym do 6 w badaniu trzecim. Zaznaczył się również wzrost liczby chorych z reakcją ++++ na alergen pyłku chwastów - z 5 chorych w badaniach pierwszym i drugim, do 8 chorych w badaniu trzecim. W przypadku alergenów roztoczy w pierwszym badaniu u żadnego z chorych nie obserwowano reakcji ++++, w badaniu drugim i trzecim liczba chorych z odczynem ++++ utrzymywała się na poziomie 3.

Analizując zmiany odczynów w testach skórnym w zależności od rozpoznania stwierdzono równoległe w obu grupach chorych stopniowe zmniejszanie się liczby pacjentów z dodatnimi odczynami ++++ z alergenami traw. Wśród chorych na astmę zaobserwowano narastanie częstości odczynów z alergenami chwastów, łącznie (początkowo 9 chorych, w końcowym badaniu 13 chorych), bez zwiększenia liczby chorych reagujących odczynem maksymalnym. U chorych na nieżyt nosa liczba osób uczulonych na chwasty wzrosła z 5 do 7,

w tym osób z odczynem ++++ z 2 do 4. Wśród chorych na astmę w toku obserwacji wzrosła liczba reagujących na alergeny kurzu domowego (z 4 do 6 pacjentów) i alergeny roztoczy (z 4 do 6 pacjentów dla D.P oraz z 3 do 5 pacjentów dla D.F.). Liczba chorych na nieżyt nosa reagujących z alergenami kurzu domowego i roztoczy pozostawała niezmieniona (jeden chory).

Eozynofilia krwi obwodowej

Eozynofilia względna i bezwzględna krwi obwodowej przyjęły najniższą wartość (odpowiednio 3%, 212) w okresie bezobjawowym (zima). W stosunku do tego okresu, we wszystkich pozostałych okresach wartości były znamienne wyższe ($p < 0,001$), nie wykazując istotnych różnic pomiędzy sobą. Wartości wahały się w zakresie 6 - 8% dla eozynofilii względnej i 450 - 623 dla eozynofilii bezwzględnej.

Wartości eozynofilii krwi obwodowej w grupie chorych na astmę oskrzelową i chorych na nieżyt nosa nie wykazywały znaczących różnic.

Stężenie ECP w surowicy

Stężenie ECP u chorych nieodczulanych było najniższe (16 $\mu\text{g/l}$) w okresie bezobjawowym (zima). W kolejnych sezonach pylenia wykazywało zmienną stałą tendencję wzrostową ($p < 0,001$). Analizując zmiany zachowania ECP zależnie od rodzaju choroby podstawowej stwierdzono u chorych na astmę najniższe wartości (17 $\mu\text{g/l}$) w okresie bezobjawowym oraz ich stałą tendencję wzrostową (zakres 40 - 47 $\mu\text{g/l}$), w kolejnych sezonach obserwacji bez cech istotności statystycznej. Jedynie różnica pomiędzy okresem bezobjawowym a wszystkimi sezonami objawowymi była istotna na poziomie $p < 0,001$. U chorych na nieżyt nosa najniższą wartość (13 $\mu\text{g/l}$), ECP przyjęło również w okresie zimy, w pozostałych sezonach obserwacji tendencja wzrostowa wartości (29 - 49 $\mu\text{g/l}$) ECP była istotna na poziomie $p < 0,001$.

Eozynofilia błony śluzowej nosa

Eozynofilia błony śluzowej nosa w grupie chorych nieodczulanych osiągnęła najniższe wartości (średnia 15%) w okresie bezobjawowym. W sezonach naturalnej ekspozycji wartości wykazywały stałą tendencję wzrostową. W okresie wiosna 2 i wiosna 3 wartości były znamienne wyższe ($p < 0,001$) (średnio odpowiednio 43%, 33%) w stosunku do okresu bezobjawowego. W sezonach wiosna 4, wiosna 5 wartości wykazały znamienny wzrost ($p < 0,001$) (średnio 49%) w porównaniu z poprzednimi sezonami ekspozycji.

W wartościach odsetkowych eozynofilii nosa nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi na astmę oskrzelową a chorymi na nieżyt nosa.

Degranulacja eozynofilów w błonie śluzowej nosa

Odsetek chorych nieodczulanych z całkowitą degranulacją eozynofilów w błonie śluzowej nosa był najniższy w okresie bezobjawowym. Całkowitą degranulację stwierdzano wówczas u 11/26 chorych, częściową u 10/26 chorych oraz brak degranulacji u 5/26 chorych. W sezonie wiosna 2 degranulacja całkowita była obserwowana u 21/26 chorych, częściową u 5/26 chorych. W kolejnych latach obserwacji utrzymywała się tendencja do narastania

w sezonie pylenia odsetka chorych z całkowitą degranulacją eozynofilów w błonie śluzowej nosa. W sezonie po czwartym roku obserwacji 100% pacjentów nieodczulanych wykazywało całkowitą degranulację granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa.

Parametry badań czynnościowych układu oddechowego

Średnie wartości FEV₁ były w grupie pacjentów nieodczulanych najwyższe w okresie bezobjawowym. Wartości uzyskane w okresie obserwacji w sezonie wiosna 2 był znacząco niższe ($p < 0,01$) od wartości z okresu bezobjawowego, choć pozostawały w granicach normy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy sobą.

Średnia wartość PEFr w grupie dzieci nieodczulanych była najwyższa w okresie bezobjawowym (115% normy). Średnia wartość PEFr w pierwszym sezonie obserwacji, wiosna 2 - wynosiła 100% normy, w kolejnych sezonach ekspozycji obserwowano tendencję spadkową wartości, zawartych w przedziale 88 - 98% normy. Pomiedzy tymi wartościami, a wartością z okresu bezobjawowego stwierdzono różnicę na poziomie istotności $p < 0,05$.

Stopień nadreaktywności oskrzeli mierzony jako procent zmienności PEFr po inhalacji betamimetyku był w grupie dzieci nieodczulanych najniższy w okresie bezobjawowym (3%). W okresach naturalnej ekspozycji parametr ten mieścił się w przedziale 4 - 8%. Stwierdzone różnice były statystycznie nieznaczące.

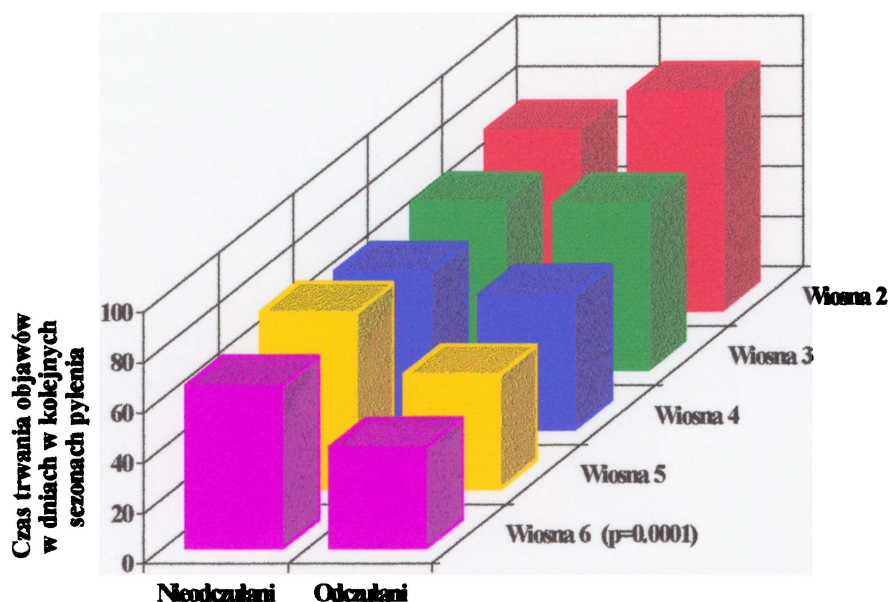
U chorych na astmę oskrzelową stwierdzono istotnie wyższy ($p < 0,05$) procent zmienności PEFr w porównaniu z chorymi na nieżyt nosa w sezonach wiosna 3, wiosna 4.

6.3. Porównanie wyników leczenia pomiędzy grupami pacjentów odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rodzaju rozpoznania

Średni czas trwania objawów sezonowych

W chwili rozpoczęcia obserwacji (wiosna 2) nie różnił się istotnie pomiędzy obydwoma grupami chorych. Znacząco skrócenie czasu trwania objawów sezonowych zaobserwowano w grupie odczulanych w stosunku do nieodczulanych po 4 latach immunoterapii (wiosna 6) (ANOVA $F=19,86$; $p = 0,0001$). Tendencja ta utrzymywała się w grupie odczulanych po 5 latach leczenia ($p = 0,0055$). Średni czas trwania objawów w sezonie u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawia rycina 6.12. Skrócenie czasu trwania szczytowego nasilenia objawów sezonowych u chorych odczulanych w stosunku do nieodczulanych zaobserwowano po 3, 4 i 5 latach (wiosna 5, wiosna 6, wiosna 7) odczulania (odpowiednio $p = 0,0448$, $p = 0,0079$, $p = 0,0006$). Średni czas trwania szczytowego nasilenia objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych obrazuje rycina 6.13.

Przeanalizowano różnice w średnim czasie trwania objawów sezonowych (tabela 6.1) i w średnim czasie szczytowego nasilenia objawów sezonowych (tabela 6.2) pomiędzy pacjentami odczulanymi i nieodczulanymi w zależności od rodzaju rozpoznania. Wśród chorych na astmę oskrzelową zaobserwowano znacząco skrócenie średniego czasu trwania objawów sezonowych w sezonie wiosna 6 ($p < 0,01$), oraz skrócenie czasu trwania szczytowego nasilenia objawów w sezonie wiosna 5 ($p < 0,05$), wiosna 6 ($p < 0,01$).



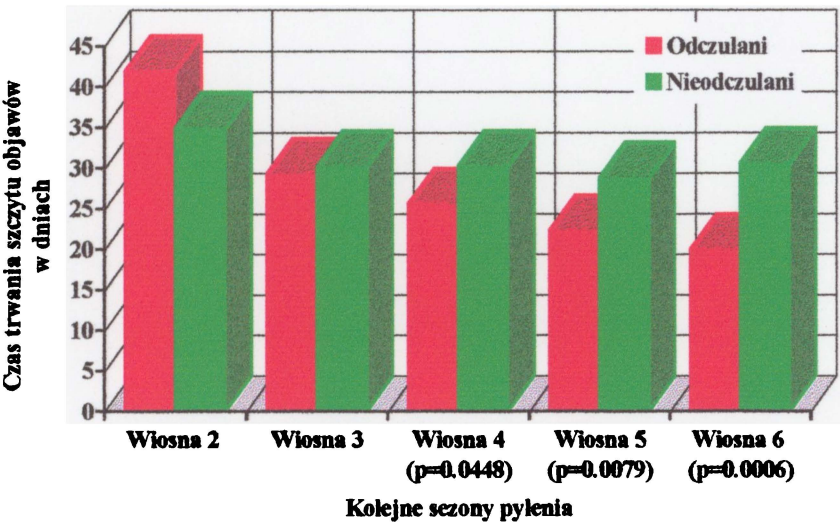
Ryc. 6.12 Średni czas trwania objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych.

Tabela 6.1 Średni czas trwania objawów w kolejnych sezonach u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania.

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Wiosna 2	83	92	85	65	88	71	
Wiosna 3	67	60	65	60	83	67	
Wiosna 4	54	49	53	56	82	63	* ₁
Wiosna 5	46	42	45	63	87	70	* ₂
Wiosna 6	43	32	40	62	69	64	**, ++, ×
Różnice	### ₁	### ₂	### ₃				-

- * - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z nieżytem nosa ($t_1 = 2,41$; $t_2 = 3,01$ $p < 0,05$); ** - ($t = 5,57$ $p < 0,01$)
- ++ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t = 2,8$ $p < 0,01$)
- × - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi (Kruskal-Wallis Test = 14,728; $p < 0,001$)
- ### - różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F_1 = 25,07$; $F_2 = 11.94$; $F_3 = 36.94$ $p < 0,001$)

Wśród chorych na nieżyt nosa stwierdzono istotne skrócenie średniego czasu trwania objawów w sezonach wiosna 4 ($p<0.05$), wiosna 5 ($p<0.05$), wiosna 6 ($p<0.01$) u dzieci odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi. Dodatkowo w sezonach wiosna 5 ($p<0.05$) i wiosna 6 ($p<0.01$) zaobserwowano istotne skrócenie czasu trwania szczytowego nasilenia objawów u pacjentów odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi.



Ryc. 6.13 Średni czas trwania szczytowego nasilenia objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych

Tabela 6.2 Średni czas trwania szczytowego nasilenia objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Wiosna 2	40	44	41	33	38	35	
Wiosna 3	29	28	29	29	34	30	
Wiosna 4	26	25	26	32	29	31	x
Wiosna 5	23	21	22	28	32	29	*,+, xx
Wiosna 6	21	17	20	31	29	31	**, ++, xxx
Różnice	### ₁	### ₂	### ₃				-

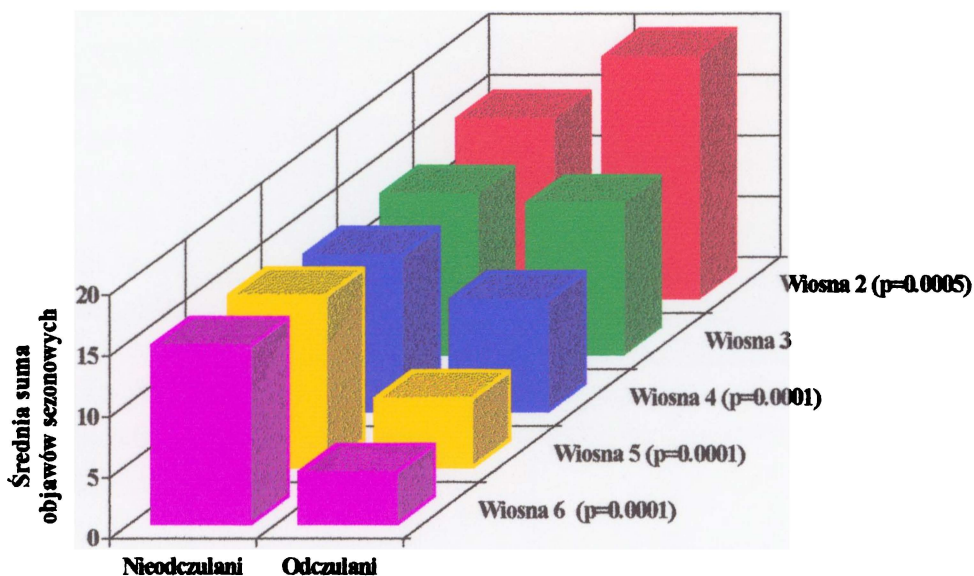
* - różnice statyst. istotne pomiędzy odczul. a nieodczul. z NN ($t = 2,39$ $p < 0,05$); ** - ($t = 2,97$ $p < 0,01$)
 +- różnice statyst. istotne pomiędzy odczul. a nieodczul. z AO ($t = 2,16$ $p < 0,05$);
 ++ - ($t = 3,09$ $p < 0,01$)
 x - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczul. a nieodczul. (Kruskal-Wallis Test = 4,02 $p < 0,05$);
 xx - (K-W Test = 7,05 $p < 0,01$); xxx - (K-W Test = 11,90 $p < 0,001$)
 ### - różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F_1 = 15,52$; $F_2 = 2,58$; $F_3 = 24,05$ $p < 0,001$)

Średnia suma objawów sezonowych

(śSOS) w chwili objęcia obserwacją (wiosna 2) była znamienne wyższa ($p = 0,0005$) w grupie odczulanych, co odpowiadało większemu nasileniu objawów alergicznych. Po drugim cyklu odczulania objawy sezonowe w grupie leczonej immunoterapią obniżyły się znamienne ($p = 0,0001$) w stosunku do grupy leczonej wyłącznie farmakologicznie. Znamienność ta utrzymywała się w kolejnych sezonach pylenia przyjmując poziom istotności $p = 0,0001$. Wartości średniej sumy objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych bez uwzględnienia kryterium rozpoznania przedstawia rycina 6.14, z uwzględnieniem kryterium rozpoznania tabela 6.3.

Początkowo większe nasilenie objawów u dzieci odczulanych dotyczyło wszystkich stwierdzanych objawów pyłkowicy - napadów kichania, wycieku i zatkania nosa, łzawienia i świądu spojówek, kaszlu, duszności i świszczącego oddechu. Po drugim cyklu odczulania średnia suma objawów sezonowych u chorych odczulanych przyjęła mniejszą wartość w porównaniu do pacjentów nieodczulanych. Wstępnie, (po pierwszym cyklu odczulania) zmniejszyło się u chorych odczulanych łzawienie spojówek. Po drugim cyklu odczulania w grupie odczulanych w stosunku do nieodczulanych obserwowano znamienne mniejsze nasilenie napadów kichania, wycieku z nosa, zatkania nosa, łzawienia i świądu spojówek. Po trzecim cyklu obserwowano mniejsze nasilenie objawów astmy oskrzelowej - kaszlu, duszności, świszczącego oddechu. Średnie nasilenie poszczególnych objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych obrazuje rycina 6.15.

Średnia suma objawów wśród odczulanych, chorych na astmę oskrzelową była wyższa w sezonie wiosna 2 ($p < 0.01$), co odzwierciedlało cięższą postać astmy u tych chorych, w porównaniu do chorych nieodczulanych. W sezonach wiosna 4, wiosna 5, wiosna 6 ($p < 0.01$) średnia suma objawów u chorych odczulanych w stosunku do nieodczulanych była znamienne niższa. Zmiana procentowa sumy objawów w stosunku do wartości wyjściowych u odczulanych chorych na astmę oskrzelową wskazywała na spadek nasilenia objawów o około 37% po pierwszym, 55% po drugim, 73% po trzecim oraz 80% po czwartym cyklu odczulania. U nieodczulanych dzieci z astmą oskrzelową w analogicznych okresach czasu zmiana procentowa w nasileniu objawów wynosiła odpowiednio: 6%, 7%, -2%, -7%. Różnice pomiędzy wartościami dla obu grup były znaczące ($p < 0.01$).



Ryc. 6.14 Średnia suma objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych.

Tabela 6.3. Średnia suma objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Wiosna 2	21,3	15,6	20,0	16,2	11,9	14,9	* ₁ , ++ ₁ , xx
Wiosna 3	13,4	9,7	12,6	13,9	12,0	13,3	** ₁
Wiosna 4	9,3	8,6	9,2	13,3	11,9	12,9	* ₂ , ++ ₂ , xxx ₁
Wiosna 5	5,6	6,0	5,7	14,3	13,9	14,2	** ₂ , ++ ₃ , xxx ₂
Wiosna 6	4,3	4,1	4,3	15,1	13,9	14,7	** ₃ , ++ ₄ , xxx ₃
Różnice	### ₁	### ₂	### ₃				-

* - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z nieżytem nosa ($t_1 = 2,87$; $t_2 = 2,27$ $p < 0,05$) ** - ($t_1 = 3,44$; $t_2 = 6,43$ $t_3 = 6,70$ $p < 0,01$)

++ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t_1 = 3,64$; $t_2 = 4,13$; $t_3 = 8,14$; $t_4 = 11,29$ $p < 0,01$)

xx - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi (K-W Test = 12,13 $p < 0,01$)

xxx - (K-W Test₁ = 16,57; ₂ = 33,87; ₃ = 39,61; $p < 0,001$)

- różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F_1 = 188,75$; $F_2 = 2,34$; $F_3 = 171,78$ $p < 0,001$)

Wśród chorych na nieżyt nosa średnia suma objawów w sezonie wiosna 2 była znamienne wyższa ($p<0.05$) u chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi, co odpowiadało większemu nasileniu objawów. W sezonach wiosna 3 ($p<0.01$), wiosna 4 ($p<0.05$), wiosna 5 ($p<0.01$), wiosna 6 ($p<0.01$) średnia suma objawów u odczulanych dzieci z nieżytem nosa w porównaniu z nieodczulanymi była znamienne niższa. Zmiana procentowa sumy objawów w stosunku do wartości wyjściowych u chorych odczulanych wskazywała na spadek nasilenia objawów o około 44% po dwóch latach, 62% po trzech latach, 74% po czterech latach odczulania. U dzieci odczulanych analogiczne wartości wynosiły odpowiednio: -7%, -23%, -24%. Różnice pomiędzy wartościami dla poszczególnych okresów były znamienne statystycznie ($p<0.01$). Procentową zmianę sumy objawów sezonowych w odniesieniu do wartości wyjściowych u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rodzaju rozpoznania przedstawia tabela 6.4.

Tabela 6.4 Procentowa zmiana sumy objawów sezonowych w odniesieniu do wartości wyjściowych u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Po roku	37	37	37	6	-5	3	** ₁ ,++ ₁ ,XXX ₁
Po 2 latach	55	44	53	7	-7	3	** ₂ ,++ ₂ ,XXX ₂
Po 3 latach	73	62	71	-2	-24	-9	** ₃ ,++ ₃ ,XXX ₃
Po 4 latach	80	74	79	-7	-24	-12	** ₄ ,++ ₄ ,XXX ₄
Istotność	### ₁	## ₁	### ₂		#	## ₂	-

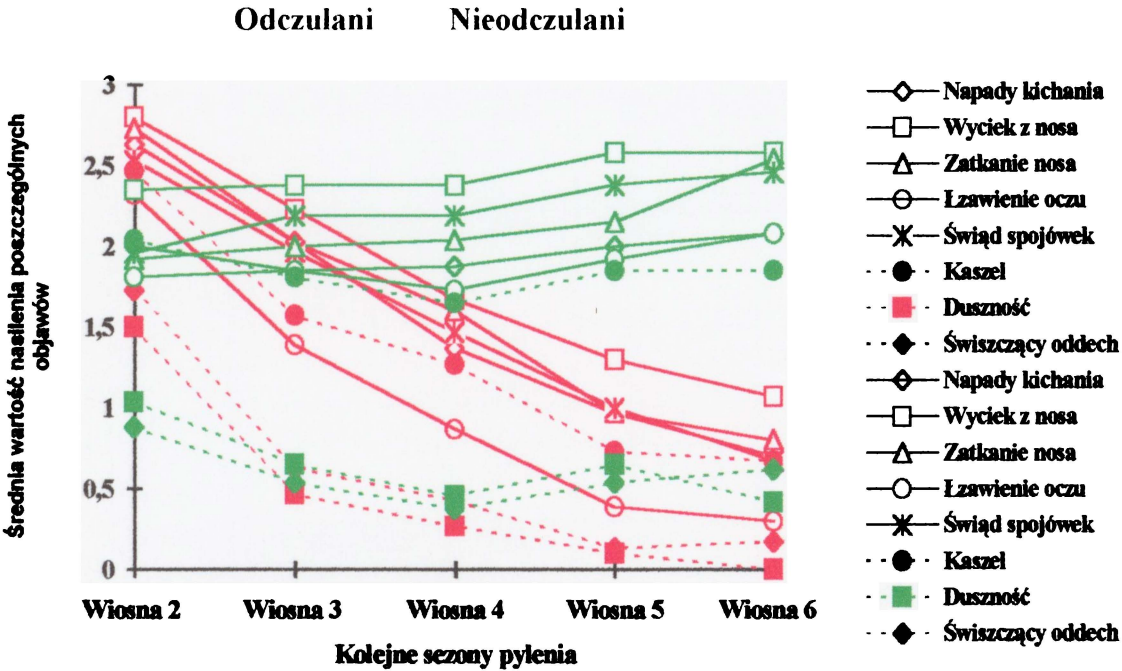
- ** - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z nieżytem nosa ($t_1 = 4,92$; $t_2 = 3,24$; $t_3 = 5,83$; $t_4 = 6,29$ $p < 0,01$)
- ++ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t_1 = 4,14$; $t_2 = 5,34$; $t_3 = 6,39$; $t_4 = 7,57$ $p < 0,01$)
- xxx - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi (K-W Test₁ = 26,75; $_2 = 27,63$; $_3 = 34,62$; $_4 = 39,56$ $p < 0,001$)
- # - różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F=3,53$ $p < 0,05$)
- ## - ($F_1 = 1,43$; $F_2 = 4,45$ $p < 0,01$)
- ### - ($F_1 = 77,14$; $F_2 = 68,74$ $p < 0,001$)

Uwzględniając manifestację poszczególnych objawów stwierdzono istotne różnice w ich nasileniu, rysujące się w przebiegu immunoterapii w poszczególnych grupach rozpoznań, co obrazuje tabela 6.5.

