

Aleksandra Semik-Orzech, Szymon Skoczyński, Adam Barczyk, Władysław Pierzchała

Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
 Kierownik: prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała

Zależności pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi w chorobach alergicznych układu oddechowego

Functional links between the upper and lower airways in allergic diseases of the respiratory tract

Abstract

Traditionally, allergic rhinitis and bronchial asthma are described as distinct and separate entities. However, progress made in recent years has brought some great changes in the understanding of pathophysiology of allergic disorders. It has become clear that both of these disorders are characterised by similar triggers, inflammatory cells and mediators involved in their pathogenesis and treatment modalities. The link between these two airway disorders has led to the development of the so-called „integrated airway hypothesis”. According to this hypothesis allergic rhinitis and bronchial asthma are regarded as different facets of a generalised inflammatory process involving, although in a different degree, both the upper and lower airways. This review critically discusses the present state of knowledge on the links between the upper and lower airways in asthma and rhinitis on the basis of the recent literature and our own experience. We try to assess the importance of these links for the future diagnosis and treatment of allergic disorders of the respiratory tract.

Key words: allergic rhinitis, bronchial asthma, pathogenesis, integrated airway hypothesis, clinical relevance

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 163–172

Streszczenie

Zapalenie alergiczne układu oddechowego, pomimo tradycyjnego podziału na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową, zazwyczaj nie ogranicza się do błony śluzowej jednego odcinka tego układu, często wykazując charakter uogólniony. Liczne, pochodzące z badań naukowych, dowody na istnienie związków pomiędzy alergicznym nieżytem nosa a astmą oskrzelową doprowadziły do stworzenia „konceptji jednej choroby”. Ujmuje ona górne i dolne drogi oddechowe jako łączną jednostkę, pozostającą pod wpływem procesu zapalnego, który podtrzymują i nasilają wspólne mechanizmy. Celem niniejszej pracy było krytyczne przedstawienie współczesnego stanu wiedzy na temat związków czynnościowych pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi, z uwzględnieniem wyników badań własnych. W pracy podjęto również próbę oceny znaczenia tych związków dla rozwoju diagnostyki i leczenia chorób alergicznych układu oddechowego.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa, patogeneza, koncepcja jednej choroby, znaczenie kliniczne

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 163–172

Wstęp

Alergia, u podłoża której leży dziedziczna skłonność do nadmiernej produkcji przeciwciał typu IgE, jest zaburzeniem systemowym, którego

objawy mogą dotyczyć tkanek: nosa, oskrzeli, spojówek, skóry oraz układu pokarmowego. Mogą ujawniać się w wymienionych narządach jednocześnie lub obejmować je sukcesywnie, z upływem lat [1]. Przyczyny zróżnicowanej ekspresji narządowej cho-

Adres do korespondencji: Aleksandra Semik-Orzech, Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej, ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, tel.: (032) 252 38 31, (032) 789 46 51; faks: (032) 252 38 31, e-mail: pneumo@slam.katowice.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.11.2006 r.
 Copyright © 2007 Via Medica
 ISSN 0867–7077

rób alergicznych oraz manifestacji klinicznej ich objawów wciąż pozostają niewyjaśnione, nie wiadomo również, jakie czynniki odgrywają rolę w rozwoju poszczególnych fenotypów zapalenia alergicznego [1, 2]. Uważa się, że kluczowe znaczenie w zapoczątkowaniu reakcji alergicznych ma ekspozycja nadwrażliwego narządu (np. błony śluzowej nosa) na alergen, co następnie może prowadzić do dalszego rozwoju patologicznej reakcji immunologicznej w innych narządach efektorowych (np. w spojówkach, oskrzelach). Dotychczas nie ustalono, jaki wpływ na przebieg tego procesu mają układowe i lokalne reakcje zapalne. Stwierdzono natomiast, że nie jest potrzebny bezpośredni kontakt pomiędzy alergenem a błoną śluzową narządu efektorowego, aby wywołać w nim zapalenie alergiczne. Komórki układu immunologicznego oraz cytokiny mogą bowiem napłynąć do narządu docelowego z innych, czasami anatomicznie odległych, narządów za pośrednictwem układu krwionośnego, układu limfatycznego związanego z błoną śluzową (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz szpiku kostnego [1, 3, 4].

Zapalenie alergiczne w układzie oddechowym przebiega najczęściej w postaci alergicznego nieżytu nosa (ANN) i/lub astmy oskrzelowej. Związki czynnościowe pomiędzy tymi chorobami są znane od ponad 100 lat, jednak dokładnie przebadane zostały dopiero w okresie ostatnich 10 lat. Wydaje się, że podział na ANN i astmę oskrzelową, które tradycyjnie traktuje się jako odrębne jednostki chorobowe, nie odzwierciedla ich bliskich związków oraz wspólnego podłoża patogenetycznego. W opublikowanym w 2001 roku raporcie „Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę” (ARIA, *allergic rhinitis and its impact on asthma*) podsumowano liczne, pochodzące z badań naukowych, dowody na obecność epidemiologicznych, patofizjologicznych i klinicznych związków pomiędzy obiema chorobami, wprowadzając koncepcję „jedne drogi oddechowe, jedna choroba” [2]. Coraz liczniejsze dowody na obecność wzajemnych interakcji pomiędzy objętą zapaleniem alergicznym błoną śluzową nosa i oskrzeli, na poziomie komórkowym i subkomórkowym, potwierdzają, że u podłoża ANN i astmy oskrzelowej leżą podobne procesy patofizjologiczne [2, 5, 6]. Zróżnicowanie w budowie anatomicznej i histologicznej nosa oraz oskrzeli i przystosowanie do pełnienia odmiennych funkcji przez oba narządy prowadzą jednak do rozwoju dwóch różnych manifestacji zapalenia alergicznego w obrębie tej samej jednostki czynnościowej, jaką jest układ oddechowy.

W niniejszej pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat związków czynnościowych mię-

dzy górnymi a dolnymi drogami oddechowymi w ANN i astmie oskrzelowej na podstawie wyników najnowszych publikacji i badań własnych. Podjęto również próbę oceny znaczenia tych związków dla rozwoju nowych metod diagnostyki i leczenia chorób alergicznych układu oddechowego.

