

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Ocena parametrów klinicznych, spirometrycznych  
i stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym  
u dzieci chorych na astmę  
w czasie rocznej obserwacji prospektywnej**

Monika Kaczmarek

Promotor: prof. dr hab. Anna Bręborowicz

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej

III Katedra Pediatrii UM w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Anna Bręborowicz

Poznań 2012

## Spis treści

1.	WYKAZ SKRÓTÓW .....	5
2.	WSTĘP .....	8
2.1.	Epidemiologia astmy .....	8
2.2.	Naturalny przebieg astmy .....	9
2.3.	Monitorowanie astmy .....	11
2.3.1.	Ocena kliniczna .....	11
2.3.2.	Badania czynnościowe .....	12
2.3.3.	Monitorowanie zapalenia .....	15
2.3.4.	Testy kontroli astmy .....	18
2.4.	Identyfikacja czynników ryzyka zaostrzeń .....	19
2.4.1.	Czynniki infekcyjne .....	19
2.4.2.	Ekspozycja na alergenów .....	21
3.	CELE .....	23
4.	PACJENCI I MATERIAŁ .....	24
4.1.	Ogólna charakterystyka .....	24
4.2.	Protokół badania .....	24
4.3.	Podział chorych na grupy .....	26
4.3.1.	Kryterium 1 - występowanie zaostrzenia astmy oskrzelowej oraz infekcji dróg oddechowych .....	26
4.3.2.	Kryterium 2 - stopień kontroli astmy .....	26
4.3.3.	Kryterium 3 – podłoże atopowe .....	27
4.4.	Parametry oceniane w badaniu .....	27
5.	METODY .....	28
5.1.	Badanie spirometryczne .....	28
5.2.	Pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym .....	29
5.3.	Identyfikacja materiału genetycznego rynowirusów .....	30
5.4.	Ocena kontroli astmy .....	33
5.5.	Metody statystyczne .....	34
6.	WYNIKI .....	36
6.1.	Realizacja wizyt .....	36

6.1.1.	Zaostrzenia astmy.....	36
6.1.2.	Infekcje dróg oddechowych .....	38
6.1.3.	Zakażenie rynowirusem .....	38
6.2.	Badanie spirometryczne .....	39
6.3.	Stężenie FENO w powietrzu wydychanym .....	43
6.4.	Testy kontroli astmy.....	46
6.4.1.	Test kontroli astmy CACT™ .....	48
6.4.1.1.	Wyniki testu CACT™ w zależności zaostrzenia astmy.....	49
6.4.1.2.	Wyniki testu CACT™ w zależności od infekcji dróg oddechowych .....	51
6.4.1.3.	Wyniki testu CACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy .....	53
6.4.1.4.	Zależność między wynikiem testu CACT™ a FEV1%, FEV[1] i FENO .....	55
6.4.1.5.	Wyniki testu CACT™ w zależności od przyjmowanych leków.....	57
6.4.1.6.	Analiza odpowiedzi dziecka i rodzica w teście CACT™ .....	59
6.4.1.7.	Analiza zgodności oceny kontroli astmy w teście CACT™ i wg GINA.....	68
6.4.2.	Test kontroli astmy ACT™ .....	70
6.4.2.1.	Wyniki testu ACT™ w zależności od zaostrzenia astmy oskrzelowej.....	71
6.4.2.2.	Wyniki testu ACT™ w zależności od infekcji dróg oddechowych .....	73
6.4.2.3.	Wyniki testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy .....	76
6.4.2.4.	Zależność między wynikiem testu ACT™ a FEV1% , FEV[1] i FENO.....	78
6.4.2.5.	Wyniki testu ACT™ w zależności od przyjmowanych leków .....	80
6.4.2.6.	Wyniki odpowiedzi na poszczególne pytania testu ACT™ w zależności od występowania infekcji i zaostrzeń astmy .....	81
6.4.2.7.	Ocena kontroli astmy w teście ACT™ i wg kryteriów GINA.....	84
6.4.3.	Porównanie pomiędzy testem ACT™ a CACT™ .....	87
7.	DYSKUSJA .....	89
7.1.	Zaostrzenia astmy, zakażenia układu oddechowego, udział atopii.....	90
7.2.	Leczenie .....	93
7.3.	Analiza wyników badań czynnościowych .....	96
7.4.	Analiza stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym .....	98
7.5.	Testy kontroli astmy.....	100

7.5.1.	Testy CACT™ i ACT™ w aspekcie zaostrzenia astmy oskrzelowej.....	102
7.5.2.	Testy CACT™ i ACT™ w aspekcie badań czynnościowych .....	103
7.5.3.	Testy ACT™ i CACT™ w aspekcie zapalenia dróg oddechowych.....	104
7.5.4.	Testy CACT™ i ACT™ a podłoże atopowe astmy.....	107
7.5.5.	Porównanie oceny kontroli astmy w testach CACT™, ACT™ i wg kryteriów GINA.....	107
8.	WNIOSKI.....	111
9.	STRESZCZENIE .....	112
10.	WYKAZ TABEL .....	117
11.	WYKAZ RYCIN.....	122
12.	BIBLIOGRAFIA.....	124
13.	ZAŁĄCZNIKI.....	136

# 1. WYKAZ SKRÓTÓW

ACQ	(ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i> ) kwestionariusz kontroli astmy
ACT™	(ang. <i>Asthma Control Test</i> ) test kontroli astmy
AIRCEE	(ang. <i>Asthma Insights &amp; Reality in Central and Eastern Europe</i> ) Astma - Oczekiwania i Rzeczywistość w Europie Środkowej i Wschodniej
AIRE	(ang. <i>Asthma Insights and Reality in Europe</i> ) Astma - Oczekiwania i Rzeczywistość w Europie
ANN	alergiczny nieżyt nosa
ASNN	alergiczny sezonowy nieżyt nosa
ATS	(ang. <i>American Thoracic Society</i> ) Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej
AZS	atopowe zapalenie skóry
BHR	(ang. <i>Bronchial hyperresponsiveness</i> ) nieswoista nadreaktywność oskrzeli
CACT™	(ang. <i>Childhood Asthma Control Test</i> ) test kontroli astmy dla dzieci
CAMP	(ang. <i>Childhood Asthma Management Program</i> ) program leczenia astmy u dzieci
EAACI	(ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> ) Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
EBC	(ang. <i>exhaled breath condensate</i> ) kondensat powietrza wydychanego
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECP	(ang. <i>eosinophil cationic protein</i> ) białko kationowe eozynofilów
ECRHS	(ang. <i>European Community Respiratory Health Survey</i> ) europejski program epidemiologiczny oceny układu oddechowego

ERS	(ang. <i>European Respiratory Society</i> ) Europejskie Towarzystwo Oddechowe
FENO	(ang. <i>fraction of exhaled nitric oxide</i> ) stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym
FEV1	(ang. <i>forced expiratory volume in the first second</i> ) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV1%VC	(ang. <i>forced expiratory volume in one second % of vital capacity</i> ) stosunek FEV1 do pojemności życiowej płuc (wskaźnik Tiffeneau)
FVC	(ang. <i>forced vital capacity</i> ) natężona pojemność życiowa
GINA	(ang. <i>Global Initiative for Asthma</i> ) Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy
GSKw	wziewne glikokortykosteroidy
ISAAC	(ang. <i>International Study on Asthma and Allergies in Childhood</i> ) Międzynarodowe Badanie nad Występowaniem Astmy i Alergii w Dzieciństwie
LABA	(ang. <i>long-acting beta agonists</i> ) długodziałające beta-2 mimetyki
pMDI	(ang. <i>pressurised metered dose inhaler</i> ) inhalator ciśnieniowy z dozownikiem
MEF25	(ang. <i>maximal expiratory flow at 25% FVC</i> ) - maksymalny przepływ wydechowy dla 25% FVC
MEF50	(ang. <i>maximal expiratory flow at 50% FVC</i> ) maksymalny przepływ wydechowy dla 50% FVC
PC20	(ang. <i>Provocation Concentration</i> ) stężenie antygeny powodujące spadek FEV1 o 20%
PCR	(ang. <i>Polymerase chain reaction</i> ) reakcja łańcuchowej polimerazy
PEF	(ang. <i>Peak Expiratory Flow</i> ) szczytowy przepływ wydechowy

PIAMA	(ang. <i>Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy</i> ) zapobieganie astmie i alergii wziewnej
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTF	Polskie Towarzystwo Ftyzjopneumonologiczne
RSV	(ang. <i>Respiratory syncytial virus</i> ) wirus zrębu płucnego
RV	(ang. <i>Rhinovirus</i> ) Rynowirus
SABA	(ang. <i>short-acting beta agonists</i> ) krótkodziałające beta-2 mimetyki
VC	(ang. <i>vital capacity</i> ) pojemność życiowa

## 2. WSTĘP

### 2.1. Epidemiologia astmy

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą wieku dziecięcego. Epidemiologia astmy oceniana jest głównie w oparciu o badania ankietowe uwzględniające pytania o objawy i o ustalone rozpoznania. W wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono znaczący wzrost częstości występowania astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat (1,2,3). Trendy te potwierdza rosnąca częstość występowania dodatnich odczynów skórnych na alergeny wziewne (4). Problem ten jest w ostatnich latach szeroko dyskutowany w krajach Unii Europejskiej, a wynikiem tych dyskusji jest ogłoszona w roku 2008 Deklaracja Brukselska (2,5). Średnio ocenia się, że na astmę choruje od 5 do 15% populacji dzieci w wieku szkolnym, ale informacje na temat częstości jej występowania są zróżnicowane. Aktualnie najwięcej danych na temat epidemiologii astmy na świecie pochodzi z dwóch dużych międzynarodowych badań przekrojowych ISAAC (ang. *International Study on Asthma and Allergies in Childhood*) oraz ECRHS (ang. *European Community Respiratory Health Survey*; 6,7,8). Pierwsze dotyczyło dzieci (wiek 6-7 lat i 13-14 lat), drugie osób dorosłych (wiek 18 – 42 lata). W badaniu ISAAC uczestniczyło ponad 100 ośrodków z ponad 50 krajów. Częstość występowania astmy była bardzo zróżnicowana, zwłaszcza w I fazie badania i wahała się od 1% (Tybet, Chiny) do 32,6% (Wellington, Nowa Zelandia) w populacji dzieci 6-7 letnich oraz od 2,4% (Indie) do 37,6% (Kostaryka) wśród dzieci 13-14 letnich. Po siedmiu latach badanie powtórzono według tych samych zasad (faza III) i uwidoczniło dalszy wzrost częstości występowania astmy wśród dzieci, szczególnie w młodszej grupie i w krajach słabo rozwiniętych lub rozwijających się, w których początkowa częstość zachorowania była mniejsza. Nadal jednak astma występuje częściej w krajach wysoko rozwiniętych takich jak Wielka Brytania, Australia, USA, Nowa Zelandia. W Europie Zachodniej około 30 mln osób zgłasza obecnie objawy astmy oskrzelowej, a częstość jej występowania prawie podwoiła się w ciągu ostatnich dziesięciu lat. Badania częstości występowania astmy, przeprowadzone w krajach skandynawskich w latach 90. XX wieku wykazały 2-3. krotnie częstsze zachorowania na astmę atopową niż astmę niealergiczną (9). Na szczęście, pomimo zwiększenia liczby chorych, dzięki nowym możliwościom terapii, w tym przede wszystkim wprowadzeniu wziewnych glikokortykosteroidów oraz przy jednoczesnym stosowaniu bronchodilatatorów, obserwuje się spadek śmiertelności z powodu astmy (10).



W Polsce epidemiologii astmy poświęcono wiele badań. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują trzy: wspomniane wcześniej badanie ISAAC, w którym uczestniczyły dwa ośrodki: krakowski i poznański, ogólnopolskie badanie przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), oraz najbardziej aktualne badanie ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce; 11,12,13) zaprojektowane przez Samolińskiego i wsp. Badanie zainicjowane przez PTA i realizowane w latach 1998-1999 wykazało, iż częstość astmy oskrzelowej w populacji polskich dzieci w wieku 3 – 16 lat wynosiła 8,6%, natomiast w populacji dorosłych odsetek ten był niższy i wynosił 5,4%. Na podstawie badania ISAAC określono, że w grupie dzieci szkolnych częstość występowania objawów astmatycznych wynosi około 10%, u 3-5% z nich stwierdzono występowanie częstych ( $\geq 4$  razy na rok), a u ok. 3% ciężkich napadów (14). Nadreaktywność oskrzeli oceniana na podstawie zgłaszanych w badaniu ankietowym objawów astmy po wysiłku występowała u 13 – 15% dzieci szkolnych.

Z wszystkich dotychczasowych badań wynika także istotna dysproporcja pomiędzy odsetkiem dzieci z ustalonym rozpoznaniem a odsetkiem dzieci zgłaszających objawy choroby. Obserwacja ta potwierdza zjawisko zbyt rzadkiego rozpoznawania choroby, czego konsekwencją jest opóźnienie w zapewnieniu chorym właściwej opieki. Ta sytuacja wynika z kilku powodów: odmienności przebiegu astmy u dzieci, ograniczonej możliwości wykonywania badań czynnościowych, ciągle dyskusyjnych kryteriów diagnostycznych, ale także z obaw o rozpoznanie przedwczesne, zwłaszcza wobec faktu, że w naturalnym przebiegu astmy mieści się zjawisko ustępowania objawów z wiekiem.

Duża i nadal wzrastająca liczba zachorowań na astmę, szczególnie w populacji dziecięcej skłania do poszukiwania czynników ryzyka. Przedmiotem wnikliwych badań są zarówno czynniki, które predysponują do rozwoju choroby jak i te, które są bezpośrednią przyczyną jej zaostrzeń. Wśród czynników wyzwalających objawy istotną rolę odgrywają infekcje, ekspozycja na alergeny i zanieczyszczenie środowiska.

## **2.2. Naturalny przebieg astmy**

Astma jest chorobą o bardzo różnorodnym przebiegu klinicznym. O tej różnorodności decyduje wielość czynników predysponujących do rozwoju choroby jak i wyzwalających objawy, różna charakterystyka objawów i ich ciężkość, różna odpowiedź na leczenie i wreszcie różna ewolucja choroby, tak w zakresie początku choroby jak i jej ustępowania.

Astma może rozpocząć się w każdym wieku, jednak późny początek zdarza się rzadko i na ogół wywiad potwierdza występowanie pierwszych objawów astmatycznych już we wczesnym dzieciństwie (15,16). Badania przeprowadzone przed wieloma laty obrazują zależność pomiędzy zapadalnością na astmę a wiekiem (17). W latach 1964-1983 rozpoznanie astmy pewne lub prawdopodobne było stawiane u 3% niemowląt, następnie zapadalność na astmę spadała i wynosiła 0,9% w wieku od 1 do 4 roku życia, i 0,1% po 15 roku życia.

U większości, bo u ponad 80% dzieci chorych na astmę pierwsze objawy pojawiają się przed 5 rokiem życia, u 50% już przed 2, a u 30% nawet w pierwszym roku życia (18). Wczesna identyfikacja rzeczywistych astmatyków nie jest łatwa wśród licznej grupy dzieci prezentujących objawy obturacji w pierwszych latach życia najczęściej w czasie zakażeń układu oddechowego. Jednak jak wynika z badań epidemiologicznych, u około 40% objawy występujące przed 6 rokiem życia zwiastują rozwój astmy (19). W pierwszych latach życia częściej chorują chłopcy.

Powyższe dane potwierdzają zasadność wysiłków zmierzających do ustalenia możliwości rozpoznawania astmy już u najmłodszych dzieci. Uwzględniając dodatkowo niejasną przyczynę wzrostu liczby zachorowań na choroby alergiczne, przed wieloma laty zainicjowano długofalowe badania prospektywne, których wyniki jak oczekiwano powinny pomóc w ustaleniu czynników ryzyka rozwoju astmy w ogóle i u indywidualnego chorego. Istotnym rezultatem tych badań było sformułowanie klinicznego indeksu przewidywania astmy. Pionierska i najbardziej popularna wersja została zaproponowana przez grupę Martinezę (20), kolejne są jej modyfikacją lub mają inną oryginalną konstrukcję jak np. kliniczny wskaźnik ryzyka opracowany przez autorów holenderskich w oparciu o badanie kohortowe PIAMA (ang. *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*), (21). Wszystkie uwzględniają atopię rodzinną lub osobniczą jako główny czynnik ryzyka astmy u dzieci z nawracającymi incydentami obturacji, ostatnia z wymienionych propozycji uwzględnia także płeć, termin porodu, ciężkość obturacji, zaostrzenia związane z infekcją.