W grupie odczulanych u chorych na astmę oskrzelową wyjściowo (wiosna 2) obserwowano większe nasilenie świszczącego oddechu ($p<0.01$) w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. Począwszy od sezonu wiosna 3 zaczęła rysować się dysproporcja w nasileniu objawów astmy oskrzelowej w zależności od sposobu leczenia. W sezonie wiosna 3 ($p<0.05$) i wiosna 4 ($p<0.01$) nasilenie kaszlu u chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi

było znamienne niższe. W sezonach wiosna 5, wiosna 6 wszystkie wykładniki kliniczne astmy oskrzelowej - kaszel, duszność, świszczący oddech u chorych odczulanych przyjęły znamienne niższe ($p<0.01$) natężenie w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. Wyjściowe nasilenie objawów alergicznych ze strony nosa i spojówek u chorych z astmą oskrzelową, bez względu na wybór późniejszego sposobu leczenia, nie wykazywało istotnych różnic. Począwszy od okresu wiosna 4, u chorych odczulanych z astmą oskrzelową w porównaniu do chorych nieodczulanych z astmą oskrzelową, zaobserwowano także istotne ($p<0.01$) zmniejszanie się dolegliwości ze strony spojówek - świądu i łzawienia oraz ze strony błony śluzowej nosa - napadów kichania i wycieku z nosa. Tendencja ta utrzymywała się do ostatniego sezonu obserwacji. W sezonie wiosna 5, wiosna 6 dodatkowo u chorych odczulanych stwierdzono znamienne mniejsze zatkanie nosa ($p<0.01$).

W grupie odczulanych u chorych na nieżyt nosa stwierdzano wyjściowo większe nasilenie napadów kichania ($p<0.05$), zatkania nosa ($p<0.05$), wycieku z nosa ($p<0.01$), łzawienia ($p<0.05$), świądu spojówek ($p<0.05$) i kaszlu ($p<0.01$). Począwszy od okresu wiosna 3 dolegliwości ze strony spojówek - świąd ($p<0.01$) i łzawienie ($p<0.05$) zaczęły być znamienne mniejsze u chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi. W sezonie wiosna 4 dodatkowo nasilenie wycieku z nosa u chorych odczulanych było istotnie mniejsze ($p<0.05$) w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. W pozostałych sezonach - wiosna 5, wiosna 6 wszystkie objawy alergii pyłkowej - świąd spojówek, łzawienie, napady kichania, wyciek z nosa, zatkanie nosa były znamienne mniej nasilone ($p<0.01$) u chorych odczulanych w porównaniu z chorymi nieodczulanymi.



Ryc. 6.15 Średnie nasilenie poszczególnych objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych.

Tabela 6.5 Średnie nasilenie poszczególnych objawów w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczułanych i nieodczułanych z uwzględnieniem rozpoznania

Objawy	Kolejne sezony pylenia	Odczułani			Nieodczułani			Różnice statystycz. istotne
		Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczułani	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodczuł.	
Świszcz. oddech	Wiosna 2	2,3	0	1,8	1,3	0	0,9	++,x
	Wiosna 3	0,9	0	0,7	0,7	0	0,5	
	Wiosna 4	0,6	0	0,5	0,5	0,1	0,4	
	Wiosna 5	0,2	0	0,2	0,8	0	0,5	++,x
	Wiosna 6	0,2	0	0,2	0,7	0,4	0,6	+,xx
Kaszel	Wiosna 2	2,8	1,3	2,5	2,3	1,4	2,0	**,x
	Wiosna 3	1,8	0,9	1,6	2,3	0,8	1,8	+
	Wiosna 4	1,5	0,6	1,3	2,1	0,6	1,7	++
	Wiosna 5	0,9	0,3	0,7	2,3	0,9	1,8	++,xxx
	Wiosna 6	0,7	0,4	0,7	2,1	1,3	1,8	++
Duszność	Wiosna 2	2	0,1	1,5	1,3	0,4	1,0	
	Wiosna 3	0,7	0	0,5	0,9	0	0,7	
	Wiosna 4	0,4	0	0,3	0,7	0	0,5	
	Wiosna 5	0,1	0	0,1	0,9	0	0,7	++,xx
	Wiosna 6	0	0	0	0,6	0,1	0,4	++,xx
Świąd spojówek	Wiosna 2	2,4	2,9	2,5	1,9	2,1	2,0	*,x
	Wiosna 3	2	1,9	1,9	2,0	2,6	2,2	**
	Wiosna 4	1,3	1,7	1,4	2,1	2,4	2,2	++,xxx
	Wiosna 5	1	1,1	1,0	2,2	2,9	2,4	**,++,xxx
	Wiosna 6	0,7	0,6	0,7	2,3	2,8	2,5	**,++,xxx
Łzawienie	Wiosna 2	2,2	2,7	2,3	1,8	1,8	1,8	*,x
	Wiosna 3	1,5	1,1	1,4	1,8	2,0	1,8	*,x
	Wiosna 4	0,8	1,0	0,9	1,7	1,9	1,7	*,++,xxx
	Wiosna 5	0,3	0,6	0,4	1,7	2,4	1,9	**,++,xxx
	Wiosna 6	0,2	0,3	0,2	0,1	2,1	2,1	**,++,xxx
Wyciek z nosa	Wiosna 2	2,7	3	2,8	2,3	2,4	2,3	**,x
	Wiosna 3	2,3	2,1	2,2	2,3	2,6	2,4	
	Wiosna 4	1,5	2,0	1,6	2,3	2,6	2,4	*,++,xxx
	Wiosna 5	1,1	1,7	1,3	2,4	3,0	2,6	**,++,xxx
	Wiosna 6	1,0	1,3	1,1	0,6	2,6	2,6	**,++,xxx
Zatkanie nosa	Wiosna 2	2,7	2,7	2,7	1,9	1,9	1,9	*,++,xxx
	Wiosna 3	2,1	1,9	2,0	1,9	2,1	2,0	
	Wiosna 4	1,6	1,7	1,6	1,9	2,3	2,0	x
	Wiosna 5	1,0	1,0	1,0	0,1	2,4	2,2	**,++,xxx
	Wiosna 6	0,8	0,9	0,8	0,7	2,3	2,5	**,++,xxx
Napady kichania	Wiosna 2	2,7	2,6	2,6	2,0	1,9	2,0	*,++,xxx
	Wiosna 3	2	1,9	2,0	1,9	1,9	1,8	
	Wiosna 4	1,3	1,6	1,4	1,8	2,0	1,9	++,xx
	Wiosna 5	0,9	1,3	1,0	1,8	2,4	2,0	**,++,xxx
	Wiosna 6	0,7	0,7	0,7	2,0	2,3	2,1	**,++

Legenda jak wyżej:

*, +, x - $p < 0,05$

**, ++, xx - $p < 0,01$

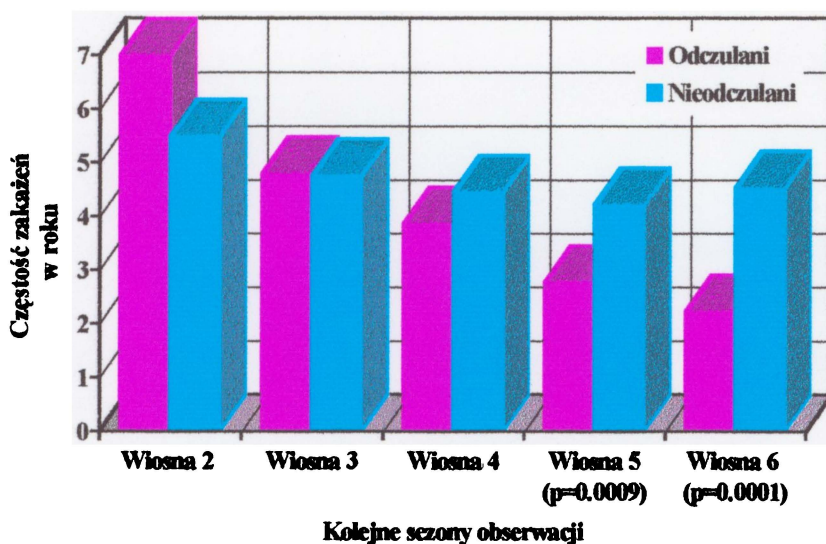
***, +++, xxx - $p < 0,001$

Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego

Wartości wyjściowe (wiosna 2) zapadalności na ostre zakażenia układu oddechowego w obu podgrupach chorych, nie różniły się między sobą istotnie. Po trzecim i czwartym cyklu (wiosna 5, wiosna 6) odczulania w grupie dzieci leczonych immunoterapią w stosunku do leczonych wyłącznie farmakologicznie stwierdzono znamienne mniejszą zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego ($p = 0,0009$, $p = 0,0001$). Średnią częstość zakażeń układu oddechowego w kolejnych latach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawia rycina 6.16.

Przeanalizowano zapadalność na ostre choroby układu oddechowego zależnie od rodzaju rozpoznania (tabela 6.6). Wśród chorych na astmę zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości zakażeń w grupie dzieci odczulanych w porównaniu do nieodczulanych po trzecim ($p < 0.05$) i czwartym ($p < 0.01$) cyklu.

Wśród dzieci chorych na nieżyt nosa również po trzecim ($p < 0.05$) i czwartym ($p < 0.01$) cyklu istotnie zmalała częstość zakażeń u pacjentów odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi.



Ryc. 6.16 Średnia częstość zakażeń/rok w kolejnych latach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych.

Tabela 6.6 Średnia częstość ostrych zakażeń układu oddechowego w kolejnych latach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

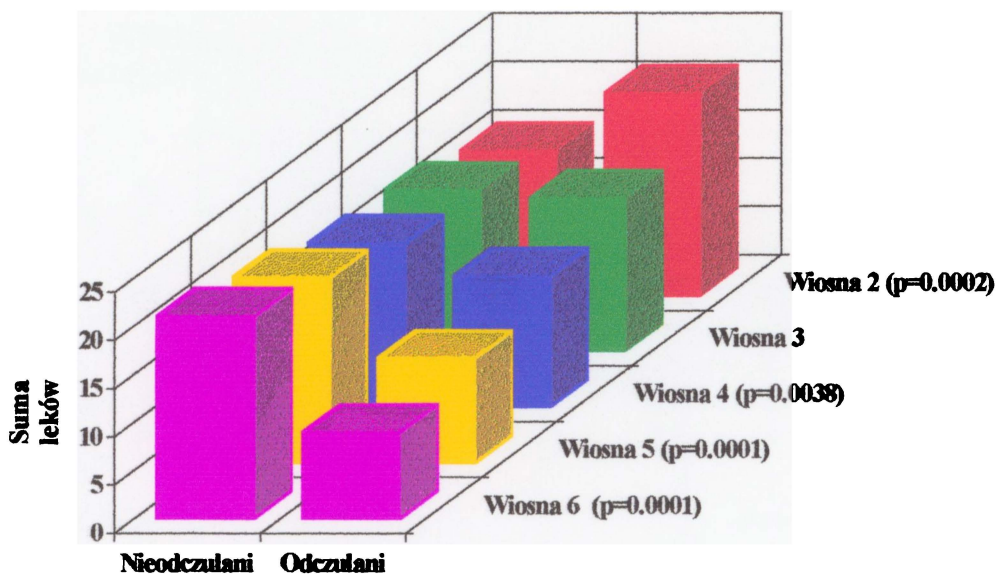
Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Wiosna 2	8	4	7	6	4	6	
Wiosna 3	5	3	5	6	3	5	
Wiosna 4	4	3	4	5	3	5	
Wiosna 5	3	2	3	5	3	4	*,+, xx
Wiosna 6	3	2	2	5	4	5	**, ++, xxx
Różnice	###	###	###	##		##	-

- * - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z nieżytem nosa ($t = 2,26$ $p < 0,05$)
 ** - ($t = 4,39$ $p < 0,01$)
 + - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t = 2,67$ $p < 0,05$)
 ++ - ($t = 3,81$ $p < 0,01$)
 xx - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi (K-W Test = 11,05; $p < 0,01$) xxx - (K-W Test = 22,22; $p < 0,001$)
 ## - różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F_1 = 3.65$; $F_2 = 3,7$ $p < 0,01$)
 ### - ($F_1 = 15,52$; $F_2 = 2,58$; $F_3 = 24,05$ $p < 0,001$)

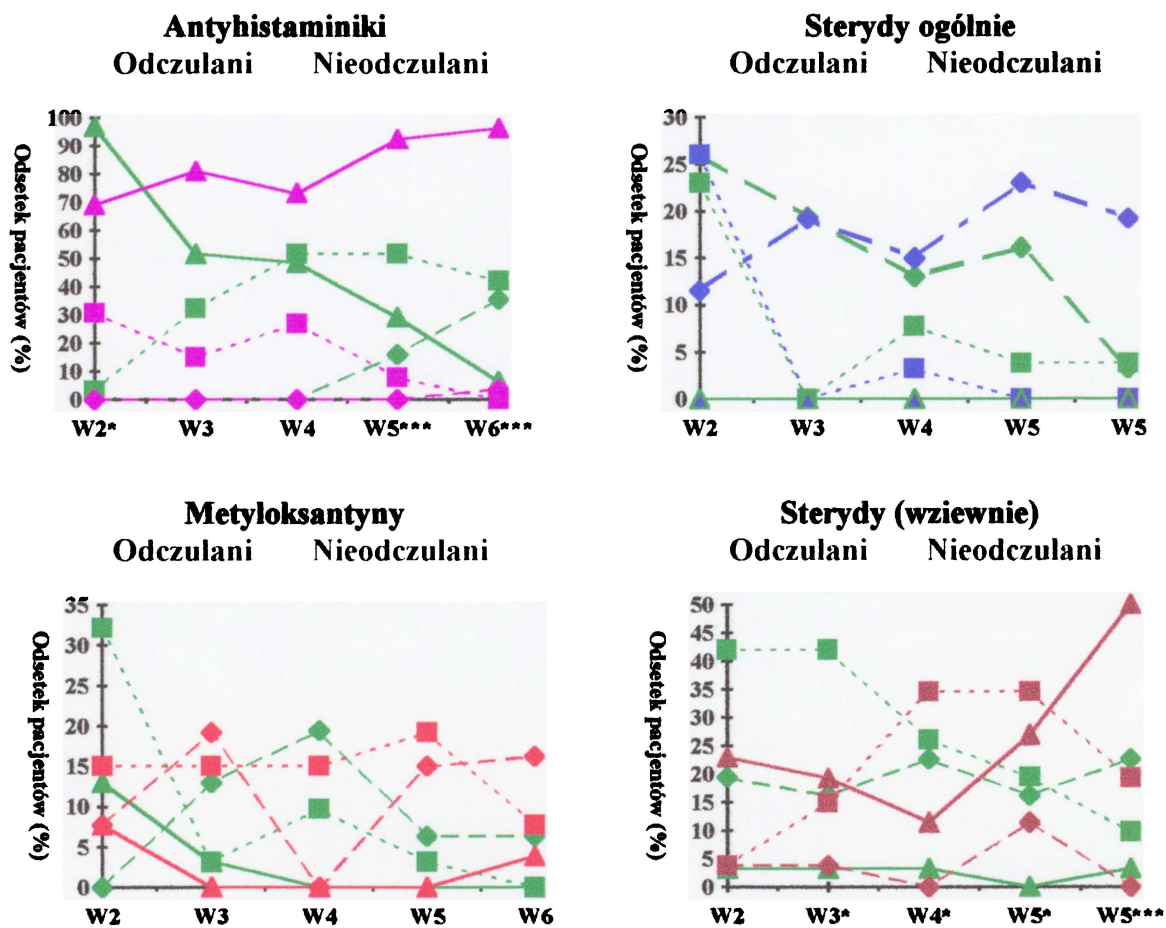
Średnia suma stosowanych leków

Równolegle do zmiany średniej sumy objawów sezonowych obserwowano zmiany średniej sumy stosowanych leków (rycina 6.17). U dzieci odczulanych w pierwszym sezonie obserwacji (wiosna 2) średnia suma przyjmowanych leków była znamienne wyższa ($p=0,0002$) w stosunku do chorych nieodczulanych. Odzwierciedlało to większe nasilenie objawów pyłkowicy. Po drugim cyklu odczulania zapotrzebowanie na leki w grupie odczulanych zaczęło obniżać się znamienne. Tendencja ta pogłębiała się po kolejnych latach immunoterapii przyjmując poziom istotności odpowiednio $p = 0,0038$, $p = 0,0001$ - po trzecim i czwartym cyklu odczulania.

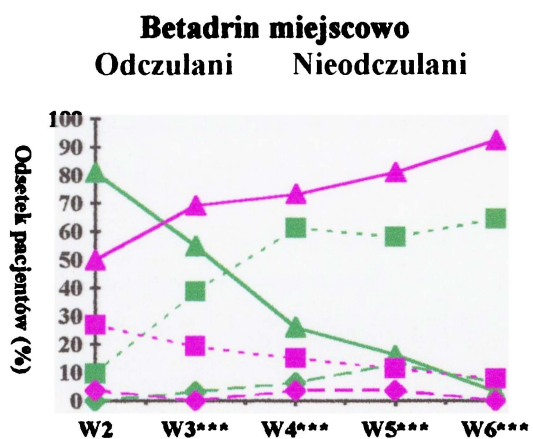
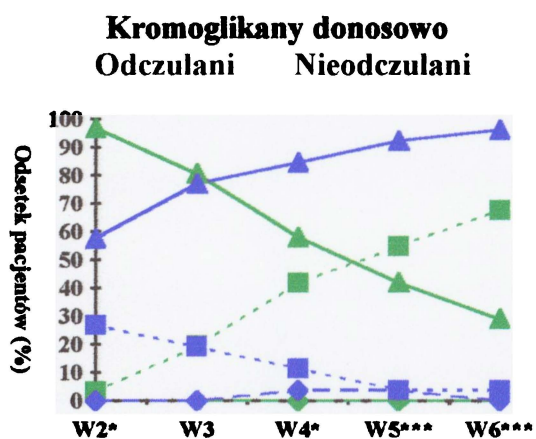
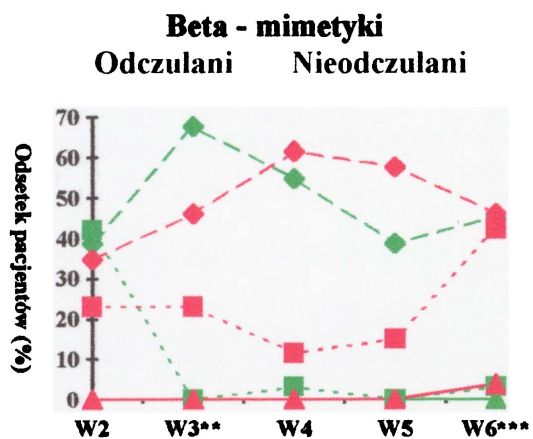
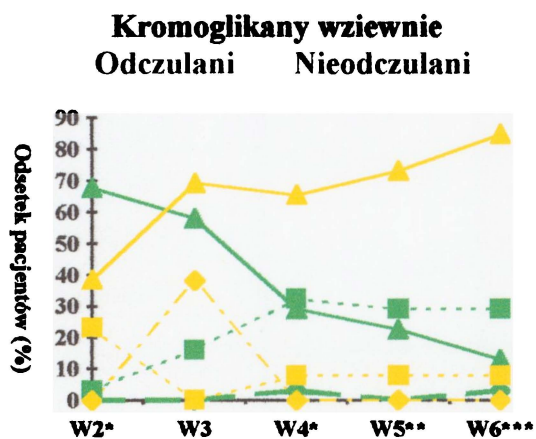
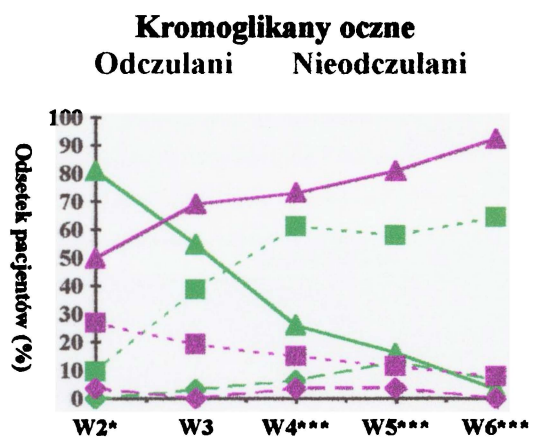
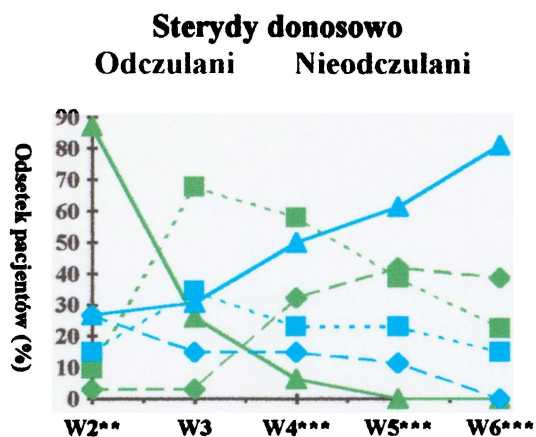
Większe zapotrzebowanie na leki w pierwszym sezonie (wiosna 2) obserwacji dotyczyło większości stosowanych preparatów - antyhistaminików, kromonów ocznych, donosowych, wziewnych, sterydów donosowych, miejscowych leków alfaadrenergicznych (Betadrin). Po pierwszym cyklu w grupie odczulanych zaobserwowano mniejsze zużycie Betadrinu. Po drugim, trzecim i czwartym cyklu zmniejszyło się znamienne zużycie wszystkich wymienionych grup leków u odczulanych pacjentów w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. Zapotrzebowanie na leki poszczególnych grup u chorych odczulanych i nieodczulanych obrazuje rycina 6.18 i 6.18a.