Związek między alergicznym nieżytem nosa a astmą oskrzelową: dane epidemiologiczne, patofizjologiczne i kliniczne

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych, patofizjologicznych i klinicznych wskazują na częste współistnienie astmy oskrzelowej i ANN oraz wspólne tło genetyczne obu chorób [7, 8]. Chociaż dane dotyczące częstości występowania ANN w grupie chorych na astmę oskrzelową różnią się bardzo między sobą (6,2–95%), wydaje się jednak, że wynika to raczej z niedoszacowania rzeczywistej częstości współwystępowania obu tych chorób przez niektórych autorów niż z istnienia tak dużych różnic międzypopulacyjnych [9]. Przyczyną tego jest między innymi brak prostych, wystandaryzowanych metod diagnostyki nieżytu nosa oraz niedoceniające objawów ANN przez lekarzy i pacjentów, skupiających swoją uwagę na najbardziej dokuczliwych objawach związanych z astmą [9]. W przeprowadzonym w 2002 roku badaniu *Copenhagen Allergy Study*, obejmującym 734 chorych, występowanie objawów sezonowego ANN potwierdzono u wszystkich chorych na astmę oskrzelową uczulonych na pyłki traw [10]. Potwierdzono również, że ANN stanowi czynnik ryzyka rozwoju astmy — w ciągu 8-letniej obserwacji zarejestrowano 28 nowych zachorowań na atopową postać astmy w grupie 18 chorych, u których ANN rozpoznano przed rozpoczęciem badania, oraz 10 chorych, u których objawy ANN rozwinęły się podczas jego przeprowadzania [10]. Z kolei w jednym z wielośrodkowych badań epidemiologicznych [11] w trakcie 23-letniej obserwacji wykazano, że ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej było 3-krotnie wyższe u chorych na ANN w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki niedawno opublikowanego badania kohortowego, obejmującego grupę 3880 osób, dowiodły, że ANN jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej [12]. Większość chorych na astmę ma objawy sezonowego lub całorocznego ANN [7, 8]. Nieżyt nosa stwierdza się u ponad 75% chorych na astmę atopową i u ponad 80% chorych na astmę nieatopową [2]. Nasilenie dolegliwości ze strony jamy nosowej koreluje zwykle z ciężkością objawów astmy [1], a efektywne leczenie objawów nieżytu nosa zmniejsza nasilenie objawów

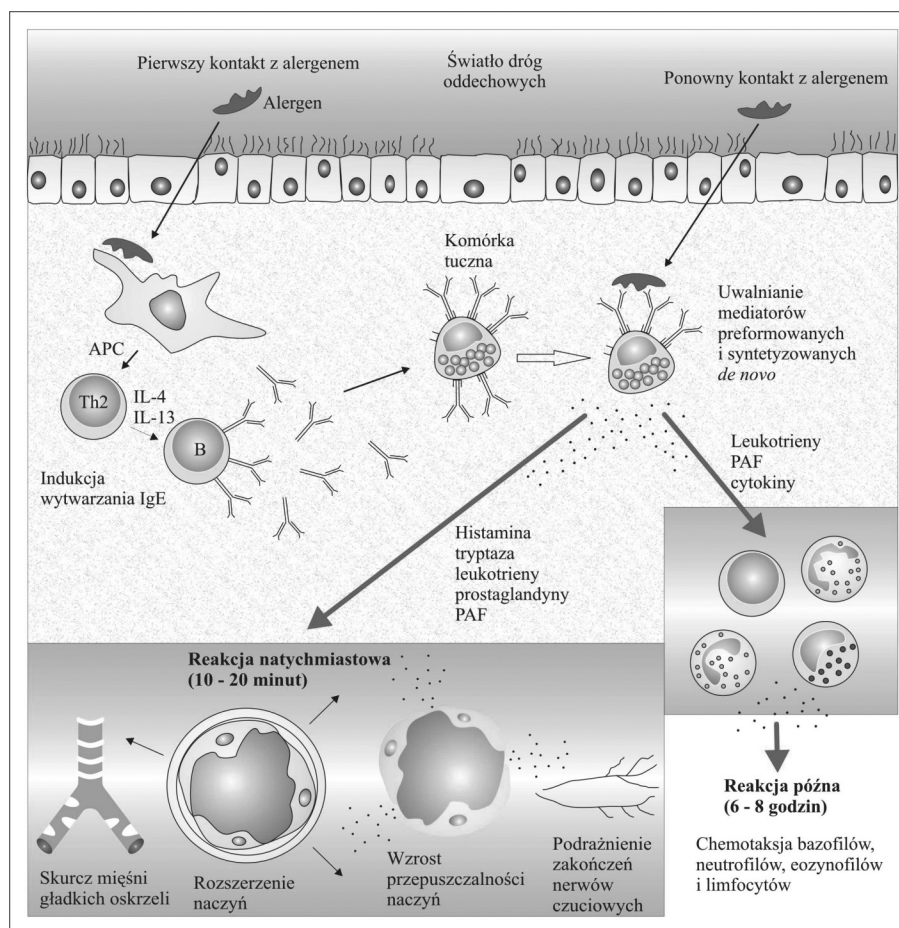
współistniejącej astmy oskrzelowej [8]. U chorych na sezonowy ANN w okresie pylenia często współwystępuje skurcz oskrzeli bez objawów klinicznych [13]. U tych chorych obserwuje się również zwiększoną reaktywność oskrzeli w odpowiedzi na metacholinę lub histaminę [13–15]. Pomimo że donosowe podanie alergenu nie powoduje u chorych na ANN istotnego klinicznie ograniczenia przepływu powietrza w dolnych drogach oddechowych, istnieją dowody, że może ono wpłynąć na rozwój nieswoistej nadreaktywności oskrzeli lub zwiększać jej nasilenie. Zjawisko to zostało początkowo udokumentowane przez Corren i wsp. u chorych na ANN współistniejący z astmą oskrzelową [16], jednak w niedawno opublikowanych badaniach Bonay i wsp. [17] stwierdzili wzrost nadreaktywności oskrzeli po donosowej prowokacji alergenem również u chorych na izolowany ANN. Stopień nieswoistej nadreaktywności oskrzeli u chorych na ANN korelował w okresie pylenia ze stopniem niedrożności przewodów nosowych [18]. Ustępowanie objawów nadreaktywności oskrzeli pod wpływem donosowego leczenia kromoglikanem diso-

wym [14], nedokromilem sodu [19] lub glikokortykosteroidami [20] wskazuje na istnienie związku między nadreaktywnością oskrzeli a zapaleniem błony śluzowej nosa.

