



# Eksposom i atopowe zapalenie skóry

Exposome and atopic dermatitis

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a heterogeneous disease with a strong genetic predisposition. However, the increase of allergic diseases observed in recent decades shows that environmental factors have much more significant influence on the risk and the course of the disease. Exposome is a sum of external factors that affect the organism throughout their lifetime and the biological response to these factors. Exposome studies in AD focus on the influence of the environmental factors, climate, microbiome and diet on the risk and course of the disease. Understanding the biological effects of specific exposures could allow for early intervention in genetically predisposed individuals in order to modify the course of the illness and to prevent the comorbid allergic diseases.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to heterogeniczna choroba, o istotnym udziale czynników genetycznych. Zaobserwowany w ostatnich dekadach wzrost zachorowań na choroby alergiczne sugeruje jednak, że to czynniki środowiskowe mają większy wpływ na ryzyko zachorowania i przebieg choroby. Eksposom to suma czynników zewnętrznych oddziałujących na organizm przez cały okres jego istnienia, a także odpowiedź biologiczna organizmu na te czynniki. Badania eksposomu w AZS skupiają się głównie na analizie wpływu czynników środowiskowych, klimatu, mikrobiomu oraz diety na ryzyko i przebieg choroby. Zrozumienie biologicznych konsekwencji poszczególnych ekspozycji umożliwiłoby wczesną interwencję u osób predysponowanych genetycznie celem zapobiegnięcia wystąpienia chorób współistniejących oraz modyfikacji przebiegu procesu chorobowego.

Narożna B.: Eksposom i atopowe zapalenie skóry. *Alergia*, 2020, 1; 21-23

Choć predyspozycja genetyczna jest istotna w rozwoju atopowego zapalenia skóry (AZS), to heterogeniczność tego schorzenia (różny wiek początku, stopień ciężkości, współistnienie innych chorób alergicznych, odpowiedź na leczenie) nie może zostać wyjaśniona jedynie wpływem czynników genetycznych (1). Co więcej, obserwowany w ostatnich dekadach wzrost pacjentów alergicznych sugeruje, że to zmiany środowiskowe mają większy wpływ na ryzyko zachorowania i zaostrzenia choroby.

**Eksposom (ang. exposome) to suma czynników zewnętrznych, które oddziałują na dany organizm przez całe jego życie – od poczęcia do śmierci – oraz odpowiedź biologiczna na te czynniki (2).**

Zmiany biologiczne spowodowane ekspozycją na czynniki środowiskowe regulują wrażliwość organizmu na kolejną ekspozycję. Dlatego badania eksposomu w chorobach alergicznych wydają się szczególnie istotne, gdyż pozwalają na stworzenie kompleksowego profilu ryzyka, opartego na wzajemnych zależnościach zamiast identyfikacji jedynie pojedynczych czynników.

Najczęściej opisywane czynniki środowiskowe, które przyczyniają się do patogenezы atopowego zapalenia skóry to zanieczyszczenia powietrza (pył zawieszony, dym tytoniowy i organiczne związki chemiczne), alergeny i mikroorganizmy (bakterie, wirusy i grzyby) (3-5). Ponieważ AZS często towarzyszą inne choroby alergiczne, zrozumienie wpływu poszczególnych czynników środowiskowych umożliwiłoby

wczesną interwencję, która potencjalnie zmieniałaby przebieg procesu chorobowego, a nawet mogłaby zapobiec pojawieniu się współistniejących chorób alergicznych (6).

**Eksposom można podzielić na zewnętrzny i wewnętrzny (7).**

- Eksposom zewnętrzny uwzględnia wpływ specyficznych czynników środowiskowych, tj. czynników chemicznych, biologicznych i fizycznych, z uwzględnieniem stylu życia, diety i leków. Niespecyficzne czynniki zewnętrzne uwzględniają m.in. klimat, urbanizację oraz migrację ludności.
- Eksposom wewnętrzny to zachodzące w organizmie reakcje biologiczne: procesy metaboliczne, odpowiedź układu odpornościowego i wpływ mikrobiomu.

**Wpływ czynników środowiskowych i klimatu na AZS**

Proces zapalny w AZS to efekt genetycznego defektu bariery naskórkowej, objawiającego się jako sucha skóra i nasilonego przez czynniki zewnętrzne (np. używanie detergentów, zwiększona częstość mycia) (6). Prowadzi to do niewydolności bariery naskórkowej, nasilonego świądu i częstszego drapania. W efekcie naskórek ulega dalszym uszkodzeniom, a jego barierowa funkcja jest zaburzona, co czyni skórę jeszcze bardziej wrażliwą na czynniki środowiskowe.