Ryc. 6.17 Średnia suma stosowanych leków w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych.



Ryc. 6.18 Zapotrzebowanie na leki poszczególnych grup u chorych odczulanych i nieodczulanych



Legenda: —◇— - dawka = 1
 —□— - dawka = 2
 —▽— - dawka = 3

* - różnice statystycznie istotne
 $p < 0.05$:
 ** - $p < 0,01$
 *** - $p < 0.001$

Ryc. 6.18a Zapotrzebowanie na leki poszczególnych grup u chorych odczulanych i nieodczulanych

Przeanalizowano zapotrzebowanie na leki w poszczególnych sezonach w zależności od rodzaju rozpoznania (tabela 6.7). Wśród chorych na astmę oskrzelową w sezonie wiosna 2 średnia suma stosowanych leków była wyższa ($p<0.01$) u dzieci odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi, co łączyło się z większym nasileniem dolegliwości. W sezonach po drugim, trzecim i czwartym cyklu odczulania średnia suma leków u chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi była mniejsza, na poziomie istotności $p<0.01$.

Tabela 6.7 Średnia suma stosowanych leków w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Wiosna 2	22,8	15,4	21,2	17,4	10,0	15,2	** ₁ ,++ ₁ ,xxx ₁
Wiosna 3	17,0	12,7	16,0	18,4	13,3	16,8	
Wiosna 4	14,7	10,0	13,6	18,3	14,3	17,0	** ₂ ,++ ₂ ,xx
Wiosna 5	11,5	8,9	10,9	20,5	16,5	19,3	** ₃ ,++ ₃ ,xxx ₂
Wiosna 6	9,5	7,1	9,0	21,9	19,1	21,0	** ₄ ,++ ₄ ,xxx ₃
Różnice	### ₁	### ₂	### ₃	## ₁	### ₄	## ₂	-

- ** - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z nieżytem nosa ($t_1 = 2,87$; $t_2 = 3,5$; $t_3 = 6,24$ $t_4 = 7,63$; $p < 0,01$)
- ++ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t_1 = 4,29$; $t_2 = 3,04$; $t_3 = 6,25$ $t_4 = 9,07$; $p < 0,01$)
- xx - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi (K-W Test = 8,36; $p < 0,01$) xxx - (K-W Test₁ = 13,88; ₂ = 27,81; ₃ = 37,61; $p < 0,001$)
- ## - różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F_1 = 4,85$; $F_2 = 12,53$; $p < 0,01$)
- ### - (ANOVA: $F_1 = 94,5$; $F_2 = 20,72$; $F_3 = 98,56$; $F_4 = 14,42$ $p < 0,001$)

Zapotrzebowanie na leki w poszczególnych sezonach w stosunku do wartości wyjściowych obniżyło się (spadek procentowy) u odczulanych chorych na astmę następująco: po pierwszym cyklu o 25%, po drugim o 36%, po trzecim o 50%, po czwartym cyklu odczulania o 60%. Analogiczne wartości u nieodczulanych chorych na astmę kształtowały się następująco: -10%, -12%, -27%, -36%. Oznaczało to faktyczny wzrost zapotrzebowania na leki w kolejnych sezonach u nieodczulanych chorych na astmę oskrzelową. Różnice pomiędzy wartościami były istotne ($p<0.01$). Procentową zmianę zapotrzebowania na leki w odniesieniu do wartości wyjściowych u chorych odczulanych i nieodczulanych, z uwzględnieniem rozpoznania przedstawiono w tabeli 6.8.

Wśród chorych na nieżyt nosa, w sezonie wiosna 2 średnia suma stosowanych leków była znamienne wyższa u chorych odczulanych w stosunku do nieodczulanych ($p<0,01$), co odpowiadało większemu nasileniu dolegliwości. W sezonach po drugim, trzecim i czwartym cyklu odczulania (wiosna 4, wiosna 5, wiosna 6) stwierdzono znamienne mniejsze

zapotrzebowanie na leki ($p < 0.01$) wśród chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulnymi. Procentowy spadek zapotrzebowania na leki w poszczególnych sezonach, w odniesieniu do wartości wyjściowych kształtował się u chorych odczulanych z nieżytem nosa następująco: po pierwszym cyklu odczulania o 16%, po drugim cyklu odczulania o 33%, po trzecim cyklu odczulania o 42%, po czwartym cyklu odczulania o 55%. Analogiczne wartości u chorych nieodczulanych przedstawiały się następująco: -50%, -61%, -94%, -130%. Oznaczało to stale rosnące zapotrzebowanie na leki w kolejnych sezonach u nieodczulanych chorych z nieżytem nosa. Różnice pomiędzy wartościami były istotne ($p < 0.01$). We wszystkich badanych okresach obserwowano korelację pomiędzy procentowym spadkiem sumy objawów a procentowym spadkiem sumy leków, co obrazuje rycina 6.19.

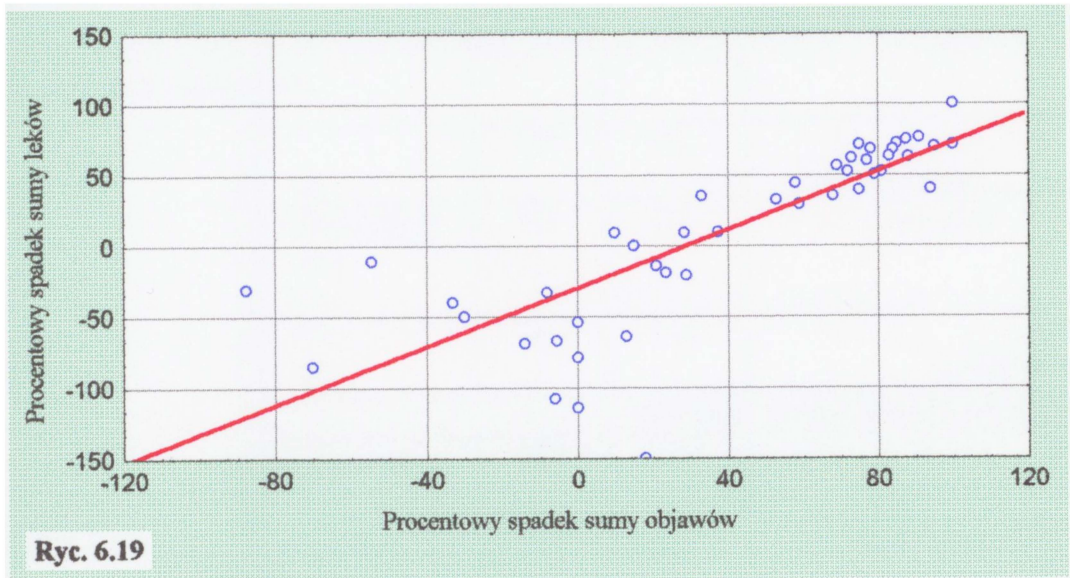


Tabela 6.8 Procentowa zmiana zapotrzebowania na leki w odniesieniu do wartości wyjściowych u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania.

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Po roku	26	16	24	-10	-50	-23	** ₁ , ++ ₁ , xxx ₁
Po 2 latach	36	33	35	-12	-61	-27	** ₂ , ++ ₂ , xxx ₂
Po 3 latach	51	42	49	-27	-94	-48	** ₃ , ++ ₃ , xxx ₃
Po 4 latach	59	55	58	-36	-130	-65	** ₄ , ++ ₄ , xxx ₄
Różnice	### ₁	## ₁	### ₂	### ₃	## ₂	### ₄	-

Legenda jak wyżej: ** - ($t_1 = 3,27$; $t_2 = 4,3$; $t_3 = 4,32$; $t_4 = 4,06$; $p < 0,01$)
++ - ($t_1 = 6,04$; $t_2 = 6,05$; $t_3 = 7,37$; $t_4 = 8,95$; $p < 0,01$)
xxx - (K-W Test₁ = 30,754, ₂ = 38,835, ₃ = 33,752, ₄ = 39,979; $p < 0,001$)
- (ANOVA: $F_1 = 6,65$; $F_2 = 6,96$; $p < 0,01$)
- (ANOVA: $F_1 = 33,62$; $F_2 = 39,82$; $F_3 = 7,23$; $F_4 = 4,45$ $p < 0,001$)

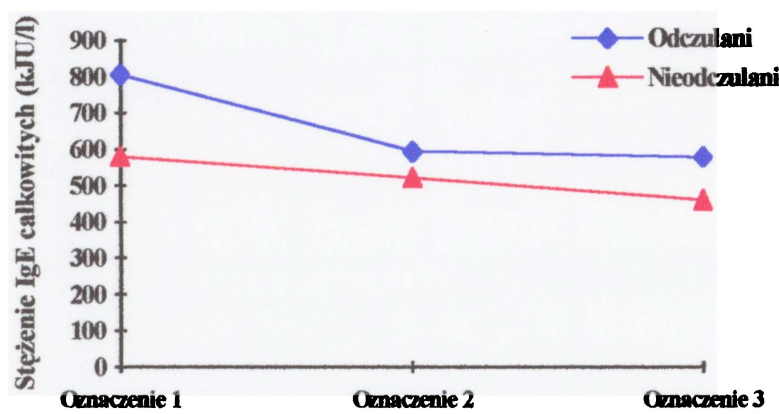
Stężenie całkowitych przeciwciał IgE

W zakresie średnich wartości przeciwciał IgE całkowitych nie stwierdzono w żadnym z badanych okresów istotnych różnic pomiędzy grupą odczulanych i nieodczulanych.

Uwzględniając kryterium rozpoznania stwierdzono znamienne wyższe ($p<0.05$) średnie wartości IgE całkowitych w pierwszym pomiarze u chorych na astmę zakwalifikowanych do odczulania, w porównaniu do chorych skierowanych do leczenia zachowawczego.

W średnich wartościach IgE całkowitych wśród chorych na nieżyt nosa, bez względu na wybór sposobu leczenia nie obserwowano istotnych różnic.

Średnie wartości przeciwciał IgE całkowitych w poszczególnych oznaczeniach u chorych odczulanych i nieodczulanych obrazuje graficznie rycina 6.20, a z uwzględnieniem kryterium rozpoznania - tabela 6.9.



Ryc. 6.20 Średnie stężenie całkowitych IgE u chorych odczulanych i nieodczulanych

Tabela 6.9 Średnie wartości całkowitych przeciwciał IgE w kolejnych oznaczeniach u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony obserw.	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Oznacz. 1	945,7	457,5	835,5	612,4	507,4	580,1	+
Oznacz. 2	681,8	429,9	623,0	516,3	534,8	522,0	
Oznacz. 3	663,0	311,7	578,2	486,3	399,6	459,6	
Różnice	###		##				

+ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t = 2,01$ $p<0,05$)

- różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA $F = 7,84$ $p<0,01$)

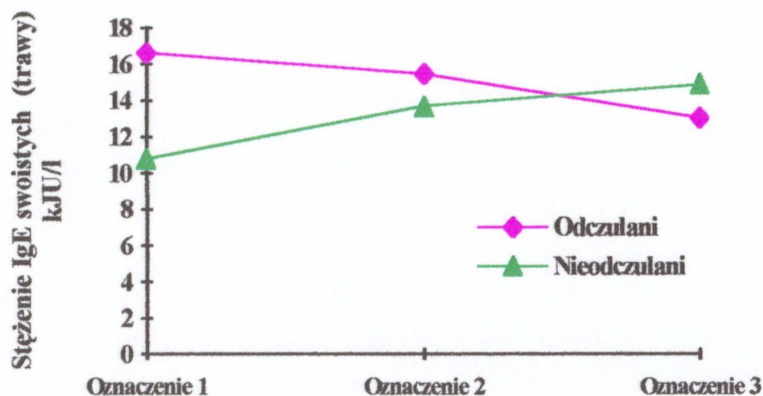
- ($F = 7,13$ $p<0,001$)

Stężenie przeciwciał IgE swoistych dla alergenów traw

Wyjściowe średnie wartości przeciwciał IgE swoistych dla alergenów traw były znamienne wyższe w grupie pacjentów odczulanych w porównaniu z grupą dzieci nieodczulanych ($p < 0.05$). Podobne różnice obserwowano w obrębie grupy chorych na astmę i nieżyt nosa (tabela 6.10).

W trzecim oznaczeniu IgE swoistych, wśród pacjentów z nieżytem nosa zarysowała się znamienna przewaga ($p < 0.05$) średnich wartości u chorych nieodczulanych w porównaniu z odczulanymi.

Średnie wartości przeciwciał IgE swoistych dla alergenów traw w poszczególnych oznaczeniach u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawia rycina 6.21.



Ryc. 6.21 Średnie stężenie przeciwciał IgE swoistych dla traw u chorych odczulanych i nieodczulanych

Tabela 6.10 Średnie wartości przeciwciał IgE swoistych dla traw w kolejnych oznaczeniach u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony obserw.	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Oznacz. 1	17,1	15,5	16,7	11,0	10,2	10,8	* ₁ ,+
Oznacz. 2	15,6	14,6	15,4	13,4	14,2	13,7	
Oznacz. 3	15,4	9,7	14,2	12,9	19,3	14,9	* ₂
Różnice			#		##		

* - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z nieżytem nosa ($t_1 = 2,17$; $t_2 = 2,39$ $p < 0,05$)

+ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t = 2,08$ $p < 0,05$)

- różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia (ANOVA: $F = 4,44$ $p < 0,05$)

- ($F = 6,79$ $p < 0,01$)

Testy skórne punktowe z aeroalergenami

Zmiany reaktywanosci na alergeny wziewne porównywano osobno w grupach chorych na astmę i chorych na nieżyt nosa uwzględniając różnice pomiędzy pacjentami odczulanymi i nieodczulanymi (tabela 6.11a , 6.11b)

Chorzy na astmę oskrzelową

Wśród chorych na astmę bez względu na sposób leczenia obserwowano narastanie częstości maksymalnych dodatnich odczynów z alergenami traw I w badaniu drugim w porównaniu do badania pierwszego oraz ponowne zmniejszenie częstości i nasilenia odczynów w badaniu trzecim. U chorych odczulanych wyjściowo 23 osoby miały dodatnią reakcję na pyłki traw I, w tym u 15/23 osób był to odczyn +++++. W badaniu drugim liczba chorych z dodatnią reakcją wynosiła 22, w tym u 21 osób była to reakcja +++++. W badaniu trzecim liczba chorych z dodatnim odczynem obniżyła się do 21, w tym u 16/21 osób była to reakcja +++++. U pacjentów nieodczulanych chorych na astmę oskrzelową wyjściowo 18 chorych miało dodatnie odczyny z alergenami pyłku traw I, w tym u 12/18 osób był to odczyn maksymalny. W badaniu drugim u 17 osób stwierdzono reakcję dodatnią, w tym u 12/17 - maksymalną. W badaniu trzecim u 15 osób były dodatnie odczyny z alergenami pyłku traw, w tym 8/15 osób reagowało odczynem +++++.

W reakcji na alergen pyłku traw II liczba odczulanych chorych na astmę z odczynem dodatnim spadła z 22 do 21, a częstość odczynów maksymalnych obniżyła się z 20/22 do 16/22. Analogicznie w grupie chorych nieodczulanych częstość odczynów dodatnich (17 osób) i maksymalnych 10/17 pozostawała na niezmiennym poziomie w badaniu drugim i trzecim.

W reakcji na alergen pyłku drzew u odczulanych chorych na astmę częstość odczynów wzrosła z 11 pacjentów do 12, w tym częstość odczynów maksymalnych wzrosła dwukrotnie z 3 do 6.

Analogicznie u nieodczulanych chorych na astmę oskrzelową częstość odczynów dodatnich wynosiła 8 w badaniu pierwszym i trzecim, wzrosła przejściowo do 10 w badaniu drugim. Częstość odczynów maksymalnych wzrosła z 2 w badaniu pierwszym i drugim do czterech w badaniu trzecim.

W reakcji na alergen pyłku chwastów stwierdzono największe narastanie odczynów w porównaniu ze wszystkimi badanymi aeroalergenami w obu grupach pacjentów z astmą oskrzelową. U chorych odczulanych liczba osób z reakcją dodatnią wynosiła 19 (w badaniu pierwszym i trzecim) i 21 w badaniu drugim. Liczba osób z odczynem +++++ wzrosła z 5/19 do 16/21 w badaniu drugim, by obniżyć się ponownie do wartości 13/19 w badaniu trzecim. U chorych nieodczulanych ogólna liczba odczynów dodatnich wzrosła z 9 do 13, w tym liczba odczynów maksymalnych wzrosła z 3/9 do 4/13.

W reakcji z alergenem pleśni u 5 odczulanych chorych na astmę oskrzelową podczas pierwszego i drugiego oznaczenia stwierdzono odczyn dodatni. W badaniu trzecim u żadnego chorego nie obserwowano odczynu dodatniego. Wśród chorych nieodczulanych z astmą we wszystkich trzech badaniach u jednego pacjenta wystąpił dodatni, mniejszy od maksymalnego, odczyn z alergenem pleśni.

W pierwszym badaniu 6 odczulanych chorych na astmę oskrzelową miało dodatnią reakcję z alergenami kurzu domowego, u żadnego z nich nie była to reakcja maksymalna.

Tabela 6.11a

Wartości testów skórnych punktowych natychmiastowych z aeroalergenami w kolejnych oznaczeniach u chorych odczulanych z uwzględnieniem rozpoznania.

NN - Nieżyt nosa

AO - Astma oskrzelowa

+++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest równa średniej średnicy bąbla histaminowego,

++++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynózkami (pseudopodia),

++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest równa lub większa od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego,

Lp.	Odczulani - Testy 1							
	R	TI	TII	D	Ch	Pl	K	D.Pt
1.	NN	+++		++/++ +	+++/ +++			
2.	AO	++++		+++	+++	++		
3.	AO	++++	++++	++/++ +	++/++ +			
4.	AO	+++/ +++						++
5.	AO	++++	+++/ +++	++	++/++ +		++/++ +	++
6.	AO	++++	++++		++++	++/++ +	++/++ +	
7.	AO	++++	++++	++++	++++			
8.	NN	+++			++/++ +			
9.	NN	++++		++/++ +	++/++ +			
10.	AO	++++			+++/ +++			
11.	AO	++++		+++/ +++	+++			++
12.	AO	++/++ +					++/++ +	
13.	AO	+++/ +++	++++	++/++ +	++++	+++	+++	
14.	AO	++++			+++		+++	
15.	AO	++++		++/++ +	+++			
16.	AO	++++		++/++ +	+++		++/++ +	
17.	NN	++++			++/++ +			
18.	NN	+++/ +++		++/++ +	++/++ +			
19.	AO	++++			++			
20.	NN	++++		+++/ +++	++		++	++/++ +
21.	AO	++++			++/++ +			
22.	AO	+++		++/++ +				
23.	NN	+++/ +++		++/++ +				
24.	AO	++++	++++	++++	++++	++/++ +	+++	++++
25.	AO	++++			++/++ +			
26.	AO	++++	++++		++/++ +			
27.	AO	++++	+++/ +++			+++		
28.	NN	++++		+++/ +++	+++/ +++	++/++ +		
29.	AO	+++/ +++	+++/ +++		++			
30.	AO	++++		++++	++++			
31.	AO	++/++ +		++/++ +	+++/ +++			

Lp.	Odczulani - Testy 2								Odczulani - Testy 3							
	T.I	T.II	D	Ch	Pl	K	D.Pt	D.F	T.I	T.II	D	Ch	Pl	K	D.Pt	D.F
1. NN	++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑					+++/ +++ ↓	+++/ +++ ↓	+++/ +++ ↓	+++/ +++ ↓				
2. AO	++++ =	+++/ +++	++ ↓	++/ +=					++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑	+++/ +++ ↑				
3. AO	++++ =	++++ =	++++ ↑	++++					++++ =	++++ =	++++ =	+++/ +++ ↑				
4. AO	++++ ↑	++++		++++ ↑	+++/ +++ ↑				++++ ↑	+++/ +++ ↓		+++ ↓				
5. AO	++++ =	++++ ↑	+++ ↑	++++	++		++	++	++++ =	++++ =	+++ =					
6. AO	++++ =	++++		++++ =			+++/ +++	+++/ +++	++++ =	++++ =		++++ =				
7. AO	++++ =	++++ =	++++ =	++++ ↑					+++/ +++ ↓	+++ ↓	+++ ↓	++/ + ↓			++++ ↑	++++ ↑
8. NN	++++ ↑	++++		++++ ↑					++++ =	++++ =		+++/ +++ ↓				
9. NN	++++ =	++++		++++ ↑					++++ =	++++ =		++++ =		+++		
10. AO	++++ =	++++ =	+++/ +	+++/ +++ =					++++ =	++++ =	+++ ↑	++++ ↑				
11. AO	++++ =	++++ =	++++ ↑	++++ ↑			+++	+++	++++ =	++++ =	+++ ↓	++++ =				
12. AO								++++						++	++	++
13. AO	++++ ↑	++++ =	+++ ↑	++++					+++ ↓	++ ↓	+++/ +++ ↑			++		
14. AO	++ ↓	+++		+++ ↓		++ ↓	++++	++++	+++ ↑	++++ =				+++	+++	+++
15. AO	++++	++++	+++/ +++ ↑	++++ ↑					++++ =	++++	++++ ↑	++++ =		+++		
16. AO	++++ =	++++	+++/ +++ ↑	++++ ↑					++++ =	++++	+++/ +++ ↑	++++ =				
17. NN	++++ =	++++		++++ ↑					+++ ↓	+++/ +++ ↓		+++ ↓				
18. NN	++++ ↑	++++		++++ ↑					++++ =	++++		++++				
19. AO	++++ =	++++		+++/ +++ ↑					++++ =	++++		++++ ↑				
20. NN	++++ =	++++	++++ ↑	++++ ↑			++++ ↑	++++ ↑	++++ =	++++	++++ =	++++ =			++++ ↑	++++ ↑
21. AO	++++	++++ =		++++ ↑					+++ ↓	+++/ +++ ↓		+++ ↓				
22. AO	++++ ↑	++++	++++ ↑	++++ ↑	+++		++++ ↑	++++ ↑	++++ =	++++	++++ =	++++ =		++/ +	+++/ +++ ↓	+++/ +(↓)
23. NN	+++/ +++ =	+++/ +++	+++/ +++						+++/ +++ =	+++/ +++	+++/ +++ =					
24. AO	++++ =	++++	+++/ +++ ↓	++++ =	++/ +=	+++/ +++ ↓	+++/ +++ ↓	+++ ↓	++++ =	++++	+++ ↓	++++ =			++++ ↑	+++/ +++
25. AO	++++ =	++++		++++ ↑			++++ ↑	++++ ↑	++++ =	++++		++++ =				
26. AO	++++ =	++++		++++ ↑			++++ ↑		++++ =	++++		++++ =		++++ ↑	++++	++++
27. AO	++++ =	++++		+++/ +++					+++/ +++	++++		++++ ↓				
28. NN	++++ =	++++	++++ ↑	++++ ↑					+++/ +++	++++	++++	++++				
29. AO	++++ ↑	++++ ↑		++++ ↑					++++ =	++++	+++ ↑	++++ =				
30. AO	++++ =	++++	++++ =	++++ =					++++ =	++++	++++	++++				
31. AO	++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑					++++	++++	++++	++++				

Tabela 6.11b

Wartości testów skórnych punktowych natychmiastowych z aeroalergenami w kolejnych oznaczeniach u chorych nie-odczulanych z uwzględnieniem rozpoznania.