Związek między alergicznym nieżytem nosa a astmą oskrzelową: dowody na poziomie komórkowym

Postęp w dziedzinie cytofizjologii i biologii molekularnej dostarczył licznych dowodów na kluczową rolę procesu zapalnego w patogenezie astmy oskrzelowej i ANN [3, 8]. W wielu badaniach wykazano, że nacieki zapalne w błonie śluzowej nosa i oskrzeli u chorych na oba schorzenia mają podobny skład komórkowy, złożony głównie z eozynofiliów, mastocytów oraz komórek jednojądrzastych, a w rozwoju alergicznej reakcji zapalnej na obu piętrach układu oddechowego biorą udział podobne mechanizmy [7, 8, 21] (ryc. 1).

W świetle przeprowadzonych dotychczas badań wydaje się prawdopodobne, że w patogenezie



Rycina 1. Mechanizmy rozwoju alergicznej reakcji zapalnej w górnych i dolnych drogach oddechowych

Figure 1. Mechanisms of allergic inflammation in upper and lower respiratory tract

ANN istotną rolę odgrywają zmiany zapalne stwierdzone w oskrzelach. Przemawia za tym obecność zwiększonego, w porównaniu z osobami zdrowymi, stężenia tlenu azotu (uznawanego za czuły marker stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych) w powietrzu wydychanym u chorych na to schorzenie [22, 23]. Znaczny spadek stężenia tlenu azotu i innego wykładnika stanu zapalnego w drzewie oskrzelowym — nadtlenu wodoru — w powietrzu wydychanym u chorych na ANN pod wpływem czterotygodniowej steroidoterapii, zarówno dooskrzelowej [23], jak i donosowej [24], stanowi kolejny dowód, że zmiany zapalne w górnych i dolnych drogach oddechowych są ze sobą wzajemnie powiązane. Istnieją również bezpośrednie dowody potwierdzające obecność stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN oraz w górnym odcinku układu oddechowego u chorych na astmę oskrzelową. Zwiększona grubość błony podstawnej oraz nasilone złuszczenie nabłonka w obrębie oskrzeli jest obecne u chorych na ANN nawet w okresie, w którym nie stwierdza się występowania objawów klinicznych, zaś zmiany zapalne w błonie śluzowej nosa są niewielkie [25]. Z kolei u wielu chorych na astmę oskrzelową stwierdza się pogrubienie błony śluzowej nosa z towarzyszącym przewlekłym stanem zapalnym [26]. W błonie śluzowej oskrzeli u chorych na ANN, zdaniem części autorów [25, 27], lecz nie wszystkich [28], liczba granulocytów kwasochłonnych jest wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwiększona (w porównaniu z osobami zdrowymi) liczba pobudzonych eozynofiliów u chorych na ANN jest jednak znacznie mniejsza niż stwierdzana u chorych na astmę oskrzelową [27]. Z kolei współwystępowanie ANN z astmą oskrzelową wiąże się z większą, niż w izolowanym ANN, liczbą eozynofiliów w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych [26, 29]. W przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy badaniach u chorych na izolowany sezonowy ANN obserwowano zwiększoną, w porównaniu z grupą osób zdrowych, liczbę eozynofiliów w płwocinie indukowanej, której towarzyszyło równoległe zwiększenie liczby neutrofilów i makrofagów [30]. Biorąc pod uwagę, że badanie było przeprowadzane poza okresem narażenia na alergen, uzyskane wyniki przemawiają za tym, że u chorych na ANN proces zapalny w dolnych drogach oddechowych ma charakter przewlekły i występuje również w okresie wolnym od objawów klinicznych [30].

Kolejnych dowodów dotyczących związków czynnościowych między schorzeniami alergicznymi układu oddechowego dostarczają wyniki badań, w których autorzy oceniali wpływ odcinkowego

kontrolowanego narażenia na alergen (podawanego donosowo lub dooskrzelowo) na zmiany składu komórkowego w górnych i dolnych drogach oddechowych. Wyniki tych badań pokrywają się z wynikami najnowszych obserwacji i wykazują, że miejscowa ekspozycja błony śluzowej nosa na alergen u chorych na ANN może powodować rozwój stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych nawet u osób niechorujących na astmę oskrzelową i niewykazujących cech nadreaktywności oskrzeli [3]. Po dooskrzelowej próbie prowokacyjnej z alergenem u chorych na ANN (z atopią w wywiadzie, bez współistniejącej astmy) obserwuje się wczesną i późną fazę reakcji alergicznej, którym towarzyszy nasilenie stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych [31]. Niezależnie od drogi podania, donosowej [30, 32] lub dooskrzelowej [33], ekspozycja na alergen u osób z izolowanym ANN powoduje równoległe zwiększenie liczby eozynofiliów w górnych i dolnych drogach oddechowych, przyczyniające się do upośledzenia czynności nosa i oskrzeli u tych chorych. Wyindukowanie lokalnego zapalenia alergicznego błony śluzowej nosa w wyniku naturalnej sezonowej ekspozycji lub próby prowokacyjnej z alergenem prowadzi do zwiększonej rekrutacji eozynofiliów ze szpiku kostnego do krwi obwodowej oraz górnych i dolnych dróg oddechowych [17, 34, 35]. Fakt, że po donosowej swoistej prowokacji z alergenem u chorych na ANN bez współistniejącej astmy stopień nadreaktywności oskrzelowej korelował z liczbą eozynofiliów i stężeniem markera aktywności tych komórek — eozynofilowego białka kationowego (ECP, *eosinophilic cationic protein*) — w płwocinie indukowanej [17] wskazuje, że objawy nadreaktywności dróg oddechowych w obu powyższych chorobach alergicznych mogą być, przynajmniej w części, wynikiem zapalenia eozynofilowego [36]. Istnieją również dane, że u chorych na astmę proces zapalny w górnych drogach oddechowych nasila się pod wpływem ekspozycji na alergen. Naciek eozynofilowy w tym odcinku układu oddechowego stwierdza się u chorych na astmę nawet wówczas, gdy osoby te nie manifestują klinicznych objawów nieżyty nosa [1]. W przeprowadzonym ostatnio badaniu naturalna ekspozycja na alergeny wziewne u dzieci z astmą oskrzelową doprowadzała do powstania nacieku eozynofilowego w górnych drogach oddechowych, którego stopień korelował ze stężeniem alergenu [37]. Potwierdzają to badania przeprowadzane na modelu myszy z eksperymentalnie wywołaną astmą oskrzelową, w których wziewne podanie alergenu powoduje rozwój stanu zapalnego z dominacją eozynofiliów nie tylko w ob-