Dla rodziców dziecka, u którego zostaje postawione rozpoznanie astmy, bardzo ważna jest odpowiedź na pytanie o dalszy przebieg choroby, jej nasilenie i czas trwania. Pytania dotyczą także wielu innych kwestii, a wśród nich czynników ryzyka i sposobów wczesnego wykrywania zaostrzeń, zapobiegania zaostrzeniom i postępowi choroby, ryzyka hospitalizacji, możliwości leczenia i wyleczenia, możliwości prowadzenia normalnego aktywnego życia, ryzyka kalectwa. Wieloczynnikowe uwarunkowania rozwoju i przebiegu

astmy sprawiają, że odpowiedź na te pytania nie jest łatwa i różna u różnych chorych. Cennym źródłem informacji są długofalowe obserwacje chorych, na podstawie których ustalono różne warianty naturalnego przebiegu astmy: wieloletnie remisje utożsamiane w przeszłości z wyrastaniem z astmy lub wyleczeniem, nawrót po remisji, sporadyczne incydenty zaostrzeń i przewlekłe występowanie objawów (22,23,24,25). W ramach badań długofalowych próbowano także zdefiniować czynniki rokownicze związane z określonym przebiegiem choroby, przy czym okazało się, że wyniki tych badań nie są w pełni zgodne (26,27,28,29).

### **2.3. Monitorowanie astmy**

Wobec niepewnej możliwości długoterminowego prognozowania przebiegu choroby największe znaczenie przywiązuje się aktualnie do systematycznej opieki nad chorymi w celu uzyskania optymalnej kontroli choroby. Monitorowanie astmy oskrzelowej opiera się najczęściej i od dawna głównie na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz na powtarzanych badaniach czynnościowych. Objawy kliniczne, obturacja i nadreaktywność są łatwiej dostępne okresowej ocenie niż badanie nasilenia reakcji zapalnej w dolnych drogach oddechowych. Uznanie roli zapalenia w patogenezie astmy skłania jednak do poszukiwania markerów, które odzwierciedlałyby aktywność tego procesu i byłyby dodatkowo pomocne w podejmowaniu decyzji dotyczącej terapii.

W programie kompleksowej opieki istotne znaczenie ma także ustalenie czynników ryzyka zaostrzeń, możliwości ich unikania lub zmniejszenia skutków ich działania poprzez prewencyjne interwencje terapeutyczne.

#### **2.3.1. Ocena kliniczna**

Wywiad i badanie przedmiotowe stanowią podstawę oceny stanu klinicznego. Dostarczają informacji na temat charakteru objawów, ich częstości, ciężkości, stopnia zaostrzenia astmy. Objawami zaostrzenia mogą być: kaszel, duszność, głośny świszczący lub chrapliwy oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, spadek tolerancji wysiłku, niepokój, zwiększona potliwość, bledność lub rzadko sinica, tachykardia oraz tachypnoe, zmiany osłuchowe nad płucami tj. wydłużony wydech, świsty, furczenia. Nasilenie objawów może być wyrażane w skali punktowej, w skali analogowej, a także w odniesieniu do tolerancji podstawowych aktywności życiowych, aktywności ruchowej, tolerancji wysiłku, zapotrzebowania na leki przewlekłe i doraźne. Miarą nasilenia objawów jest także absencja chorobowa dzieci w

szkole, a rodziców w pracy, liczba wizyt w pomocy doraźnej, częstość hospitalizacji oraz hospitalizacje w oddziale intensywnej opieki medycznej. Najczęściej analizie poddawana jest częstość występowania objawów i zużycia leków w okresie bezpośrednio poprzedzającym wizytę (1 – 4 tygodni). Odtwarzanie zdarzeń z całego 3. lub 6. miesięcznego okresu dzielącego kolejne wizyty konsultacyjne, bez prowadzenia bieżących zapisów np. w formie dzienniczka choroby z systematycznym prowadzeniem obserwacji w warunkach domowych, jest często trudne i zawodne. Potwierdzono to brakiem zgodności pomiędzy zapisami zużycia leków przez chorych i wynikami rejestracji elektronicznej uwalniania kolejnych dawek leku. Podobne zjawisko odnotowano w odniesieniu do zapisów pomiaru szczytowego przepływu wydechowego PEF (ang. *Peak Expiratory Flow*), (30; 31). Jednocześnie jednak większość kryteriów kontroli astmy zaproponowanych przez ekspertów GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*) pochodzi z badania podmiotowego, a mianowicie: częstość objawów dziennych i nocnych, ocena aktywności życiowej, zużycie leków interwencyjnych, występowanie zaostrzeń (32).

Badanie przedmiotowe umożliwia ocenę nasilenia objawów i w pewnym zakresie obiektywizuje dolegliwości chorego. W monitorowaniu astmy ważne znaczenie ma możliwość oceny systematycznej i doraźnej w okresie zaostrzeń. Badania wykonywane zgodnie z zaplanowanym schematem opieki, nierzadko gdy chory jest bezobjawowy, mogą nie ujawniać żadnych odchyłeń, co nie zawsze oznacza pełną kontrolę choroby. Mimo nie zawsze zadowalającej kontroli astmy, aktualnie nie obserwuje się już objawów, które w przeszłości wskazywały na rozwój postępujących nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym w postaci deformacji klatki piersiowej, palców pałeczkowatych i paznokci w kształcie szkiełek zegarka.

### **2.3.2. Badania czynnościowe**

Osoby chorujące na astmę oskrzelową nie zawsze potrafią prawidłowo obiektywnie ocenić swój stan, zwłaszcza wtedy, gdy objawy mają niewielkie nasilenie, występują przewlekłe i wykazują niewielką zmienność (33). Powolne pogarszanie się wydolności oddechowej jest na ogół nieodczuwalne. W tej sytuacji niezbędne jest zastosowanie czulszych metod oceny.

Badania czynnościowe układu oddechowego są obiektywną metodą oceny ciężkości astmy oskrzelowej i odzwierciedlają aktualny stan układu oddechowego. Najprostszym i najłatwiejszym testem jest pomiar PEF. Dzięki łatwości wykonania oraz dostępności miernika PEF (ang. *peakflowmeter*), ta metoda pozwala na ocenę szczytowego przepływu powietrza w

warunkach domowych. Pomiaru powinny być wykonywane rano, kiedy zwykle ich wartości są najmniejsze i wieczorem, kiedy są największe. Znaczny spadek wartości PEF lub jego zmienność dobową przekraczająca 20% wskazują na pogorszenie kontroli objawów astmy. Systematyczne pomiary szczytowego przepływu wydechowego są wprawdzie zalecane, ale na podstawie badań przeprowadzonych w ostatnich latach, uważa się, że ich znaczenie w ocenie ciężkości astmy i jej przebiegu jest ograniczone (34). Przede wszystkim zwrócono uwagę na brak systematyczności dokonywania pomiarów i małą wiarygodność zapisów. Skuteczność leczenia opartego na pomiarach PEF nie wykazuje przewagi nad leczeniem modyfikowanym wyłącznie w zależności od objawów klinicznych. Przewlekłe monitorowanie PEF zaleca się przede wszystkim w przypadku astmy o ciężkim przebiegu i u pacjentów, u których percepcja duszności jest upośledzona. Pomiary PEF służą także obiektywizacji dolegliwości u chorych, u których niejasna jest przyczyna duszności i trudna ocena jej nasilenia. Pomiary PEF mogą mieć także znaczenie diagnostyczne u dzieci, u których rozpoznanie astmy jest wątpliwe.

Badaniem wnoszącym więcej informacji na temat stanu czynnościowego dróg oddechowych jest badanie spirometryczne i analiza krzywej przepływ-objętość. Jednak konieczność współpracy przy wykonaniu manewrów oddechowych ogranicza grupę dzieci mogących wykonać to badanie – miarodajne pomiary udaje się uzyskać u dzieci od 6 roku życia. Używane powszechnie spirometry mierzą 3 rodzaje parametrów tj.: statyczną objętość płuc (w czasie wolnych manewrów), dynamiczną objętość płuc (krzywa przepływ-objętość) oraz maksymalną wentylację dowolną. U dzieci najczęściej wykonuje się dwa pierwsze pomiary. W ocenie spirogramu uwzględnia się jakość pomiaru zależną od współpracy z pacjentem oraz wartości zmierzonych wskaźników. U zdrowego dziecka uzyskane dane objętości/pojemności płucnych powinny mieścić się w przedziale od 80 do 120% wartości należnych, co odpowiada przedziałowi pomiędzy 5 - 95 percentylem (35,36). Interpretacja krzywej przepływ – objętość obejmuje ocenę jakości pomiaru (pod uwagę brane są czas wydechu i kształt krzywej), analizę wartości wskaźników FEV1 (ang. forced expiratory volume in the first second), VC (ang. *vital capacity*), FEV1%VC (ang. *forced expiratory volume in one second % of vital capacity*) oraz ocenę zmian tych wskaźników.

Jednorazowo wykonane badanie spirometryczne określa stopień i poziom obturacji w danym momencie, natomiast badanie wykonywane długofalowo służy do monitorowania przebiegu choroby i oceny skuteczności jej leczenia (37). Próba rozkurczowa (test bronchodilacyjny) polegająca na wykonaniu manewrów oddechowych przed i po podaniu krótko działającego beta2-mimetyku ma przede wszystkim znaczenie diagnostyczne, choć może też być

wykorzystana w monitorowaniu efektów leczenia. Wskazaniem do jej wykonania jest stwierdzenie obturacji we wstępnym badaniu spirometrycznym lub w badaniu klinicznym. Według raportu GINA 2006 w próbie rozkurczowej zalecane jest stosowanie salbutamolu w dawce 200 - 400 mcg, podawanego z indywidualnego inhalatora ciśnieniowego - pMDI (ang. *pressurized metered dose inhaler*) przez komorę inhalacyjną. Zwiększenie dawki podawanego salbutamolu nie powoduje wzrostu czułości ani swoistości próby rozkurczowej. Interpretacja wyników próby rozkurczowej nie jest jednolita. Na podstawie raportu GINA 2002 za dodatni test bronchodilacyjny przyjmuje się taki, w którym wyjściowo stwierdzona obturacja oskrzeli ustępuje po podaniu krótko działającego beta2-mimetyku. W badaniu spirometrycznym wzrost FEV1 powinien wynosić co najmniej 15% lub wzrost PEF - co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowych. ATS (ang. *American Thoracic Society*) i PTF (Polskie Towarzystwo Ftyzjopneumonologiczne, aktualnie PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc) za dodatni wynik testu przyjęły wzrost wartości FEV1 o co najmniej 12% w stosunku do wartości należnej i wzrost FVC (ang. *forced vital capacity*) oraz FEV1 o ponad 200 ml (38,39).

Kolejnym badaniem przydatnym w diagnostyce, ale i monitorowaniu chorego jest ocena reaktywności dróg oddechowych. Badanie polega na wykonaniu spirometrii przed i po ekspozycji na bodziec, który u osób nadwrażliwych powoduje zmniejszenie przepływu powietrza w drogach oddechowych wyrażone zmniejszeniem FEV1. Wyróżnia się dwa typy prowokacji: swoistą (alergenem, kwasem acetylosalicylowym) i nieswoistą (zimnym powietrzem, wysiłkiem fizycznym, hiperwentylacją, metacholiną, histaminą, adenozyną, nieizotonicznymi roztworami NaCl). Testy wskazują zarówno na stopień nadreaktywności oskrzelowej, rodzaj odpowiedzi pacjenta (odpowieź wczesna czy opóźniona), a w przypadku prowokacji swoistej na charakter uczulenia. Wynik testu prowokacyjnego to wartość określana jako PC20 (ang. *Provocation Concentration*), którą się definiuje jako wartość stężenia czynnika prowokacyjnego wywołującego taki skurcz, przy którym obserwuje się spadek FEV1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej (40). Najczęściej stosowanym środkiem farmakologicznym w testach prowokacji nieswoistej jest metacholina, najbliższa warunkom naturalnym jest prowokacja wysiłkiem.

W codziennej praktyce badaniem najczęściej wykonywanym jest badanie spirometryczne. Próby prowokacyjne, ze spodziewanym ryzykiem indukcji objawów mogą być wykonywane tylko w warunkach zwiększonego nadzoru, są czasochłonne, wymagają zaangażowania wyszkolonego personelu i dodatkowych nakładów. Spirometria mimo jej powszechnej

dostępności nadal w większości krajów wykonywana jest rzadko, co potwierdziły międzynarodowe badania AIRE (ang. *Asthma Insights and Reality in Europe*) przeprowadzone w krajach Europy Zachodniej oraz badanie AIRCEE (ang. *Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe*) obejmujące kraje Europy Środkowej i Wschodniej (41,42). Na ich podstawie oszacowano, że 40% chorych nigdy nie miało wykonanych badań spirometrycznych. Chociaż korelacja pomiędzy oceną kliniczną i wynikami pomiaru FEV1 nie zawsze występuje, to systematyczne badania spirometryczne w perspektywie długofalowej pozwalają ocenić kierunek i tempo zmian drożności oskrzeli i mogą sugerować konieczność modyfikacji leczenia.

### **2.3.3. Monitorowanie zapalenia**

Astma definiowana jest aktualnie jako przewlekła choroba zapalna, a mimo to zarówno rozpoznawanie choroby jak i jej monitorowanie opiera się nie na bezpośredniej ocenie zapalenia, ale jego konsekwencji w postaci nadreaktywności dróg oddechowych i zmienności obturacji (43).

Od wielu lat trwają poszukiwania wiarygodnych, ale jednocześnie prostych metod oceny zapalenia (44,45). Metody bezpośrednie, takie jak biopsja błony śluzowej oraz płukanie oskrzelowo – pęcherzykowe ze względu na ich inwazyjny charakter są stosowane rzadko w praktyce klinicznej. Doceniając rolę eozynofilów jako dominującej komórki efektorowej w zapaleniu w astmie przed kilkoma laty zwrócono uwagę na przydatność praktyczną oznaczania liczby eozynofilów w indukowanej płwocinie (46,47). Potwierdzono znaczenie wyników tego badania w ustalaniu optymalnej terapii, ale prostota badania okazała się tylko pozorna i techniczne wymagania uniemożliwiają stosowanie tej metody jako powszechnej (48,49). Nie spełniły się nadzieje na możliwość monitorowania aktywności zapalenia przy pomocy badania eozynofilowego białka kationowego ECP (ang. *eosinophil cationic protein*) w surowicy i w płwocinie (50,51). Do innych metod wprowadzonych ostatnio zaliczamy analizę składu kondensatu powietrza wydechowego (EBC - ang. *exhaled breath condensate*), oraz ocenę stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym FENO (ang. *fraction of exhaled nitric oxide*; 52,53,54,55). To ostatnie badanie wzbudza aktualnie największe zainteresowanie.

Tlenek azotu (NO) w powietrzu wydychanym jest jednym z biomarkerów stanu zapalnego oskrzeli w przebiegu astmy (56). Tlenek azotu jest substancją biologicznie czynną. W organizmie powstaje w wyniku utleniania L-argininy w L-cytrulinę pod wpływem dwóch

izoforn syntazy NO: indukowanej syntazy NO (iNOS) oraz konstytutywnej syntazy NO (cNOS) z dwoma tkankowo swoistymi typami: eNOS i nNOS. Indukcja pierwszej syntazy następuje po kontakcie z uczulającym alergenem, ekspozycji na zanieczyszczenia atmosferyczne, pod wpływem bakteryjnych lipopolisacharydów, TNF-alfa, IL-1beta, INF-gamma (57,58,59,60,61).

Metoda oznaczania NO znalazła wielu zwolenników od czasu, gdy Alving i wsp. opublikowali swoje badania, świadczące o wyższym stężeniu FENO u osób chorujących na astmę oskrzelową w porównaniu do grupy osób zdrowych (56). W wielu badaniach udowodniono, że stężenie FENO koreluje z markerami zapalenia oznaczanymi w wycinkach tkankowych pobranych z drzewa oskrzelowego, popłuczynach oskrzelowych oraz indukowanej plwocinie (53,54,55). Wykazano również, że pomiary FENO można wykorzystać do monitorowania astmy, ponieważ uzyskane wyniki korelują z nasileniem objawów i częstością zużycia doraźnie podawanego salbutamolu. Udokumentowano także korelację pomiędzy eozynofilowym zapaleniem błony śluzowej oskrzeli a stężeniem FENO u dzieci chorych na astmę trudną (55,62). Inne badania potwierdziły związek pomiędzy eozynofilowym zapaleniem błony śluzowej, eozynofilią w plwocinie i wartością PC20 a pomiarami FENO (63).