- NN - Nieżyt nosa
 AO - Astma oskrzelowa
- +++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest równa średniej średnicy bąbla histaminowego,
- ++++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynózkami (pseudopodia),
- ++ - średnia średnica bąbla alergenowego jest równa lub większa od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego,

L.p	Nieodczulani - Testy 1							
	TI	TII	D	Ch	PI	K	D.PI	D.F
32. AO	+++							
33. AO	++++	+++/ +++	+++/ +	+++				
34. NN	++++	+++/ +++	+++/ +	+++				
35. AO	++++		+++/ +++	++++	++++		+++/ +++	
36. AO	++++							
37. NN	+++/ +++		+++/ +	+++/ +				
38. AO	++++			+++/ +				
39. AO	++		+++/ +					
40. AO	++++	++++		++++				
41. AO	++++	++++	+++/ +	+++/ +			+++/ +	
42. AO	+++/ +++		+++/ +					
43. AO	++++		++++	++++				
44. AO	++++	++++		+++/ +				
45. NN	++++	+++/ +++		+++				
46. AO	+++	+++/ +	+++/ +			+++/ +	+++	+++/ +
47. AO	+++/ ++			++		+++/ +	+++/ +++	+++/ +++
48. AO	++++	++++						
49. NN	+++	+++/ +++		+++/ +++	+++/ +	+++/ +		
50. NN	++++		+++/ +					
51. NN	++++			++++				
52. AO	++++	++++						
53. AO	+++	+++	+++	+++/ +				
54. AO	++++	++++		+++/ +++		+++	+++/ +++	+++/ +++
55. NN	++++			++++		++	++	
56. AO	++++	++++	++++	+++/ +++	+++/ +++	+++		
57. NN	++++	+++/ +++						

Lp.	Nieodczulani - Testy 2								Nieodczulani - Testy 3							
	T.I	T.II	D	Ch	Pl	K	D.Pt	D.F	T.I	T.II	D	Ch	Pl	K	D.Pt	D.F
32. AO.	++++ ↑	++++		++/++ +					+++/ +=	++++ ↓		+++/ +++↑				
33. AO	++++ =	++++		+++/ +++↑					++++ =	++++		++++ ↑				
34. NN	++++	++++	++/++ +=	+++/ +++↑					++++ =	++++	+++/ +++↑	++++ ↑				
35. AO	++++ =	++++	++++ ↑	++++ =		+++/ +++↑	++++	++++	++++ =	++++	++++	++++			++++	++++
36. AO	++++ =	++++		+++↑					++++ =	++++		+++/ +++↑				
37. NN	++++ ↑	++++	+++/ +++↑	+++/ +++↑					+++↓	++++	++++ ↑	++++ ↑				
38. AO	++++	++++		+++/ +++↑					++++ =	++++		+++/ +++=				
39. AO	++/++ +↑	+++	+++/ +++↑				++/++ +		+++↓		+++/ +++				++	
40. AO	++++ =	++++	+++↑	++++					+++/ +++↓	++++		+++/ +++↓				
41. AO	++++ =	++++	++/++ +=	+++/ +++↑					++++ =	++++		+++/ +++=				
42. AO	+++/ +++	+++	+++	++/++ +		++/++ +			++++					+++↑	+++↑	
43. AO	++++ =	++++	++++	++++					++++ =	++++	+++/ +++↓	++++				
44. AO	+++/ +++↓	++++	++/++ +↑	++++ ↑			++/++ +	++/++ +	+++↓	+++	+++↑	+++= +		++/++ +	+++	++/++ +
45. NN	++++ =	++++		+++/ +++↑					+++/ +++↓	++/++ +		++/++ +				
46. AO	++/++ +↓	++/++ +	+++/ +++↑			+++/ +++↑	++++ ↑	++++ ↑	++/++ +=	++/++ +	++++ ↑			++/++ +	+++	+++
47. AO	++++	+++/ +++		+++		+++↑	+++/ +++=	+++/ +++=	++++ =	++++		++++ ↑		+++/ +++↑	++++ ↑	++++ ↑
48. AO	+++/ +++	+++/ +++	+++	+++/ +++↑					++++	++++	++++	++++				
49. NN	+++/ +++↑	+++/ +++		+++↓		+++/ +++↑			++++	+++/ +++	+++= +++					
50. NN	+++/ +++	+++/ +++	+++/ +++	+++					++++	++++ ↑	++++ ↓	++++ ↑				
51. NN	++++	+++/ +++		+++/ +++					++++	+++/ +++		+++/ +++				
52. AO	++++ ↓	+++/ +++							+++/ +++=	+++/ +++		++/++ +↑				
53. AO	Testy II		ujem- ne						Testy III		ujem- ne					
54. AO	++++	++++		++++ ↑		++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑	+++/ +++	+++/ +++↓		+++/ +++		++++	++++	++++
55. NN	++++	++++		++++		+++↑	+++/ +++↑	+++↑	++++	++++		++++		++++ ↑	++++ ↑	++++ ↑
56. AO	++++	+++/ +++	+++/ +++↓	+++		++/++ +	++/++ +		+++/ +++↓	+++/ +++↓	+++↓	+++/ +++	+++↓	++/++ +↓		+++
57. NN	+++/ +++↓	+++/ +++			+++/ +++				+++/ +++=	+++/ +++=						

W badaniu drugim 3 chorych ujawniło odczyn dodatni z alergenami kurzu domowego, w trzecim badaniu dodatnie odczyny stwierdzono u 7 chorych, w tym u jednego był to odczyn maksymalny. U 4 chorych nieodczulanych w badaniu pierwszym stwierdzono dodatnią reakcję z alergenami kurzu domowego, w badaniu drugim i trzecim liczba ta wzrosła do 6, w tym jeden z chorych reagował odczynem maksymalnym.

Dodatnie reakcje z alergenem roztoczy D.P. obserwowano w pierwszym badaniu u 3, w drugim badaniu u 8, w trzecim badaniu u 5 chorych odczulanych. W tym częstość odczynów maksymalnych wahała się od jednego chorego w badaniu pierwszym, 3 chorych w badaniu drugim, do 2 chorych w badaniu trzecim. Wśród chorych nieodczulanych częstość odczynów dodatnich z D.P. wynosiła w pierwszym badaniu 4, wzrosła do 7 w drugim badaniu i obniżyła się do 6 w badaniu trzecim. U 3 osób w badaniu drugim i u 2 osób w badaniu trzecim, stwierdzono odczyn maksymalny.

Dodatnie reakcje z alergenem roztoczy D.F. obserwowano wśród pacjentów odczulanych u 2 chorych w badaniu pierwszym, w tym u jednego odczyn +++++. W badaniu drugim u 8 chorych stwierdzono dodatni odczyn z D.F., w tym u 3 osób odczyn +++++. W badaniu trzecim u 5 chorych obserwowano reakcję dodatnią, w tym u 2 - maksymalną. Wśród chorych nieodczulanych w pierwszym badaniu 3 osoby miały odczyn dodatni z alergenem D.F., u żadnego chorego nie była to reakcja +++++. W badaniu drugim i trzecim u 5 osób stwierdzono odczyn dodatni, w tym u 3 był to odczyn +++++.

Chorzy na nieżyt nosa

Wśród chorych odczulanych ilość reakcji dodatnich z alergenem traw I wynosiła 7 w badaniu pierwszym i drugim i 6 w badaniu trzecim. W badaniu pierwszym i trzecim było trzech (3/7, 3/6) chorych. W badaniu drugim nastąpił przejściowy wzrost do 6/7 chorych. U chorych nieodczulanych liczba odczynów dodatnich wahała się pomiędzy 6 w badaniu pierwszym i drugim, a 8 w badaniu trzecim. Odczyny maksymalne stwierdzono u 5/6 osób i odpowiednio 5/8 w badaniu pierwszym i trzecim, a 4/6 w badaniu drugim.

Wśród chorych odczulanych liczba reakcji dodatnich z alergenem traw II wynosiła 7 w drugim oznaczeniu i obniżyła się do 6 w oznaczeniu trzecim. Obniżyła się liczba chorych z odczynami maksymalnymi - z 6/7 chorych w badaniu drugim do 3/6 chorych w badaniu trzecim. Wśród chorych nieodczulanych liczba odczynów dodatnich z alergenami pyłku traw narastała z 5 osób w pierwszym badaniu do 8 osób w badaniu drugim. W tym liczba odczynów +++++ wzrosła z jednego (1/5) chorego do 4/8 chorych.

Liczba odczynów dodatnich z alergenem pyłku drzew zmalała u chorych odczulanych z 5 osób w pierwszym badaniu do 3 osób w badaniu drugim i trzecim. Częstość odczynów maksymalnych obniżyła się z trzech (3/3) w badaniu drugim do jednego (1/3) w badaniu trzecim. Wśród chorych nieodczulanych w pierwszym badaniu u 2 osób stwierdzono dodatni odczyn z alergenem pyłku drzew, u trzech osób w badaniu drugim i trzecim. W trzecim badaniu u 2/3 chorych był to odczyn +++++.

Częstość odczynów dodatnich z alergenem pyłku chwastów wahała się u chorych odczulanych od 6 w badaniu pierwszym, 7 w badaniu drugim, do 5 w badaniu trzecim. W tym liczba chorych z odczynem maksymalnym w badaniu drugim wynosiła 6/7, w badaniu trzecim obniżyła się do 2/5. Wśród chorych nieodczulanych liczba chorych reagujących z alergenem

pyłku chwastów wzrastała w kolejnych badaniach z 5 do 7 chorych. W tym liczba chorych z odczynem ++++ wahała się od 2/5 pacjentów w badaniu pierwszym, jednego (1/6) w badaniu drugim, do 4/7 w badaniu trzecim.

Zarówno wśród chorych odczulanych, jak i nieodczulanych częstość odczynów z alergenem pleśni była bardzo niska - po jednym chorym w badaniu pierwszym. W kontrolnych badaniach u żadnego chorego z obu grup nie powtórzył się dodatni odczyn z alergenem pleśni.

Dodatnią reakcję z alergenami kurzu domowego stwierdzono tylko u jednego pacjenta z grupy chorych odczulanych, w pierwszym oznaczeniu. Wśród pacjentów nieodczulanych w drugim i trzecim badaniu dodatnią reakcję obserwowano u 2 chorych. W badaniu trzecim dodatnią reakcję, ++++ stwierdzono tylko u jednego chorego.

Wśród chorych odczulanych ten sam pacjent reagował odczynem dodatnim z alergenami roztoczy D.P. i D.F. we wszystkich trzech badaniach. W badaniu drugim i trzecim była to reakcja ++++. U chorych nieodczulanych wystąpiła sytuacja analogiczna - jeden chory reagował odczynem dodatnim na alergeny obu roztoczy D.P. i D.F., we wszystkich trzech badaniach. W badaniu trzecim były to odczyny maksymalne.

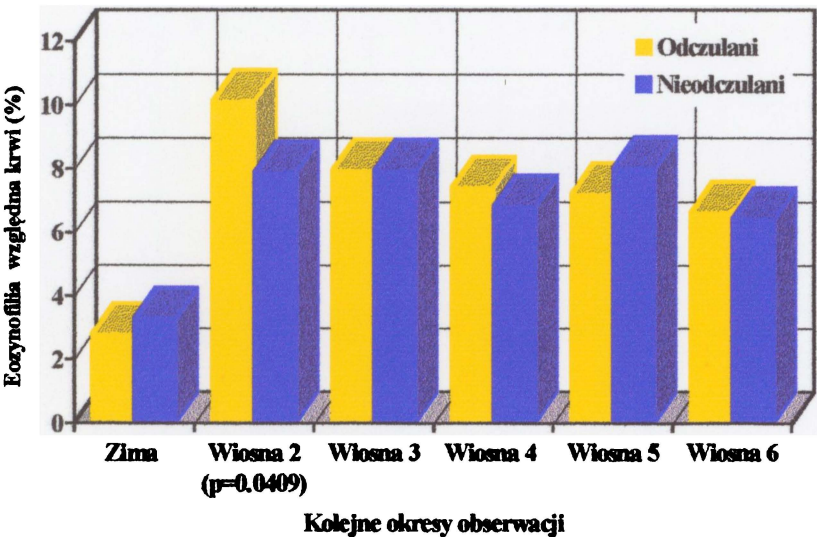
Eozynofilia krwi obwodowej

W pierwszym sezonie badań (wiosna 2) stwierdzono znamienne wyższą eozynofilię względną krwi u chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi ($p = 0,0409$). Graficzne zobrazowanie średnich wartości eozynofilii względnej krwi w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawia rycina 6.22.

Pomiędzy wartościami eozynofilii bezwzględnej nie stwierdzano istotnych różnic.

Uwzględniając rozpoznanie choroby podstawowej nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach eozynofilii względnej i bezwzględnej krwi obwodowej wśród pacjentów z astmą oskrzelową niezależnie od sposobu leczenia, (odpowiednio tabela 6.12 i 6.13).

Wśród chorych na nieżyt nosa rysowała się istotna przewaga ($p<0.05$) średnich wartości eozynofilii względnej w grupie odczulanych w porównaniu do nieodczulanych.



Ryc. 6.22 Średnie wartości eozynofilii względnej krwi w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych

Tabela 6.12 Średnie wartości eozynofilii względnej krwi w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Zima 1	3	2	3	4	3	3	
Wiosna 2	12	6	11	8	7	8	+,x
Wiosna 3	9	6	8	8	8	8	
Wiosna 4	8	8	8	7	7	7	
Wiosna 5	7	7	7	8	8	8	
Wiosna 6	7	6	7	6	7	7	
Różnice	### ₁		### ₂	### ₃	##	### ₄	

+ - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi z astmą oskrzelową ($t = 2,57$ $p < 0,05$)

x - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczul. a nieodczul. (K-W Test = 4,18 $p < 0,05$)

- różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia ($F = 4,1$ $p < 0,01$)

- ($F_1 = 10,87$; $F_2 = 11,35$; $F_3 = 6,07$; $F_4 = 9,88$ $p < 0,001$)

Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach eozynofilii bezwzględnej w żadnym z okresów pomiędzy pacjentami, przyjmując za kryterium dyskryminacyjne rodzaj rozpoznania i sposób leczenia.

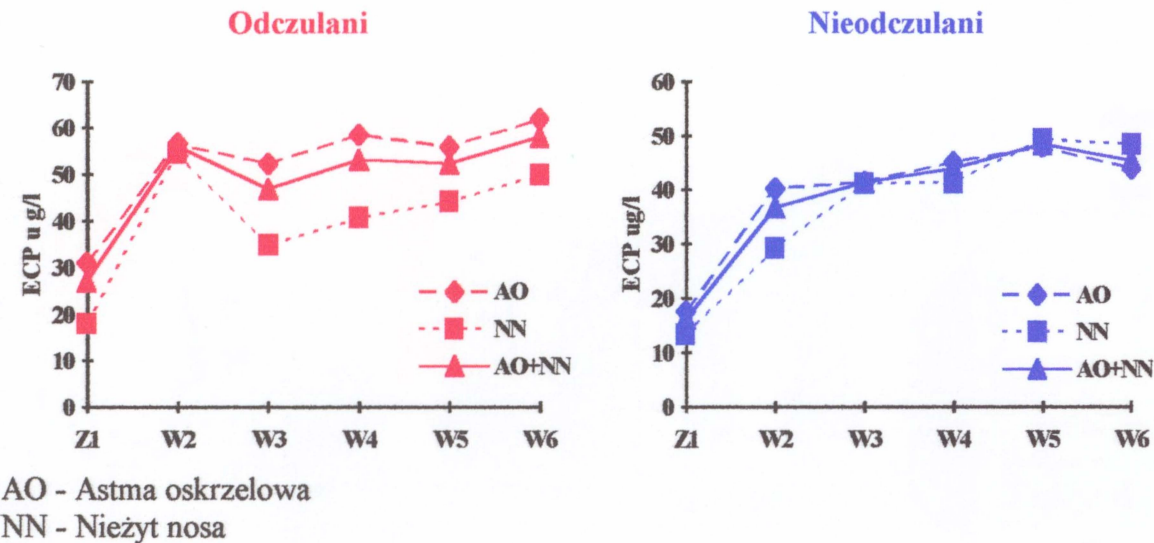
Tabela 6.13 Średnie wartości eozynofilii bezwzględnej krwi w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony pylenia	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Zima 1	191	130	177	216	203	212	
Wiosna 2	833	442	745	617	519	587	
Wiosna 3	627	366	568	639	553	610	
Wiosna 4	626	632	627	478	446	468	
Wiosna 5	629	489	595	558	679	595	
Wiosna 6	487	400	466	428	492	449	
Różnice	### ₁	# ₁	### ₂	### ₃	# ₂	### ₄	-

- różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia ($F_1 = 2,87$; $F_2 = 3,55$ $p < 0,05$)

- ($F_1 = 6,64$; $F_2 = 8,29$; $F_3 = 5,64$; $F_4 = 8,54$ $p < 0,001$)

W ocenie porównawczej stężenia ECP pomiędzy grupą chorych odczulanych i nieodczulanych w żadnym z okresów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Wartości średnie stężenia ECP w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania zamieszczono w tabeli 6.14 i na rycinie 6.23. Również w analizie uwzględniającej rodzaj schorzenia podstawowego nie uchwycono znamiennych różnic w stężeniu ECP bez względu na sposób leczenia pacjentów.



Ryc. 6.23 Średnie stężenia ECP w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

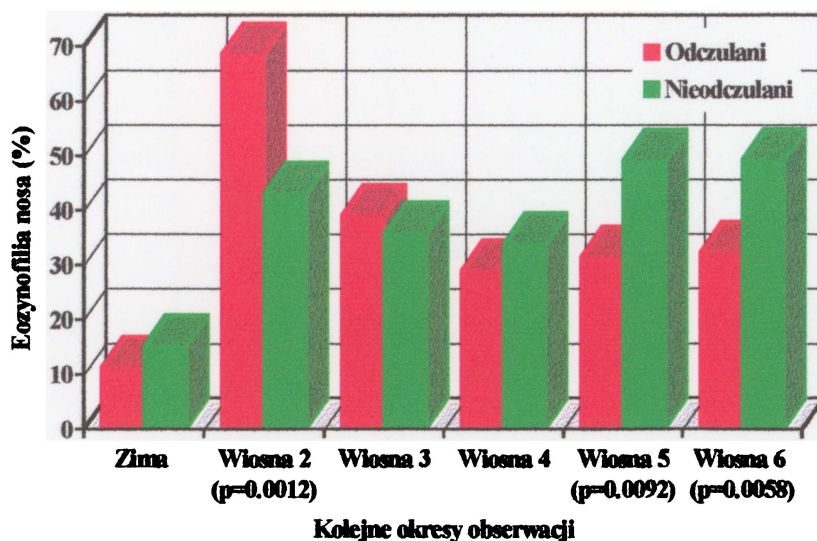
Tabela 6.14 Średnie stężenie ECP w kolejnych oznaczeniach u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne sezony obserw.	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Zima 1	31,0	18,0	27,1	17,7	13,4	16,3	
Wiosna 2	56,7	54,6	56,1	40,3	29,3	36,8	
Wiosna 3	52,3	34,8	46,9	41,5	41,2	41,4	
Wiosna 4	58,6	40,7	53,2	45,1	41,4	44,0	
Wiosna 5	56,0	44,2	52,4	48,0	49,3	48,4	
Wiosna 6	61,9	50,0	58,2	43,9	48,4	45,3	
Różnice	##		### ₁	### ₂	### ₃	### ₄	

- różnice statystycznie istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia ($F = 3,53$ $p < 0,01$)
($F_1 = 5,72$; $F_2 = 6,73$; $F_3 = 10,7$; $F_4 = 13,45$ $p < 0,001$)

Eozynofilia błony śluzowej nosa

W ocenie błony śluzowej nosa stwierdzono znamienne wyższą liczbę eozynofilów w pierwszym sezonie (wiosna 2) obserwacji u chorych odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi. W sezonie po trzecim i czwartym cyklu odczulania odsetek eozynofilów w błonie śluzowej nosa spadła znamienne u pacjentów odczulanych w porównaniu z nieodczulanymi. Wartości średnie eozynofilii w wymazie z błony śluzowej nosa w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawiono na rycinie 6.24.



Ryc. 6.24 Średnie wartości eozynofilii w wymazie z błony śluzowej nosa u chorych odczulanych i nieodczulanych w kolejnych okresach obserwacji

Uwzględniając kryterium rozpoznania (tabela 6.15) stwierdzono, że istotna różnica ($p < 0.01$) w eozynofilii nosa występowała w sezonie wiosna 2 pomiędzy chorymi na astmę oskrzelową odczulanymi a nieodczulanymi. Wartości średnie były wyższe u chorych odczulanych.

Wśród chorych na nieżyt nosa bez względu na wybór sposobu leczenia, nie obserwowano znamienych różnic.