rębie dolnych dróg oddechowych, ale również w śluzówce nosa [38].

Eozynofile, choć niezwykle istotne, nie są jedynymi komórkami zapalnymi, których zwiększoną liczbę stwierdza się w oskrzelach u chorych na ANN w odpowiedzi na prowokację alergenem. Dooskrzelowa prowokacja swoista u chorych na ANN bez współistniejącej astmy oskrzelowej, poza zwiększeniem napływu bazofilów do błony śluzowej oskrzeli, zwiększa ich gromadzenie się w błonie śluzowej nosa i stymuluje w niej degranulację mastocytów [39]. W przeprowadzonych przez autorów pracy badaniach po raz pierwszy wykazano, że swoista prowokacja donosowa u chorych na ANN powoduje dodatkowo zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w płwocinie indukowanej [30]. Choć zjawisko to dotychczas nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach klinicznych, jest jednak zgodne z wynikami Hellings i wsp. [40], uzyskanymi w trakcie badań na mysim modelu astmy oskrzelowej, w których autorzy stwierdzili zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w dolnych drogach oskrzelowych po prowokacji dooskrzelowej alergenem. Fakt, że zarówno w badaniach Braunstahla i wsp. [32, 33, 39], jak również w badaniach autorów pracy [30], wzrost liczby eozynofiliów, neutrofilów i bazofilów w materiale z dolnych dróg oddechowych stwierdzono wyłącznie u chorych na ANN (lecz nie u zdrowych ochotników), potwierdza, że wzrost liczby komórek zapalnych wynika z ich zwiększonej rekrutacji spowodowanej działaniem chemoatraktantów, a nie stanowi odpowiedzi organizmu na procedury pobierania materiału, zastosowane w protokołach badawczych.

Korelacja w zakresie całkowitej liczby komórek zapalnych oraz liczby eozynofiliów między popłuczynami nosowymi a płwociną indukowaną w warunkach wyjściowych oraz po prowokacji donosowej alergenem u chorych na ANN, stwierdzona w ośrodku autorów pracy, dowodzi, że charakter i nasilenie procesu zapalnego na poziomie komórkowym w dolnych drogach oddechowych u tych pacjentów koresponduje z charakterem i nasileniem tego procesu w błonie śluzowej nosa zarówno w okresie narażenia na alergen, jak i poza nim [30]. Dalszy wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych i obojętnochłonnych u chorych na ANN po donosowej prowokacji swoistej dowodzi, że w warunkach narażenia na alergen proces zapalny w dolnych drogach oddechowych najprawdopodobniej się nasila [30]. Pośrednim dowodem potwierdzającym tę koncepcję są obserwacje Gratziou i wsp. [23], którzy wykazali, że u chorych na

ANN stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym jest większe w okresie sezonowej ekspozycji na alergen niż poza okresem pylenia.

Związek między alergicznym nieżytem nosa a astmą oskrzelową: dowody na poziomie subkomórkowym

W patogenezie zmian zapalnych błony śluzowej nosa i oskrzeli u chorych na ANN oraz astmę oskrzelową biorą udział te same mediatory (histamina, leukotrieny cysteinylowe) [4], cytokiny związane z limfocytami Th2 (interleukina (IL)-4, IL-5, IL-13, GM-CSF) [21, 41], chemokiny (RANTES i eotaksyna) [42, 43] oraz cząsteczki adhezyjne [4]. Pomimo istnienia racjonalnych przesłanek, niewiele wiadomo na temat udziału cytokin prozapalnych w regulacji związków czynnościowych między górnymi i dolnymi drogami oddechowymi w chorobach alergicznych układu oddechowego. Dotychczas przeprowadzono pojedyncze badania dotyczące zachowania się stężeń cytokin prozapalnych w górnych drogach oddechowych u chorych na astmę oskrzelową. W porównaniu z osobami zdrowymi, w materiale pobranym z nosa tych chorych wykazano podwyższone stężenia IL-4 [44], IL-6 [45], IL-8 [46] i TNF- α [44] w warunkach wyjściowych oraz zwiększoną ekspresję mRNA dla TNF- α po prowokacji alergenem [47]. Jeszcze mniej wiadomo na temat zachowania się stężeń cytokin w dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN. W jedynym, jak dotąd, opublikowanym badaniu Beeh i wsp. stwierdzili spadek stężenia IL-10 w płwocinie indukowanej oraz brak mierzalnych stężeń IL-5 pod wpływem donosowej prowokacji alergenem [48]. Wartość powyższego badania ogranicza jednak brak grupy kontrolnej oraz nieuwzględnienie przez autorów zmian profilu cytokin w górnych drogach oddechowych. Brak wystarczającej liczby badań oraz wspomniane powyżej wątpliwości metodyczne stanowiły jedną z przesłanek, które skłoniły autorów artykułu [30] do oceny stężeń cytokin prozapalnych w wydzielinie dolnych dróg oddechowych u chorych na ANN po donosowej prowokacji swoistej. W przeprowadzonym badaniu stwierdzili oni znamienny wzrost stężenia eotaksyny i RANTES w płwocinie indukowanej u chorych na ANN po 24 godzinach po donosowej prowokacji alergenem. Wzrost IL-8 po zastosowaniu alergenu, choć statystycznie nieznamienny, istotnie różnił się od wartości stwierdzanych u tych chorych po prowokacji placebo. Uzyskane wyniki wskazują na udział eotaksyny, RANTES i IL-8 w powstawaniu stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych u chorych

na ANN w okresie narażenia błony śluzowej nosa na alergen. Korelacja w zakresie stężenia eotaksyny i IL-8 między płwociną indukowaną a popłuczynami nosowymi po prowokacji alergenem [30], stwierdzona przez autorów pracy, przemawia za tym, że proces zapalny na poziomie subkomórkowym w obrębie górnego i dolnego odcinka układu oddechowego u tych chorych jest czynnościowo powiązany.