Stwierdzono, że poziom FENO spada po włączeniu wziewnego leczenia przeciwzapalnego, leków antyleukotrienowych, a także przy zastosowaniu karencji aeroalergenowej (64,65,66,67). Sugeruje się, że stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu jest najszybciej reagującym wykładnikiem stanu zapalnego, bowiem u chorych, którym odstawiono wziewne leczenie przeciwzapalne, obserwowano dwukrotne zwiększenie NO w wydychanym powietrzu (68). Bates i Silkoff przedstawili wytyczne do wykorzystania pomiarów FENO w leczeniu astmy (69). Dotyczą one między innymi takich sytuacji jak: utrzymywanie się wysokiego stężenia FENO, mimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów; możliwości pojawienia się zaostrzenia astmy w przypadku wzrostu FENO o 20% w stosunku do wartości wyjściowej oraz pogorszenia się stanu chorego przy prawidłowym stężeniu FENO, prawidłowych wartościach parametrów wentylacyjnych i konieczności wówczas rozważenia innej jednostki chorobowej. Oprócz prac na temat przydatności FENO w monitorowaniu astmy i optymalizacji leczenia, pojawiły się również doniesienia wskazujące na brak korelacji pomiędzy zmianami wartości FENO a stanem klinicznym pacjenta. W dużym wielośrodkowym badaniu udowodniono, że dołączenie FENO jako dodatkowego wskaźnika kontroli astmy skutkowało zwiększeniem zużycia



wziewnych glikokortykosteroidów bez klinicznie istotnej poprawy przebiegu choroby (4). Te dane wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań w celu ustalenia rzeczywistej korzyści z monitorowania FENO. Przy interpretacji wyników początkowo zalecano odnoszenie ich do norm własnych lub producenta. Ostatnio podkreśla się zasadność ustalenia wartości optymalnej u danego chorego i modyfikacji leczenia wtedy, gdy ta wartość wzrasta (70).

Podwyższone stężenie FENO nie jest swoiste dla zapalenia astmatycznego. Występuje także u osób chorujących na alergiczny nieżyt nosa (ANN), w przeciwieństwie do chorych na niealergiczny nieżyt nosa oraz u osób uczulonych na alergeny wziewne bez objawów klinicznych (31,71). Obserwowano wzrost FENO w trakcie sezonu pylenia u osób uczulonych z objawami ANN. Przeprowadzone w naszym ośrodku przez Karasia – Kaweckiego badania stężenia FENO u dzieci potwierdziły związek pomiędzy stężeniem FENO a występowaniem klinicznych objawów atopii w postaci ANN i atopowego zapalenia skóry (73).

Na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym mają również wpływ inne choroby takie jak infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, choroby śródmiąższowe płuc, zakażenia grzybicze, nowotwory płuc, choroby wątroby, wysięk oraz dieta zawierająca azotany (74,75). Pojawiły się również publikacje, wskazujące na spadek FENO w trakcie ostrej fazy infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej zakażeniem RSV (ang. *Respiratory syncytial virus*; 76).

Pomiar FENO może odbywać się w czasie rzeczywistym (*on-line*) lub w powietrzu zgromadzonym w worku Douglasa (metoda *off-line*) W rutynowej opiece nad chorym przydatna jest ta pierwsza, ponieważ ocena jest natychmiastowa i umożliwia na bieżąco podejmowanie decyzji w zakresie modyfikacji leczenia. Zaletą metody *off-line* jest możliwość analizy FENO u pacjentów, którzy są badani w ośrodkach nie dysponujących metodą *on-line*, a wadą ryzyko zanieczyszczenia próbki powietrzem nie pochodzącym z dróg oddechowych oraz brak możliwości kontroli powtarzalności wydechu. Postęp techniczny doprowadził do miniaturyzacji aparatury pomiarowej, wyprodukowania aparatów przenośnych, tańszych, wygodniejszych w obsłudze (77). Dzięki takim konstrukcjom możliwe było upowszechnienie tej metody monitorowania astmy i zdobycia doświadczeń przydatnych do weryfikacji jej znaczenia w praktyce.

### 2.3.4. Testy kontroli astmy

Pojęcie kontroli astmy, wprowadzone spopularyzowane po publikacji wytycznych GINA 2006 było stosowane już dużo wcześniej jako pojęcie opisujące nasilenie objawów choroby (a ściślej stopień ich opanowania) w czasie prowadzenia terapii (32). Aktualnie kontrola astmy stała się najbardziej zalecanym kryterium klasyfikacji astmy, klasyfikacji z którą powiązane zalecenia dotyczące leczenia. Wyróżniono trzy poziomy kontroli: całkowitą, częściową i brak kontroli. Kwalifikacja zależy od oceny parametrów klinicznych, występowania zaostrzeń, wartości FEV1 i zużycia leku interwencyjnego. Dodatkowo, dla celów codziennej praktyki zaproponowano uproszczone testy oceny kontroli astmy. Ich celem jest szybkie pozyskanie ważnych informacji na temat stanu chorego i wpływu choroby na jego życie, a tym samym skrócenie czasu trwania wizyt konsultacyjnych. W testach tych punktowej ocenie podlegają objawy astmy, aktywność chorego i zapotrzebowanie na leki doraźne. Zakres możliwości odpowiedzi jest dość szeroki, co pozwala na względnie precyzyjną ocenę nasilenia objawów. Oceną objęty jest czas bezpośrednio poprzedzający wizytę i w różnych testach obejmuje on okres od 1 do 4 tygodni, a więc obciążenie błędem zapominania jest prawdopodobnie nieistotne.

Większość ze stosowanych dotąd kwestionariuszy (*Astma Control Questionnaire*, *Astma Therapy Assessment Questionnaire*, *Astma Control Scoring System*) była jednak bardzo rozbudowana, a ich rzetelne wypełnienie wymagało niekiedy pomocy wykwalifikowanego personelu medycznego. W 2004 roku zaproponowano nowy prosty test kontroli astmy – *Asthma Control Test* (ACT™) składający się z 5 pytań opracowany przez Nathana i wsp. (78). Ta ostateczna wersja była poprzedzona weryfikacją przydatności sformułowanych początkowo 22 pytań. Po określeniu stopnia korelacji poszczególnych odpowiedzi ze stopniem ciężkości choroby, ocenionym przez lekarza na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, zapotrzebowania na leki i badań spirometrycznych, wybrano 5 pytań najlepiej spełniających założone kryteria kwestionariusza. Za odpowiedź na każde z pytań pacjent może otrzymać od 1 do 5 punktów. Uzyskanie 25 punktów oznacza pełną kontrolę astmy, 20-24 to częściowa kontrola, a 19 punktów i poniżej oznacza astmę niekontrolowaną. Wynik testu powinien być uwzględniony przez lekarza przy planowaniu leczenia. Test ten był przeznaczony dla pacjentów dorosłych i dzieci od 12 roku życia. Od roku 2007 dostępny jest również wariant testu - CACT™ (ang. *Childhood Asthma Control Test*) - dla dzieci młodszych w wieku od 4 do 11 lat (79). Test ten oparty jest na podobnych pytaniach jak wersja wyjściowa, ale jest ich 7 i zostały podzielone na 2 części. Na pierwsze 4 pytania

ocenione w skali 3 punktowej odpowiada dziecko, na kolejne 3 odpowiada opiekun, wybierając jedną z 5 możliwości. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w tym teście wynosi 27. Wynik powyżej 19 punktów świadczy o dobrze kontrolowanej astmie, a poniżej o częściowej kontroli lub jej braku. Na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 671 dzieci wyznaczono dolną granicę 12 punktów, poniżej której można mówić o braku kontroli astmy (80).

## **2.4. Identyfikacja czynników ryzyka zaostrzeń**

Ważnym elementem długofalowego programu opieki nad chorymi jest identyfikacja czynników ryzyka zaostrzeń astmy i monitorowanie stopnia narażenia. Wnioski z tych obserwacji powinny być wykorzystywane w planowaniu terapii, z jej intensyfikacją w okresach lub sytuacjach zwiększonego ryzyka zachorowania.

### **2.4.1. Czynniki infekcyjne**

Od wielu lat zwracano uwagę na wpływ infekcji na przebieg astmy i problem ten pozostaje nadal przedmiotem licznych prac badawczych. Udoskonalenie metod wykrywania wirusów pozwoliło na udokumentowanie zakażenia wirusowego u prawie 80% dzieci i 40% dorosłych zgłaszających się z powodu zaostrzenia astmy, a dominującym czynnikiem etiologicznym są rynowirusy (RV) odpowiedzialne za około 60% zakażeń (81). U niemowląt i małych dzieci większe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem RS, aczkolwiek rola rynowirusów w tej grupie wieku wydaje się w świetle najnowszych badań niedoceniana (82). Potwierdzeniem roli zakażeń wirusowych jako czynników wyzwalających objawy astmy są wyniki badań epidemiologicznych wskazujące na to, że okresy zwiększonej częstości konsultacji w pomocy doraźnej oraz hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy pokrywają się z okresami wzrostu częstości infekcji dróg oddechowych i wykrywalności zakażeń spowodowanych rynowirusami. W oparciu o te spostrzeżenia pojawiło się w piśmiennictwie określenie „wrześniowej” (nazywanej także jesienną) epidemii zaostrzeń astmy (82). Rynowirusy są enterowirusami należącymi do rodziny picornawirusów; powodują zakażenia zarówno górnych i dolnych dróg oddechowych. Wykazano, że wirus nie tylko wnika do nabłonka oskrzeli, ale ulega tam również replikacji. Badania immunologiczne odpowiedzi organizmu na zakażenie, wykazały uwalnianie wielu czynników prozapalnych takich jak IL-6, IL-8, IL-16, RANTES oraz zwiększenie ekspresji ICAM-1 będącą ważną komponentą zapalenia alergicznego, a także receptorem dla 90% rynowirusów (83).

Czas trwania i nasilenie reakcji zapalnej w odpowiedzi na zakażenie wirusowe jest większe u pacjentów z astmą oskrzelową niż u osób zdrowych (84,85). U astmatyków wirusy indukują odpowiedź immunologiczną, która jest zdominowana przez cytokiny typu Th2 (IL4 i IL5) i prowadzi między innymi do aktywacji eozynofili, zwiększenia produkcji IgE i cytokin prozapalnych, upośledzenia czynności receptorów beta-adrenergicznych oraz upośledzenia klirensu rzęskowego. Ocena różnic odpowiedzi immunologicznej na zakażenie RV osób zdrowych i chorych na astmę ujawniła u astmatyków upośledzenie odpowiedzi Th1 (86,87). W wyniku zmian w obrębie nabłonka dochodzi do wzrostu dostępności alergenów do komórek prezentujących antygen, co w następstwie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju zapalenia alergicznego i nasilenie objawów nadreaktywności oskrzeli (85,88,89,90,91,92,93,94).

Wykazano również, że powtarzające się zakażenia wirusowe, zwłaszcza te wywołane przez wirusy RSV i RV mogą być czynnikiem nie tylko zaostrzeń, ale także rozwoju astmy (95). Nadal jednak przedmiotem dyskusji, pozostaje ustalenie faktu czy wirusy indukują rozwój czy tylko ujawniają predyspozycję do wystąpienia choroby. Wirusem o szczególnym powinowactwie do dróg oddechowych jest wirus RS. Zakażenie nim powoduje zapalenie błony śluzowej mogące przetrwać do 6-7 tygodni. Zniszczony nabłonek zwiększa podatność na reinfekcje wirusowe, które mogą wywoływać narastanie duszności w wyniku pobudzenia receptorów cholinergicznym (96). Zapalenie prowadzi do rozluźnienia wewnątrzkomórkowych połączeń w nabłonku, a dalej do zwiększonej penetracji antygenów (87). Przeprowadzone dotąd badania ujawniły skłonność do wysokiej częstotliwości nawrotów obturacji dróg oddechowych po zakażeniu wirusem RS. Zakażenie wirusem RS w pierwszych latach życia jest przyczyną nawrotów świszczącego oddechu w 40-90%, badanych tendencja ta utrzymuje się do około 11 roku życia, a w wieku 13 lat nie obserwuje się różnic w porównaniu z grupą kontrolną (97). Wykazano, że RSV jest istotnym czynnikiem rozwoju astmy dziecięcej, a ryzyko wzrasta u dzieci z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku atopii (98).

Podobne obserwacje poczynione w badaniach nad infekcjami wywołanymi rynowirusem. Wykazano znaczny wzrost ryzyka astmy oskrzelowej u dzieci do 6 roku życia, po przebytych zakażeniu RV w pierwszych 3 latach życia (99).

## 2.4.2. Ekspozycja na alergeny

W patogenezie astmy oskrzelowej dużą rolę odgrywają alergeny inhalacyjne pochodzenia domowego (roztocza kurzu domowego, sierść zwierząt, zarodniki niektórych grzybów) i atmosferycznego (pyłki roślin i zarodniki niektórych grzybów). Są one zdolne do wywołania reakcji alergicznej IgE - zależnej lub IgE - niezależnej. Wywołują zaostrzenie astmy, ale ich rola w rozwoju tej choroby nie została całkowicie wyjaśniona. Badania przeprowadzone u dzieci do 3 roku życia wykazały, że alergeny roztoczy kurzu domowego, kota, psa i grzybów pleśniowych są niezależnymi czynnikami ryzyka objawów astmatycznych (100,101). Stwierdzono również dodatnią korelację między objawami klinicznymi oraz odpowiedzią zapalną u chorych na astmę atopową w trakcie trwania ekspozycji na alergeny pyłków traw (102).

U chorych z udokumentowaną nadwrażliwością na określone alergeny zaleca się eliminację lub zmniejszenie ekspozycji na alergeny celem złagodzenia objawów. Jednak całkowita eliminacja narażenia na alergeny powszechnie występujące, na przykład na roztocza, sierści zwierząt nie jest możliwa i stosowane dotychczas metody prewencji mają ograniczoną skuteczność kliniczną. Częściej udokumentowano zmniejszenie stężenia alergenów niż zmniejszania objawów astmy u chorych (32). Eliminacja ograniczona jest na ogół do mieszkania chorego, a ekspozycja zarówno na alergeny kurzu jak i alergeny zwierząt domowych jest także powszechna poza środowiskiem domowym (103). Całkowite wyeliminowanie narażenia na alergeny środowiska zewnętrznego, takie jak pyłki roślin i pleśnie, nie jest możliwe, można je tylko zmniejszyć. Ekspozycja na pyłki ma wprawdzie charakter sezonowy, ale w przypadku uczulenia wieloważnego ten sezon może trwać od lutego, a nawet stycznia do września lub października. W zależności od różnic klimatycznych występują różnice w czasie rozpoczęcia i zakończenia pylenia. Dla dobrej kontroli choroby konieczna jest nie tylko znajomość charakterystyki jakościowej uczulenia, ale obserwacja związku pomiędzy ekspozycją i objawami w celu wyboru optymalnej terapii.

\*\*\*

Podsumowując, w ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się duży postęp w zakresie możliwości oceny i monitorowania chorych na astmę. Oprócz stosowanych od lat obiektywnych metod oceny w postaci badań czynnościowych, wprowadzono szybkie testy kontroli zalecane do stosowania w codziennej praktyce, a także nieinwazyjne metody oceny reakcji zapalnej. Jednak dostępność tych metod jak i ich stopień wykorzystywania w

rutynowej praktyce są zróżnicowane. Sporadyczne wykonywanie badań nie pozwala na ocenę ich przydatności pod kątem przewidywania zaostrzeń i ujawnienia postępu choroby oraz na analizę korelacji pomiędzy nimi. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań prospektywnych, które dostarczają szczegółowej charakterystyki przebiegu astmy w perspektywie długofalowej. Niepokojące są wyniki badania CAMP (ang. *Childhood Asthma Management Program*), które wykazały, że niezależnie od rodzaju terapii (budezonid, nedokromil, placebo) u około 25% dzieci chorych na astmę stwierdzono obniżenie wartości badań czynnościowych mimo, że średnia wartość w każdej grupie uległa zwiększeniu. W tej sytuacji uzasadnione wydaje się prowadzenie dalszych badań w tym badań w warunkach rzeczywistych (tzw. *real life*) w celu ustalenia dynamiki przebiegu choroby w zakresie objawów klinicznych, czynności układu oddechowego, parametrów zapalenia oraz korelacji pomiędzy tymi elementami, a także zwrócenie uwagi na czynniki wpływające na występowanie objawów.