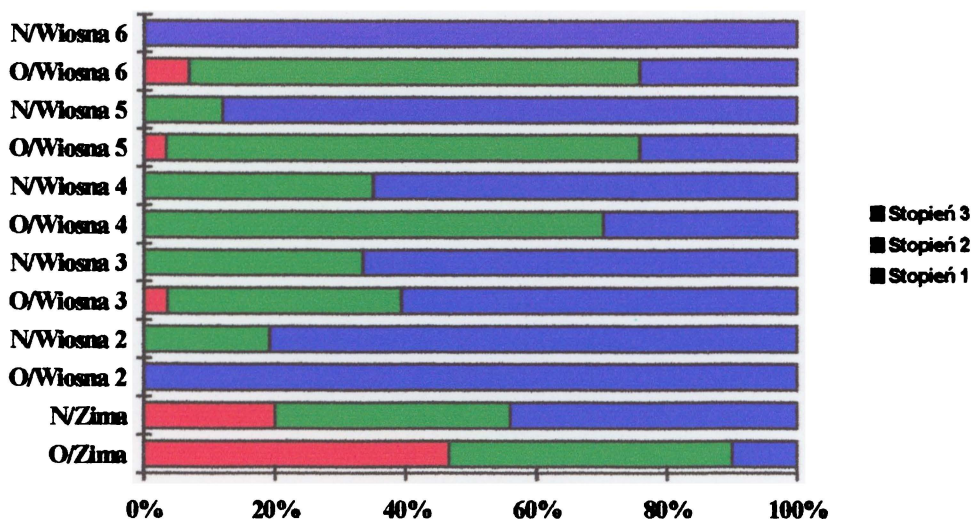
Tabela 6.15 Średnie wartości eozynofilii w wymazie z błony śluzowej nosa w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych z uwzględnieniem rozpoznania

Kolejne okresy obserw.	Odczulani			Nieodczulani			Różnice statystycz. istotne
	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem odczul.	Astma oskrzel.	Nieżyt nosa	Razem nieodcz.	
Zima 1	13	5	11	15	15	15	
Wiosna 2	74	49	68	47	34	43	++,xx ₁
Wiosna 3	39	38	39	42	23	36	
Wiosna 4	27	31	28	35	32	34	
Wiosna 5	36	23	33	50	47	49	x
Wiosna 6	32	34	32	49	50	49	+,xx ₂
Różnice	### ₁	# ₁	### ₂	### ₃	# ₂	### ₄	

- + - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczul. a nieodczul. z astmą oskrzelową ($t = 3,64$ $p < 0,01$)
- ++ - ($t = 2,39$ $p < 0,05$)
- x - różnice statystycznie istotne pomiędzy odczulanymi a nieodczulanymi (K-W Test = 6,78 $p < 0,05$)
- xx - (K-W Test₁ = 10,43; ₂ = 7,60 $p < 0,01$)
- # - różnice statyst. istotne pomiędzy kolejnymi sezonami pylenia ($F = 2,89$; $F_2 = 6,3$ ($p < 0,05$))
- ### - ($F_1 = 20,09$; $F_2 = 21,2$; $F_3 = 6,74$; $F_4 = 12,66$ $p < 0,001$)

Degranulacja eozynofilów w błonie śluzowej nosa

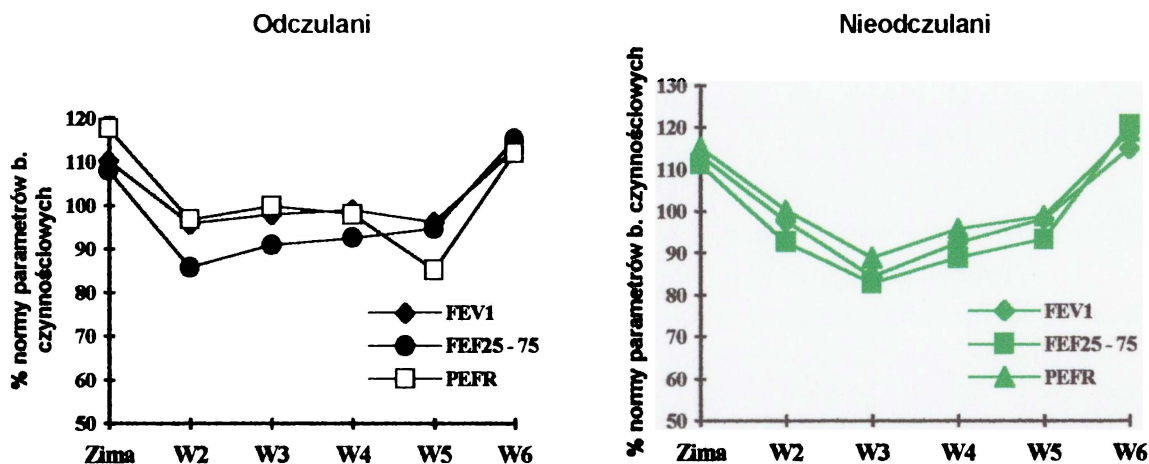
W pierwszym sezonie obserwacji (wiosna 2) u wszystkich pacjentów odczulanych degranulacja eozynofilów w błonie śluzowej nosa była całkowita. Wśród pacjentów nieodczulanych u 80% stwierdzono całkowitą, a u 20% częściową degranulację. Znamienne mniejszy stopień degranulacji eozynofilów w błonie śluzowej nosa zaznaczył się u odczulanych w porównaniu do nieodczulanych po trzecim ($p < 0,001$) i czwartym ($p < 0,001$) cyklu odczulania. Stopień degranulacji eozynofilów w błonie śluzowej nosa w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawiono graficznie na rycinie 6.25.



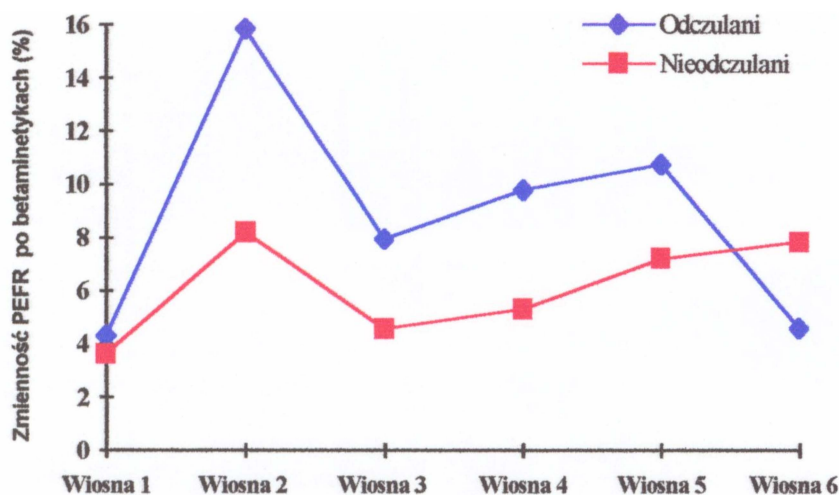
Ryc. 6.25 Degranulacja eozynofilów w błonie śluzowej nosa w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych (O) i nieodczulanych (N)

Parametry badań czynnościowych układu oddechowego

Pomiędzy parametrami spirometrycznymi odpowiednio w grupie pacjentów odczulanych i nieodczulanych (FEV_1 , FEF_{25-75} , $PEFR$, zmienność $PEFR$ po inhalacji betamimetyku) nie stwierdzano istotnych różnic. Spośród omawianych parametrów jedynie procent zmienności $PEFR$ po inhalacji betamimetyku osiągnął najwyższe wartości w obu grupach w pierwszym sezonie obserwacji. Wydaje się, że późniejsze obniżenie nadreaktywności może mieć związek z włączeniem bardziej systematycznej farmakoterapii. Średnie wartości parametrów badań czynnościowych w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych przedstawiono na rycinie 6.26. Średnią zmienność $PEFR$ w kolejnych sezonach pylenia obrazuje rycina 6.27. Analizując wyłącznie wartości parametrów czynnościowych u chorych na astmę, stwierdzono znamienne wyższe wartości FEF_{25-75} ($p < 0.05$) u pacjentów nieodczulanych w porównaniu z odczulanymi w sezonach wiosna 2, wiosna 3.



Ryc. 6.26 Średnie wartości parametrów badań czynnościowych w kolejnych okresach obserwacji u chorych odczulanych i nieodczulanych



Ryc. 6.27 Średnia zmienność PEFR w kolejnych sezonach pylenia u chorych odczulanych i nieodczulanych.

6.4. Zależność wyników badań diagnostycznych od kryterium poprawy klinicznej przedstawienie uzyskanych wyników w grupach :

- pacjentów leczonych immunoterapią z poprawą kliniczną
- pacjentów leczonych immunoterapią bez poprawy klinicznej
- pacjentów nie leczonych immunoterapią bez poprawy klinicznej

Kryterium poprawy klinicznej

Za kryterium poprawy klinicznej przyjęto zmniejszenie się nasilenia objawów sezonowych, mierzone na podstawie średniej sumy objawów sezonowych (śSOS), o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej w sezonie wiosna 2. W analizie statystycznej wykazano, że zmniejszeniu nasilenia objawów towarzyszyło zmniejszone zapotrzebowanie na stosowane leki objawowe, czego miarą była średnia suma stosowanych leków (śSL).

Przyjmując powyższe kryteria stwierdzono, poprawę po pierwszym i drugim cyklu odczulania u jednego pacjenta, z grupy pacjentów odczulanych. Po trzech latach immunoterapii stwierdzono poprawę łącznie u 11/31 chorych - w tym 2 pacjentów w alergicznym nieżytem nosa i 9 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową. Po czterech latach immunoterapii stwierdzono poprawę u 21/31 odczulanych - w tym 4 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i 17 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową.

Analizując stopień wygasania objawów sezonowych po kolejnych cyklach immunoterapii stwierdzono średnie zmniejszenie się objawów w stosunku do wartości wyjściowych o około 37% w sezonie po pierwszym cyklu odczulania, około 50% po drugim cyklu odczulania, około 70% po trzecim cyklu odczulania i około 78% po czwartym cyklu odczulania. Różnice pomiędzy poszczególnymi wartościami były istotne ($F = 15,56$ $p < 0.001$).

Przeprowadzona analiza zapotrzebowania na leki wykazała u pacjentów odczulanych równoległy do wygasania objawów alergicznych spadek zapotrzebowania na leki objawowe.

Zapotrzebowanie to mierzone na podstawie średniej sumy stosowanych leków (śSL) miało w kolejnych latach istotną tendencję spadkową ($F = 82,56$ $p < 0.001$).

W grupie pacjentów nieodczulanych po trzech latach obserwacji stwierdzono poprawę objawów sezonowych u jednego (1/26) chorego z alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową. U pozostałych 25/26 chorych zmiana nasilenia objawów nie spełniała kryterium poprawy.

Dla celów dalszej bardziej wnikliwej analizy i poszukiwania parametrów przebiegających równolegle z poprawą kliniczną, grupę chorych podzielono na odczulanych z poprawą, odczulanych bez poprawy i nieodczulanych.

Eozynofilia względna, eozynofilia bezwzględna, ECP

W zakresie eozynofilii bezwzględnej oraz ECP, w żadnym z badanych okresów pomiędzy wymienionymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic. Nie mniej jednak średnie wartości eozynofilii bezwzględnej były najwyższe w okresie wiosna 2 u chorych odczulanych bez poprawy. Eozynofilia względna w tej grupie chorych w okresie wiosna 2 była znamienne wyższa ($F = 3,18$ $p < 0,05$) w porównaniu z innymi grupami.

IgE całkowite

Przeciwciała IgE całkowite przyjęły najwyższe wartości średnie w grupie chorych odczulanych bez poprawy w porównaniu z grupą chorych odczulanych z poprawą i grupą chorych nieodczulanych. Tendencja ta utrzymywała się we wszystkich badanych okresach, choć różnica pomiędzy wartościami nie była znamienna statystycznie.

IgE swoiste dla alergenów traw

Przeciwciała IgE swoiste dla alergenów traw w pierwszym pomiarze miały średnią wartość wyższą w grupie chorych odczulanych w stosunku do nieodczulanych. W drugim pomiarze (po drugim cyklu odczulania) średnie wartości IgE swoistych były najwyższe w grupie chorych odczulanych z poprawą. Wartości w trzecim pomiarze (po czwartym cyklu odczulania) były najniższe u chorych odczulanych z poprawą. Różnice pomiędzy wartościami w poszczególnych grupach w żadnym z okresów nie wykazywały statystycznej istotności.

Średnia liczba eozynofilów w błonie śluzowej nosa

W pierwszym sezonie obserwacji średnia liczba eozynofilów w błonie śluzowej nosa była wyższa, w sposób znamieny ($F = 7,34$ $p < 0,01$) w obu grupach pacjentów odczulanych (z poprawą i bez poprawy), w stosunku do pacjentów nieodczulanych. W sezonie po trzecim i czwartym cyklu odczulania zaobserwowano istotną (odpowiednio $F=3,8$ $p < 0,05$ i $F=6,42$ $p < 0,01$), przewagę odsetka eozynofilów w błonie śluzowej nosa u chorych nieodczulanych w stosunku do obu grup chorych odczulanych.

Degranulacja eozynofilów

Degranulacja eozynofilów błony śluzowej nosa w stopniu całkowitym występowała u wyższego odsetka chorych nieodczulanych w porównaniu z odczulanymi w okresie bezobjawowym. W kolejnych sezonach obserwacji zaznaczyła się dalsza tendencja wzrostowa

odsetka chorych nieodczulanych z całkowitą degranulacją komórek, przy jednoczesnej tendencji spadkowej komórek całkowicie degranulujących w obu grupach chorych odczulanych. W sezonie po trzecim i czwartym cyklu odczulania różnice w wartościach były istotne ($p < 0,001$).

Średnia suma objawów

Średnia suma objawów, będąca miernikiem nasilenia objawów sezonowych była początkowo (wiosna 2) niższa u chorych nieodczulanych w porównaniu w obydwoma grupami pacjentów odczulanych. ($F=9,53$ $p < 0,001$). W sezonie po trzecim i czwartym cyklu odczulania zaznaczył się znamieny spadek średniej sumy objawów w obu grupach chorych odczulanych w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. Pomimo, że grupa chorych odczulanych bez poprawy nie spełniała kryteriów definiujących poprawę, dolegliwości sezonowe w tej grupie pacjentów były istotnie niższe niż w grupie dzieci nieodczulanych ($F=68,87$ $p < 0,001$).

Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego

Zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego po trzecim i czwartym cyklu odczulania zmalała znamienie (odpowiednio $F=4,53$ $p < 0,05$; $F=12,97$ $p < 0,001$) w obu grupach dzieci odczulanych w stosunku do grupy dzieci nieodczulanych. W zapadalności na ostre choroby układu oddechowego pomiędzy dziećmi odczulanymi z poprawą i odczulanymi bez poprawy nie stwierdzono istotnych różnic.

Średnia suma stosowanych leków

Średnia suma stosowanych leków, charakteryzująca zapotrzebowanie na leki, wyjściowo (wiosna 2) była istotnie ($F=10,48$ $p < 0,001$) wyższa w obu grupach chorych odczulanych w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. W dalszych okresach przeważała stała tendencja wzrostowa zapotrzebowania na większość leków (preparaty antyhistaminowe, krople oczne, donosowe, wziewne, sterydy donosowe, wziewne, Betadrin) u chorych nieodczulanych, stała nieznaczna tendencja spadkowa zapotrzebowania na leki u chorych odczulanych bez poprawy oraz stała istotna tendencja spadkowa zapotrzebowania na leki u chorych odczulanych z poprawą. Znamienna różnica w zapotrzebowaniu na leki pomiędzy poszczególnymi grupami zaznaczyła się w sezonie po czwartym cyklu odczulania ($F=82,56$ $p < 0,001$), przy czym wartość najwyższą stwierdzono u chorych nieodczulanych, wartość pośrednią u chorych odczulanych bez poprawy i wartość najniższą u chorych odczulanych z poprawą.

Celem ustalenia optymalnej dla prognozowania dobrych skutków leczenia, konfiguracji badań diagnostycznych, przeprowadzono analizę w oparciu o pakiet statystyczny SAS z wykorzystaniem następujących metod:

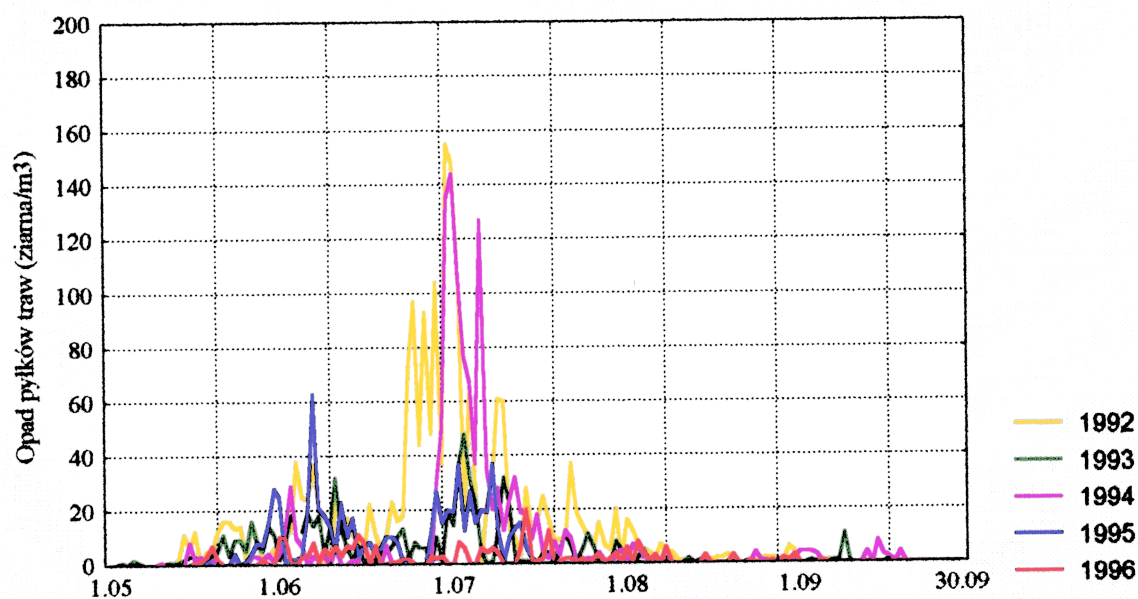
- analizy dyskryminacyjnej z procedurą krokową
- analizy regresji logistycznej
- analizy modelu liniowego wielu zmiennych (GLM).

Ustalono, że parametrami bez istotnego znaczenia w prezentowanej pracy są wiek pacjenta i rodzaj rozpoznania. Stwierdzono, że do parametrów o największym znaczeniu prognostycznym co do korzystnych efektów swoistej immunoterapii należą:

- *krótki wywiad chorobowy,
- *dominacja objawów fazy wczesnej (wycieku z nosa), nad objawami fazy późnej (blokada nosa) w badaniu fizykalnym,
- *wysokie wartości IgE swoistych,
- *wysoka eoznofilia bezwzględna krwi obwodowej w sezonie ekspozycji alergenowej,
- *niskie wartości ECP w okresie braku ekspozycji alergenowej.

6.5. Zależność nasilenia objawów sezonowych od wielkości ekspozycji naturalnej na pyłek traw

Prześlędzono wielkość opadu pyłku traw w kolejnych sezonach pylenia 1.05 - 30.09 w kolejnych latach 1992 - 1996. Średnią wielkość opadu pyłków traw w poszczególnych miesiącach obrazuje tabela 6.16. Wielkość opadu pyłków w poszczególnych dniach przedstawia rycina 6.28.

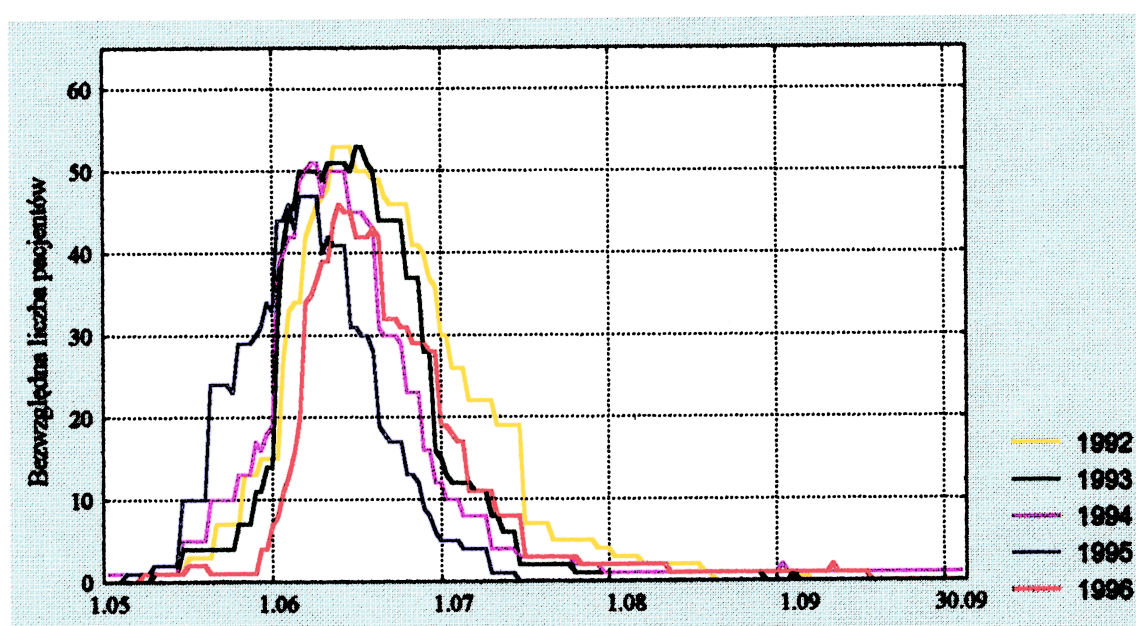


Ryc. 6.28 Wielkość opadu pyłków traw (ziarna/m³) w kolejnych latach obserwacji

Tabela 6.16 Średnia wielkość opadu pyłków traw w poszczególnych miesiącach

Lata Miesiące	1992	1993	1994	1995	1996
V	4,90	3,87	1,19	3,03	0,84
VI	33,63	16,43	10,20	11,00	3,27
VII	26,74	9,55	26,87	7,90	3,03
VIII	2,94	0,52	0,90	0,00	1,32
IX	0,03	0,55	1,23	0,00	0,13

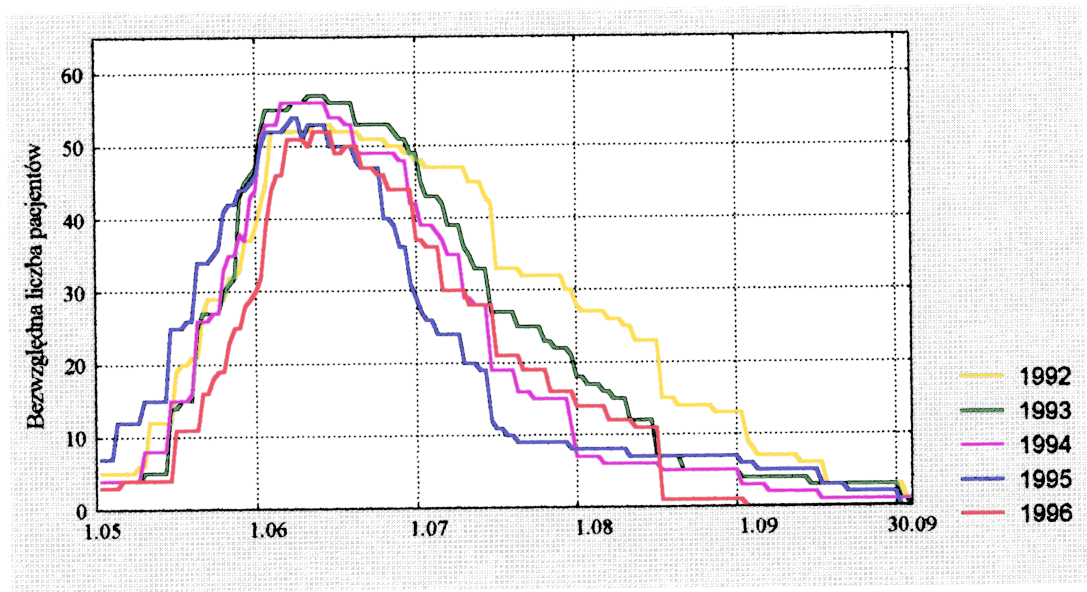
W oparciu o analizę współczynników korelacji Pearsona i Spearmana stwierdzono zależność liniową pomiędzy wielkością opadu pyłków traw a liczbą pacjentów z sezonowymi objawami pyłkowicy (ryc. 6.29, tabela 6.17)) oraz pomiędzy wielkością opadu, a liczbą pacjentów z zaostrzonymi objawami sezonowymi (ryc. 6.30, tabela 6.18).