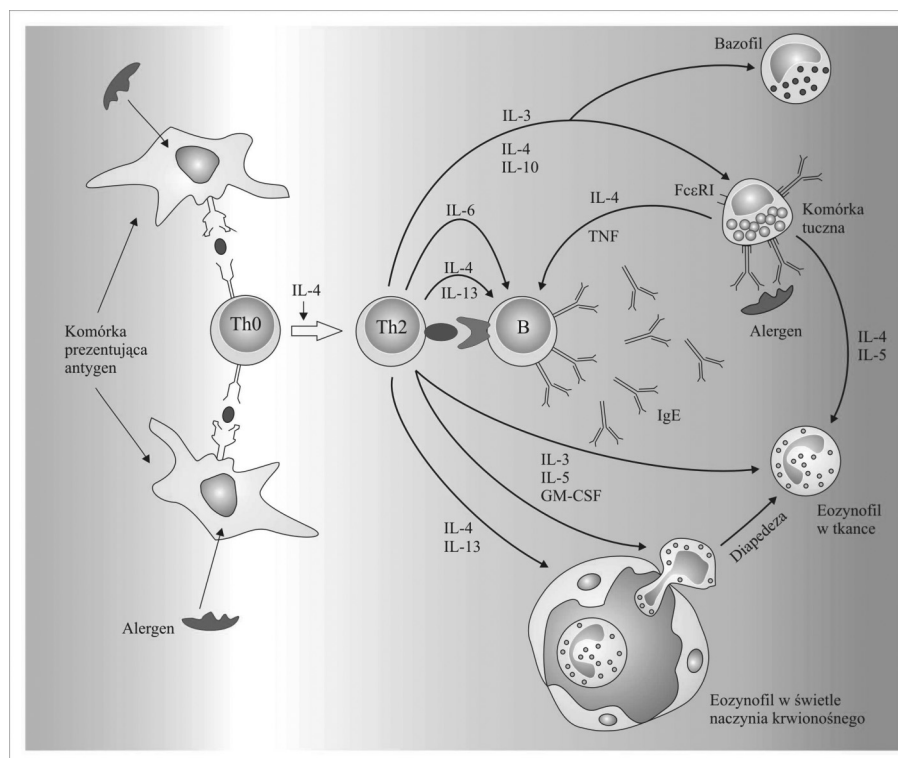
Do potencjalnych chemokin odpowiedzialnych za objęcie procesem zapalnym całego układu oddechowego w przebiegu ANN może należeć IL-5. Zwiększone stężenia tej cytokiny stwierdzono w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych myszy z wyindukowanym eksperymentalnie alergicznym nieżytem nosa, pobranych po 24 godzinach po prowokacji alergenem [49]. W związku z tym, że IL-5 odgrywa kluczową rolę w regulowaniu powstawania, różnicowania, rekrutacji, aktywacji i przeżywalności granulocytów kwasochłonnych [50], fakt, że zwiększonemu stężeniu IL-5 towarzyszył masywny naciek eozynofilowy [49], wskazuje na jej ważną rolę w determinowaniu stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych opisywanego w ANN. Ponieważ podwyższone stężenie IL-5 obserwowano również we krwi obwodowej [33] oraz komórkach nabłonka nosa [39] u chorych na izolowany ANN w wyniku dooskrzelowej prowokacji alergenem, można założyć, że IL-5 spełnia istotną funkcję w rozwoju uogólnionego zapalenia alergicznego w układzie oddechowym. W świetle przeprowadzonych ostatnio badań, podobną rolę może również spełniać eotaksyna. Stężenie tego białka stwierdzane w popłuczynach nosowych było bowiem wyższe u dzieci z astmą oskrzelową niż u ich zdrowego rodzeństwa [51].

W badaniach wykonanych przez Braunstahla i wsp. [32], po przeprowadzeniu donosowej prowokacji alergenem u chorych na ANN bez współistniejącej astmy, obserwowano zwiększenie ekspresji mRNA dla cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1 i selektyny E) w ścianie naczyń krwionośnych dolnych i górnych dróg oddechowych, która korelowała ze stopniem nacieku eozynofilowego w tych samych odcinkach układu oddechowego. Po donosowej prowokacji alergenem u chorych na izolowany ANN, stężenie ICAM-1 w płwocinie indukowanej wzrastało również w badaniach Beeh i wsp. [48]. Nasuwa się przypuszczenie, że uogólniona nieprawidłowa ekspresja molekuł adhezyjnych w chorobach alergicznych układu oddechowego może przyczyniać się do zwiększonego napływu granulocytów kwasochłonnych (a być może również innych komórek zapalnych) do nabłonka i blaszki właściwej błony śluzowej oskrzeli, a tym

samym do uogólnienia reakcji zapalnej na cały układ oddechowy, mimo że klinicznie proces chorobowy ogranicza się tylko do jednego odcinka tego układu.

