

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI**

**WYDZIAŁ LEKARSKI**

ROZPRAWA DOKTORSKA

mgr Milena Paprocka-Zjawiona

**Kliniczne znaczenie pomiarów stężenia tlenu azotu  
w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów  
z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami  
nosa z atopią i bez atopii.**

*The clinical significance of nitric oxide concentration in air exhaled through the  
nose in patients with chronic sinusitis with nose polyps with  
or without atopy.*

Promotor: dr hab. n. med. prof. uczelni Hanna Zielińska-Bliźniewska

Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej

II Katedra Otolaryngologii UM w Łodzi



Łódź 2021

## STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Tlenek azotu (NO) to bezbarwny i bezwonny gaz. Na początku lat 90-tych dowiedziono występowania NO w powietrzu wydychanym, co spowodowało duże zainteresowanie jego rolą w chorobach układu oddechowego. Liczne badania poświadczają, iż stężenie NO w jamach nosa i zatokach przynosowych jest istotnie wyższe niż w dolnych drogach oddechowych. NO znajduje się w komórkach, tkankach i płynach, ale w głównej mierze występuje jako gaz w górnych drogach oddechowych. W następstwie tego przypisuje mu się znaczącą rolę w utrzymaniu jałowości zatok przynosowych, wskutek toksycznego działania wobec bakterii, wirusów i grzybów, a także w usprawnieniu funkcjonowania rzęsek nabłonka migawkowego, który wyściela zatoki. Nadmienia się również o jego roli jako regulatora przepływu krwi w naczyniach krwionośnych jam nosa jak również o odpowiedzialności za występowanie miejscowego obrzęku błony śluzowej. NO uważany jest za biomarker stanu zapalnego w alergicznym nieżycie nosa (ANN) i przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (PZZP).

**CELE:** Celem pracy była ocena kliniczna znaczenia pomiarów stężenia NO w powietrzu wydychanym przez nos u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (z/bez polipów, z/bez atopii). Ponadto oceniano zależności między danymi socjodemograficznymi, paleniem tytoniu, danymi klinicznymi (tj. stopień nasilenia objawów w skali VAS, stopień zaawansowania zmian chorobowych w TK w skali Lund-Mackay) i poziomem nNO we wszystkich grupach.

**MATERIAŁ:** Ogółem w badaniu wzięło udział 141 osób, w tym 91 chorych z PZZP, których podzielono następujące grupy: pacjenci z polipami nosa (grupa I = 45 chorych) i bez polipów (grupa II = 46 chorych) oraz podgrupy pacjentów z atopią (grupy IA i IIA = 47 osób) lub bez atopii (grupy IB i IIB = 44 osoby). Grupę kontrolną (grupa 0) stanowiło 50 ochotników. Badanie wykonano w Zakładzie Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz w Klinice Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. WAM. w Łodzi.

**METODY:** U każdego uczestnika badania przeprowadzony został pomiar stężenia nNO w wydychanym powietrzu przy użyciu specjalistycznego sprzętu – analizatora Medisoft Hypair 230. Następnie uczestnicy poproszeni zostali o określenie objawów: upośledzenie drożności nosa, obecność wydzieliny z nosa, odczucie bólu i/lub rozpierania twarzy i zaburzenia węchu, posługując się wizualną skalą analogową (VAS). Każdorazowo zadane zostały pytania

o palenie papierosów (tak/nie), ilość wypalanych papierosów dziennie oraz od kiedy pacjent pali (od ilu lat). Ostatnim etapem projektu była ocena radiologiczna (TK zatok przynosowych) wykazująca rozległość zmian w obrębie zatok (wg. skali Lund-Mackay).

**WYNIKI:** Uzyskane wyniki pomiaru stężenia nNO w poszczególnych grupach różniły się w sposób znaczący. Najwyższe stężenie NO w powietrzu wydychanym przez nos oznaczono w grupie kontrolnej, tj. średnio 878,38 ppb, zaś najniższe w grupie IB (PZZP z polipami nosa bez atopii), średnio 219,38 ppb. Średnie stężenie NO w powietrzu wydychanym przez nos wynosiło: w grupie IA (PZZP z polipami nosa z atopią) 378,38ppb, w grupie IIA (PZZP bez polipów nosa z atopią) 744,18 ppb, w grupie IIB (PZZP bez polipów nosa bez atopii) 541,35 ppb. Stężenie nNO ogółem wykazywało średnio silną korelację z oceną radiologiczną (wynikiem ogólnym w skali Lund-Mackay):  $r = -0,472$  ( $P < 0,001$ ), z wiekiem uczestników badania:  $r = -0,441$  ( $p < 0,001$ ) i oceną w skali VAS drożności nosa:  $r = -0,525$  ( $p = 0,001$ ). Stwierdzono słabą ujemną korelację stężenia nNO a oceną w skali VAS ilości wydzieliny z nosa:  $r = -0,152$  ( $p = 0,012$ ) i silną ujemną korelację stężenia nNO a oceną w skali VAS zaburzeń węchu:  $r = -0,664$  ( $p = 0,012$ ).