Ryc. 6.29 Liczba pacjentów z sezonowymi objawami pyłkowicy w poszczególnych latach obserwacji

Tabela 6.17 Wielkość opadu pyłków traw a liczba pacjentów z objawami alergii sezonowej

Rok	Współczynniki regresji	Wartość testu	Poziom istotności
1991	0.21, 6.26	6.81	$p < 0.01$
1992	0.37, 21	7.86	$p < 0.01$
1993	0.33, 20.68	4.41	$p < 0.01$
1994	0.22, 17.96	3.38	$p < 0.01$
1995	0.96, 15.19	7.2	$p < 0.01$
1996	2.41, 13.5	5.58	$p < 0.01$



Ryc. 6.30 Liczba pacjentów z zaostrzonymi objawami sezonowymi pyłkowicy w poszczególnych latach obserwacji

Tabela 6.18 Wielkość opadu pyłków traw a liczba pacjentów z zaostrzonymi objawami alergii sezonowej

Rok	Współczynniki regresji	Wartość testu	Poziom istotności
1991	0.24, 1.81	8.36	$p < 0.01$
1992	0.3, 8.11	6.37	$p < 0.01$
1993	0.26, 8.81	3.87	$p < 0.01$
1994	0.0091, 9.73	0.17	$p > 0.05$
1995	0.67, 5.64	5.88	$p < 0.01$
1996	1.53, 5.69	4.63	$p < 0.01$

7. Dyskusja

Mimo wprowadzenia do szerokiego użytku miejscowych sterydów, β_2 agonistów i nowej generacji leków antyhistaminowych wielu autorów podziela pogląd o uzupełniającej roli immunoterapii w schorzeniach alergicznych, traktując ją jako metodę komplementarną w stosunku do farmakoterapii (88) zarówno u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa, jak i u chorych na astmę oskrzelową (14,15). Przewaga immunoterapii nad innymi metodami leczenia zaznacza się u pacjentów, u których stosowana konwencjonalna farmakoterapia nie kontroluje w wystarczającym stopniu objawów alergicznych (170,163). W prezentowanej pracy pogląd ten był jednym z kryteriów podziału na grupy - pacjentów, u których obserwowano poprawę po zastosowaniu farmakoterapii, pozostawiono do dalszej obserwacji, pacjentów, u których stwierdzano słabą kontrolę objawów po standardowych lekach, objęto swoistym odczulaniem.

Do istotnych czynników wpływających na ostateczny efekt leczenia SIT zalicza się stopień zaawansowania procesu chorobowego i związany z tym czas trwania choroby. Przy mniejszym zaawansowaniu efekt jest lepszy. Stąd panujący pogląd (88) o większej skuteczności immunoterapii u dzieci i młodzieży, choć prace na ten temat nie są zbyt liczne. W przedstawianej pracy rozrzut wiekowy w grupie dzieci odczulanych wahał się pomiędzy 5 - 14 lat, przy średniej wieku 9 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w efektach leczenia pomiędzy dziećmi starszymi a młodszymi w omawianej grupie. Pojedyncze doniesienia o podejmowaniu prób immunoterapii u dzieci poniżej 5 roku życia nie są powszechnie akceptowane (40,88,126), chociażby ze względu na większe ryzyko reakcji anafilaktycznych i trudniejszą ocenę skutków leczenia.

Średni czas trwania choroby u pacjentów odczulanych przed objęciem leczeniem wynosił 4,5 roku (2 - 8 lat). Jest to zgodne z poglądem większości zaleceń (88, 13) o optymalnym dla skutków leczenia wieku pacjentów 5 - 35 lat oraz około 5 - letnim wywiadzie chorobowym. Analiza statystyczna w prezentowanej pracy wykazała, że czas trwania choroby miał istotne znaczenie dla efektów leczenia. Im wywiad chorobowy był krótszy, tym skutki leczenia lepsze.

Rozkład płci wśród omawianych pacjentów, charakteryzujący się przewagą chłopców (40/57), odzwierciedlał typową dominację astmy oskrzelowej wśród chłopców w porównaniu do dziewczynek w wieku rozwojowym (181).

Mimo wysokiego odsetka chorych z obciążającym alergią wywiadem rodzinnym, w analizie statystycznej nie stwierdzono zależności pomiędzy efektami leczenia, a współwystępowaniem alergii w rodzinie.

Przed objęciem leczeniem przeanalizowano wywiad i historię naturalną choroby u każdego pacjenta. Stwierdzono, że w grupie zakwalifikowanej do odczulania pierwsze objawy alergii pod postacią alergicznego nieżytu nosa wystąpiły u 24 chorych, pod postacią astmy oskrzelowej u 5 chorych, równocześnie wystąpienie objawów alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej zgłaszało 2 chorych. W grupie chorych nieodczulanych analogiczne wartości kształtowały się odpowiednio: 18 chorych z nieżytem nosa, jako pierwszym objawem alergii, 6 chorych z astmą oskrzelową jako pierwszym objawem alergii, 2 chorych z jednocześnie występującymi objawami nieżytu nosa i astmy oskrzelowej.

W chwili podziału pacjentów na grupy różniące się sposobem leczenia, w grupie pacjentów odczulanych było 5 chorych na nieżyt błony śluzowej nosa i 26 chorych na nieżyt błony śluzowej nosa i astmę oskrzelową. Oznaczało to, że w toku choroby u 19/31 chorych (61%) z tej grupy ujawniły się objawy astmy. Analogicznie w grupie pacjentów nieodczulanych było 8 chorych na nieżyt błon śluzowej nosa oraz 18 chorych na nieżyt błony śluzowej nosa i astmę oskrzelową. Z zestawienia tego wynikało, że u 10/26 chorych (38%) z grupy pacjentów nieodczulanych doszło do rozwoju astmy oskrzelowej na podłożu alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa.

Potwierdza to obserwacje innych autorów (77) o nadreaktywności oskrzeli towarzyszącej alergicznym odczynom błony śluzowej nosa w 50 - 100% przypadków (54, 183).

W prezentowanej pracy u części pacjentów obserwowano postać tzw. wariant lub kaszel astma, cechującą się napadowym duszącym kaszlem, bez towarzyszących cech obturacji w badaniu fizykalnym i czynnościowym układu oddechowego (188). Napady kaszlu u tych chorych ustępują po podaniu leków z grupy betamimetyków. Istnieje ryzyko przejścia tej postaci w pełnoobjawową astmę. Poprawę po leczeniu SIT uzyskano zarówno u chorych z pełnoobjawową astmą, jak i z wariant astma. W wielu pracach podkreśla się brak wpływu farmakoterapii na historię naturalną choroby, szacunkowo ryzyko utrzymywania się objawów astmy oskrzelowej od wieku dziecięcego do okresu dojrzałości oceniane jest na około 75% (56,70,71,90,102). Podnosi to wartość SIT jako metody leczenia modyfikującej historię naturalną choroby. Pierwsze doniesienia świadczące o skuteczności SIT u dzieci z astmą oskrzelową sięgają lat 60 - tych (132). W kolejnych latach Johnstone i Dutton (69) porównując odległe efekty leczenia w grupach dzieci odczulanych i nieodczulanych, stwierdzili na podstawie 14 - letniej obserwacji ustąpienie objawów astmy u 3/4 pacjentów odczulanych w porównaniu do 1/4 z grupy nieodczulanej. Bousquet (według 1) w doniesieniach opartych na niepublikowanych wynikach prac własnych stwierdził na podstawie 5 - letniej obserwacji 500 - osobowej grupy pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, że ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej u chorych leczonych SIT wynosi około 5%, u leczonych blokerami H_1 - około 12%, u otrzymujących placebo - 23%.

W prezentowanej pracy poprawę uzyskano u 35% chorych po trzech cyklach, a u 68% chorych po czterech cyklach immunoterapii. Pokrywa się to z danymi innych autorów (112,150), którzy podają odsetek około 60% chorych z alergią pyłkową podatnych na ten sposób leczenia. Mimo, że w analizie statystycznej nie stwierdzono aby w omawianej grupie rodzaj rozpoznania - nieżyt błony śluzowej nosa, lub astma oskrzelowa, wiązał się z wyższą skutecznością leczenia, chronologia ustępowania poszczególnych objawów, wskazywała najpierw na spadek nasilenia objawów ze strony spojówek i błony śluzowej nosa, a w kolejnych sezonach - objawów astmy. Obserwacje te stanowią podstawę do stwierdzenia narastania korzystnego efektu SIT przy dłuższym jej kontynuowaniu. Krytycznie należy odnosić się do prac o krótkotrwałym okresie obserwacji, zarówno jeśli przedstawiane wyniki świadczą o skuteczności leczenia (170) jak i jej braku (59). U części chorych nie można wykluczyć samoistnej remisji choroby, związanej z okresem pokwitania, choć w przeprowadzonej analizie statystycznej moment pokwitania nie miał charakteru zmiennej zakłócającej dobry efekt leczenia, a wśród chorych nieodczulanych obserwowano tylko jeden przypadek remisji samoistnej co stanowiło 4% chorych z tej grupy. W piśmiennictwie odsetek samoistnych

remisji w alergii pyłkowej szacowany jest na około 20 - 30% (112, 158). U dzieci potencjalnie większa tendencja do spontanicznych remisji może ulec dalszemu wzrostowi pod wpływem swoistej immunoterapii (68).

Optymalny czas kontynuowania SIT nie jest ściśle określony, choć większość zaleceń sugeruje ramy czasowe pomiędzy 3 - 5 lat, i przerwanie leczenia w 1- 2 lat po uzyskaniu remisji. Szacuje się, że czas trwania remisji w alergii pyłkowej, uzyskanej w przebiegu swoistej immunoterapii wynosi około 6 lat (102).

Wydaje się, że w dla większej obiektywizacji efektów leczenia, w przypadku prac nie wykorzystujących prób prowokacyjnych, wskazane jest uwzględnienie zapotrzebowania chorych na leki i skrócenia czasu trwania dolegliwości sezonowych (16). W omawianej pracy, u chorych, u których stwierdzono poprawę po immunoterapii wszystkie te kryteria zostały spełnione. Oznaczało to, że u chorych odczulanych, systematycznie skracał się czas trwania objawów i czas trwania szczytowego nasilenia objawów ($p < 0.001$), zmniejszyła się łączna średnia suma objawów sezonowych ($p < 0.001$) oraz nasilenie poszczególnych objawów. Zmniejszyło się także zapotrzebowanie na leki przyjmowane w sezonie naturalnej ekspozycji. Natomiast u chorych nieodczulanych, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego nastąpiła samoista remisja, objawy sezonowe miały charakter stacjonarny, z nieznamienną tendencją do progresji. W istotnym stopniu, nieadekwatnie do zmiany nasilenia objawów sezonowych, wzrosło u tych chorych zapotrzebowanie na leki. Mogło to wynikać z obniżenia progu tolerancji na dawkę alergenu podczas naturalnej ekspozycji, lub też mieć komponentę psychogenną, której udział w schorzeniach alergicznych powinien być brany pod uwagę (39). W obu grupach chorych istniała ścisła korelacja pomiędzy nasileniem objawów sezonowych a zapotrzebowaniem na leki, co podnosiło znaczenie efektu leczniczego immunoterapii.

Dla głębszej weryfikacji wskazane wydaje się być przyjęcie jako punktu odniesienia naturalnej ekspozycji na alergen, której zmienność w kolejnych sezonach, zależna od warunków klimatycznych, może w istotnym stopniu zacierać obiektywną ocenę skutków leczenia. Wielu autorów (4, 113, 175) podkreśla znaczenie tego czynnika. W omawianej pracy istotnie zaobserwowano zależność pomiędzy średnią wielkością ekspozycji na alergen pyłku traw, a średnim nasileniem objawów sezonowych. Przyjmując zmienność ekspozycji jako dodatkowe kryterium, poprawę w przebiegu odczulania należy rozumieć jako podwyższenie progu tolerowanej dawki alergenu. Gdy próg ten zostanie przekroczony dochodzi do wystąpienia objawów, zawsze o tym samym nasileniu u danego pacjenta (168).

W sposób niekwestionowany zmniejszyła się u chorych odczulanych zarówno spełniających kryterium poprawy, jak i go nie spełniających, zapadalność na ostre zakażenia układu oddechowego. Różnice znamienne zaznaczyły się dopiero po trzecim cyklu odczulania ($p < 0,01$), po czwartym cyklu różnica była jeszcze bardziej istotna ($p < 0,001$), co dodatkowo przemawia za korzystnym oddziaływaniem SIT na przestrojenie immunologiczne dopiero po co najmniej 3 - letnim okresie stosowania. Większa częstość zakażeń obserwowana początkowo u chorych na astmę w porównaniu z chorymi na nieżyt nosa, była najprawdopodobniej związana z zapaleniem alergicznym i nadreaktywnością oskrzeli. Niewiele prac poświęconych SIT porusza to zagadnienie. Wydaje mi się, że u podłoża malejącej zapadalności na zakażenia mogą leżeć dwa czynniki. Pierwszy związany z przestrojeniem fenotypu limfocytów Th2 w kierunku Th1, co poza zmniejszeniem objawów

alergicznym wpływa na większą odporność przeciwwirusową. Drugi związany jest ze wzrostem lokalnej produkcji wydzielniczych IgA, co poprawia stan obronności błon śluzowych. Nie można również pominąć wpływu systematycznie prowadzonej farmakoterapii, na zmniejszenie alergicznego odczynu zapalnego, a tym samym stanu nadreaktywności.

U wszystkich pacjentów odczulanych stosowano schemat dawkowania szczepionki zalecany dla chorych z najcięższymi objawami alergii. Wydaje się to uzasadnione ze względu na mniejsze ryzyko dużych odczynów miejscowych, odczynów ogólnych i lepszą tolerancję kolejnych dawek. Pogląd ten podziela wielu autorów (14, 63, 88, 163, 168). Dążono do uzyskania tolerancji jak najwyższej zalecanej przez producenta dawki podtrzymującej, choć w analizie statystycznej nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy wielkością podanej dawki maksymalnej, a poprawą kliniczną. Wiele opracowań podkreśla korzystny efekt stopniowego dążenia do dużych dawek preparatu odczulającego. Metoda opisana przez Rinkla (141, 142), odczulania dawkami niskimi, jest obecnie powszechnie krytykowana i nie stosowana w praktyce (14, 60, 165, 166).

Stale prowadzi się badania nad nowymi postaciami szczepionek, nowymi drogami ich stosowania i nowymi schematami dawkowania, celem zwiększenia skuteczności leczenia. Ciekawe wydają się być próby leczenia alergii sezonowej metodą całorocznej immunoterapii, z obniżeniem dawki w okresie naturalnej ekspozycji (95). Wspominał już o tym M. Obtułowicz w swojej monografii (120), lecz prace na ten temat są dotąd nieliczne. Pozytywne doniesienia o miejscowym stosowaniu preparatów odczulających są coraz liczniejsze (4, 85, 87, 100, 127, 151) i być może w najbliższych latach przeważą w ogólnym nurcie prac klinicznych, nad preparatami podawanymi metodą podskórną. Równolegle opracowuje się różne warianty preparatów do immunoterapii o większej zdolności immunomodulującej. Modyfikacje, z którymi związane są największe nadzieje to fragmenty peptydowe (85) oraz kompleksy alergen - autologiczne specyficzne przeciwciała (87) o potencjalnie większej zdolności supresji odpowiedzi immunologicznej, niż standardowa immunoterapia.

Zgodnie z powszechnie przyjętym poglądem (13, 63, 88, 163, 168) odczulaniem objęto pacjentów z silnie wyrażonym, IgE - zależnym podłożem alergii. Mimo, że krew była pobierana poza okresem naturalnej ekspozycji alergenowej, tylko u jednego pacjenta wartość całkowitych przeciwciał IgE mieściła się w granicach normy dla wieku. Wyjściowo obserwowano znamienie wyższe wartości IgE całkowitych u chorych na astmę w porównaniu do chorych na nieżyt nosa. U chorych odczulanych stwierdzono znamienny spadek wartości zarówno IgE całkowitych, jak i swoistych dla traw, w badaniu trzecim w porównaniu do wartości uzyskanych w badaniu pierwszym. Być może jest to związane z pojawianiem się przeciwciał anty - IgE w toku swoistej immunoterapii (23). Za koncepcją tą przemawia fakt, że u pacjentów nieodczulanych stężenia IgE całkowitych i swoistych nie ulegały wahaniom w toku obserwacji. Doniesienia innych autorów na temat zachowania swoistych przeciwciał IgE są różne. W pracach o krótkim, jednorocznym okresie obserwacji przeważają spostrzeżenia o wzroście stężenia swoistych IgE (44, 58), badania o dłuższym okresie obserwacji wskazują na początkowy wzrost a następnie spadek stężenia tych wartości (27, 152, 167, 18). Część autorów nie obserwowała istotnych zmian w zakresie stężeń IgE w przebiegu SIT (4, 58, 92). Uekawa (164) do mechanizmów skorelowanych ze skutecznością swoistej

immunoterapii zalicza obniżenie stosunku IgE swoistych: IgE całkowitych. W prezentowanej pracy nie uchwycono znamiennej różnicy w wielkości tego parametru pomiędzy kolejnymi oznaczeniami. Więcej prac podaje znamienne narastanie poziomu przeciwciał blokujących IgG (16, 31, 44, 139, 164) w toku immunoterapii.

W testach skórnych punktowych u chorych odczulanych stwierdzono przejściowe narastanie odczynów z alergenami traw w badaniu drugim, w porównaniu do odczynów z badania pierwszego, a następnie powrót do wielkości zbliżonych do wyjściowych. Sądzę, że zjawisko to można tłumaczyć dodatkową ekspozycję alergenową, jaką niesie ze sobą SIT. Ponowne zmniejszanie częstości odczynów możnaby tłumaczyć pojawieniem się przeciwciał anty - IgE. Byłaby to koncepcja spójna, uwzględniając wahania poziomu całkowitych i swoistych IgE pomiędzy początkiem i końcem obserwacji. Potwierdzeniem pośrednim dla takiego mechanizmu może być fakt braku wahań częstości i stopniowego wygasania odczynów z alergenami traw u chorych nieodczulanych. U wszystkich chorych niezależnie od sposobu leczenia stwierdzono narastanie częstości i wielkości odczynów z alergenami chwastów, a w mniejszym stopniu drzew. Pojawieniu się tych odczynów nie towarzyszyły nasilone objawy kliniczne w czasie typowym dla pylenia chwastów lub drzew. Wydaje się, że zjawisko to wymaga dalszej obserwacji.

Wielu autorów (45, 107, 118, 171, 175) podkreśla korelację pomiędzy korzystnym efektem odczulania, a wygasaniem w testach skórnych punktowych odczynów opóźnionych z uczulającymi alergenami. W omawianej pracy takiej zależności nie stwierdzono, co wynika z faktu, że odczyny opóźnione we wszystkich trzech badaniach były niskie, w zakresie nieistotnym klinicznie. U chorych odczulanych stwierdzono jedynie wygasanie średnich odczynów z kon-trolą dodatnią. Próby wnioskowania na ten temat skłaniają się w kierunku zmniejszonej produkcji HRF (histamine releasing factor) pod wpływem immunoterapii. Zagadnienie to jest sygnalizowane w wielu pracach (7, 8, 81). Za potwierdzeniem tej koncepcji przemawiałby fakt wygasania w większym stopniu objawów histaminozależnych, związanych z fazą wczesną reakcji natychmiastowej.

Pojawienie się nowych jakościowo odczynów w testach skórnych wraz z towarzyszącymi objawami klinicznymi stwierdzono u jednej pacjentki odczulanej. Maksymalnym odczynom na kurz i roztocza towarzyszyło znaczne zaostrzenie objawów astmy w ostatnim obserwowanym sezonie pylenia. U dwóch pacjentów, będących rodzeństwem, u których rozpoznano nieżyt nosa, w sezonie po trzecim cyklu odczulania po raz pierwszy wystąpiły objawy astmy o umiarkowanym nasileniu. Objawy te nie powtórzyły się w sezonie po czwartym cyklu odczulania. Ogólnie obserwowano większą poprawę u chorych z alergią monowalentną w porównaniu do poliwalentnej, co potwierdzają też inne prace (11).

Na podstawie wyników uzyskanych w omawianej pracy użyteczność parametrów odzwierciedlających stopień aktywacji granulocytów kwasochłonnych wydaje się być wysoka dla diagnostyki alergii, natomiast nie ma istotnego znaczenia dla monitorowania SIT. Za pierwszym stwierdzeniem przemawia między innymi fakt, że wartości analizowanych parametrów (eozynofilia względna, eozynofilia bezwzględna, ECP, eozynofilia błony śluzowej nosa), były wyższe u chorych na astmę w porównaniu z chorymi na nieżyt nosa i grupy kontrolnej, oraz podlegały silnemu zróżnicowaniu zależnemu od ekspozycji sezonowej, gdy porównywano wartości uzyskane w zimie, z wartościami uzyskanymi w sezonie wiosna 2.

W analizie statystycznej stwierdzono znamienność różnic poszczególnych wartości u chorych na astmę oskrzelową na poziomie $p < 0,001$, u chorych na nieżyt nosa na poziomie $p < 0,01$. Obserwacja ta była przedmiotem wstępnego doniesienia prezentowanego w 1992 roku podczas kongresu European Respiratory Society w Wiedniu (29). Średnie wartości omawianych parametrów zmieniały się równolegle, natomiast u indywidualnych pacjentów obserwowano dysproporcje - współwystępowanie wysokiej eozynofilii nosa z prawidłową eozynofilią krwi obwodowej. Uzyskane wyniki korespondują z obserwacjami innych autorów (2, 109) o wyższych wartościach ECP u chorych na astmę oskrzelową w porównaniu do pacjentów z alergią bez współistniejącej astmy i osób zdrowych. Sugai T. i wsp. (159) badając grupę dzieci chorych na astmę oskrzelową i atopowe zapalenie skóry, zaobserwowali znamienne wyższe wartości ECP u dzieci chorych w porównaniu z grupą kontrolną oraz stwierdzili zależność pomiędzy stopniem ciężkości astmy a wielkością stężenia ECP. Podobnie Wrzyszczyński i wsp. potwierdzili udział ECP w patogenezie astmy wywołanej wysiłkiem (184). W omawianej pracy krytycznie oceniono przydatność parametrów krwi obwodowej, określających udział granulocytów kwasochłonnych w reakcji alergicznej (stężenie ECP, eozynofilia względna bezwzględna) dla monitorowania skuteczności swoistej immunoterapii. U pacjentów odczulanych, mimo stwierdzanej poprawy klinicznej, nie obserwowano równoległego spadku żadnego z tych parametrów w kolejnych sezonach obserwacji. Natomiast u chorych nieodczulanych z nieżytem nosa w tym samym czasie, zaznaczyła się istotna tendencja wzrostowa wartości ECP. Potwierdza to liczne obserwacje S. Rak (133, 134, 135) o protekcyjnym działaniu przedsezonowej immunoterapii na wzrost stężenia ECP u chorych odczulanych w porównaniu z chorymi nieodczulanymi. Ta sama autorka zwraca uwagę na brak idealnej korelacji pomiędzy ECP a efektem leczniczym immunoterapii (52), podkreślając znaczenie tego markera raczej dla określenia chorych ze słabym skutkiem leczenia. Porównując wartości eozynofilii względnej i bezwzględnej pomiędzy grupami chorych zależnie od rodzaju rozpoznania i sposobu leczenia, jedynie w sezonie wiosna 2 zaznaczyły się istotne różnice w wartościach tych parametrów pomiędzy całą grupą chorych odczulanych i nieodczulanych oraz pomiędzy grupą chorych na astmę odczulanych i nieodczulanych. Koreponduje to z obserwacjami Matogi (92) na przykładzie badania eozynofilii krwi, w których również nie uchwycono znamiennych różnic pomiędzy wartościami u chorych odczulanych i nieodczulanych. Lepszymi wskaźnikami laboratoryjnymi, odzwierciedlającymi poprawę kliniczną w przebiegu swoistej immunoterapii, okazały się parametry monitorujące udział granulocytów kwasochłonnych w tkance narządu efektorowego (odsetek i stopień degranulacji komórek kwasochłonnych w wymazie błony śluzowej nosa. Po pierwszym cyklu zaobserwowano znamienne obniżenie odsetka granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa u wszystkich pacjentów odczulanych, bez względu na rodzaj rozpoznania. W dalszych sezonach stwierdzano u chorych odczulanych zmniejszanie się stopnia degranulacji eozynofili w wymazie błony śluzowej nosa, a u chorych nieodczulanych - narastanie stopnia degranulacji. W tym przypadku parametry aktywności komórek kwasochłonnych wydają się być czułymi wskaźnikami stopnia zaawansowania lokalnej reakcji zapalenia alergicznego. Potwierdzają to obserwacje Bousqueta i wsp. (12) o korelacji pomiędzy stopniem ciężkości astmy oskrzelowej, a stężeniem ECP w popłuczynach oskrzelowych oraz badania Wanga i wsp. (176) o zależności pomiędzy odsetkiem granulocytów a stężeniem ECP w materiale

- aspiracyjnym z przewodów nosowych u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Obserwacje te powinny skłaniać do wykorzystania oznaczeń ECP w różnych płynach ustrojowych dla lepszego monitorowania stanu zapalnego z udziałem granulocytów kwasochłonnych w obrębie danej tkanki. Inne spostrzeżenia, nie potwierdzające zmian cytologicznych w wydzielinie nosa pod wpływem swoistej immunoterapii prezentowała Rożniecka (148). Wydaje się, że dalsze kierunki rozwoju diagnostyki alergologicznej powinny zmierzać do oceny reakcji tkankowej, jako wnikliwszego markera stopnia zaawansowania zapalenia alergicznego.