### 3. CELE

1. Ocena przebiegu astmy u dzieci w wieku szkolnym w okresie rocznej obserwacji prospektywnej poprzez:
  - a. Ocenę kliniczną
  - b. Ocenę czynności układu oddechowego
  - c. Analizę zmienności stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym
  - d. Ocenę kontroli astmy za pomocą testów CACT™ i ACT™
  - e. Ocenę wpływu infekcji układu oddechowego i wybranych czynników środowiskowych na przebieg astmy
2. Analiza korelacji wyników oceny klinicznej i testów kontroli astmy z oceną spirometryczną i pomiarami stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym
3. Ocena wpływu podłoża atopowego na przebieg astmy
4. Analiza wyników testów kontroli astmy poprzez:
  - a. Porównanie wyników testu CACT™, ACT™ i kryteriów kontroli astmy według GINA
  - b. Porównanie wyników odpowiedzi w testach CACT™ i ACT™
  - c. Porównanie wyników odpowiedzi uzyskanych przez rodziców i dziecko w teście CACT™

## 4. PACJENCI I MATERIAŁ

### 4.1. Ogólna charakterystyka

Grupę badaną stanowiło 48 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 18 roku życia (średnia wieku  $13,30 \pm 3,00$  lat), leczonych w Poradni Alergologicznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera w Poznaniu. W grupie tej było 30 chłopców i 18 dziewczynek. U 30 dzieci potwierdzone było podłoże atopowe choroby na podstawie dodatniego wyniku testów skórnych na co najmniej 1 z następujących alergenów: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, pleśnie (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*), mieszanina pyłków traw, pyłek leszczyny, brzozy, olchy oraz sierść kota i psa (Allergopharma; Niemcy). Jako kryterium dodatniego testu przyjęto odczyn w postaci bąbla pokrzywkowego o średnicy większej o co najmniej 3 mm od odczynu na płyn kontrolny. W badanej grupie u 42 chorych stwierdzono kiedykolwiek współistnienie alergicznego nieżyty nosa, a u 29 atopowego zapalenia skóry. Dane dotyczące grupy badanej w chwili rozpoczęcia obserwacji przedstawia tabela 1.

**Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy chorych**

Płeć	Chłopcy	30	62,5%
	Dziewczęta	18	37,5%
Testy skórne	Dodatnie	30	62,5%
	Ujemne	18	37,5%
Wywiad rodzinny obciążony w kierunku chorób alergicznych	Tak	31	64,6%
	Nie	17	35,4%
Występowanie innych chorób alergicznych	AZS*	29	60,4%
	ANN**	42	87,5%
	Alergia pokarmowa	20	41,7%

\* AZS – Atopowe zapalenie skóry

\*\*ANN – Alergiczny nieżyt nosa

### 4.2. Protokół badania

Protokół badania dla całej grupy dzieci obejmował 4 wizyty w ciągu roku. Były one zaplanowane w 4 kolejnych kwartałach. Wizytę I przeprowadzono w okresie zimowym (styczeń, luty, marzec), wizytę II w okresie wiosennym (kwiecień, maj, czerwiec), wizytę III w okresie letnim (lipiec, sierpień, wrzesień) i wizytę IV w okresie jesiennym (październik, listopad, grudzień).



Każda wizyta składała się z następujących elementów:

1. Badanie podmiotowe
2. Test kontroli astmy
3. Badanie przedmiotowe
4. Pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym
5. Badanie spirometryczne

Ponadto w trakcie obserwacji wykonywano badania wirusologiczne w kierunku zakażenia rynowirusami. Badanie przeprowadzono w okresie zdrowia i w okresie występowania objawów sugerujących zaostrzenie astmy lub infekcję. U 8 pacjentów pobrano wymaz 3 krotnie, u 38 – 2 krotnie, a u 2 pacjentów 1 raz. W sumie wykonano 102 wymazy, w tym w 58 przypadkach w okresie zdrowia i 44 razy w okresie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących infekcję lub zaostrzenie.

W czasie pierwszej wizyty zbierano szczegółowy wywiad na temat dotychczasowego przebiegu choroby, wykonanych badań diagnostycznych, przebiegu leczenia, chorób współistniejących w tym chorób alergicznych, obciążenia rodzinnego chorobami alergicznymi, warunków środowiskowych w tym ekspozycji na alergeny i bierne palenie. W trakcie każdej wizyty dokonywano oceny przedmiotowej oraz analizy aktualnego leczenia przeciwastmatycznego, formy przyjmowania leków wziewnych oraz modyfikacji leczenia zgodnie z wytycznymi GINA. Dane dotyczące stosowanego leczenia w zależności od pory roku przedstawia tabela 2.

**Tabela 2. Dane dotyczące leczenia chorych w czasie obserwacji**

	Wizyta I (okres zimowy)	Wizyta II (okres wiosenny)	Wizyta III (okres letni)	Wizyta IV (okres jesienny)
Antybiotyk	3 6,25%	2 4,16%	0 0%	7 14,58%
Lek p/wirusowy – Inosinum pranobexum	2 4,16%	0 0%	3 6,25%	9 18,75%
Glikokortykosteroidy systemowe	3 6,25%	3 6,25%	1 2,08%	6 12,50%
Glikokortykosteroidy wziewne	44 91,66%	43 89,58%	41 85,41%	47 97,91%
Beta 2 mimetyki krótkodziałające (SABA)	15 31,25%	10 20,83%	6 12,50%	14 29,16%
Beta 2 mimetyki długodziałające (LABA)	30 62,50%	33 68,75%	33 68,75%	27 56,25%
Montelukast	13 27,08%	18 37,50%	17 35,41%	18 37,50%

### **4.3. Podział chorych na grupy**

#### **4.3.1. Kryterium 1 - występowanie zaostrzenia astmy oskrzelowej oraz infekcji dróg oddechowych**

Rozpoznanie zaostrzenia astmy u dziecka ustalano na podstawie występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów ze strony dolnych dróg oddechowych takich jak kaszel dzienny i nocny, duszność, świszczący oddech, zmniejszenie tolerancji wysiłku, zmiany osłuchowe o charakterze zaostrzonego lub ściszonego szmeru pęcherzykowego, świsty, furczenia. Potwierdzeniem zasadności rozpoznania astmy było uzyskanie poprawy po modyfikacji leczenia przeciwastmatycznego. W zależności od wystąpienia zaostrzenia w ocenianych okresach obserwacji wyróżniono następujące grupy pacjentów: z zaostrzeniem i bez zaostrzenia.

Za kryteria pozwalające określić występowanie infekcji uznano objawy ogólne takie jak temperatura  $\geq 37,5$  stopnia Celsjusza, uczucie rozbicia oraz objawy ze strony górnych dróg oddechowych: wodnisty lub śluzowy wyciek z nosa trwający co najmniej 48 godzin, podrażnienie lub ból gardła; konieczność podania antybiotyku lub leku przeciwwirusowego. W zależności od wystąpienia infekcji w ocenianych okresach obserwacji wyróżniono następujące grupy pacjentów: z infekcją i bez infekcji.

#### **4.3.2. Kryterium 2 - stopień kontroli astmy**

Stopień kontroli astmy został oceniony na podstawie kryteriów sugerowanych przez GINA oraz na podstawie testów kontroli astmy (*Asthma Control Test*; ACT™ oraz *Children Asthma Control Test*; CACT™).

Parametry kliniczne i wartość FEV1 niezbędne dla oceny kontroli astmy wg kryteriów GINA oceniano podczas każdej wizyty. Wyróżniono następujące grupy chorych:

1. Astma kontrolowana
2. Astma częściowo kontrolowana
3. Astma niekontrolowana

Test kontroli astmy ACT™ przeprowadzono w trakcie I wizyty wśród 34 chorych, II wizyty u 33 chorych, III wizyty u 39 chorych, IV wizyty u 40 chorych. Łącznie w trakcie rocznej obserwacji uzyskano 145 testów ACT™. Test kontroli astmy w wersji pediatrycznej

(CACT™) przeprowadzono u 24 chorych w każdej z 4 wizyt, łącznie w trakcie rocznej obserwacji uzyskano 96 testów.

Uwzględniając wartości liczbowe testu kontroli astmy podzielono pacjentów na grupy:

1. Pacjenci z dobrze kontrolowaną astmą – w teście ACT™25 punktów lub w teście CACT™ 19 punktów i powyżej;
2. Pacjenci z częściowo kontrolowaną astmą - co odpowiada w teście ACT™ zakresowi punktów między 20-24, a w teście CACT™ powyżej i równe 19 punktów;
3. Pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy - w teście ACT™ poniżej 20 punktów, a w teście CACT™ poniżej 19 punktów.

#### **4.3.3. Kryterium 3 – podłoże atopowe**

W zależności od obecności atopii potwierdzonej dodatnim wynikiem punktowych testów skórnych wyodrębniono 2 grupy chorych:

1. Astma atopowa (dodatnich wynik testów skórnych z co najmniej jednym z podstawowych alergenów wziewnych)
2. Astma nieatopowa (ujemny wynik testów skórnych)

#### **4.4. Parametry oceniane w badaniu**

W badanych grupach dzieci analizowano:

- prawdopodobną ekspozycję na alergeny
- wykrywalność rynowirusów w wymazie z nosa
- wyniki badań czynnościowych
- stężenie FENO w wydychanym powietrzu
- wynik testów kontroli astmy
- zastosowane leczenie

## 5. METODY

### 5.1. Badanie spirometryczne

Badania spirometryczne wykonano aparatem Lungtest 1000 w Pracowni Aerozoloterapii i Badań Czynnościowych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM w Poznaniu.

Na podstawie spirometrii i analizy krzywej przepływ – objętość (automatyczny pomiar prędkości i objętości przepływającego powietrza podczas natężonego wydechu) oceniono następujące parametry:

- VC - ang. *vital capacity* – pojemność życiowa
- FVC - ang. *forced vital capacity* - natężona pojemność życiowa
- FEV1 - ang. *forced expiratory volume in the first second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
- FEV1%FVC - określa jaki procent natężonej pojemności życiowej pacjent może wydmuchnąć w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu
- PEF - ang. *peak expiratory flow* – szczytowy przepływ wydechowy
- MEF50 - ang. *maximal expiratory flow at 50%FVC* – maksymalny przepływ wydechowy dla 50% FVC
- MEF25 – ang. *maximal expiratory flow at 25% FVC* - maksymalny przepływ wydechowy dla 25% FVC

Uzyskane wartości parametrów spirometrycznych wyrażone zostały jako procent wartości należnej ustalonej przez producenta, która zależy od wieku, płci, wzrostu i masy ciała badanego. W pracy wykorzystano wyniki badań FEV1[1], FEV1%.

Warunkiem uznania badania spirometrycznego za poprawne było spełnienie kryteriów akceptowalności i powtarzalności określonych w zaleceniach ATS i ERS (ang. *European Respiratory Society*) z 2005 oraz stanowisku Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. Kryteria akceptowalności były spełnione, gdy uzyskano trzy krzywe przepływ-objętość bez artefaktów, co najmniej 6-sekundowy wydech lub do osiągnięcia *plateau* wydechowego. Powtarzalność oznacza uzyskanie dwóch najwyższych wartości FVC i FEV1 nie różniących się o więcej niż 0,2 litra lub nie więcej niż o 5%. Do analizy wybierano krzywą z najwyższymi wartościami FVC i FEV1.

Wszystkie badania wykonane były w godzinach przedpołudniowych, na ogół między godziną 10:00 a 12:00. Przed wykonaniem badania chorzy nie otrzymywali krótkodziałających beta 2 mimetyków przez co najmniej 6 godzin (zgodnie z kryteriami ATS). Badanie wykonywano w pozycji siedzącej, a na nos zakładano klips.

## 5.2. Pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym

Pomiarów FENO dokonywano przy pomocy urządzenia NIOX-MINO (*Nitric Oxide Monitoring System*; Aerocrine, Solna, Sweden) wg zaleceń ATS/ERS. Przed każdą serią pomiarów oznaczano stężenie NO w powietrzu atmosferycznym, które wynosiło <5ppb. W trakcie badania pacjent przyjmował pozycję siedzącą, trzymając aparat w obydwu rękach. Dla kontroli poprawności wykonania badania wykorzystano sygnał wizualny oraz dźwiękowy. Ponieważ sygnalizacja wizualna umieszczona jest na zewnętrznej, niewidocznej dla pacjenta obudowie, zastosowano lustro, które umożliwiło rejestrację obrazu przez badanego i tym samym ułatwiało poprawne wykonanie badania. Nie zakładano klipsa na nos. W czasie badania szczególną uwagę zwracano na szczelne obejmowanie ustnika ustami (104). W pierwszym etapie badania pacjent wykonywał maksymalny wydech poza aparat, a następnie maksymalny, trwający 2-3 sekundy wdech poprzez ustnik aparatu NIOX-MINO, aspirując powietrze wolne od NO. Po osiągnięciu maksymalnego wdechu pacjent rozpoczynał wydech, którego natężenie było określone przepływem wydechowym o wartości 50 ml/s. Taki przepływ zapewnia ciśnienie wydechowe w granicach 5-20 cmH<sub>2</sub>O, które to ciśnienie podnosząc podniebienie miękkie zapobiega mieszaniu się powietrza z dolnych dróg oddechowych z powietrzem z jamy nosowo-gardłowej. Wydech trwał w zależności od możliwości pacjenta od 6-10 sekund, co pozwalało uzyskać fazę *plateau* trwającą odpowiednio 2 s i 3 s. Badanie było akceptowane jeśli przepływ wynosił między 45 ml/s a 55ml/s.

Wszystkie pomiary dokonywane były w godzinach przedpołudniowych, najczęściej od godziny 10:00 do 12:00. Badanie wykonywano po okresie co najmniej 15 minutowego odpoczynku, przed badaniem przedmiotowym i spirometrycznym.

Czujnik urządzenia był wymieniany okresowo zgodnie z zaleceniami producenta. Przy pomocy każdego czujnika możliwe jest wykonanie do 300 pomiarów tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Dla upewnienia się, że konieczna okresowa zmiana czujnika nie wpływa na powtarzalność, wcześniej w Pracowni wykonano potrójne oznaczenia przy pomocy 3 czujników uzyskując różnicę wyników rzędu 1,4 ppb, a więc nieistotną (77).

Dla oceny powtarzalności pomiarów również wcześniej u 33 dzieci wykonano po 3 pomiary FENO, uzyskując średnią różnicę pomiędzy pomiarami nieprzekraczającą 1 ppb. Z tego powodu oraz ze względu na koszty badania zdecydowano o wykonywaniu pojedynczego pomiaru FENO u poszczególnych badanych. Z wywiadu uzyskiwano informacje dotyczące diety w ciągu ostatnich 24 godzin oraz ekspozycji na alergeny i dym tytoniowy.

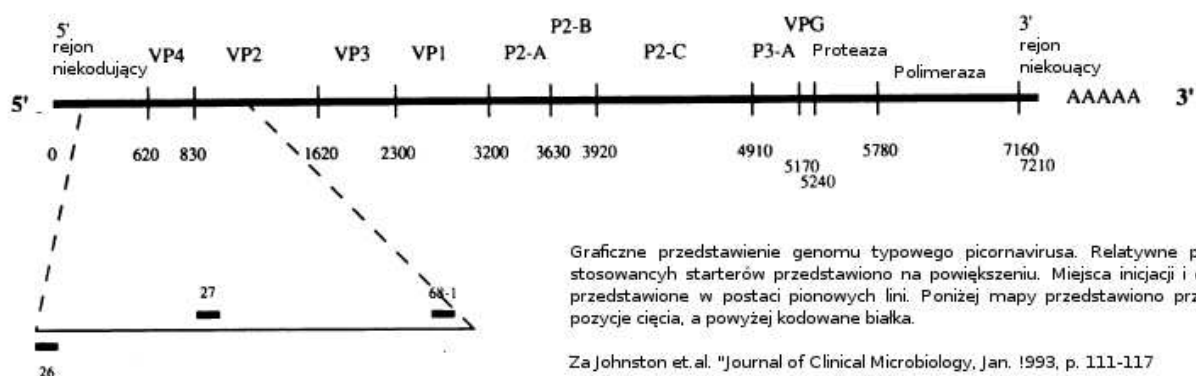
### **5.3. Identyfikacja materiału genetycznego rynowirusów**

W trakcie obserwacji klinicznej dwukrotnie pobierano wymaz z jamy nosowej u 38 dzieci, jeden raz u 2 dzieci, trzy razy u 8 dzieci. Wymaz pobierano spod małżowiny nosowej środkowej przy pomocy standardowego sprzętu (tzw. wymazówka). Natychmiast po pobraniu materiał umieszczano w probówce zawierającej odczynnik RNAlater. Materiał przechowywano w temperaturze ok. -80°C. Badanie przeprowadzono w Zakładzie Wirusologii Molekularnej Instytutu Biologii Eksperymentalnej UAM (współpraca z panią profesor Anną Goździcką-Józefiak i panem mgr Łukaszem Tomaszewskim).