#### **WNIOSKI:**

1. Zmienne socjo-demograficzne tj. płeć i wiek nie wpływały znacząco na poziom stężenia nNO.
2. Poziom nNO u pacjentów z PZZP jest niższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych.
3. Poziom nNO u pacjentów z PZZP z polipami nosa (PZZPzP) jest niższy niż u pacjentów z PZZP bez polipów (PZZPbP).
4. U pacjentów z atopią poziom nNO jest wyższy zarówno w grupie z PZZPzP i PZZPbP niż u pacjentów bez atopii w wymienionych grupach.
5. Poziom nNO był znamienne niższy u pacjentów z zaawansowanym stanem chorobowym zatok, ocenionym za pomocą skali Lund-Mackay.
6. Im wyższy stopień nasilenia dolegliwości u pacjentów z PZZP tym niższy jest poziom stężenia nNO w wydychanym powietrzu.
7. Klinicznie ocena nNO jest łatwym i nieinwazyjnym badaniem mogącym służyć monitorowaniu zmian zapalnych u pacjentów z PZZP.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Nitric oxide (NO) is a colorless and odorless gas. When the presence of NO in the exhaled air was proven, in the early 1990s, it resulted in a great interest in its role in respiratory diseases. Numerous studies confirm that the concentration of NO in the nasal cavities and paranasal sinuses is significantly higher than in the lower respiratory tract. NO is found in cells, tissues and fluids, but it mainly occurs as a gas in the upper respiratory tract. As a result, it is credited with a significant role in maintaining the sterility of the paranasal sinuses due to its toxic effect on bacteria, viruses, fungi, and in improving the functioning of nasal epithelium, and its cilia that lines the sinuses. Its role as a regulator of blood flow in the blood vessels of the nasal cavities, as well as responsibility for the occurrence of local mucosa swelling, are being mentioned. NO is considered as a biomarker of inflammation in allergic rhinitis (AR) and chronic sinusitis (CRS).

**AIM:** The aim of the study was to evaluate the clinical significance of measurements of NO concentration in the air exhaled through the nose (nNO) in patients with chronic paranasal sinusitis (with/without polyps; with/without atopy). In addition, correlations between sociodemographic data, smoking, clinical data (i.e. symptoms severity on the VAS scale, lesions severity on the Lund-Mackay CT scale) and nasal NO (nNO) levels were assessed in all study groups.

**MATERIAL:** A total of 141 participants took part in the study, including 91 patients with CRS, who were divided into the following groups: patients with nasal polyps (group I = 45 patients) and without polyps (group II = 46 patients) and the subgroups of patients with atopy (groups IA and IIA = 47 people) or without atopy (groups IB and IIB = 44 people). The control group (group 0) consisted of 50 volunteers. The study was carried out at the Department of Allergology and Respiratory Rehabilitation of the Medical University in Lodz and at the Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology, Audiology and Phoniatrics at the University Clinical Hospital.

**METHODS:** Nasal nitric oxide (nNO) level was measured in each participant using specialized device - the Medisoft Hypair 230 NO analyzer. Then the participants were asked to identify symptoms: nasal obstruction, nasal discharge, pain sensation and/or facial contortion and olfactory disorders using the visual analog scale (VAS). Each participant was asked about smoking cigarettes (yes/no), the number of cigarettes smoked per day and the time the patient smokes (for how many years). The final section of the project was a radiological evaluation

(CT of the paranasal sinuses) showing the extent of lesions within the sinuses (according to the Lund-Mackay scale).

**RESULTS:** The obtained results of the measurement of nNO concentration significantly differed in individual groups. The highest concentration of NO in the air exhaled through the nose was determined in the control group - on average 878.38 ppb, and the lowest in the IB group (CRS with nasal polyps without atopy), on average 219.38 ppb. The mean NO concentration in the air exhaled through the nose was: in group IA (CRS with nasal polyps and with atopy) 378.38 ppb, in group IIA (CRS without nasal polyps, but with atopy) 744.18 ppb, in group IIB (CRS without nasal polyps and without atopy) 541.35 ppb. The concentration of total nNO showed a moderately strong correlation with the radiological assessment (overall score on the Lund-Mackay scale):  $r = -0.472$  ( $P < 0.001$ ), with the age of the study participants:  $r = -0.441$  ( $p < 0.001$ ) and the assessment of the nasal patency by the VAS scale:  $r = -0.525$  ( $p = 0.001$ ). We found a weak negative correlation between the concentration of nNO and the assessment of the amount of nasal discharge by the VAS scale:  $r = -0.152$  ( $p = 0.012$ ) and a strong negative correlation between the concentration of nNO and the assessment of olfactory disorders by VAS scale:  $r = -0.664$  ( $p = 0.012$ ).

### **CONCLUSIONS:**

1. Socio-demographic variables, such as sex and age, did not significantly affect the level of nNO concentration.
2. The level of nNO in patients with CRS is lower than in the control group of healthy subjects.
3. The level of nNO in CRSwNP patients (with nasal polyps) is lower than in CRSsNP patients (without nasal polyps).
4. In patients with atopy, the level of nNO is higher both in the group with CRSwNP and CRSsNP than in patients without atopy in the groups mentioned.
5. The nNO level was significantly lower in CRS patients with advanced structural changes assessed by Lund-Mackay scale.
6. High severity of symptoms in patients with CRS indicates low levels of NO in the air exhaled through the nose.
7. Clinically, the assessment of nNO is an easy and non-invasive test that can be used to monitor inflammatory changes in patients with CRS.