Odmienności procesu zapalnego w drogach oddechowych między alergicznym nieżytem nosa a astmą oskrzelową

Różnice między astmą oskrzelową a alergicznym nieżytem nosa wykazano w zakresie: symptomatologii obu chorób, roli niektórych typów komórek zapalnych w ich rozwoju, aktywacji limfocytów T, syntezy poszczególnych cytokin i cząsteczek adhezyjnych, znaczenia komórek nabłonka oddechowego oraz odpowiedzi na stosowane leczenie [2, 52]. Zarówno błona śluzowa nosa, jak i oskrzeli posiada zdolność odpowiedzi na stymulację zakończeń nerwowych przez kontakt z substancjami drażniącymi. Głównym efektem takiej stymulacji w alergicznym nieżycie nosa jest zwiększenie przepływu krwi przez błonę śluzową oraz wzrost przepuszczalności łożyska naczyniowego, prowadzące do zmniejszenia drożności przewodu nosowego oraz zwiększenia objętości wydzieliny nosowej. U chorych na astmę oskrzelową podrażnienie zakończeń nerwowych w ścianie oskrzela prowadzi do zmniejszenia przepływu w dolnych drogach oddechowych, głównie na skutek skurczu mięśni gładkich ściany oskrzela. Eozynofilowe zapalenie błony śluzowej jest cechą charakterystyczną zarówno astmy oskrzelowej, jak i alergicznego nieżytku nosa, a pozytywna odpowiedź na leczenie za pomocą kortykosteroidów ściśle wiąże się ze zmniejszeniem liczby tych komórek w błonie śluzowej układu oddechowego w obu chorobach [53]. Podwyższoną liczbę tych komórek wielokrotnie obserwowano w indukowanej płwocinie chorych na astmę oraz wymazach z błony śluzowej nosa chorych na alergiczny nieżyt nosa [53]. Jednak w badaniach wykazano, że liczba eozynofiliów w błonie śluzowej nosa u chorych na ANN zależy od stężenia alergenu i koreluje z nasileniem objawów klinicznych tej choroby, podczas gdy u chorych na astmę oskrzelową zapalenie eozynofilowe oskrzeli jest elementem niezmiennym, obserwowanym nawet w łagodnych postaciach tej choroby. Co więcej, liczba eozynofiliów w błonie śluzowej oskrzeli u chorych na astmę dodatkowo koreluje ze stopniem nadreaktywności oskrzeli, podczas gdy podobnej zależności nie stwierdzono w alergicznym nieżycie nosa. Eozynofile stanowią istotne źródło cytotoksycznych białek (MBP, ECP, EPO, EDN), których efektem jest między innymi złuszczenie komórek nabłonka oddechowego oraz niszczenie



Rycina 2. Centralna rola limfocytów Th2 w rozwoju alergicznej reakcji zapalnej w drogach oddechowych

Figure 2. Central role of Th2 lymphocytes in the development of allergic inflammation in respiratory tract

czenie elementów strukturalnych ściany dróg oddechowych [54]. Co ciekawe, proces ten obserwuje się w znacznym nasileniu jedynie u astmatyków — nie stwierdza się go u chorych na ANN, pomimo stałej obecności zapalenia eozynofilowego błony śluzowej nosa. Limfocyty T CD4+ (typu Th2) są centralnymi komórkami odpowiedzialnymi za rozwój reakcji alergicznej w górnych i dolnych drogach oddechowych (ryc. 2). Badania popłuczyn oskrzelowych, przeprowadzone za pomocą metod hybrydyzacji *in situ* oraz RT-PCR, dostarczyły licznych dowodów na zwiększoną aktywność tej populacji komórek w chorobach alergicznych dolnych dróg oddechowych oraz w przewlekłej postaci alergicznego nieżytu nosa, jednak nie w sezonowej postaci tej choroby [52]. Udowodniono istnienie korelacji między stopniem aktywności limfocytów T CD4+ a stopniem ciężkości astmy oskrzelowej [55], jednak analogicznego związku nie wykazano, jak dotąd, u chorych na ANN. Uważa się, że kluczową różnicę między astmą oskrzelową a ANN może stanowić miejsce lokalizacji w błonie śluzowej układu oddechowego aktywowanych limfocytów T CD4+. Dominująca lokalizacja tych komórek (w błonie śluzowej nosa — w ANN, w błonie śluzowej oskrzeli — w astmie) jest być może najistotniejszym mechanizmem, który reguluje na-

silenie reakcji zapalnej i determinuje miejsce ekspresji choroby alergicznej w układzie oddechowym [52].

Cząsteczki adhezyjne stanowią niezwykle istotny element w patogenezie zarówno astmy oskrzelowej, jak i ANN. Poprzez łączenie kompatybilnych białek powierzchniowych z białkami obecnymi na komórkach zapalnych, ułatwiają one transmigrację tych komórek przez śródbłonek naczyń i ich dalszą chemotaksję do miejsca alergicznej reakcji zapalnej. Podwyższoną ekspresję mRNA dla ICAM-1 i VCAM-1 stwierdzono w przewlekłych postaciach ANN [56] oraz umiarkowanych i ciężkich postaciach astmy (jednak nie w postaciach sezonowych obu tych jednostek chorobowych) [56]. W warunkach kontrolowanego narażenia na alergen zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych wykazano zarówno w błonie śluzowej nosa [53], jak i oskrzeli [56].

Charakter związków czynnościowych między stanem zapalnym górnych i dolnych dróg oddechowych w chorobach alergicznych

Chociaż, teoretycznie, w badaniach opartych na donosowej prowokacji swoistej, wzrost stężenia ocenianych cytokin w dolnych drogach oddechowych mógłby wynikać z przedostawania się alergenu do

oskrzeli w trakcie prowokacji, należy jednak zaznaczyć, że podawanie alergenu w okresie bezdechu (zgodnie z przyjętymi standardami [57]) czyni tę ewentualność bardzo mało prawdopodobną [30]. Co więcej, przeciwko możliwości zafałszowania uzyskanych wyników efektem miejscowego działania alergenu w oskrzelach przemawiają wyniki badań McCusker i wsp. [49], którzy nie wykazali obecności alergenu w dolnych drogach oddechowych u myszy z eksperymentalnie wywołanym ANN, pomimo stwierdzenia wykładników stanu zapalnego na poziomie subkomórkowym. Można więc z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że w warunkach naturalnej ekspozycji na alergen u chorych na ANN dochodzi wyjściowo do zmian wyłącznie w obrębie jamy nosowej, które wtórnie inicjują powstanie procesu zapalnego w dolnych drogach oddechowych. Dotychczas zaproponowano kilka mechanizmów, które mogą łączyć nieleczone ANN z wystąpieniem lub zaostrzeniem alergicznego zapalenia dolnych dróg oddechowych [1–3, 7, 58]:

1. W wyniku zapalenia alergicznego błony śluzowej nosa w jej mikrośrodowisku dochodzi do uwalniania mediatorów (m.in. IL-4, IL-5, GM-CSF, eotaksyny oraz IL-8), które po przedostaniu się drogą układu krążenia do dolnych dróg oddechowych mogą powodować skurcz oskrzeli.
2. Bezpośrednie spływanie wydzieliny nosowej zawierającej mediatory stanu zapalnego po tylnej ścianie gardła może wywołać skurcz mięśni gładkich oskrzeli lub zmiany zapalne w dolnych drogach oddechowych.
3. Z powodu niedrożności nosa chorzy na astmę często oddychają przez usta, co może zaostrzać objawy choroby, np. poprzez upośledzenie procesu nawilżania i ogrzewania docierającego do płuc powietrza, które zawiera zwiększone stężenia alergenów i zanieczyszczeń.
4. Zasugerowano także istnienie hipotetycznego łuku odruchowego, łączącego górne i dolne drogi oddechowe, który odgrywa istotną rolę w tzw. zapaleniu neurogennym poprzez uwalnianie np. substancji P i neurokininy A. Mechanizm ten nie został jednak dotychczas potwierdzony.

Stwierdzenie przez autorów niniejszej pracy [30] korelacji między górnymi i dolnymi drogami oddechowymi w zakresie stężenia eotaksyny i IL-8 przemawia za rolą mechanizmów przedstawionych w punktach 1 i/lub 2. W badaniu przeprowadzonym w ośrodku autorów wykazano również, że związki czynnościowe między górnymi i dolnymi

drogami oddechowymi u chorych na ANN mają charakter złożony. Nie ograniczają się jedynie do jednokierunkowego wpływu zapalenia alergicznego błony śluzowej nosa na dolne drogi oddechowe, lecz poprzez aktywację komórek zapalnych i wytwarzanie cytokin w oskrzelach potęgują nasilenie procesu zapalnego w górnych drogach oddechowych. Przemawia za tym obecność w późnej fazie reakcji alergicznej korelacji pomiędzy stężeniami eotaksyny w popłuczynach nosowych a liczbą eozynofiliów i limfocytów w płwocinie indukowanej oraz między stężeniami IL-17A i RANTES w płwocinie indukowanej a liczbą odpowiednio neutrofilów i eozynofiliów w popłuczynach nosowych [30]. Jeśli powyższa hipoteza jest zgodna ze stanem faktycznym, zahamowanie rozwoju procesu zapalnego na poziomie oskrzeli przyczyniać się może do ustąpienia lub zminimalizowania zapalenia również w górnych drogach oddechowych u chorych na ANN.

Konsekwencje terapeutyczne związków czynnościowych między górnymi i dolnymi drogami oddechowymi w chorobach alergicznych układu oddechowego

Stały wzrost zapadalności na choroby alergiczne układu oddechowego oraz niezadowolające wyniki ich terapii stanowią motywację do podejmowania dalszych badań, których celem jest poszukiwanie nowych, efektywnych i bezpiecznych form leczenia tych chorób. Obecność uogólnionego procesu zapalnego w układzie oddechowym zarówno w przebiegu astmy oskrzelowej, jak i ANN oraz ustępowanie objawów nadreaktywności oskrzeli pod wpływem donosowego leczenia kromonami lub glukokortykosteroidami dostarczają danych na temat nowych możliwości terapii schorzeń alergicznych układu oddechowego. Uzyskane w wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach wyniki wskazują, że zastosowanie dooskrzelowej drogi podawania leków zmniejszających wydzielanie lub antagonizujących działanie niektórych cytokin prozapalnych (np. eotaksyny, RANTES, IL-5) może zwiększyć efektywność terapii ANN. Podobnie, donosowe zastosowanie leków hamujących rozwój reakcji alergicznej w górnych drogach oddechowych może zwiększać efektywność terapii u chorych z astmą oskrzelową, a być może nawet stanowić alternatywną drogę leczenia w przypadku, w którym układowe lub dooskrzelowe podawanie leków przeciwastmatycznych jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Piśmiennictwo