Identyfikacja rynowirusów odbyła się poprzez zastosowanie reakcji PCR (ang. *Polymerase chain reaction*) przy użyciu 3 starterów skierowanych na zachowawcze rejony w genomie pikornawirusów, które zidentyfikowano poprzez analizę bioinformatyczną sekwencji oraz w oparciu o dane literaturowe (105).

Genom rynowirusów zbudowany jest z pojedynczej nici RNA, o polarności dodatniej, wielkości od 7,2 do 9,0 tysięcy par zasad. Wirion tych wirusów zbudowany jest z 60 protomerów upakowanych w ikozaedrałną strukturę o średnicy od ok. 27 do 30 nm.

Zastosowane startery skierowane zostały na 5' rejon niekodujący (ol26) oraz na rejon genomu kodujący białko kapsydu VP2 (ol27, ol68-1). Położenie rejonów amplifikowanych w reakcji PCR przedstawiono na ryc.1.



## Rycina 1. Położenie rejonów amplifikowanych w reakcji PCR

Uzyskiwane produkty reakcji PCR:

- w reakcji, w której używano parę starterów ol26 – ol27 uzyskiwano produkt o wielkości ~400 par zasad, co pozwala na ogólną identyfikację większości pikornawirusów w tym m.in. RV, Polio, Echo, Coxaci

Izolację wirusowego RNA z materiału prowadzono z wykorzystaniem zestawu firmy Qiagen do izolacji RNA z tkanek włóknistych. Protokół izolacji został zmodyfikowany.

Wyizolowany RNA stanowił matrycę do reakcji odwrotnej transkrypcji. Reakcję przeprowadzono przy pomocy zestawu firmy Qiagen, zgodnie z przepisem producenta. Wydajność oraz poprawność izolacji, a także reakcji odwrotnej transkrypcji testowana była poprzez dodatkową reakcję PCR, w której amplifikowane były fragmenty ludzkiego genu *rlpo*.

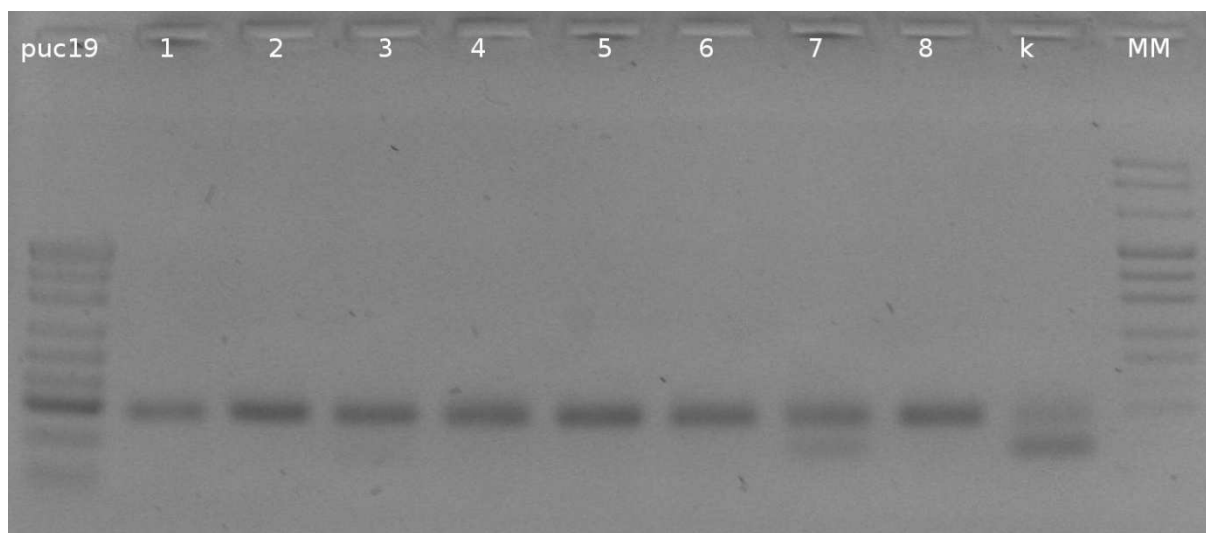
Warunki prowadzenia reakcji PCR

- *rlpo*
  - denaturacja 95°C – 30s
  - hybrydyzacja starterów 56°C - 15s
  - synteza nowej nici 72°C – 15s
- identyfikacja ol26 - ol27
  - denaturacja 95°C – 60s
  - hybrydyzacja 51°C – 30s

- o synteza 72°C – 60s

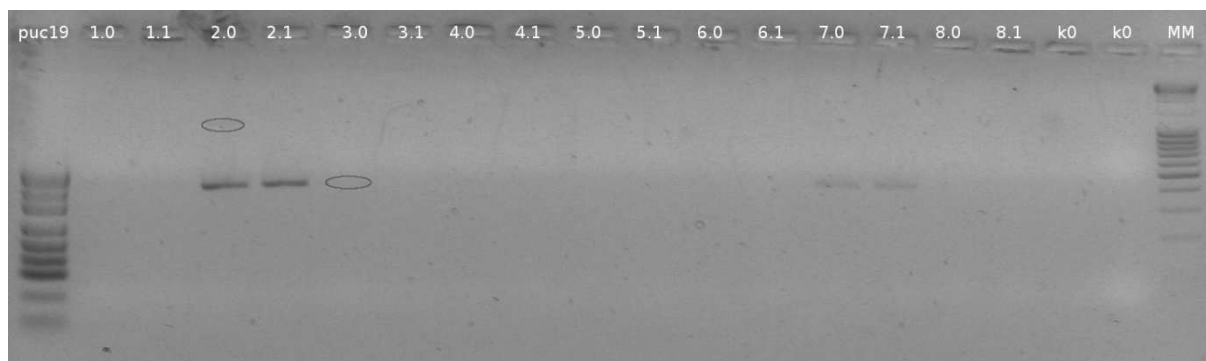
Identyfikację rynowirusów przeprowadzono dla prób, które dały wynik dodatni. Produkty amplifikacji zostały rozdzielone elektroforetycznie w 2% żelu agarozowym. Identyfikację przeprowadzono poprzez porównanie wielkości produktu reakcji PCR, a także poprzez sekwencjonowanie. Uzyskane sekwencje analizowane były następnie z wykorzystaniem programu BLASTn dostępnego na stronie ncbi.nlm.nih.gov. (algorytm ten przeszukuje bazy danych sekwencji przy pomocy „naszej” sekwencji i przyrównuje je do siebie – wyszukuje najbardziej podobne – pozwalając na identyfikację).

Przykładowe obrazy analiz:



**Rycina 2. Weryfikacja izolacji RNA i przepisania na cDNA**

puc19 i MM to marker mas molekularnych, k – kontrola ujemna



**Rycina 3. Obraz po identyfikacji**



**Sequences producing significant alignments:**

Accession	Description	Max score	Total score	Query coverage	E value	Max ident
<a href="#">GU933091.1</a>	Human rhinovirus 2 isolate VFC250 5' UTR	508	508	87%	1e-140	95%
<a href="#">GU933073.1</a>	Human rhinovirus 2 isolate VFC188 5' UTR	502	502	88%	5e-139	94%
<a href="#">GU933109.1</a>	Human rhinovirus 2 isolate VFC321 5' UTR	495	495	87%	8e-137	94%
<a href="#">FJ445183.1</a>	Human rhinovirus 78 strain ATCC VR-1188, complete genome	495	495	92%	8e-137	92%
<a href="#">EU096065.1</a>	Human rhinovirus 78 5' UTR	495	495	92%	8e-137	92%
<a href="#">EF173418.1</a>	Human rhinovirus 78, complete genome	495	495	92%	8e-137	92%
<a href="#">DQ316286.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 99018276 5' UTR	480	480	91%	2e-132	91%
<a href="#">DQ316282.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 99038493 5' UTR	477	477	92%	2e-131	92%
<a href="#">DQ316281.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 99038488 5' UTR	477	477	92%	2e-131	92%
<a href="#">EU840929.1</a>	Human rhinovirus sp. strain CL-070102 5' UTR	407	407	70%	3e-110	95%
<a href="#">EU699972.1</a>	Human rhinovirus NH290 5' UTR	401	401	88%	1e-108	88%
<a href="#">EU699969.1</a>	Human rhinovirus NH280 5' UTR	398	398	87%	2e-107	88%
<a href="#">FJ950895.1</a>	Human rhinovirus sp. isolate PUMCH2494 5' UTR	394	394	70%	2e-106	94%
<a href="#">GQ223127.1</a>	Human rhinovirus sp. isolate N32 polyprotein gene, partial cds	387	387	91%	3e-104	86%
<a href="#">GQ223124.1</a>	Human rhinovirus sp. isolate N25 polyprotein gene, partial cds	387	387	91%	3e-104	86%
<a href="#">GQ223123.1</a>	Human rhinovirus sp. isolate N24 polyprotein gene, partial cds	387	387	91%	3e-104	86%
<a href="#">DQ316264.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 98108245 5' UTR	385	385	90%	1e-103	86%
<a href="#">GQ223126.1</a>	Human rhinovirus sp. isolate N28 polyprotein gene, partial cds	381	381	91%	1e-102	86%
<a href="#">EU126741.1</a>	Human rhinovirus 78 5' UTR	378	378	70%	1e-101	92%
<a href="#">DQ316297.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 98108401 5' UTR	363	363	91%	3e-97	84%
<a href="#">DQ316296.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 98118226 5' UTR	363	363	91%	3e-97	84%
<a href="#">DQ875932.2</a>	Human rhinovirus C strain NY-074 polyprotein gene, complete cds	358	358	90%	1e-95	84%
<a href="#">GU933097.1</a>	Human rhinovirus 2 isolate VFC267 5' UTR	356	356	86%	5e-95	85%
<a href="#">EF582387.1</a>	Human rhinovirus C strain 026, complete genome	354	354	90%	2e-94	84%
<a href="#">DQ316274.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 98108259 5' UTR	345	345	90%	9e-92	83%
<a href="#">DQ316271.1</a>	Antwerp rhinovirus 98/99 isolate 98108322 5' UTR	345	345	90%	9e-92	83%
<a href="#">EU700026.1</a>	Human rhinovirus NH4508 5' UTR	343	343	88%	3e-91	84%
<a href="#">EU700021.1</a>	Human rhinovirus NH4347 5' UTR	343	343	88%	3e-91	84%

## Rycina 4. Przykładowe wyniki analizy BLASTn

### 5.4. Ocena kontroli astmy

Przyjęto dwa kryteria kontroli astmy: w zależności od wyniku testów kontroli astmy oraz według wytycznych GINA (*Global Initiative for Asthma*).

Testy kontroli astmy wypełniane były na początku każdej wizyty. W badaniu wykorzystano 2 testy: test ACT™ (*Asthma Control Test*) dla chorych powyżej 11 roku życia (Załącznik 1) oraz CACT™ (*Children Asthma Control Test*) dla dzieci młodszych w wieku 4-11 lat (Załącznik 2).

Test ACT™ zawiera 5 pytań klinicznych ocenianych przez chorego w skali punktowej od 1 do 5 punktów (maksymalnie 25 punktów). Test CACT™ zawiera 7 pytań klinicznych, na 4 spośród nich odpowiada dziecko wybierając jedną z 4 graficznie przedstawionych odpowiedzi, pozostałe 3 pytania skierowane są do dorosłych opiekunów. Odpowiedzi dzieci punktowane są w skali od 0 do 3 punktów, a odpowiedzi opiekunów w skali od 0 do 5 punktów (łącznie maksymalnie 27 punktów). W obu testach pytania odnoszą się do objawów i przebiegu choroby w minionym miesiącu. Pytania dotyczą samopoczucia pacjenta, objawów astmy w dzień i w nocy, tolerancji wysiłku, ilości zużytego leku interwencyjnego oraz uwzględniają własną subiektywną ocenę stopnia kontroli choroby.

Jako punkty graniczne w teście ACT™ przyjęto przedziały zaproponowane przez autorów testu. Wyniki testu poniżej 20 punktów, 20-24 punkty oraz 25 punktów, odpowiadają kolejno astmie niekontrolowanej, częściowo kontrolowanej i dobrze kontrolowanej. Dodatkowo

opierając się na dostępnej literaturze, przyjęto dla testu ACT™ jeden punkt graniczny – 19 punktów. Wartości wyższe i równe 19 odpowiadają astmie dobrze kontrolowanej, a niższe astmie umiarkowanej i źle kontrolowanej.

W teście CACT™ sugerowanym punktem granicznym jest także 19 punktów, co odpowiada astmie o umiarkowanym i dobrym stopniu kontroli (powyżej i równe 19), a wartości poniżej 19 punktów - astmie o niewystarczającej kontroli. Opierając się na przeprowadzonych badaniach (63) uwzględniono dodatkowo najniższy punkt odcięcia (12 punktów), który pozwala odróżnić astmę słabo kontrolowaną od niekontrolowanej.

Ponadto przeprowadzono ocenę stopnia kontroli astmy opierając się na kryteriach ustalonych przez ekspertów GINA. Na podstawie objawów prezentowanych przez pacjenta w minionych 3 miesiącach wyróżnia się następujące stopnie kontroli astmy: kontrolowaną (1), umiarkowanie kontrolowaną (2) i niekontrolowaną (3). Stopnie kontroli astmy wg wytycznych GINA przedstawia tabela 3.

**Tabela 3. Stopień kontroli astmy według GINA**

	Astma dobrze kontrolowana	Astma umiarkowanie kontrolowana $\geq 1$ kryterium spełnione	Astma niekontrolowana $\geq 3$ kryteria spełnione w ostatnich 3 mies.
Objawy dzienne (kaszel, ANN) w ostatnich 3 miesiącach	Nie występują	jakikolwiek	$\geq 3$ kryteria astmy częściowo kontrolowanej spełnione w którymkolwiek tygodniu
Objawy w nocy w ostatnich 3 miesiącach	Nie występują	jakikolwiek	
Duszność (leczenie doraźne) w ostatnich 3 miesiącach	Nie występują	jakikolwiek	
Zmniejszenie tolerancji wysiłku w ostatnich 3 miesiącach	Nie występują	jakikolwiek	
Czynność płuc FEV1%	Nie występują	<80%	
Zaostrzenia w ostatnich 3 miesiącach	Nie występują	1 i powyżej	1 w którymkolwiek tygodniu

## 5.5. Metody statystyczne

Analizowane parametry mierzalne takie jak (FENO, FEV1) opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą, pomiarem maksymalnym i minimalnym. Sprawdzono zgodność ww. parametrów z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Do porównania dwu grup, gdy potwierdzono w każdej z nich zgodność z rozkładem normalnym i wariancje były homogeniczne zastosowano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych,

(homogeniczność wariancji badano testem Levena) lub testem Welcha gdy wariancje były heterogeniczne. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya.

Do porównania większej liczby grup zastosowano test ANOVA z testem post-hoc Tukeya (po sprawdzeniu założeń takich jak zgodność z rozkładem normalnym i homogeniczność wariancji) lub test Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna.

Wyznaczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana do zbadania zależności między oceną kontroli astmy w teście ACT™, CACT™ i w oparciu o kryteria GINA, a także zależności pomiędzy odpowiedziami na poszczególne pytania a całościowym wynikiem testu.

Parametry kontroli astmy ACT™ i CACT™ analizowano przy pomocy ww. testów nieparametrycznych.

Parametry na skali nominalnej opisano licznością i odpowiadającą wartością procentową. Do zbadania zależności między dwoma parametrami na skali nominalnej zastosowano test dokładny Fishera, test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa lub test Fishera-Freemana-Haltona.

W stosowanych testach przyjęto poziom istotności  $\alpha=0,05$ .

Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA (data analysis software system), v9.0 oraz Analyse-it for Microsoft Excel v2.20 – Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu.

## 6. WYNIKI

### 6.1. Realizacja wizyt

U 47 dzieci zrealizowano wszystkie zaplanowane wizyty, u 1 dziecka odbyły się tylko 2 wizyty, a u 6 dzieci oprócz zaplanowanych wizyt przeprowadzono dodatkowe wizyty. Dwoje dzieci wymagało hospitalizacji.