Niespecyficzne czynniki zewnętrzne, a w szczególności zmiany klimatu, wpływają na zwiększenie produkcji i stężenia alergenów wziewnych oraz chemicznych zanieczyszczeń powietrza (8). Chemiczne zanieczyszczenie powietrza to



Dr n. med.  
**Beata Narożna**

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej

Kierownik Pracowni:  
Dr hab. n. med.  
Aleksandra  
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Dr hab. n. med.  
Irena Wojsyk-Banaszak

**Słowa kluczowe:**  
atopowe zapalenie skóry, eksposom, czynniki środowiskowe, mikrobiom

**Key words:**  
atopic dermatitis, exposome, environmental factors, microbiome

duży problem państw zindustrializowanych, a w miejscach o wysokiej emisji spalin zaobserwowano zwiększone ryzyko AZS (5). Najbardziej szkodliwymi związkami są: pył zawieszony, tlenek azotu, ozon oraz dym tytoniowy. Ekspozycja na dym tytoniowy już w okresie życia płodowego (trzeci trymestr) powoduje zmiany epigenetyczne, a w efekcie polaryzację immunologiczną w kierunku Th2 (9, 10). Dodatkowo, w okresie niemowlęcym szkodliwe związki mogą indukować stres oksydacyjny w skórze, powodując dysfunkcję bariery naskórkowej i deregulację układu immunologicznego, co wiąże się z powstaniem procesu zapalnego, a w rezultacie ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia lub choroby (5). Zmniejszenie ekspozycji na szkodliwe zanieczyszczenia powietrza w trakcie rozwoju płodowego i wczesnego okresu niemowlęcego obniża ryzyko zachorowania i zaostrzenia AZS u osób predysponowanych genetycznie (11).

Alergeny to doskonale poznane czynniki ryzyka rozwoju i zaostrzenia chorób alergicznych, w tym atopowego zapalenia skóry. Ekspozycja na alergeny wziewne (roztocza, pyłki) może nasilać AZS, w szczególności jeśli proces chorobowy dotyczy głównie okolicy głowy i szyi (12). Dzieci narażone na wiele alergenów pokarmowych i wziewnych w okresie od 1 do 3 roku życia mają wyższe ryzyko choroby alergicznej w porównaniu do dzieci narażonych tylko na jeden alergen (13). Dlatego przywrócenie lub wzmocnienie bariery naskórkowej jest kluczowe dla zapobiegania AZS i rozwoju dalszych chorób alergicznych (14).

Inne czynniki, które mogą mieć wpływ na przebieg choroby to twardość wody, promieniowanie ultrafioletowe, temperatura oraz wilgotność. W regionach ze zwiększoną twardością wody zauważa się większe zużycie detergentów, a obydwa te czynniki powodują osłabienie bariery naskórkowej (15).

**Obszary o wysokiej temperaturze i wilgotności względnej powietrza korelują ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia AZS, natomiast odwrotne warunki klimatyczne powodują zaostrzenia choroby (16).**

Dzieje się tak, ponieważ niska wilgotność powietrza powoduje zmniejszoną ekspresję filagryny, białka warunkującego prawidłową, barierową funkcję naskórka (17), czyniąc go podatnym na uszkodzenia. Natomiast zwiększona ilość promieniowania UV powoduje nasilenie produkcji kwasu urokainowego, który ma działanie przeciwzapalne (18).

## Wpływ mikrobiomu i diety

### Mikrobiom skóry

Mikrobiom skóry jest kluczowym mediatorem pomiędzy środowiskiem zewnętrznym, a organizmem, a główne grupy mikroorganizmów kolonizujące zdrową skórę to *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Bacteroidetes* (3). U pacjentów chorych na AZS zauważa się dysbiozę mikrobioty, z nadmiarem *Staphylococcus aureus*, obecnego u ponad 90% pacjentów z AZS (19). *S. aureus* wytwarza superantygenu, zwiększające produkcję specyficznych IgE, komórek Th2 i cytokin zapalnych, które powodują uszkodzenie bariery naskórkowej. Przywrócenie równowagi mikrobiomu, poprzez stosowanie emolientów i sterydów miejscowych u chorych na AZS przynosi poprawę stanu zdrowia przy zaostrzeniu choroby (20, 21).