- Calhoun W.J., Jarjour N.N., Gleich G.J., Stevens C.A., Busse W.W. Increased airway inflammation with segmental versus aerosol antigen challenge. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1465–1471.
- Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E., Prins J.B., Hoogsteden H.C., Fokkens W.J. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 2051–2057.
- Blaiss M.S. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26: 35–40.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. *Aria Workshop Group; World Health Organization: Allergic rhinitis and its impact on asthma.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (supl. 5): S147–S334.
- Frieri M. Inflammatory issues in allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26: 163–169.
- Passalacqua G., Ciprandi G., Pasquali M., Guerra L., Canonica G.W. An update on the asthma-rhinitis link. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 4: 177–183.
- Li J., Wang H.Y., Zhang C.Q., Sun B.Q., Zhong N.S. Links between allergic rhinitis and asthma. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2006; 119: 676–683.
- Meltzer E.O. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26: 336–340.
- Milewski M., Pawliczak R. Skuteczne leczenie pacjenta z astmą i alergicznym nieżytem nosa — na co warto zwrócić szczególną uwagę? *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11 (supl. 1): 2100–2105.
- Linneberg A., Henrik Nielsen N., Frolund L., Madsen F., Dirksen A., Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study.* *Allergy* 2002; 57: 1048–1052.
- Settipane R.J., Hagy G.W., Settupane G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15: 21–25.
- de Marco R., Locatelli F., Cazzoletti L., Bugiano M., Carosso A., Marinoni A. Incidence of asthma and mortality in a cohort of young adults: a 7-year prospective study. *Respir. Res.* 2005; 6: 95.
- Gerblich A.A., Schwartz H.J., Chester E.H. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 676–681.
- Lowhagen O., Rak S. Modification of bronchial hyperreactivity after treatment with sodium cromoglycate during pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 75: 460–467.
- Ramsdale E.H., Morris M.M., Roberts R.S., Hargreave F.E. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 75: 573–577.
- D'Ambrosio D. Targeting chemoattractant receptors in allergic inflammation. *Curr. Drug Targets Inflam. Allergy* 2005; 4: 163–167.
- Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1021–1031.
- Corren J. The relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 35–37.
- Dorward A.J., Roberts J.A., Thomson N.C. Effect of nedocromil sodium on histamine airway responsiveness in grass-pollen sensitive asthmatics during the pollen season. *Clin. Allergy* 1986; 16: 309–315.
- Foresi A., Pelucchi A., Gherson G., Mastropasqua B., Chiapparino A., Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 274–282.
- Bonay M., Neukirch C., Grandsaigne M., Lecon-Malas V., Ravaud P., Dehoux M. i wsp. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61: 111–118.
- Ciprandi G., Cirillo I., Klersy C., Marseglia G.L., Caimmi D., Vizzaccaro A. Nasal obstruction is the key symptom in hay fever patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 133: 429–435.
- Gratziou C., Rovina N., Lignos M., Vogiatzis I., Roussos C. Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 409–416.
- Sandrini A., Ferreira I.M., Jardim J.R., Zamel N., Chapman K.R. Effect of nasal triamcinolone acetone on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 313–320.
- Braunstahl G.J. The unified immune system: respiratory tract nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 142–148.
- Braunstahl G.J., Fokkens W.J., Overbeek S.E., Kleinjan A., Hoogsteden H.C., Prins J.B. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 579–587.
- Djukanovic R., Lai C.K., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Roche W.R. i wsp. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 538–544.
- Spanevello A., Migliori G.B., Sharara A., Ballardini L., Bridge P., Pisati P. i wsp. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 1138–1144.
- Olive Perez A. Rhinitis and asthma: nasal provocation test in the diagnosis of asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 7: 397–399.
- Semik-Orzech A. Stężenie interleukiny 17 w popłuczynach nosowych i indukowanej płwocinie u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa po prowokacji donosowej alergenem. *Rozprawa doktorska.* Śląska Akademia Medyczna 2006.
- Cardinale F., de Benedictis F.M., Muggeo V., Giordano P., Lofredo M.S., Iacoviello G. i wsp. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 236–242.
- Braunstahl G.J., Overbeek S.E., Fokkens W.J., Kleinjan A., McEuen A.R., Walls A.F. i wsp. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 858–865.
- Braunstahl G.J., Overbeek S.E., Kleinjan A., Prins J.B., Hoogsteden H.C., Fokkens W.J. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 469–476.
- Durham S.R., Ying S., Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Mackay I.S. i wsp. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J. Immunol.* 1992; 148: 2390–2394.
- Li J., Saito H., Crawford L., Inman M.D., Cyr M.M., Denburg J.A. Haemopoietic mechanisms in murine allergic upper and lower airway inflammation. *Immunology* 2005; 114: 386–396.
- Martin L.B., Kita H., Leiferman K.M., Gleich G.J. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 109: 207–215.
- Nikasinovic L., Just J., Sahrtaoui F., Seta N., Grimfeld A., Momas I. Nasal inflammation and personal exposure to fine particles PM_{2.5} in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1382–1388.
- Hellings P.W., Hessel E.M., Van Den Oord J.J., Kasran A., Van Hecke P., Ceuppens J.L. Eosinophilic rhinitis accompanies the development of lower airway inflammation and hyper-reactivity in sensitized mice exposed to aerosolized allergen. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 782–790.
- Braunstahl G.J., Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235–1243.
- Hellings P.W., Kasran A., Liu Z., Vandekerckhove P., Wuylts A., Overbergh L. i wsp. Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003; 28: 42–50.
- Romagnani S. Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Mol. Immunol.* 2002; 38: 881–885.
- Pease J.E. Asthma, allergy and chemokines. *Curr. Drug Targets* 2006; 7: 3–12.
- Smit J.J., Lukacs N.W. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 277–288.
- Riccio A.M., Tosca M.A., Cosentino C., Pallestrini E., Ameli F., Canonica G.W. i wsp. Cytokine pattern in allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 422–426.
- Fleming H.E., Little F.F., Schnurr D., Avila P.C., Wong H., Liu J. i wsp. Rhinovirus-16 colds in healthy and in asthmatic subjects: similar changes in upper and lower airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 100–108.
- 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 (4 Pt 1): 1290–1296.
- Ying S., Robinson D.S., Varney V., Meng Q., Tscopoulos A., Moqbel R. i wsp. TNF alpha mRNA expression in allergic inflammation. *Clin. Exp. Allergy.* 1991; 21: 745–750.
- Beeh K.M., Beier J., Kornmann O., Meier C., Taeumer T., Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 475–482.

49. McCusker C., Chicoine M., Hamid Q., Mazer B. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airways disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 891–898.
50. Simon D., Braathen L.R., Simon H.U. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiology* 2005; 72: 287–292.
51. Noah T.L., Tudor G.E., Ivins S.S., Murphy P.C., Peden D.B., Henderson F.W. Repeated measurement of nasal lavage fluid chemokines in school-age children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 304–310.
52. Salib R.J., Drake-Lee A., Howarth P.H. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin. Otolaryngol.* 2003; 28: 291–303.
53. Djukanovic R., Wilson S.J., Howarth P.H. Pathology of rhinitis and bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 44–51.
54. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R. i wsp. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 863–871.
55. Vrgut B. Increased expression of interleukin-2 receptor in peripheral blood and bronchial biopsies from severe asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 240a.
56. Montefort S., Holgate S.T., Howarth P.H. Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1044–1054.
57. Riechelmann H., Bachert C., Goldschmidt O., Hauswald B., Klimek L., Schlenter W.W. i wsp. German Society for Allergy and Clinical Immunology (ENT Section); Working Team for Clinical Immunology. Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology. *Laryngorhinootologie* 2003; 82: 183–188.
58. Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 611–618.