#### 6.1.1. Zaostrzenia astmy

W okresie rocznej obserwacji, zaostrzenia astmy wystąpiły u 22 dzieci chorych. Liczba zaostrzeń u pojedynczego chorego wynosiła od 1 do 3; w sumie odnotowano 32 zaostrzenia. Rozkład zaostrzeń w zależności od pory roku przedstawiał się następująco: w okresie zimowym (wizyta I) objawy zaostrzenia prezentowało 20,83% dzieci, w okresie wiosennym (wizyta II) 12,50% i w okresie letnim (wizyta III) również 12,50%, a w okresie jesiennym (wizyta IV) 20,83% (tabela 4).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zaostrzenia astmy wśród dzieci z astmą atopową i nieatopową (tabela 5). Przeprowadzono analizę zależności między zaostrzeniami astmy, porą roku (wizyta II i III versus wizyta IV) i uczuleniem na roztocza, pleśnie i pyłki. Charakterystyka jakościowa uczulenia nie wpływała na rozkład zaostrzeń w okresach potencjalnie zwiększonego narażenia na alergeny. W grupie 10 dzieci, u których zaostrzenie wystąpiło w okresie wiosennym lub letnim, na pyłki było uczulonych 5 dzieci (50,00%), na roztocza 6 (60,00%) i na pleśnie 2 (20,00%). W przypadku zaostrzeń jesiennych analogicznie uczulenia występowały u 3 (30,00%), 5 (50,00%) i 2 dzieci (20,00%).

**Tabela 4. Rozkład zaostrzeń w zależności od wizyty (pory roku)**

	n	%
Wizyta I	10	20,83%
Wizyta II	6	12,50%
Wizyta III	6	12,50%
Wizyta IV	10	20,83%

**Tabela 5. Zaostrzenia astmy w zależności od podłoża atopowego**

	n	Astma atopowa n (%)	Astma nieatopowa n (%)	p
Liczba chorych z zaostrzeniem	22	12 (54,55,0%)	10 (45,45%)	0.3194
Liczba chorych bez zaostrzenia	26	18 (65,38%)	8 (34,62%)	

U 9 spośród 22 dzieci z zaostrzeniem astmy obserwowano objawy infekcji układu oddechowego. U pozostałych 13 dzieci zaostrzenie wystąpiło bez objawów charakterystycznych dla infekcji. Uwzględniając potencjalny udział zakażeń układu oddechowego w wywoływaniu zaostrzeń astmy u wszystkich chorych w okresie zaostrzenia wykonano badanie wirusologiczne. U 11 spośród nich (50%) uzyskano wynik potwierdzający zakażenie rynowirusami (tabela 6). W badanej grupie chorych zakażenia rynowirusem w okresie zaostrzenia astmy występowało istotnie częściej niż w okresie bezobjawowym. Wśród dzieci, u których nie występowało zaostrzenie tylko u 2 potwierdzono obecność rynowirusa.

**Tabela 6. Wykrywalność rynowirusa w zależności od rozpoznania zaostrzenia**

	n (%)	Rynowirus +	Rynowirus -	p
Z zaostrzeniem	22	11 (50,00%)	11 (50,00%)	0.0024
Bez zaostrzeń	26	2 (7,69%)	24 (92,31%)	

Interwencja terapeutyczna w czasie zaostrzenia obejmowała najczęściej włączenie SABA i dotyczyło to 15 chorych (68,18%), podanie steroidów systemowych – 8 chorym (36,36%), podanie antybiotyku – 9 chorym (40,91%; tabela 7). Dwoje dzieci w ocenianej grupie wymagało hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy w okresie zimowym.

W zaostrzeniu astmy zużycie steroidów systemowych, krótkodziałających beta 2 mimetyków (SABA) i antybiotyków było istotnie większe niż w grupie bez zaostrzenia (odpowiednio  $p=0,08218$   $p=0,0415$ ,  $p=0,04020$ ,  $p=0,0420$ ). Lek przeciwwirusowy był stosowany częściej u dzieci z zaostrzeniem, nie wykazano jednak istotności statystycznej pomiędzy częstością jego stosowania u dzieci z i bez zaostrzenia.

**Tabela 7. Podawanie dodatkowych leków w badanej grupie chorych podczas infekcji lub zaostrzeń**

	Infekcja	Bez infekcji	Zaostrzenie	Bez zaostrzenia
Steroidy systemowe	10 55,56%	1 3,33%	8 36,36%	3 11,54%
Bez steroidów systemowych	8 44,44%	29 96,67%	14 63,64%	23 88,46%
p	0,00006		0,08218	
SABA	17 94,44%	7 23,33%	15 68,18%	9 34,62%
Bez SABA	1 5,56%	23 76,67%	7 31,82%	17 65,38%
p	<0,00001		0,0415	
Antybiotyk	12 66,67%	0 0%	9 40,91%	3 11,54%
Bez antybiotyku	6 33,33%	30 100%	13 59,09%	23 88,46%
p	<0,00001		0,0420	
Lek przeciwwirusowy	13 72,22%	12 40,00%	14 63,64%	11 42,31%
Bez leku przeciwwirusowego	5 27,78%	18 60,00%	8 36,36%	15 57,69%
p	0,04010		0,16077	

### 6.1.2. Infekcje dróg oddechowych

Objawy infekcji układu oddechowego odnotowano u 18 dzieci (37,5%). Rozkład infekcji w skali roku przedstawiał się następująco: okres zimowy - 5 (10,42%), wiosenny - 3 (6,26%), letni - 3 (6,25%), jesienny - 14 (29,17%) i był podobny w astmie atopowej i nieatopowej. W trakcie rocznej obserwacji 11 dzieci przebyło infekcję dróg oddechowych 1 raz, a 7 zachorowało 2 razy. U 9 chorych objawom infekcji towarzyszyło zaostrzenie astmy. Dotyczyło to 4 chorych na astmę atopową i 5 na astmę nieatopową. Nie zauważono istotnej różnicy w częstotliwości zachorowania w tych grupach.

### 6.1.3. Zakażenie rynowirusem

Badanie wirusologiczne wydzieliny z nosa w kierunku zakażenia rynowirusami przeprowadzono u wszystkich pacjentów co najmniej 1 raz. U dwóch pacjentów 1 raz, u 38 – 2 razy, u 8 pacjentów -3 razy. W sumie wykonano 102 wymazy, w tym w 58 przypadkach w okresie zdrowia i 44 razy w okresie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących infekcję lub zaostrzenie. Spośród 48 dzieci, u których wykonano badanie wirusologiczne, u 35 dzieci

nie stwierdzono obecności wirusa. Obecność zakażenia potwierdzono u 11 dzieci, które jednocześnie prezentowały objawy zaostrzenia astmy.

Spośród 18 dzieci z objawami infekcji układu oddechowego u 5 (27,78%) potwierdzono zakażenie rynowirusem (tabela 8). U dzieci ocenianych w okresie wolnym od objawów infekcji, wykrywalność rynowirusa wynosiła 26,67 %.

**Tabela 8. Występowanie rynowirusa w grupie z i bez infekcji**

	n	Potwierdzenie obecności rynowirusa	Brak potwierdzenia obecności rynowirusa	P
Z infekcją	18	5 (27,78%)	13 (72,22%)	1
Bez infekcji	30	8 (26,67%)	22 (73,33%)	

## 6.2. Badanie spirometryczne

Badanie spirometryczne wykonano u 48 chorych podczas każdej wizyty planowej i u wszystkich w czasie wizyt dodatkowych. W czasie całego okresu obserwacji rocznej wartość FEV1 wrażona w procentach wartości należnej wynosiła w całej grupie od 64,75% do 122,75% (średnio - 95,87%).

Średnia wartość FEV1 na początku obserwacji wynosiła  $95,42 \pm 14,51\%$  (wizyta I), a na zakończenie  $94,00 \pm 14,01\%$  (wizyta IV). Wartości średnie FEV1 w czasie kolejnych wizyt przedstawia tabela 9.

**Tabela 9. Wartości FEV1% na poszczególnych wizytach**

	N	FEV1% X ± SD Mediana Min. – max.
Wizyta I	48	95,42±14,51 97,50 56,00-126,00
Wizyta II	48	95,13±15,67 95,00 60,00-135,00
Wizyta III	48	92,19±14,19 90,50 60,00-126,00
Wizyta IV	48	94,00±14,01 94,00 66,00-118,00

U 4 chorych w skali roku nie stwierdzono żadnej zmiany wartości FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej, u 5 pacjentów zmiana wartości FEV1% wynosiła poniżej 1%, wzrost odnotowano u 22 chorych, a spadek u 22 chorych (tabela 10, 11). Zwiększenie wartości FEV1 wynosiło średnio  $9,18 \pm 7,40\%$ , a spadek wynosił  $12,85 \pm 13,67\%$ .

**Tabela 10. Spadek wartości FEV1% między wizytą I i IV**

FEV1%	Liczba	Liczba skumulowana
spadek (0 -1)%	4	4
spadek (1 -5)%	7	11
spadek (5-10)%	4	15
spadek (10-20)%	4	19
spadek powyżej 20%	3	22

**Tabela 11. Wzrost wartości FEV1% między wizytą I i IV**

FEV1%	n	Liczba skumulowana
wzrost (0-1)%	1	1
wzrost (1-5)%	10	11
wzrost (5-10)%	7	18
wzrost (10-20)%	3	21
wzrost powyżej 20%	1	22

Obserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy wartościami FEV1% i FEV[1] a astmą oskrzelową o podłożu atopowym i nieatopowym. W astmie atopowej zakres wartości FEV1% wynosił od 67,50% do 122,80% (średnia  $97,57\% \pm 12,66$ ), a w astmie nieatopowej odpowiednio od 64,75% do 104,30% (średnia  $88,53\% \pm 11,51$ ). Średnia wartość FEV[1] wynosiła w grupie dzieci z astmą atopową  $2,92 \pm 0,86$ , zakres mieścił się od 1,28 do 4,62 litra, a w astmie nieatopowej średnia wynosiła  $2,17 \pm 0,53$ , a zakres wartości od 1,18 do 3,18 litra. Na podstawie analizy statystycznej wartości FEV1% i FEV[1] w obu badanych grupach tj. astmie atopowej i nieatopowej, wykazano różnicę istotną statystycznie (odpowiednio  $p=0,0169$ ,  $p=0,0018$ ). Zauważono, że dzieci z astmą o podłożu atopowym uzyskują wartości FEV1% i FEV[1] istotnie wyższe niż dzieci z astmą nieatopową (tabela 12).

**Tabela 12. Wartości FEV1%, FEV[1] w okresie rocznej obserwacji w zależności od podłoża atopowego astmy**

	n	Astma atopowa średnia $\pm$ SD Mediana Min-max	astma nieatopowa średnia $\pm$ SD Mediana Min-max	p
FEV1%	48	$97,57 \pm 12,66$ 100,9 67,50 - 122,80	$88,53 \pm 11,51$ 92,30 64,75 - 104,39	$p=0,0169$
FEV/L	48	$2,92 \pm 0,86$ 2,94 1,28-4,62	$2,17 \pm 0,54$ 2,15 1,18-3,188	$p=0,0018$



Wśród dzieci z astmą o podłożu atopowym nie stwierdzono istotnych zmian wartości FEV1% w trakcie obserwacji rocznej, pomiędzy wizytą I i IV ( $p=0,9870$ ). Zakresy wartości FEV1% wynosiły: w okresie zimowym 69,00-126,0% (średnio  $97,73\pm 14,01\%$ ); w okresie wiosennym 62,00-135,00% (średnio  $98,57\pm 16,25\%$ ); w okresie letnim 63,00-126,00% (średnio  $96,30\pm 14,20\%$ ) i w okresie jesiennym 67,00-118,00% (średnio  $97,70\pm 13,93\%$ ). Różnice te nie były istotne statystycznie.

W grupie pacjentów z astmą o podłożu nieatopowym również nie obserwowano istotnej zmienności dla wartości FEV1% w trakcie rocznej obserwacji między wizytą I i IV ( $p=0,2227$ ). Zakresy dla wartości FEV1% wynosiły: w okresie zimowym 56,00-113,00, (średnio  $91,56\pm 14,90$ ); w okresie wiosennym 60,00-108,00% (średnio  $89,39\pm 13,13\%$ ); w okresie letnim 60,00-105,00% (średnio  $85,33\pm 11,56\%$ ) i w okresie jesiennym 66,00-108,00% (średnio  $87,83\pm 12,13\%$ ; tabela 13).

**Tabela 13. Wartości FEV1% w czasie wizyt I-IV w zależności od podłoża atopowego astmy**

	Astma atopowa X±SD Mediana Min.-max	Astma nieatopowa X±SD Mediana Min.-max
n	30	18
FEV1% Wizyta I	$97,73\pm 14,01$ 97,50 69,00-126,00	$91,56\pm 14,90$ 97,50 56,00-113,00
FEV1% Wizyta II	$98,57\pm 16,25$ 99,00 62,00-135,00	$89,39\pm 13,13$ 94,50 60,00-108,00
FEV1% Wizyta III	$96,30\pm 14,20$ 99,00 63,00-126,00	$85,33\pm 11,56$ 88,50 60,00-105,00
FEV1% Wizyta IV	$97,70\pm 13,93$ 100,50 67,00-118,00	$87,83\pm 12,13$ 88,00 66,00-108,00
Zmiana I-IV	$p=0,9870$	$p=0,2227$

W grupie dzieci z infekcją dróg oddechowych wartość średniej FEV1% bez podziału na wizyty wynosiła średnio  $87,80\pm 13,23\%$  i była znacznie niższa w porównaniu do grupy dzieci bez infekcji (średnia  $95,15\pm 14,61$ ). Wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy tymi wynikami  $p=0,018$  (tabela 14).

Wartości średnie FEV1 wyrażone w procentach wartości należnej w grupie dzieci, u których w czasie rocznej obserwacji wystąpiło zaostrzenie astmy i w grupie bez objawów zaostrzenia przedstawia tabela 15. Średnia wartość FEV1% w grupie dzieci z zaostrzeniem choroby

wynosiła ( 91,87±15,62%) i była niższa niż w grupie dzieci bez zaostrzeń, gdzie wynosiła 94,65±14,42%; jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

**Tabela 14. Wartości wszystkich pomiarów FEV1% w grupie chorych z i bez infekcji**

	n	X±SD Mediana Min.-max	p
Infekcja	25	87,80%±13,23 89,00 66,00%-111,00%	0,0154
Bez infekcji	165	95,15%±14,61 96,00 56,00%-135,00%	

**Tabela 15. Wartości wszystkich pomiarów FEV1% w grupie chorych z i bez zaostrzenia**

	n	X±SD mediana min.-max	p
Zaostrzenie	32	91,87±15,62 96,00 56,00-115,00	0,3286
Bez zaostrzenia	158	94,65±14,42 95,00 60,00-135,00	

Tabela 16 przedstawia rozkład uzyskanych wyników FEV1% w kolejnych przedziałach wartości u dzieci, które przebyły zaostrzenie astmy i u dzieci bez zaostrzenia . Wartości parametru FEV1% odnoszono do 4 zakresów wartości w następującej kolejności [(zakres 1) >100%], [(zakres2) 80%-100%], [(zakres3) 60%-80%], [(zakres4)<60%]. W związku ze stwierdzeniem tylko w jednym przypadku wartości FEV1% poniżej 60% (w grupie dzieci z zaostrzeniem) nie było możliwe dokonanie porównania w badanych grupach dla tego przedziału wartości. Dla pozostałych przedziałów nie stwierdzono istotnej różnicy w rozkładzie uzyskiwanych wartościach parametru FEV1% w grupie dzieci z zaostrzeniem i bez zaostrzenia.

**Tabela 16. Rozkład wszystkich wartości FEV1% w grupie chorych z i bez zaostrzenia**

Przedziały wartości FEV1 wyrażone w % wartości należnych	Liczba pomiarów w poszczególnych przedziałach		
	Bez zaostrzenia (n=158)	Z zaostrzeniem (n=32)	p
>100	57 (36,08%)	10 (31,25%)	0,25422
(80 - 100)	78 (49,37%)	15 (46,88%)	
(60 - 80)	23 (14,56%)	6 (18,75%)	
<60	0	1 (3,13%)	

### 6.3. Stężenie FENO w powietrzu wydychanym

Oznaczenie FENO wykonano u wszystkich chorych co najmniej 4. krotnie, czyli w czasie każdej planowej wizyty. Zakres wartości mieścił się w granicach od 1 ppb do 200 ppb. Średnia wartość pomiarów odnotowanych w czasie planowych wizyt wynosiła od 19,79 ppb (wizyta I) do 28,58 ppb (wizyta III). Wyniki pomiarów w kolejnych porach roku przedstawiono w tabeli 17.

**Tabela 17. Stężenie FENO (ppb) w zależności od wizyty**

	n	X ± SD Mediana Min. – max.
Wizyta I	48	19,79±18,86 11,00 2,00-91,00
Wizyta II	48	22,35±21,40 14,00 5,00-113,00
Wizyta III	48	28,58±36,08 18,50 1,00-200,00
Wizyta IV	48	26,52±27,01 19,00 4,00-154,00

W tabeli 18 przedstawiono stężenie FENO w powietrzu wydychanym w zależności od podłoża atopowego choroby, niezależnie od wizyt. W grupie chorych z astmą atopową średnie stężenie FENO wynosiło 30,04± 27,65 ppb i było istotnie wyższe niż u chorych z astmą nieatopową (14,76 ±12,05; p=0,0016).