8. Wnioski końcowe

1. Swoista immunoterapia u dzieci z alergią pyłkową stanowi skuteczną metodę leczenia, wpływającą na zmniejszenie nasilenia, czasu trwania objawów sezonowych i obniżenie zapadalności na ostre zakażenia układu oddechowego.
2. Skuteczność swoistej immunoterapii wzrasta po kolejnych cyklach jej stosowania.
3. Większą skuteczność leczenia osiąga się u pacjentów z przewagą klinicznych objawów fazy wczesnej sezonowego alergicznego nieżyty nosa oraz krótkim wywiadem chorobowym.
4. Stopień nasilenia objawów sezonowych był zależny od wielkości ekspozycji naturalnej na alergen pyłkowy.
5. Parametry aktywności granulocytów kwasochłonnych (eozynofilia względna i eozynofilia bezwzględna krwi obwodowej, ECP, odsetek granulocytów kwasochłonnych w wymazie z błony śluzowej nosa), stanowią użyteczne badanie w diagnostyce alergologicznej, różnicujące stopień ciężkości schorzenia (astma, nieżyt nosa) i nasilenie objawów zależnych od ekspozycji sezonowej.
6. Znaczenie prognostyczne dla korzystnego odległego efektu immunoterapii u kwalifikowanego pacjenta, posiadają następujące parametry występujące łącznie:
 - *wysokie wartości stężenia IgE swoistych,
 - *wysokie wartości eozynofilii bezwzględnej w okresie objawowym,
 - *niskie wartości ECP w okresie bezobjawowym.
7. Parametry, które odzwierciedlają udział granulocytów kwasochłonnych w obrębie tkanki narządu efektorowego (odsetek i stopień degranulacji eozynofilów w wymazie błony śluzowej nosa), okazały się lepszymi wskaźnikami poprawy w przebiegu swoistej immunoterapii od parametrów oznaczanych w krwi obwodowej (eozynofilia, stężenie ECP).

9. Piśmiennictwo

1. Adamek - Guzik T., Czerniawska - Mysik G., Guzik T.: Astma oskrzelowa - przewlekła choroba zapalna. *Przegl. Lek.* 1996, 53: 12 - 19.
2. Adelroth E., Rosenhall L., Johansson S-A., Linden M., Venge P.: Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 142: 91 - 99.
3. Anderson J.A., Chai H.N., Claman H.N. et al.: Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 77: 271 - 273.
4. Andri L., Senna G., Andri G., Dama A., Givanni S., Betteli C., Dimitri G., Falagiani P., Mezzelani P.: Local nasal immunotherapy for birch allergic rhinitis with extract in powder form. *Clin. Exp. Allergy* 1995, 25: 1092 - 1099.
5. Ayars G.H., Altman L.C., McManus M.M., Agosti J.M., Baker C., Luchtel D.L., Loegerin D.A., Gleich G.J.: Injurious effect of the eosinophil peroxidase - hydrogen peroxide - halide system and major basic protein on human nasal epithelium in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, 140: 125 - 131.
6. Baltuziak - Białek H., Zawisza E., Pachecka J., Białek S.: Ocena kliniczna doustnej szczepionki Perosall w swoistej immunoterapii pyłkowicy traw. *Nowa Medycyna* 1995, 7:17 - 22.
7. Bedard P.M., Brunet C., Pelletier G., Hebert J.: Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 78: 1121 - 1125.
8. Bedard P.M., Jobin M., Clement L., Mourad W., Hebert J.: Evaluation of nonspecific nasal reactivity to histamine during and after natural ragweed pollen exposure. *Am. J. Rhinology.* 1989, 3: 211 - 215.
9. Bisgaard H., Gronborg H., Mygind N., Dahl R., Lindqvist N., Venge P.: Allergen - induced increase of eosinophil cationic protein in nasal lavage fluid: effect of the glucocorticoid budesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990, 85: 891 - 895.
10. Botey J., Gutierrez V., Pena J.M., Eseverri J.L. i wsp.: Specific IgE antibodies in nasal secretions: correlation with serum values and clinical tests. *Ann. Allergy* 1993, 70: 26.
11. Bousquet J., Becker W.M., Hejjaoui A., Chanal I., Lebel B., Dhivert H., Michel F.B.: Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and multi - pollen species. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88: 43 - 53.
12. Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y., Barneon G., Ghavanian N., Enander I., Venge P., Ahlstedt S., Simony - Lafontaine J., Godard P., Francois - Bernard M.: Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Eng. J. Med.* 1990, 323: 1033 - 1039.
13. Bousquet J., Dhivert H., Michel F.-B.: Current trends in the management of allergic diseases. *Allergy* 1994, 94: 31 - 36.

14. Bousquet J., Hejjaoui A., Michel F.-B.: Recent advances in specific immunotherapy for allergic rhinitis. *Proceedings of EAACI 1990 Meeting* 259 - 261.
15. Bousquet J., Hejjaoui A., Michel F.-B.: Specific immunotherapy in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990, 86: 292 - 305.
16. Bousquet J., Hejjaoui A., Skassa - Brociek W., Guerin B., Maasch H.J., Dhivert H., Michel F.-B.: Double - blind, placebo - controlled immunotherapy with mixed grass - pollen allergoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 80: 591 - 598.
17. Bożnański A. i wsp.: Skórne testy diagnostyczne u dzieci chorych na astmę oskrzelową ze środowiska miejskiego i wiejskiego. *Pediatr. Pol.* 1993, 8: 15 - 18
18. Bożnański A., Pirogowicz I., Widerska A., Hebrowska A.: Wpływ odczulania swoistego na wybrane wskaźniki immunologiczne u dzieci z pyłkownicą. *Pediatr. Pol.* 1996, LXXI: 15 - 18.
19. Braback I. *Clin. Exp. Allergy* 1994, 72: 393.
20. Bręborowicz A., Burchardt B., Pieklik H.: Astma, alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry u dzieci w wieku szkolnym. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995, 63: 157-161.
21. Bręborowicz A., Pieklik H., Burchardt B.: Ocena częstości występowania nadwrażliwości na alergeny wziewne u dzieci w wieku szkolnym na podstawie testów skórnych. *Pediatr. Pol.* 1996, LXXI: 11 - 13.
22. Capewell S.: Asthma in Scotland: epidemiology and clinical management. *Health Bull Edinb* 1993, 51: 118 - 27.
23. Castracane J.M., Rocklin R.E.: Detection of human auto - anti - idiotype antibodies (Ab2). I. Isolation and characterisation of Ab2 in the serum of a ragweed immunotherapy - treated patients. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988, 86: 288 - 294.
24. Chmielewska D., Zawadzka A.: Zaditen w leczeniu dzieci chorych na alergię. *Pediatr. Pol.* 1986, 61: 571 - 575.
25. Chorążewicz Z.: Eozynofil w patogenezie astmy oskrzelowej. *Polskie Stowarzyszenie Pomocy Dzieciom Chorym na Astmę i Alergię*, Rabka 1995.
26. Chyrek - Borowska S. Groźne dla życia objawy ogólne i narządowe w przebiegu immunoterapii swoistej i testów skórnych. [w:] *Stany zagrożenia życia w pneumonologii i alergologii*. Red.: T. Płusa, Sanmedia, Warszawa 1993.
27. Chyrek - Borowska S., Szymański W., Moniuszko T., Obrzut T.: Humoralne i komórkowe parametry odpowiedzi immunologicznej u chorych poddanych szybkiej immunoterapii szczepionką pyłkową Pollinex. *Immunol. Pol.* 1985, X: 217 - 225.
28. Chyrek - Borowska S.: Leki przeciwanafilaktyczne. [w:] *Farmakoterapia chorób alergicznych*. Red.: Chyrek - Borowska S., Wiśniewski K., PZWL Warszawa 1993.
29. Cichocka-Jarosz E., Lis G., Pietrzyk J.J., Sucharski P.: Blood eosinophils and eosinophil cationic protein (ECP) in children with asthma and hay fever. *European Respiratory Society Congress*, Wiedeń 1992.
30. Cogswell J.J.: Epidemiologia astmy. *Aktualności Pediatryczne* 1995, 4: 14 - 18.

31. Collet M., Urbanek R.: Allergen immunotherapy with an immunochemical characterized grass pollen extract: change in follow - up sensitization parameters. *Klin. Padiatr.* 1989, 201: 183 - 188.
32. Committee on Safety of Medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *BMJ* 1986, 293: 948.
33. Cookson W.: The genetics of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 94: 643 - 4.
34. Council Report. In vivo diagnostic testing and immunotherapy for allergy. Report I, Part I, of the Allergy Panel. Council of Scientific Affairs. *JAMA* 1987, 258: 1363 - 1367
35. D'Amato G., Lobefalo G., Liccardi G., Cazzola M.: A double - blind, placebo - controlled trial of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to *Parietaria* pollen. *Clin. Exp. Allergy* 1995, 25: 141 - 148.
36. Dawson A.: Spirometry. [w:] Pulmonary function testing indications and interpretations. Ed.: Wilson A.F. Grune & Stratton, Inc. 1985.
37. Doniec Z., Kurzawa R.: Astma oskrzelowa jako przewlekła choroba o podłożu zapalnym. *Nowa Klinika* 1995, 4: 3- 6.
38. Droszcz W.: Astma oskrzelowa. PZWL Warszawa 1991.
39. Dyga - Konarska M.: Psychologiczne zagadnienia związane z astmą oskrzelową u dzieci i młodzieży. *Nowa Klinika* 1996, 1: 35 - 39.
40. Dyskusja okrągłego stołu: Praktyczne zagadnienia w leczeniu astmy. *Pneumonologia* 1989.
41. Ebner C. et al.: Common epitopes of birch pollen and apples . Studies by Western and Northern blot. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88: 588.
42. Ebner C., Kraft E., Ebner H.: Booster Immunotherapy (BIT). *Allergy* 1994, 49: 38 - 42.
43. Emeryk A.: Epidemiologia, patofizjologia i diagnostyka alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa u dzieci. *Nowa Klinika* 1995, 4: 45 - 47.
44. Fennerty A.G., Jones K.P., Davies B.H., Fifield R., Edwards J.: Immunological changes associated with a successful outcome of pollen immunotherapy. *Allergy* 1988, 43, 415 - 419.
45. Fling J.A., Ruff M.E., Parker W.A., Whisman B.A., Martin M.E., Moss R.B., Reid M.J.: Suppression of the late cutaneous response by immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 83: 101 - 109.
46. Fogle - Hansson M., Bende M.: The significance of hypersensitivity to nuts in patients with birch pollen allergy. *Allergy* 1993, 70: 495.
47. Frankland A.W., Augustin R.: Prophylaxis of summer hayfever and asthma: a controlled trial comparing crude grass - pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954, 1: 1055.
48. Frick E.F., Sedgwick J.B., Busse W.W.: Hypodense eosinophils in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988, 82: 119 - 125.
49. Frick W.E., Sedgwick J.B., Busse W.W.: The appearance the hypodense eosinophils in antigen - dependent late phase asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, 130: 1401 - 1406.

50. Frigas E., Gleich G.E.: The eosinophil and patophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 77: 527.
51. Gawęł J.: Badania laboratoryjne w rozpoznawaniu chorób alergicznych. *Badanie i Diagnoza* 1995, 1: 65 - 69.
52. General discussion. *Allergy* 1993, 48: 143 - 145.
53. Gleich G.J.: The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990, 85: 422 - 436.
54. Gniazdowski R., Dziedziczko A.: Odczulanie swoiste chorych z alergicznym nieżytem nosa a skłonność do zapadania na dychawicę oskrzelową. *Pol. Tyg. Lek.* 1985, XL: 357 - 359.
55. Gołąb J.: Udział cząsteczek adhezyjnych w krążeniu leukocytów. *Nowa Klinika* 1995, 3: 3 - 8.
56. Grant I.W.B.: Does immunotherapy have a role in the treatment of asthma? *Clin. Allergy* 1986, 16: 7 - 16.
57. Halpern G.M. Markers of human allergic disease. *J. Clin. Immunoassay* 1983, 6: 131 - 138.
58. Hedlin G., Silber G., Naclerio R., Proud D., Lamas A.M., Eggleston P., Adkinson N.F.Jr.: Comparison of the in - vivo and in - vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed - induced rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1990, 20: 491 - 500.
59. Hill D.J., Hosking C.S., Shelton M.J., Turner M.W.: Failure of hyposensitisation in treatment of children with grass - pollen asthma. *BMJ* 1982, 284: 306 - 309.
60. Hirsch S.R., Kalbfleisch J.H., Cohen S.H.: Comparison of Rinkel injection therapy with standard immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982, 70: 183.
61. Hopkin J.M.: Genetics of atopy. *Clin. Exp. Allergy* 1989, 19: 263 - 265.
62. Humbert M.: Pro - eosinophilic cytokines in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1996, 26: 123 - 127.
63. Indications and efficacy of allergen immunotherapy in asthma. Position paper on allergen. Report of a BSACI Working Party. *Clin. Exp. Allergy* 1993, 23, suppl 3: 7 - 10.
64. Ingelfinger J.A. et al.: Biostatistics in clinical medicine. New York, Mc Graw - Hill Inc, 1994.
65. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994, 49, suppl, 3.
66. Jakóbisiak M. Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1995.
67. Javaid A., Cushley M.J., Bone M.F.: Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. *BMJ* 1988, 297: 454.
68. Jędrychowski W., Flak E., Mróz E.: Zmienność reakcji układu oddechowego na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego. *Badania epidemiologiczne dzieci w Krakowie. Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995, 64: 267 - 275.

69. Johnstone D.E., Dutton A.: The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children, a 14 - year study. *Paediatrics* 1968, 42: 793 - 802.
70. Johnstone D.E.: A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am. J. Dis. Child.* 1968, 115: 213 - 216.
71. Johnstone D.E.: Some aspects of the natural history of asthma. *Ann. Allergy* 1982, 49: 257 - 264.
72. Joos G.F., Germonpre P.R., Kips J.C., Peleman R.A., Peuwels R.A.: Sensory neuropeptides and the human lower airways: present state and future directions. *Eur. Respr. J.* 1994, 7: 1161 - 1171.
73. Kaad P.H., Ostergaard P.A.: The hazard of mould hyposensitization in children with asthma. *Clin. Allergy* 1982, 12: 317 - 320.
74. Kaliner M., Lemanske R.: Rhinitis and asthma. *JAMA* 1992, 268, 20: 2807 - 29.
75. Kay A.B.: Asthma and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 87: 893.
76. Komlos L., Vardimon D., Notmann J., Ben-Rafael Z., Hart J., Klein P., Levinsky H., Halbrecht J.: Mixed maternal - paternal lymphocyte cultures before and after immunotherapy for recurrent spontaneous abortions. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996, 35: 30 - 33.
77. Kroczyńska - Bednarek J., Gondorowicz K., Kalinowska - Graczyk M., Grzelewska - Rzymowska I., Rożniecki J.: Występowanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa oraz wpływ loratydyny i beklometazonu na tę nadreaktywność. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996, 64: 182 -188.
78. Kroegel C., Virchow Jr J - C., Luttmann W., Walker C., Warner J.A.: Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part I). *Eur. Respir. J.* 1994, 7: 519 - 543.
79. Krouwels F.H., Kerstens L.C.M., Van der Maarel H.W.M.: Density of eosinophils reflects activity of disease in allergic asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 1995, 25: 1171 - 1178.
80. Krześniak E., Małaczyńska T., Raczkowska B.: Rola eozynofilowego białka kationowego (ECP) w monitorowaniu leczenia wewnątrzpochodnej astmy oskrzelowej flunisolidem u dzieci w wieku 5 - 14 lat. *Pediatr. Pol.* 1995, Materiały Naukowe XXIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego: 71 - 74.
81. Kuna P., Alam R., Kuźmińska B., Rożniecki J.: The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine - releasing factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: results of a double - blind, placebo - controlled, randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 83: 816 - 824.
82. Kurzawa R., Jędrys U.: Testy skórne w diagnostyce chorób alergicznych u dzieci. *Polskie Stowarzyszenie Pomocy Dzieciom Chorym na Astmę i Alergię*, Rabka 1993.
83. Kurzawa R.: Zasady leczenia astmy oskrzelowej u dzieci. *Lekarz Wojskowy* 1994, suppl. IV: 25 - 32.

84. Lis G., Pietrzyk J.J., Cichocka - Jarosz E.: Częstość występowania astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa w populacji dziecięcej Krakowa. *Pediatr. Pol.* 1995, 9 suppl: 83 - 87.
85. Litwin A., Pesce A.J., Fischer T., Michael M., Michael J.G.: Regulation of the human immune response to ragweed pollen by immunotherapy. A controlled trial comparing the effect of immunosuppressive peptic fragments of short ragweed with standard treatment. *Clin. Exp. Allergy* 1991, 21: 457 - 465.
86. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub R.C., Bukantz S.C.: Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 79: 660 - 677.
87. Machiels J.J., Somville M.A., Jacquemin M.G., Saint - Remy J.M.R.: Allergen - antibody complexes can efficiently prevent seasonal rhinitis and asthma in grass pollen hypersensitive patients. *Allergy* 1991, 46: 335 - 348.
88. Malling H. - J., Weeke B.: Position Paper: Immunotherapy, EAACI Immunotherapy Subcommittee, *Allergy*, 1993, 48 (suppl.14) 9 - 35.
89. Marsh D.G. i wsp.: Linkage analysis of Il - 4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994, 264: 1152 - 6.
90. Martin A.J., Mc Lennan L.A., Landau L.I., Phelan P.D.: The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980, 1: 1397 - 400.
91. Mastalerz L., Nizankowska E.: Testy prowokacyjne donosowe. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996, 64: 229 - 234.
92. Matoga S., Ściślicki A., Hałuszka J., Kurzawa R.: Wyniki immunoterapii preparatem HDM (Bencard) u dzieci chorych na dychawicę oskrzelową. *Pediatr. Pol.* 1989, LXIV, 3: 168 - 172.
93. May K.L.: Pyłkowica (uczulenie na pyłek roślin wiatropylnych). *Nowa Klinika* 1994, 4: 29 - 32.
94. Mazurek H.: Testy swoistej prowokacji oskrzelowej w diagnostyce astmy. *Nowa Klinika* 1995, 4: 19 - 25.
95. Methods of administration. Position paper on allergen immunotherapy. Report of a BSACI Working Party. *Clin. Exp. Allergy* 1993, 23, suppl. 3: 27 - 31.
96. Meyers D.A., Bleecker E.R.: Approches to mapping genes for allergy and asthma. *Am. J. Crit. Care Med.* 1995, 152: 411 - 413.
97. Miszke A., Sanokowska E., Chomiak - Stachura E., Rybarska I.: Cytologia błony śluzowej nosa w pyłkowicy. *Otolaryng. Pol.* 1989; XLIII: 40 - 44.
98. Miszke A., Sanokowska E., Chomiak E.: Cytologia zdrowej błony śluzowej nosa. *Otolaryng. Pol.* 1985; XXXIX: 25 - 31.
99. Miszke A., Sanokowska E.: Nowe normy cytologiczne dla śluzówki nosa. *Otolaryng. Pol.* 1994; XLVIII: 344 - 347.
100. Moller C., Dreborg S., Lanner A., Bjorksten B.: Oral immunotherapy in children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. *Allergy* 1986, 41: 271 - 279.

101. Montefort S., Herbert C.A., Robinson C., Holgate S.T.: The bronchial epithelium as a target for inflammatory attack in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1992, 22: 511 - 520.
102. Mosbech H., Osterballe O.: Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow - up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988, 43: 523 - 529.
103. Neclerio R.M.: Local nasal immunotherapy. Has the time come? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, 152: 425 - 426.
104. Nelson H.S., Areson J., Reisman R.: A prospective assesment of the remote practice of allergy: comparison of the diagnosis of allergic disease and the recommendations for allergen immunotherapy by board - certified allergists and a laboratory performing in vitro assays. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, 92: 380 - 386.
105. Ninan T.K., Macdonald L., Russell G.: Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch. Dis. Child.* 1995, 73 (95): 403 - 7.
106. Ninan T.K., Russel G.: Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992, 304: 857 - 8.
107. Nish W.A., Charlesworth E.N., Davis T.L., Whisman B.A., Valtier S., Charlesworth M.G., Leiferman K.M.: The effect of immunotherapy on the cutaneous late phase response to antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 93: 484 - 493.
108. Nizankowska E.: Bezpieczeństwo stosowania kortykosteroidów wziewnych w przewlekłym leczeniu astmy oskrzelowej. *Lekarz Wojskowy* 1994, suppl. IV: 33 - 36.
109. Noah T.L., Henderson F.W., Henry M.M., Peden D.B., Devlin R.B.: Nasal lavage cytokines in normal, allergic, and asthmatic school - age children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, 152: 1290 - 1296.
110. Obtułowicz K., Dyczek A., Targosz K.: Catalet - szczepionka pyłkowa. *Pol. Tyg. Lek.* 1993, T. XLVIII: 178 - 180.
111. Obtułowicz K., Myszkowska D.: Alergia pyłkowa. Biomed - Wytwórnia Surowic i Szczepionek w Krakowie 1995.
112. Obtułowicz K., Sanokowska E., Radwan J.: Specific immunotherapy in hay fever. *Allerg. Immunol.* 1987, 19: 93.
113. Obtułowicz K., Szczepanek K., Szczeklik A., Oszast J., Dworski R., Głuszko P., Gąska M., Kadłuczka Z., Gurgul G., Starska A., Fugiel A.: Opad pyłku roślin i objawy nieżyty pyłkowego. *Pol. Tyg. Lek.* 1985, XL: 1338 - 1340.
114. Obtułowicz K., Szczepanek K., Szczeklik A.: The value of pollen count for diagnosis and therapy of pollen allergy in Poland. *Grana* 1990, 29: 318 - 320.
115. Obtułowicz K.: Alergia pyłkowa. Programowanie i monitorowanie swoistej immunoterapii. *Folia Med Cracov* 1988, XXIX: 21 - 48 .
116. Obtułowicz K.: Astma oskrzelowa a środowisko. *Lekarz Wojsk* 1995, suppl. V: 15 - 18.
117. Obtułowicz K.: Epidemiologia astmy oskrzelowej. *Lekarz Wojskowy* 1994, suppl. IV, 18 - 22.