### Mikrobiom jelitowy

Mikrobiom jelitowy pośredniczy pomiędzy ekspozycją na czynniki zewnętrzne, a odpowiedzią immunologiczną organizmu. Badania kohortowe wykazały związek z niekorzystną florą jelitową a rozwojem AZS (22). Niemowlęta, u których rozwinęło się AZS, miały nadmiar *Escherichia Coli*, *Clostridium difficile* i innych bakterii beztlenowych, a także niedobór *Bifidobacterium* (23). Wpływ na rozwój alergii ma również obecność robaków pasożytniczych u kobiet w ciąży, gdyż indukują one polaryzację w kierunku Th2.

**Po wyleczeniu zakażenia pasożytniczego zwiększa się natomiast ryzyko uwrażliwienia na alergen i wystąpienia AZS u potomstwa do 1 roku życia (24).**

Co ciekawe, wyleczenie zakażenia u dzieci w wieku szkolnym nie zwiększa już ryzyka choroby, wskazując iż okres od poczęcia do 12 miesiąca jest najbardziej kluczowym dla nauki regulacji odpowiedzi immunologicznej (25). Ryzyko zachorowania zwiększają również kuracje antybiotykowe, w szczególności w okresie pierwszych lat życia dziecka, gdyż powodują zaburzenie równowagi mikrobiomu jelitowego (26).

### Probiotyki

Suplementacja probiotykami podczas trzeciego trymestru matki oraz w pierwszych miesiącach życia dziecka wydaje się mieć działanie protekcyjne (27, 28). Jednakże w momencie ujawnienia się choroby suplementacja nie przynosi już żadnych korzyści związanych z ciężkością przebiegu (29). Meta-analiza dotycząca stosowania prebiotyków jako metoda zapobiegania AZS wykazała mniejsze ryzyko zachorowania u dzieci, których dieta bogata była w fruktooligosacharydy i galaktooligosacharydy. Natomiast w badaniach klinicznych probiotyki nie wykazały wpływu na przebieg choroby (27). Skuteczna w leczeniu, ale nie zapobieganiu, okazała się natomiast terapia synbiotyki, a więc połączeniem prebiotyków z probiotykami (30).

### Dieta

Dieta pacjentów również wpływa na modyfikację ryzyka zachorowania. Spożywanie niepasteryzowanego mleka krowiego zmniejsza częstotliwość pojawienia się choroby (31). Kluczowe dla zapobiegania jest również karmienie piersią, gdyż mleko matki zmniejsza ryzyko zachorowania od wczesnych lat życia do wieku nastoletniego (32, 33). Dieta matki również może mieć wpływ – kobiety spożywające niepasteryzowane mleko lub mające kontakt ze środowiskiem wiejskim w czasie ciąży produkują zwiększone ilości IgA, CD14 i kompozycję cytokin (zawierającą głównie TGFβ), które działają protekcyjnie (34). U dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym najlepsza dla mikrobiomu jelitowego jest formuła oparta na bazie serwatki, suplementowana prebiotycznymi oligosacharydami, gdyż zwiększa ilość korzystnych *Bifidobacteria* (35, 36). Dieta wpływa również na rozwój choroby w okresie poniemowlęcym – nadmiar kwasów tłuszczowych trans powoduje zwiększone ryzyko AZS, podczas gdy dieta bogata w ryby, owoce, warzywa i białka roślinne obniża to ryzyko (37).

### Modyfikacja ekspozycji jako strategia prewencyjna

Zmiana przebiegu choroby poprzez modyfikację ekspozycji może przebiegać na poziomach indywidualnym



i populacyjnym. Bliskość natury i zwiększona bioróżnorodność mają działanie protekcyjne, dlatego szczególnie ważne wydaje się zwiększenie ilości miejsc zielonych w mieście i częstszy kontakt ze środowiskiem naturalnym, celem zwiększenia bioróżnorodności (6). Istotne jest również zapobieganie zanieczyszczeniom powietrza. Najlepszą strategią w podejściu indywidualnym jest stosowanie korzystnych praktyk w odpowiednim momencie wobec osób podatnych na zachorowanie; szczególnie istotny wydaje się tutaj być okres prenatalny i niemowlęcy. Metody zapobiegawcze to np. odpowiednia dieta matki w okresie płodowym, ekspozycja na mikrobiom pochwy dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie, karmienie piersią, stosowanie emolientów, zmniejszenie ekspozycji na dym tytoniowy, unikanie diety bogatej w kwasy tłuszczowe trans i inne.