Porównano również pomiary stężeń FENO u chorych na astmę o podłożu atopowym i nieatopowym, z uwzględnieniem pór roku. Również stwierdzono znacznie wyższe wartości

NO w powietrzu wydychanym wśród dzieci z astmą atopową niż w grupie pacjentów z astmą nieatopową, uzyskując istotność statystyczną na każdej wizycie (tabela 19).

W tabeli 20 przedstawiono wyniki pomiarów stężenia FENO w czasie poszczególnych wizyt w zależności od współistnienia aktualnych objawów alergicznego nieżyty nosa. Nie wykazano ich wpływu na wartości FENO.

**Tabela 18. Wartości FENO (ppb) w zależności od podłoża atopowego astmy**

	n	X ± SD Mediana Min. – max.	p
Astma atopowa	120	30,04±31,11 20,00 2,00-200,00	0,000001
Astma nieatopowa	72	14,76±12,05 10,50 1,00-70,00	

**Tabela 19. Wartości FENO (ppb) w czasie wizyt I-IV w zależności od podłoża atopowego astmy**

		Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III	Wizyta IV
Astma atopowa	n	30	30	30	30
	X ± SD	24,10±21,80	26,70±23,29	37,40±42,65	32,00±32,04
	Mediana	15,50	18,00	24,50	20,50
	Min. – max.	2,0-91,00	7,0-113,00	5,00-200,00	7,00-154,00
Astma nieatopowa	n	18	18	18	18
	X ± SD	12,70±9,40	15,11±15,88	13,89±11,37	17,39±11,16
	Mediana	9,00	10,50	9,00	15,50
	Min. – max.	4,00-37,00	5,00-70,00	1,00-46,00	4,00-44,00
p		0,0251	0,0025	0,0061	0,02951

**Tabela 20. Wartości FENO (ppb) w zależności od aktualnych objawów alergicznego nieżyty nosa w czasie wizyt I-IV**

		Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III	Wizyta IV
Z alergicznym nieżytem nosa	n	17	22	16	19
	X ± SD	20,35±18,80	21,14±18,69	28,63±30,88	20,47±13,39
	Mediana	16,00	13,50	19,50	15,00
	Min. – max.	2,00-77,00	6,00-70,00	6,00-105,00	7,00-45,00
Bez alergicznego nieżyty nosa	n	30	25	32	29
	X ± SD	19,77±19,46	23,84±24,16	28,56±38,88	30,48±32,69
	Mediana	10,50	16,00	16,50	19,00
	Min. – max.	4,00-91,00	5,00-113,00	1,00-200,00	4,00-154,00
p		0,6575	0,5081	0,9738	0,22450

Analizując wszystkie wartości FENO w skali roku nie stwierdzono żadnej zmiany wartości FENO u 1 chorego, u 4 pacjentów zmiana wartości FENO wynosiła poniżej 1 ppb, wzrost odnotowano u 9 chorych, a spadek u 38 chorych (tabela 21, 22).

**Tabela 21. Spadek wartości FENO (ppb) między wizytą I i IV**

FENO (ppb)	Liczba	Liczba skumulowana
spadek (0 -1)	3	3
spadek (1 -5)	7	10
spadek (5-10)	11	21
spadek (10-20)	11	32
spadek powyżej 20	6	38

**Tabela 22. Wzrost wartości FENO (ppb) między wizytą I i IV**

FENO (ppb)	Liczba	Liczba skumulowana
wzrost (0-1)	1	1
wzrost (1-5)	2	3
wzrost (5-10)	2	5
wzrost (10-20)	2	7
wzrost powyżej 20	2	9

Tabela 23 przedstawia wartości FENO w grupie dzieci z infekcją dróg oddechowych i bez infekcji. Zakres wartości FENO w grupie z infekcją wynosił 7,00-127,50 ppb (średnio 23,88±29,14), a w grupie dzieci bez infekcji zakres wynosił 4,00-112,80 ppb (średnio 24,58±20,74). Różnice pomiędzy tymi wartościami nie były istotne statystycznie.

**Tabela 23. Wartości FENO (ppb) w grupie chorych z i bez infekcji**

	Z infekcją (n=18)	Bez infekcji (n=30)
X ± SD	23,88±29,14	24,58±20,74
Mediana	12,75	19,38
Min. – max.	7,00-127,50	4,00-112,80
p	0.1566	

Tabela 24 przedstawia wartości FENO w grupie dzieci z zaostrzeniem i bez zaostrzenia. Zakres wartości FENO w grupie z zaostrzeniem astmy wynosił 4,00-127,50 ppb (średnio 27,69±27,10), a w grupie dzieci bez zaostrzenia wynosił 15,38-112,80 ppb (średnio 21,45±21,00). Różnice pomiędzy tymi wartościami nie były istotne statystycznie.

**Tabela 24. Wartości FENO (ppb) w grupie chorych z i bez zaostrzenia**

	Z zaostrzeniem (n=22)	Bez zaostrzenia (n=26)
X ± SD	27,69±27,10	21,45±21,00
Mediana	21,63	8,00
Min. – max.	4,00-127,50	112,80-15,38
p	0.5011	

Pomiary równoległe stężenia FENO i obecności rynowirusów nie ujawniły różnic w grupie chorych u których wirusy zidentyfikowano i u których nie stwierdzono obecności rynowirusa. (tabela 25).

**Tabela 25. Wartość FENO (ppb) w zależności od aktualnego występowania rynowirusa oceniona w dniu pobrania wymazu**

	Rynowirus +	Rynowirus --
X ± SD	20,87±14,59	24,73±27,58
Mediana	18,00	15,00
Min. – max.	6,00-56,00	1,00-200,00
p	0,9414	

#### 6.4. Testy kontroli astmy

Testy kontroli astmy wykonano systematycznie u 47 chorych, u 1 chorego w czasie dwóch wizyt badanie nie zostało przeprowadzone. W zależności od wieku wykorzystano dwa testy: ACT™ i CACT™. W trakcie 4 wizyt zostało wypełnionych 145 testów kontroli ACT™ i 96 testów CACT™. Wybrane losowo dzieci w wieku od 9 do 15 lat wypełniły oba testy, w sumie uzyskano 51 podwójnych testów. Zakres uzyskiwanych wyników wynosił od 12 punktów do 25 punktów w teście ACT™ i od 12 do 27 punktów w wersji dziecięcej.

W tabelach 26, 27 przedstawiono wartości punktowe uzyskane na kolejnych wizytach i z oceny kolejnych pytań. W teście ACT™ najwięcej punktów pacjenci uzyskiwali podczas III wizyty (23,58 punktów). Najwyżej punktowanym pytaniem na wizycie I było pytanie nr 3 dotyczące nocnych objawów astmy (ACT™ 3 - 4,62 pkt), na wizycie II pytanie nr 2 dotyczące duszności (ACT™ 2 - 4,76 pkt), na wizycie III pytanie nr 2 i 3 (ACT™ 2 i 3 - 4,83 punkta), na wizycie IV pytanie nr 3 (ACT™ 3 - 4,59 punkta). Najmniej punktów w teście ACT™ na wizycie I i III uzyskiwano z odpowiedzi na pytanie 5 dotyczące własnej oceny kontroli astmy (4,35pkt. ; 4,6pkt. ), a na wizycie II i IV na pytanie 4 dotyczące stosowania leków ratunkowych (4,45pkt ; 4,23pkt).

W teście dla młodszych dzieci najwięcej punktów pacjenci uzyskiwali także podczas III wizyty (24,21 pkt). W części testu przeznaczony dla dziecka najwyżej punktowanym pytaniem na wizycie I, II, III i IV było pytanie nr 4 dotyczące nocnych objawów astmy, (odpowiednio do wizyt: 2,54pkt; 2,75pkt; 2,83pkt; 2,5pkt), a w części przeznaczony dla opiekunów pytanie nr 7 dotyczące nocnych objawów astmy (na kolejnych wizytach odpowiednio: 4,42pkt; 4,71pkt; 4,79pkt; 4,54pkt). Najmniej punktów dzieci uzyskiwały na wizycie I z odpowiedzi na pytanie 3 dotyczące nasilenia objawów (1,88pkt.), podczas wizyty II i III na pytanie 2 dotyczące tolerancji wysiłku (2,17pkt ; 2,23pkt) oraz na wizycie IV na pytanie 1 dotyczące własnej oceny kontroli astmy (2,13pkt). Najniżej punktowanymi pytaniami w części przeznaczony dla opiekunów było we wszystkich wizytach pytanie 5, dotyczące nasilenia objawów (odpowiednio do wizyty: 3,71 pkt; 4,25 pkt; 4,67 pkt; 3,92 pkt)

W tabeli 28 przedstawiono średnią wartość punktów z odpowiedzi na poszczególne pytania w obu testach. Najwyżej punktowym pytaniem w teście ACT™ było pytanie nr 3 dotyczące nocnych objawów astmy (4,68pkt), a najniżej punktowane było pytanie nr 4 dotyczące stosowania leków ratunkowych (4,45pkt). W teście dla młodszych dzieci najwyżej punktowym pytaniem w części przeznaczony dla dziecka było pytanie nr 4 dotyczące nocnych objawów astmy (2,66pkt), a najniżej punktowane było pytanie nr 3 dotyczące nasilenia objawów (2,17pkt). W części testu przeznaczony dla opiekunów najwyżej punktowym pytaniem było pytanie nr 7 dotyczące nocnych objawów (4,61pkt), a najniżej punktowane było pytanie nr 5 dotyczące nasilenia objawów (4,14pkt)

**Tabela 26. Wartość punktów w czasie kolejnych wizyt w teście ACT™**

Pytanie	Liczba punktów			
	Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III	Wizyta IV
ACT™ 1	4,53	4,58	4,65	4,36
ACT™ 2	4,56	4,76	4,83	4,31
ACT™ 3	4,62	4,70	4,83	4,59
ACT™ 4	4,44	4,45	4,65	4,23
ACT™ 5	4,35	4,58	4,63	4,41
Ogółem	22,50	23,06	23,58	21,90

**Tabela 27. Wartość punktów w czasie kolejnych wizyt w teście CACT™**

Pytanie	Liczba punktów			
	Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III	Wizyta IV
CACT™ 1	2,29	2,58	2,63	2,13
CACT™ 2	2,50	2,17	2,21	2,21
CACT™ 3	1,88	2,29	2,38	2,13
CACT™ 4	2,54	2,75	2,83	2,50
CACT™ 5	3,71	4,25	4,67	3,92
CACT™ 6	4,25	4,58	4,71	4,21
CACT™ 7	4,42	4,71	4,79	4,54
Ogółem	21,58	23,33	24,21	21,63

**Tabela 28. Wartość punktów w obu testach, bez podziału na wizyty**

Pytanie	Liczba punktów
ACT™ 1	4,53
ACT™ 2	4,61
ACT™ 3	4,68
ACT™ 4	4,45
ACT™ 5	4,49
CACT™ 1	2,41
CACT™ 2	2,27
CACT™ 3	2,17
CACT™ 4	2,66
CACT™ 5	4,14
CACT™ 6	4,44
CACT™ 7	4,61

#### 6.4.1. Test kontroli astmy CACT™

Tabela 29 przedstawia wyniki testu CACT™ w zależności od pory roku. Najwyżej punktowane odpowiedzi obserwowano w okresie wiosennym i letnim (zakresy punktów odpowiednio 14,00-27,00 punktów i 17,00-27,00 punktów; mediany 25,00 i 25,00), a najniżej punktowanych odpowiedzi pacjenci udzielali w okresie zimowym (zakres 15,00-27,00 punkty; mediana 22,00). Rozkład wartości punktacji testu CACT™ uzyskanych przez chorych, w zależności od wizyt, przedstawia tabela 30. W 21 testach wynik wynosił poniżej 19 punktów co odpowiada astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej, a w 75 przypadkach dzieci uzyskały w teście więcej niż 19 punktów, co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej. Żaden z badanych pacjentów nie uzyskał w teście mniej niż 12 punktów i w związku z tym dalszą analizę prowadzono tylko w dwóch przedziałach. Utworzenie przedziału punktowego - poniżej 12 punktów, miało pozwolić na rozróżnienie astmy częściowo kontrolowanej od niekontrolowanej.

**Tabela 29. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach**

	n	Mediana Min.-max
Wizyta I	24	22,00 15,00-27,00
Wizyta II	24	25,00 14,00-27,00
Wizyta III	24	25,00 17,00-27,00
Wizyta IV	24	22,50 12,00-27,00



**Tabela 30. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach**

	N	CACT™<12-19>	CACT™>19
Wizyta I	24	7 29,16%	17 70,83%
Wizyta II	24	4 16,66%	20 83,33%
Wizyta III	24	3 12,50%	21 87,50%
Wizyta IV	24	7 29,16%	17 70,83%

#### **6.4.1.1. Wyniki testu CACT™ w zależności zaostrzenia astmy**

W tabeli 31 poddano analizie zakresy wartości punktów uzyskanych w teście CACT™ i ich mediany na kolejnych wizytach w trakcie obserwacji rocznej. Były one istotnie niższe w grupie pacjentów z zaostrzeniem astmy niż w grupie bez zaostrzenia. W grupie dzieci z zaostrzeniem astmy zakres wartości punktów uzyskanych w teście CACT™ wynosił na I wizycie 15-23 punkty (mediana 19,50), na II wizycie 17-23 punkty (mediana 20,00), na III wizycie 19-26 (mediana 24,00) i na IV wizycie 12-25 (mediana 14,00). W grupie dzieci bez zaostrzenia astmy obserwowano wyższe wartości punktów. Zakres punktacji w tej grupie pacjentów wynosił odpowiednio na I wizycie 15-27 punkty (mediana 24,00), na II wizycie 14-27 punkty (mediana 25,00), na III wizycie 17-27 punkty (mediana 25,00), na IV wizycie 14-27 punkty (mediana 23,00). Analiza wartości średnich uzyskanych punktów wykazała na I, II i IV wizycie istotną statystycznie różnicę między dziećmi z i bez zaostrzenia. Podczas III wizyty ze względu na brak dostatecznej liczby pacjentów z zaostrzeniem choroby nie była możliwa analiza korelacji.

Uwzględniając zakresy punktów odpowiadających astmie dobrze kontrolowanej (powyżej 19 punktów) oraz astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej (poniżej 19 punktów), na kolejnych wizytach nie stwierdzono istotnej różnicy oceny kontroli astmy w teście CACT™ w grupie dzieci z zaostrzeniem i bez zaostrzenia astmy. Na uwagę zasługuje fakt, że dzieci bez zaostrzenia astmy znacznie częściej uzyskiwały w teście CACT™ powyżej 19 punktów, co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej (tabela 32).

Stosując metodę zmiennych niezależnych dla wszystkich pacjentów, którzy wypełnili test CACT™ w trakcie rocznej obserwacji, niezależnie od wizyty, uzyskano istotną statystycznie zależność stopnia kontroli astmy od wystąpienia zaostrzenia astmy (tabela 33).

**Tabela 31. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia**

	Zaostrzenie Mediana, Min-max	Bez zaostrzenia Mediana, Min-max	p
Wizyta I	n=8 19,50 15,00-23,00	n=16 24,00 15,00-27,00	0,0178
Wizyta II	n=4 20,00 17,00-23,00	n=20 25,00 14,00-27,00	0,0180
Wizyta III	n=3 24,00 19,00-26,00	n=21 25,00 17,00-27,00	*
Wizyta IV	n=5 14,00 12,00-25,00	n=19 23,00 14,00-27,00	0,0182

\* brak możliwości wykonania analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w określonej grupie.