118. Obtulowicz K.: Immunoterapia swoista w leczeniu alergii pyłkowej. *Pol. Tyg. Lek.* 1988, XLIII: 97 - 101.
119. Obtulowicz K.: Nieżyt pyłkowy. [w:] *Leczenie chorób alergicznych*. Red.: Szczeklik A., Ptak W. Polfa Kraków 1973, 57.
120. Obtulowicz M.: O nieżycie pyłkowym. *Hexal*, wznowienie wydania *Biologii Lekarskiej*, zeszyt 3 - 1939.
121. Ogólnoswiatowa strategia leczenia astmy oskrzelowej i jej prewencji. Raport NHLBI/WHO1993.
122. Omran M., Russell G.: Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996, 312: 34.
123. Orlewska E.: Leki przeciwalergiczne i przeciwastmatyczne zarejestrowane w Polsce. *Unimed* 1995.
124. Ortolani C. et al.: The oral allergy syndrome. *Ann. Allergy* 1988, 61: 47.
125. Ostergaard P.A., Kaad P.H., Kristensen T.: A prospective study on the safety of immunotherapy in children with severe asthma. *Allergy* 1986, 41: 588 - 593.
126. Ownby D.R., Adinoff A.D.: The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 94: 662 - 665.
127. Passalacqua G., Albano M., Ruffoni S., Pronzato C., Riccio A.M., Di Berardino L., Scordamaglia A., Canonica G.W.: Nasal immunotherapy to *Parietaria*: evidence of reduction of local allergic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, 152: 461 - 466.
128. Peterson C.G.B., Enander I., Nystrand J., Anderson A.S., Nilsson L., Venge P.: Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein (ECP) by an improved method. Establishment of normal levels in serum and turnover in vivo. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 561 - 567.
129. Pietrzyk J.J.: Genetyczne podłoże atopii. *Pediatr. Pol.* 1996, 1: 7-10.
130. Pipkorn U.: Hay fever in the laboratory and at natural allergen exposure. *Allergy* 1988, 43, suppl. 8: 41.
131. Postman D.S., Bleecker E.R., Amelung P.J., Holroyd K.J. et al.: Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333: 894 - 900.
132. Rackeman F.M., Edwards M.C.: Asthma in children. A follow - up study of 688 patients after an interval of twenty years. *N. Eng. J. Med.* 1952, 246: 815 - 863.
133. Rak S., Bjornson A., Hakanson L., Sorenson S., Venge P.: The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88: 878 - 888.
134. Rak S., Lowhagen O., Venge P.: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen - allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988, 82: 470 - 480.

135. Rak S.: Effect of immunotherapy on the inflammation in pollen asthma. *Allergy* 1993, 48: 125 - 128.
136. Rapijko P.: Palynologia a medycyna. *Nowa Medycyna* 1995, 7: 33 - 5.
137. Raport Międzynarodowego Zespołu Specjalistów ds. Rozpoznawania i Leczenia Astmy. 1992.
138. Raszeja S.: Stosowanie placebo. *Gazeta Lekarska* 1996, 10: 39.
139. Reid M.J., Moss R.B., Hsu Y.-P. et al.: Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984, 73: 283.
140. Rich S.S.: Results of genetic studies in man. *Clin. Exp. Allergy* 1995, 25, Suppl 2: 95 - 6.
141. Rinkel H. J.: The management of clinical allergy. Part II. Etiologic factors and skin titration. *Arch. Otolaryngol.* 1963, 77: 205.
142. Rinkel H.J.: The management of clinical allergy. Part III. Inhalant allergy therapy. *Arch. Otolaryng.* 1963, 77: 208.
143. Roche W.R., Williams J.H., Beasley R., Holgate S.T.: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989, 1: 520 - 524.
144. Roitt I., Brostoff J., Male D.: Hypersensibilite de type 1. [w:] *Immunologie fondamentale et appliquee*. 1987, rozdział 19, 1 - 18.
145. Romański B., Gawrońska - Ukleja E., Pawlik K.: Badania leczniczych właściwości szczepionki odczulającej z pyłku roślin Catalet. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993, 61: 127 - 132.
146. Romański B.: *Alergologia dla internistów*. PZWL Warszawa 1987.
147. Ross S., Godden D., McMurray D., Douglas A. et al.: Social effects of wheeze in childhood: a 25 year follow up. *BMJ* 1992, 305: 548 - 8.
148. Rożniecka M., Kowalski M., Grzegorzczak J., Wojciechowska B., Śliwińska - Kowalska M., Rożniecki J.: Przebieg pyłkowicy w sezonie pylenia z uwzględnieniem wpływu immunoterapii swoistej. Część II: Zmiany cytologiczne i aktywność chemotaktyczna w wydzielinie z nosa. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995, 63: 144 - 152.
149. Rudnicki J., Herman S.H., Pisiewicz K.: Respiratory symptoms in long - term epidemiological study on asthma in children. [w:] Rudnik J., Kurzawa R.: *Paediatric Respiratory Disease*, NRIMCH, Rabka 1985.
150. Ruppert V.: Moderne rationelle therapie des pollinose. *Allergologie*, 1985, 6: 16.
151. Sanchez A., Schamann F., Lamas A. et al.: Comparative clinical - immunological study of oral and subcutaneous immunotherapy in children with extrinsic bronchial asthma. *Allergol. Immunopathol.* 1989, 17: 323 - 329.
152. Sanz M.L., de las Marinas M.D., Ferrer M., Oehling A.: Specific immunotherapy induces changes in spontaneous IgE synthesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 107: 445 - 449.
153. SAS/STAT User's Guide, Version 6, fourth ed., Vol 1, Cary, NC: SAS Institute Inc, 1989.
154. Sedgwick J.B., Geiger K.M., Busse W.W.: Superoxide generation of hypodense eosinophils from patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 142, 120 - 125.

155. Śladek K, Dworski R: Leukotrieny a astma oskrzelowa. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1991, 86: 322 - 329
156. Śladek K.: Udział leukotrienów cysteinowych w astmie oskrzelowej. *Rozprawa habilitacyjna.* Kraków, AM 1993
157. Smith C.H., Barker J.N.W.N., Lee T.H.: Adhesion molecules in allergic inflammation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 148 suppl, 75.
158. Stevenson D.D.: Avoidance and immunotherapy. [w:] *The practical management of asthma.* Ed.: A. Dawson, Grune Inc., Orlando 1984.
159. Sugai T., Sakiyama Y., Matumoto S.: Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy* 1992, 22: 275 - 281.
160. Tai P.-C., Spry C.J.F., Peterson C., Venge P., Olsson I.: Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophil cationic protein. *Nature* 1984, 309: 182 - 184.
161. Tarchalska - Kryńska B.: Leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (przeciwobrzękowe). *Nowa Medycyna* 1995, 7: 36 - 38.
162. Tedeschi A., Milazzo N., Miadonna A.: Nasal eosinophilia induced by PAF - acether is accompanied by the release of eosinophil cationic protein. *Eur. Respir. J.* 1994, 7: 1445 - 1451.
163. Thompson R.A.: The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). *Raport of WHO/IUIS working group. Allergy* 1989, 44: 369 - 379.
164. Uekawa M., Ohashi Y., Esaki Y., Tamura T., Takeda M., Sakamoto H., Nakai Y.: Whole blood histamine release rate during immunotherapy for nasal allergy. *Acta Otolaryng. (Stockh)* 1991, suppl. 86: 202 - 208.
165. Van Metre T.E., Adkinson N.F., Amodio F.J. et al.: A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and of the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980, 66: 500 - 513.
166. Van Metre T.E., Adkinson N.F., Lichtenstein L.M., Mardiney M.R., Norman P.S., Rosenberg G.L., Sobotka A.K., Valentine M.D.: A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980, 65: 288.
167. Van Metre T.E.Jr., Adkinson N.F.Jr., Kagey - Sobotka A. et al.: How should we use skin testing to quantify IgE sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990, 86: 583.
168. Van Metre T.E.Jr., Adkinson N.F.Jr.: Immunotherapy for aeroallergen disease. [w:] *Allergy: principles and practice.* Red.: Middleton E.Jr., Reed C.E., Ellis E.F. Ed. 5 CV Mosby 1993.
169. Vaporciyan A.A., De Lisser H.M.: Involvement of platelet - endothelial cell adhesion molecule - 1 in neutrophil recruitment in vivo. *Science* 1993, 262: 1580 - 1582.
170. Varney V.A., Gaga M., Frew A.J. et al.: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991, 302: 265 - 269.

171. Varney V.A., Hamid Q.A., Gaga M., Sun Ying, Frew A.J., Kay A.B., Durham S.R.: Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen - induced late - phase cutaneous responses. *J. Clin. Investig.* 1993, 92: 644 - 651.
172. Varney V.A., Jacobson M.R., Robinson D.S.: Immunohistology of the nasal mucosa following allergen - induced rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 148 suppl., 75.
173. Venge P., Dahl R., Peterson G.B.: Eosinophil granule proteins in serum after allergen challenge of asthmatic patients and effect of anti - asthmatic medication. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988, 87: 306 - 312.
174. Venge P., Roxin L.E., Olsson I.: Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein. *Br. J. Haematol.* 1977, 37: 331 - 335.
175. Walker S.M., Varney V.A., Gaga M., Jacobson M.R., Durham S.R.: Grass - pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4 - year follow - up study. *Allergy* 1995, 50: 405 - 415.
176. Wang D., Clement P., Smitz J., de Waele M., Derde M-P.: Monitoring nasal allergic inflammation by measuring the concentration of eosinophil cationic protein and eosinophils in nasal secretions. *Allergy* 1995, 50: 147 - 151.
177. Weeke E.: Epidemiology of allergic diseases in children. *Rhinol. suppl.* 1992, 13: 5 - 12.
178. Wenzel S.A.: Asthma as an inflammatory disease. *Ann. Allergy* 1994, 72: 261 - 71.
179. Woolley K.L., Adelroth M.J., Woolley M.J., Ellis R., Jordana M., O Byrne P.M.: Granulocyte - macrophage colony - stimulating factor, eosinophils and eosinophil cationic protein in subjects with and without mild, stable, atopic asthma. *Eur. Respir. J.* 1994, 7: 1576 - 1584.
180. Woszczek G., Kowalski M.L., Majkowska - Wojciechowska B., Krawczyk E., Jastrzębsak M., Kośny B., Grzegorzczak J.: Porównanie obrazu cytologicznego błony śluzowej nosa w badaniach wymazów, wyskrobin i popłuczyn. *Alergia Astma Immunologia* 1996, 1: 47 - 51.
181. Wroński M., Kapała M.: Występowanie astmy oskrzelowej w wieku rozwojowym. *Lekarz Wojskowy* 1995, suppl V: 11 - 14.
182. Wróblewska I., Obtulowicz K., Luczyński R., Nawieśniak M., Mrowiecka M., Składzień J., Konieczna A., Wielowiejska M.: Alergiczne schorzenia dolnych dróg oddechowych oraz skóry w leczeniu subterraneoterapią w komorach solnych Szpitala Uzdrowiskowego „Kinga” w Wieliczce. *Lekarz Wojskowy* 1995, suppl. V: 52 - 57.
183. Wrzyszczyk M., Małolepszy J., Krasnowska M., Liebhart E., Mędrala W.: Nadreaktywność oskrzeli u chorych na katar sienny przed immunoterapią i po jej stosowaniu. *Pol. Tyg. Lek.* 1989, XLIV: 635 - 637.
184. Wrzyszczyk M., Mędrala W., Liebhart E., Małolepszy J., Dobek R., Wolańczyk-Mędrala A., Dor A.: Serum eosinophil cationic protein concentration in patients with exercise - induced asthma. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1996, 2: 89 - 92.
185. Yoshida T.: Analysis of 11 cases of food - dependent exercise - induced anaphylaxis (FDEIA). *Allergy* 1995, 50: 29, suppl.

186. Zawisza E. Molekularne podstawy alergicznego nieżytu nosa. *Nowa Medycyna* 1995, 7: 3 - 6.
187. Zejda J.E., Skiba M., Złotkowska R.: Astma oskrzelowa i objawy ze strony układu oddechowego w populacji dzieci w województwie katowickim - częstość występowania i podstawowe czynniki ryzyka. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996, 64: 169 - 77.
188. Zielińska - Wyderkiewicz E., Kuna P.: Przewlekły kaszel jako jedyna manifestacja astmy oskrzelowej. Zespół Corrao. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996, 64: 352 - 358.
189. Zychowicz Cz.: Epidemiologia i przyczyny ciągłego wzrostu liczby chorób alergicznych w ostatnim dwudziestoleciu. *Nowa Klinika* 1996, 1: 3 - 5.

Załącznik 1

Data.....

Pacjent : Nazwisko

ur. rok mc dzień

Obecne dolegliwości:

1. Astma a) sezonowa ☐ b) infekcyjna ☐ katar c) sienny ☐ d) całoroczny ☐
e) inne dolegliwości
2. Częstość objawów (x/mc)
3. Czas trwania objawów (dni)
4. Długie okresy bezobjawowe (powyżej 3 m-ce): a) tak ☐ b) nie ☐

Historia obecnych dolegliwości:

5. Kiedy wystąpiły (r.ż.)
6. Przed pierwszymi objawami nastąpiła : a) zmiana miejsca zamieszkania ☐
b) choroba infekcyjna ☐
c) inne
d) brak danych ☐

Historia alergii :

7. Czy u pacjenta występowały dolegliwości z powodu:
a) wyprysku niemowlęcego ☐ b) astmy ☐ c) zapalenia oskrzeli ☐
d) kataru siennego ☐ e) migreny ☐ f) obrzęków ☐
g) pokrzywki niemowlęcej ☐ h) uczuleń pokarmowych ☐ i) wyprysku ☐
8. Czy ktoś z rodziny pacjenta cierpi na schorzenia alergiczne:
a) matka ☐ b) ojciec ☐ c) dziadkowie ☐ d) inni

Prawdopodobne czynniki alergiczne:

9. Objawy występują najczęściej:
a) w m-cu b) cały rok ☐ c) najgorszy m-c
10. Objawy występują najczęściej (zaostrzają się):
a) na otwartym powietrzu ☐ b) w pomieszczeniach ☐ c) w domu ☐
11. Pacjent mieszka: a) na wsi ☐ b) w mieście ☐
w domu: c) starym ☐ d) nowym ☐ e) wilgotnym ☐
12. Kiedy objawy występują najczęściej a) w nocy ☐ b) podczas leżenia w łóżku ☐
c) w sypialni ☐ d) podczas dnia ☐ gdy pogoda : e) słoneczna ☐ f) deszczowa ☐
13. Czy pokój pacjenta ma: a) wykładzinę ☐ b) dużo zasłon ☐ c) centralne ogrzewanie ☐ d) piec
czy pacjent śpi: e) na starym materacu i poduszce ☐
14. Czy pacjent ma częsty kontakt z : a) ptakami ☐ b) końmi ☐ c) kotami ☐ d) psami ☐
e) królikami ☐ f) owcami ☐ g) krowami ☐ h) inne
15. Czy objawy związane są z kontaktem: a) kurzem innym niż domowy ☐
b) detergentami ☐ c) produktami żywnościowymi ☐ d) innymi substancjami
16. Uczulenia na leki
17. Ostatnio stosowane leki
18. Stale stosowane leki
19. Testy:

Wywiad:

20. a) ciąża b) poród c) w.ur. d) s.Apgar e) czas trwania ciąży
21. Czy chorował w okresie noworodkowym ☐
22. Czy chorował w okresie niemowlęcym ☐
23. Liczba hospitalizacji:
24. Czy uczęszcza do: a) żłobka ☐ b) przedszkola ☐ c) szkoły ☐ d) pozostaje w domu ☐
25. Kontakt z dymem tytoniowym (ilość wypalanych papierosów) przez:
a) matkę ☐ b) ojca ☐ c) dane osoby
26. Kontakt z substancjami chemicznymi jakimi:
27. Ilość osób zamieszkujących w jednej izbie:

Numer porządkowy

Numer książki głównej

Nazwisko i imię

Adres

Data urodzenia

Rozpoznanie

Kod rozpoznania

Nazwa pozycji		I	II	III	IV	V	VI
Czas choroby do obj. opieką (nos)							
Czas choroby do obj. opieką (astma)							
Obciążający wywiad rodzinny							
Data rozpoczęcia objawów							
Data zakończenia objawów							
Max.objawów (początek)							
Max.objawów (koniec)							
Świszczący oddech							
Kaszel							
Duszność							
Świad spojówek							
Łzawienie							
Wyciek z nosa							
Zatkanie nosa							
Napady kichania							
Częstość ostrych zakażeń (w roku)							
Hospitalizacja (w tyg.)							
Antyhistaminiki							
Metylksantyny							
Sterydy (ogólnie)							
Sterydy (wziewnie)							
Sterydy (donosowo)							

Kromoglikany (wziewnie)							
Kromoglikany (donosowo)							
Kromoglikany (dospojówkowo)							
Beta - mimetyki							
Batadrin miejscowo							
Pyłki drzew (średni opad w sezonie)							
Pyłki traw (średni opad w sezonie)							
Pyłki chwastów (śr.opad w sezonie)							
Phadiatop							
IgE (całkowite)							
IgE swoiste (trawy							
Leukocytoza							
Eozynofilia względna krwi							
Eozynofilia bezwzględna krwi							
ECP							
Eozynofilia błony śluzowej nosa							
Eozynofile zdegranul. błony śl. nosa							
FEV ₁							
FEF ₂₅₋₇₅							
PEFR							
% zmiennosci po beta - mimetykach							
Kontrola dodatnia - bąbel							
Kontrola dodatnia rumień							
Kontrola ujemna - bąbel							
Kontrola ujemna rumień							
Testy skórne (drzewa) - bąbel							
Testy skórne (drzewa) rumień							
Testy skórne (trawy I) - bąbel							
Testy skórne (trawy I) rumień							

Testy skórne (trawy II) - bąbel							
Testy skórne (trawy II) rumień							
Testy skórne (chwasty) - bąbel							
Testy skórne (chwasty) rumień							
Testy skórne (pleśnie) - bąbel							
Testy skórne (pleśnie) rumień							
Testy skórne (kurz) - bąbel							
Testy skórne (kurz) rumień							
T.S. (dermatoph. pt.) - bąbel							
T.S. (dermatoph. pt.) rumień							
T.S. (dermatoph. fa.) - bąbel							
T.S. (dermatoph. fa.) rumień							
Data rozpoczęcia IT							
Data zakończenia IT							
Max stężenie szczepionki							
Dawka szczepionki							
Reakcje poszczepienne							

11. Streszczenie

Badaniem i leczeniem w Poradni Pulmonologiczno - Alergologicznej Polsko - Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CMUJ, objęto 57 dzieci z alergią pyłkową w wieku 5 -14 lat. Grupę stanowiło 17 dziewczynek i 40 chłopców. U 13 chorych alergią pyłkową objawiała się nieżytem błony śluzowej nosa i spojówek, u 44 chorych nieżytem błony śluzowej nosa i spojówek oraz astmą oskrzelową. U 31 dzieci w ramach leczenia stosowano przez okres co najmniej 4 lat przedsezonową immunoterapię swoistą za pomocą szczepionki Catalet T. Kwalifikację chorych do immunoterapii oparto na ogólnie przyjętych zasadach uwzględniających podłoże atopowe i progresję objawów w wywiadzie. U wszystkich chorych w okresie dolegliwości sezonowych stosowano leczenie objawowe „na żądanie”. Ocenę kliniczną oparto na badaniu fizykalnym, badaniu czynnościowym układu oddechowego, testach skórnych prick, dzienniku samokontroli z oceną nasilenia objawów i zapotrzebowania na leki (skala objawów i leków), prowadzonym indywidulanie przez każdego pacjenta. W ocenie laboratoryjnej uwzględniono stężenie IgE całkowitych i swoistych dla traw, eozynofilię względną i bezwzględną krwi obwodowej, stężenie eozynofilowego białka kationowego w surowicy krwi, ilość i stopień degranulacji komórek kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa. Oznaczenia wykonywano w okresie bezobjawowym i pełnoobjawowym przed rozpoczęciem odczulania, a następnie w okresie objawowym w trakcie stosowania swoistej immunoterapii. Na podstawie porównania wyników badań klinicznych i laboratoryjnych pomiędzy grupą chorych odczulanych i nieodczulanych sformułowano następujące wnioski:

1. swoista immunoterapia u dzieci z alergią pyłkową stanowi skuteczną metodę leczenia, wpływającą na zmniejszenie nasilenia, czasu trwania objawów sezonowych i obniżenie zapadalności na ostre zakażenia układu oddechowego,
2. skuteczność swoistej immunoterapii wzrasta po kolejnych cyklach jej stosowania,
3. większą skuteczność leczenia osiąga się u pacjentów z przewagą klinicznych objawów fazy wczesnej sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz krótkim wywiadem chorobowym,
4. stopień nasilenia objawów sezonowych był zależny od wielkości ekspozycji naturalnej na alergen pyłkowy,
5. parametry aktywności granulocytów kwasochłonnych (eozynofilia względna i eozynofilia bezwzględna krwi obwodowej, ECP, odsetek granulocytów kwasochłonnych w wymazie z błony śluzowej nosa), stanowią użyteczne badanie w diagnostyce alergologicznej, różnicujące stopień ciężkości schorzenia (astma, nieżyt nosa) i nasilenie objawów zależnych od ekspozycji sezonowej,
6. znaczenie prognostyczne dla korzystnego odległego efektu immunoterapii u kwalifikowanego pacjenta, posiadają następujące parametry występujące łącznie:
 - *wysokie wartości stężenia IgE swoistych,
 - *wysokie wartości eozynofilii bezwzględnej w okresie objawowym,
 - *niskie wartości ECP w okresie bezobjawowym.



7. parametry, które odzwierciedlają udział granulocytów kwasochłonnych w obrębie tkanki narządu efektorowego (odsetek i stopień degranulacji eozynofilów w wymazie błony śluzowej nosa), okazały się lepszymi wskaźnikami poprawy w przebiegu swoistej immunoterapii od parametrów oznaczanych w krwi obwodowej (eozynofilia, stężenie ECP).