## Podsumowanie

Analiza ekspozycji łączy epidemiologię, immunologię i biologię komórki, co daje głębsze spojrzenie na pato-

genezę AZS. Liczne czynniki zewnętrzne mogą zaburzyć równowagę bariery naskórkowej, a ich modyfikacja może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka choroby i zmianę jej przebiegu. Ekspozycja na poszczególne czynniki jest zmienna w czasie, a wpływ danego czynnika czy konkretna jego dawka dają inny efekt podczas różnych procesów rozwojowych, stąd istotne są kompleksowe badania, uwzględniające wiele zmiennych i monitorujące pacjentów w długich okresach czasu. Przydatne będą tutaj molekularne metody wysokoprzepustowe (metabolomika, transkryptomika, proteomika, epigenomika), które pozwalają na zbadanie całych zestawów konkretnych cząstek biologicznych, a także nowoczesne przenośne urządzenia monitorujące, które pozwoliłyby na zbiór danych dotyczących np. zanieczyszczeń środowiska. Analizy epidemiologiczne i monitorowanie poszczególnych szlaków sygnałowych w czasie ekspozycji na różne czynniki w okresie pre- i postnatalnym umożliwiłyby powstanie konkretnych strategii zapobiegających chorobie.

## Prace nadesłano

21.02.2020

Zaakceptowano do druku 08.05.2020

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

- Piśmiennictwo:** 1. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):24-40. 2. Agache I, Miller R, Gern JE, Hellings PW, Jutel M, Muraro A, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practical document. *Allergy*. 2019;74(3):449-63. 3. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhardt CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015;42(12):1137-42. 4. Fu T, Keiser E, Linos E, Rotatori RM, Sainani K, Lingala B, et al. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):21-6. 5. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):993-9; discussion 1000. 6. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63-74. 7. Vrijheid M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax*. 2014;69(9):876-8. 8. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposure and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):846-57. 9. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J*. 2010;36(1):33-40. 10. Shinohara M, Matsumoto K. Fetal Tobacco Smoke Exposure in the Third Trimester of Pregnancy Is Associated with Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome in Infancy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2017;30(3):155-62. 11. Kim EH, Kim S, Lee JH, Kim J, Han Y, Kim YM, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119501. 12. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):96-103 e9. 13. Dharmia C, Lefebvre DL, Tran MM, Lou WYW, Subbarao P, Becker AB, et al. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(1):48-59. 14. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):56-61. 15. Flohr C, Mann J. 3 years: New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):3-16. 16. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1752-9. 17. Cau L, Pendaries V, Lhuillier E, Thompson PR, Serre G, Takahara H, et al. Lowering relative humidity level increases epidermal protein deimination and drives human flaggrin breakdown. *J Dermatol Sci*. 2017;86(2):106-13. 18. Rieko K-K, N M. Effect of cis-urocanic acid on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Dermatol Sci*. 2016;84(1):e65-e6. 19. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484-97. 20. Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1365-72. 21. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlov SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):481-93 e8. 22. Marrs T, Flohr C. The role of skin and gut microbiota in the development of atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2016;175 Suppl 2:13-8. 23. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):587-91. 24. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):20-32. 25. Flohr C, Tuyen LN, Quinnell RJ, Lewis S, Minh TT, Campbell J, et al. Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):131-42. 26. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):983-91. 27. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006474. 28. West CE, Jenmal MC, Kozyrskyj AL, Prescott SL. Probiotics for treatment and primary prevention of allergic diseases and asthma: looking back and moving forward. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(6):625-39. 29. Bozensky J, Hill M, Zelenka R, Skyba T. Probiotics Do Not Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Infants: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142897. 30. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):236-42. 31. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1374-81. 32. Flohr C, Henderson AJ, Kramer MS, Patel R, Thompson J, Rifas-Shiman SL, et al. Effect of an Intervention to Promote Breastfeeding on Asthma, Lung Function, and Atopic Eczema at Age 16 Years: Follow-up of the PROBIT Randomized Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(1):e174064. 33. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevokskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 2001;285(4):413-20. 34. Pfeifferle PI, Bueche G, Blumer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):108-15 e1-3. 35. Vandenplas Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr*. 2015;113(9):1339-44. 36. Foadal N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):350-5. 37. Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *ISAAC Phase One Study Group*. *Eur Respir J*. 2001;17(3):436-43.

- Piśmiennictwo ze str. 38:** 1. <http://www.eaaci.org/attachments/European%20Declaration%20on%20Immunotherapy%20-%20Polish.PDF> (dostęp 19.01.2020). 2. Bousquet J, Khalataev N, Alvaro A i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Alergia Astma Immunologia Kliniczna*, 2008,13(1),3-39. 3. The European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2002;20:1071-9. 4. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24. 5. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A i wsp. Epidemiology of allergic diseases in Poland. *Polish Journal of Allergology*, 2014,1(1),10-18. doi.org/10.1016/j.alergo.2014.03.008. 6. <http://www.ecap.pl> (dostęp 19.01.2020). 7. Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P i wsp. Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w wybranych regionach Polski. Analiza miasto – wieś. *Otolaryngologia Polska* 2007, (61)4:550-3. 8. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G i wsp. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019 Jan;49(1):6-16. doi: 10.1111/cea.13192. 9. Rondón C, Campo P, Zambonino MA i wsp. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systematic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1026-31. 10. Rondón C, Campo P, Toghias A i wsp. Local allergic rhinitis: mechanism, diagnosis and prevalence for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(2): 111-6. 11. Campo P, Antunez C, Rondón C i wsp. Positive bronchial challenges to D. pteronyssinus in asthmatic subjects in absence of systematic atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(suppl 2):AB6. 12. Rondón C, Eguiluz-Gracia I, Campo P. Is the evidence of local allergic rhinitis growing? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;18(4):342-9. doi: 10.1097/ACI.0000000000000456. 13. Wedback A, Enbom H, Eriksson NE i wsp. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) - a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology* 2005;45:86-92. 14. Bozek A, Scierski W, Ignasiak B i wsp. The prevalence and characteristics of local allergic rhinitis in Poland. *Rhinology*. 2018 Dec 17. doi: 10.4193/Rhin18.137. 15. Jahnz-Rózyk K. Astma i alergiczny nieżyt nosa-jedna choroba dwóch odcichów. *Alergologia Współczesna* 2003, 1(12): 2-3. 16. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12(2): 315-35. 17. Janson C, Anto J, Burney P i wsp. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18: 598-611. 18. Burney P, Chinn S, Jarvis D i wsp. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95. 19. Komorowski J. Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o badanie ECAP. *Rozprawa doktorska Warszawski Uniwersytet Medyczny* 2012. 20. Liebhart J, Matolepszy J, Wojtyński B i wsp. Prevalence and Risk Factors for Asthma in Poland: Results From the PMSEAD Study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 6: 367-74. 21. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child*. 1997; 52:613-19. 22. Settignano G.A. Allergic rhinitis-update. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 1986;94:470. 23. Leynaert B, Settignano G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc*. 1994; 15:21-8. 24. Samoliński B, Arcimowicz M. Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosy (PoSLeNN). *Alergologia Polska-S-1, Medycyna Praktyczna* 2013. 25. Rondón C, Campo P, Galindo L i wsp. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012;67:1282-8. 26. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (dostęp 19.01.2020). 27. Kremke R. Astma oskrzelowa – aktualny stan wiedzy. *Medycyna i pasje* 2009, 2-11. 28. Boros P, Boros – Martusewicz M, Wesolowski S. Spirometria praktyczna. ITEM Publishing 2017 Warszawa. 29. Samoliński B, Sybilski A. Znaczenie stanów zapalnych błony śluzowej nosa w astmie oskrzelowej. *Postep Derm Alergol* 2010; 27:223-9. 30. Durham SR, Gould HJ, Hamid Q. Local IgE and nasal allergy. *Int Archs Appl Allergy Immunol*. 1997, 113(1-3):128-30. 31. Beeh KM, Beier J, Kornmann O. A single nasal allergen challenge increases inducted sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003;33:475-82. 32. Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatic with rhinitis. *Eur J. Resp Dis* 1983, 64 (supl 128):105-8. 33. Mullen WW, Wyder CT. Experimental lesion of lung produced by the inhalation of fluid from the nose and throat. *Am Rev Tuberc* 1920, 4:6840-3.