**Tabela 32. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia**

	Zaostrzenie		Bez Zaostrzenia	
	CACT™ >19	CACT™ <12-19>	CACT™ >19	CACT™ <12-19>
Wizyta I	4 50,00%	4 50,00%	13 81,25%	3 18,75%
p	0,1670			
Wizyta II	4 100%	0 0%	13 65,00%	7 35,00%
p	0,2832			
Wizyta III	2 66,67%	1 33,33%	19 90,48%	2 9,52%
p	0,342			
Wizyta IV	1 20,00%	4 80,00%	16 84,21%	3 15,79%
p	0,144			

**Tabela 33. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez zaostrzenia**

	CACT™ <12-19>	CACT™ >19	p
Zaostrzenie	11 55,00%	9 45,00%	0,0002
Bez zaostrzenia	10 13,16%	66 86,84%	

### 6.4.1.2. Wyniki testu CACT™ w zależności od infekcji dróg oddechowych

Tabela 34 przedstawia zakres wartości punktów uzyskanych w teście CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od występowania infekcji. Na wizycie I zakres wartości uzyskanych punktów w grupie dzieci z infekcją wynosił 16,00-22,00 punkty (mediana 19,50); na wizycie II 17,00-17,00 (mediana 17,00); na wizycie III 19,00-22,00 (mediana 20,50) i na wizycie IV 12,00-25,00 (mediana 16,00). W grupie dzieci bez infekcji uzyskane zakresy wynosiły: na wizycie I 15,00-27,00 (mediana 23,00); na wizycie II 14,00-27,00 (mediana 25,00); na wizycie III 17,00-27,00 (mediana 25,00); na wizycie IV 19,00-27,00 (mediana 25,00). Analizowane wartości uzyskanych punktów w teście CACT™ na poszczególnych wizytach były wyższe w grupie bez infekcji niż w grupie z infekcją. Istotność statystyczną różnicy pomiarów uzyskano tylko w odniesieniu do wizyty IV ( $p=0,0025$ ). Na wizycie II i III analiza nie była możliwa ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów, którzy prezentowali infekcję. Podczas wizyty I nie stwierdzono istotności statystycznej w przeprowadzonej analizie.

**Tabela 34. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji**

	Infekcja Mediana Min-max	Bez infekcji Mediana, Min-max	p
Wizyta I	n=4 19,50 16,00-22,00	n=20 23,00 15,00-27,00	0,1497
Wizyta II	n=1 17,00 17,00-17,00	n=23 25,00 14,00-27,00	*
Wizyta III	n=2 20,50 19,00-22,00	n=22 25,00 17,00-27,00	*
Wizyta IV	n=8 16,00 12,00-25,00	n=16 25,00 19,00-27,00	0,0025

\* brak możliwości wykonania analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w określonej grupie.

W tabeli 35 przedstawiono analizę wyników testu kontroli astmy CACT™ z uwzględnieniem przedziałów punktowych, odpowiadających stopniom kontroli astmy, w grupie dzieci z infekcją dróg oddechowych i bez infekcji. Na wizycie I i III dzieci z infekcją tak samo często

uzyskiwały w teście poniżej 19 punktów i powyżej 19 punktów. W trakcie wizyty II ustalono, że objawy infekcji wystąpiły tylko u jednego pacjenta, który uzyskał w teście więcej niż 19 punktów. W trakcie wizyty IV dzieci z infekcją częściej uzyskiwały w teście mniej niż 19 punktów, co odpowiada astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej.

**Tabela 35. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji**

	Infekcja		Bez Infekcji	
	CACT™ >19	CACT™ <12-19>	CACT™ >19	CACT™ <12-19>
Wizyta I	2 50,00%	2 50,00%	15 75,00%	5 25,00%
p	0,5520			
Wizyta II	1 100%	0 0%	16 69,57%	7 30,43%
p	0,1667			
Wizyta III	1 50,00%	1 50,00%	20 90,91%	2 9,09%
p	0,239			
Wizyta IV	3 37,50%	5 62,50%	14 87,50%	2 12,50
p	0,207			

Wśród dzieci bez infekcji znaczna większość na wszystkich wizytach uzyskała w teście CACT™ więcej niż 19 punktów co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej. Analiza wyników nie ujawniła jednak istotności statystycznej.

Tabela 36 przedstawia zależność pomiędzy stopniem kontroli astmy ocenionym według przedziałów punktowych w teście CACT™ w grupie z i bez infekcji wśród wszystkich pacjentów, którzy wypełnili test w trakcie rocznej obserwacji niezależnie od wizyty. Znacznie więcej dzieci bez objawów infekcji odpowiedziało na test CACT™ powyżej 19 punktów – co odpowiada dobrej kontroli astmy oraz istotnie więcej dzieci z objawami infekcji dróg oddechowych uzyskało w teście CACT™ mniej punktów niż 19, co odpowiada astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej. Analizowane wyniki w trakcie rocznej obserwacji, niezależnie od wizyt, ujawniły istotną statystycznie różnicę między odpowiedziami dzieci w grupie z i bez infekcji ( $p=0,0004$ ).

**Tabela 36. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez infekcji**

	CACT™ <12-19>	CACT™ >19	p
Infekcja	9 60,00%	6 40,00%	0,0004
Bez Infekcji	12 14,81%	69 85,18%	

#### **6.4.1.3. Wyniki testu CACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy**

W tabeli 37 przedstawiono analizę wyników testu CACT™ odpowiadających astmie dobrze kontrolowanej i astmie bez dobrej kontroli w czasie poszczególnych wizyt w zależności od podłoża atopowego choroby. Nie obserwowano istotnych zależności między oceną kontroli astmy w teście CACT™ wśród dzieci z astmą atopową i astmą nieatopową.

W tabeli 38 przedstawiono średnie wartości punktowe wyniku CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od podłoża atopowego choroby. Na wizytach I,II i IV obserwuje się wyższą średnią punktację testu kontroli astmy wśród dzieci z astmą atopową niż wśród dzieci z astmą nieatopową. Różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Jak wynika z tabeli 39 dzieci z astmą atopową uzyskały znacznie wyższą punktację testu kontroli astmy niż dzieci z astmą nieatopową. Analiza mediany w obu grupach uwidoczniała wyższe wartości wśród atopików niż nieatopików. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie.

Tabela 40 przedstawia zależność pomiędzy stopniem kontroli astmy ocenionym według przedziałów punktowych w teście CACT™ w grupie dzieci z astmą atopową i nieatopową, niezależnie od wizyty. Na podstawie analizy wyników stwierdzono, że zarówno atopicy jak i nieatopicy częściej uzyskują 19 punktów i powyżej, co odpowiada dobrej kontroli astmy.

**Tabela 37. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od atopii**

	n	CACT™ <12-19>	CACT™ >19	p
Wizyta I Astma atopowa	11	18,18%	81,82%	0,3864
Wizyta I Astma nieatopowa	13	61,54%	38,46%	
Wizyta II Astma atopowa	11	18,18%	81,82%	1
Wizyta II Astma nieatopowa	13	15,38%	84,62%	
Wizyta III Astma atopowa	11	7,69%	81,82%	0,5761
Wizyta III Astma nieatopowa	13	18,18%	92,31%	
Wizyta IV Astma atopowa	11	18,18%	61,54%	0,3864
Wizyta IV Astma nieatopowa	13	38,46%	61,54%	

**Tabela 38. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od podłoża atopowego astmy**

	Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III	Wizyta IV
Astma atopowa	n=11 23,00 15,00-27,00	n=11 25,00 17,00-27,00	n=11 25,00 19,00-26,00	n=11 23,00 14,00-27,00
Astma nieatopowa	n=10 20,00 15,00-27,00	n=10 24,00 14,00-27,00	n=13 25,00 17,00-27,00	n=13 22,00 12,00-27,00
p	0,25608	0,28847	0,95257	0,36603

**Tabela 39. Wyniki testu CACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy bez podziału na wizyty**

	n	CACT™ (Mediana Min-max)	p
Astma atopowa	44	25,00 14,00-27,00	0,14689
Astma nieatopowa	52	22,50 12,00-27,00	

**Tabela 40. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy**

	n	CACT™ 12-19	CACT™ >19	P
Astma atopowa	36	8 18,18%	36 81,82%	0,46635
Astma nieatopowa	39	13 25,00%	39 75,00%	

#### **6.4.1.4. Zależność między wynikiem testu CACT™ a FEV1%, FEV[I] i FENO**

W tabeli 41 przedstawiono średnie wartości FEV1%, FENO i FEV[I] na kolejnych wizytach w zależności od stopnia kontroli astmy, ocenionego w teście CACT™. Wśród pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną, średnie zakresy wartości FEV1% wynosiły 71,50-108,75 (średnio  $93,76 \pm 11,45$ ) i nie różniły się istotnie od wartości, które uzyskiwali pacjenci z astmą częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną (zakres 64,75-107,75; średnio  $90,22 \pm 14,16$ ). Z kolei analiza parametrów FEV[I] wykazała, że dzieci z astmą dobrze kontrolowaną uzyskują istotnie wyższe wartości FEV[I] niż pacjenci z astmą częściowo i niekontrolowaną. Dla pierwszej grupy zakres wartości wynosił 1,27-4,07 (średnio  $2,13 \pm 0,54$ ), a analogicznie dla drugiej grupy 0,81-3,00 (średnio  $1,70 \pm 0,54$ ). Nie wykazano również istotnych różnic w wartościach tlenu azotu w wydychanym powietrzu między grupą chorych z astmą dobrze kontrolowaną i grupą z astmą częściowo- i niekontrolowaną. Pacjenci, którzy uzyskali w teście powyżej 19 punktów, uzyskiwali zakres wartości FENO 8,50-58,75 ppb (średnio  $21,44 \pm 15,98$ ), a wśród pacjentów z częściowo i niekontrolowaną astmą (12-19 punktów w teście CACT™) zakres FENO mieścił się w granicach 4,00-49,25ppb (średnio  $18,34 \pm 14,12$ ).

W tabeli 42 przedstawione średnie wartości z wszystkich pomiarów FEV1%, FEV/L oraz FENO w zależności od stopnia kontroli astmy ocenionym w teście CACT™. Średnie wartości FEV1% w grupie dzieci z dobrą kontrolą wynosiły średnio  $92,58 \pm 14,59$  ppb (zakres 60,00-126,00), w grupie dzieci z częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną astmą średnio  $90,57 \pm 16,72$  ppb (zakres 56,00-112,00). Analiza obu parametrów nie uwidoczniła istotności statystycznej. Wartości FEV[I] dla poszczególnych stopni kontroli astmy kształtowały się następująco; dla pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną zakres 1,27-4,07; średnia  $2,13 \pm 0,54$ ; dla pacjentów z astmą częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną zakres 0,81-3,00, średnia  $1,70 \pm 0,54$ . Zauważono, że pacjenci z dobrze kontrolowaną astmą mieli wyższe wartości FEV[I] niż pacjenci z astmą częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną;  $p=0,0024$ . W grupie dzieci z dobrą kontrolą astmy wartości FENO wynosiły średnio  $21,00 \pm 18,00$  ppb (zakres 1,00-105,00), w grupie dzieci z astmą częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną średnio  $16,52 \pm 12,12$  ppb (zakres 5,00-44,00).

**Tabela 41. Wartości FEV1%, FENO i FEV[I] w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu CACT™**

	n	FEV1% X ± SD Mediana Min. – max	FENO X ± SD Mediana Min. – max	FEV[I] X ± SD Mediana Min. – max)
CACT™ <12-19>	11	90,22±14,16 95,25 64,75-107,75	18,34±14,12 12,50 4,00-49,25	1,81±0,45 1,85 1,18-2,53
CACT™ >19	13	93,76±11,45 96,75 71,50-108,75	21,44±15,98 14,00 8,50-58,75	2,22±0,53 1,98 1,68-3,59
p		0,5049	0,4512	0,13948

**Tabela 42. Wartości FEV1% i FENO i FEV[I] w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu CACT™, uwzględniając pomiary niezależnie od wizyt**

	n	FEV1% X ± SD Mediana Min. – max	FENO X ± SD Mediana Min. – max	FEV[I] X ± SD Mediana Min. – max
CACT™ <12-19>	21	90,57±16,72 97,00 56,00-112,00	16,52±12,12 11,00 5,00-44,00	1,70±0,54 1,73 0,81-3,00
CACT™ >19	75	92,58±14,59 93,00 60,00-126,00	21,00±18,00 15,00 1,00-105,00	2,13±0,54 2,03 1,27-4,07
p		0,6199	0,3868	0,0024

W tabeli 43 przedstawiono rozkład wyników testu CACT™ w zależności od przedziałów wartości FEV1. Nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie wyników u chorych z astmą dobrze kontrolowaną a częściowo i niekontrolowaną.

**Tabela 43. Rozkład średnich wartości pomiarów FEV1% w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu CACT™**

Przedziały wartości FEV1 wyrażone w % wartości należnych	CACT™ <12-19>	CACT™ >19	p
>100	22 (75,86%)	7 (24,13%)	0.2642
(80 - 100)	39 (82,97%)	8 (17,02%)	
(60 - 80)	14 (73,68%)	5 (26,31%)	
<60	0	1 (100%)	



#### **6.4.1.5. Wyniki testu CACT™ w zależności od przyjmowanych leków**

Tabele 44 i 45 przedstawiają zależność między stopniem kontroli astmy oskrzelowej ocenionym w teście CACT™ a leczeniem przy pomocy steroidów systemowych, antybiotyków, krótko działających beta2-mimetyków.

Wśród dzieci, które uzyskały w teście kontroli liczbę punktów odpowiadającą dobrej kontroli astmy znacznie rzadziej intensyfikowano leczenie niż w grupie z umiarkowaną kontrolą astmy.

Pacjenci z liczbą punktów poniżej 19 w teście CACT™ znacznie częściej otrzymywali steroidy systemowe i antybiotyk niż pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 19 punktów ( $p=0,0009$  i  $p=0,0078$ ). Nie wykazano istotności statystycznej w zastosowaniu krótko działających beta2-mimetyków w zależności od stopnia kontroli astmy. Również nie obserwowano istotnej statystycznie korelacji między stopniem kontroli astmy a przyjmowaniem LABA i leków antyleukotrienowych (tabela 44).

Istotnie statystycznie wyniki dotyczące różnic zużycia steroidów systemowych, a także krótko działających beta2-mimetyków uzyskano za pomocą testu Manna-Whitneya na poszczególnych wizytach, stosując metodę skali porządkowej, uwzględniając medianę oraz wartości minimalne i maksymalne.

Wśród pacjentów, u których nie stosowano steroidów systemowych i krótko działających beta2-mimetyków na wizytach I, II i IV odnotowano znacznie wyższe wartości mediany liczby uzyskanych punktów w teście CACT™ niż wśród pacjentów, którzy wymagali zastosowania tych leków [(dla steroidów systemowych  $pI=0,0225$ ,  $pII=0,0492$ ,  $pIV=0,0027$ ), (dla beta2 mimetyków  $pI=0,0104$ ,  $pII=0,0386$ ,  $pIV=0,0006$ )]. Na wizycie III nie uzyskano korelacji ze względu na brak pacjentów, którzy otrzymywali steroidy systemowe i zbyt małą liczbę pacjentów otrzymujących krótko działające beta2-mimetyki (tabela 45).

**Tabela 44. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w trakcie rocznej obserwacji w zależności od przyjmowanych leków**

Zużycie leków	Łącznie	CACT™<12-19> n=11	CACT™>19 n=13	p
SABA	15	9 60,00%	6 40,00%	0,1049
Bez SABA	9	2 22,22%	7 77,78%	
LABA	20	10 50,00%	10 50,00%	0,5962
Bez LABA	4	1 25,00%	3 75,00%	
Steroidy systemowe	7	7 100%	0 0%	P=0,0009
Bez steroidów systemowych	17	4 23,53%	13 76,50%	
Lek antyleukotrienowy	16	9 56,25%	7 43,75%	0,2108
Bez leku antyleukotrienowego	8	2 25,00%	6 75,00%	
Antybiotyk	8	7 87,50%	1 12,50%	0,0078
Bez antybiotyku	16	4 25,00%	12 75,00%	

**Tabela 45. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od przyjmowanych leków**

	GSKw*	Bez GSKw	SABA	Bez SABA	LABA	Bez LABA	Steroidy system.	Bez steroidów
Wizyta I Mediana Min.-max	n=24 22,00 15,00- 27,00	n=0	n=10 19,50 15,00- 25,00	n=14 24,00 15,00- 27,00	n=15 21,00 15,00- 25,00	n=9 25,00 15,00- 27,00	n=3 16,00 15,00- 19,00	n=21 21,00 15,00- 27,00
p			0,0104		0,1774		0,0225	
Wizyta II Mediana Min.-max	n=23 25,00 14,00- 27,00	n=1 27,00 27,00- 27,00	n=7 23,00 17,00- 25,00	n=17 25,00 14,00- 27,00	n=16 25,00 14,00- 26,00	n=8 25,00 17,00- 27,00	n=2 18,00 17,00- 19,00	n=22 25,00 14,00- 27,00
p		*	0,0386		0,2013		0,0492	
Wizyta III Mediana Min.-max	n=21 25,00 17,00- 27,00	n=3 25,00 24,00- 26,00	n=3 26,00 24,00- 26,00	n=21 25,00 17,00- 27,00	n=16 25,00 17,00- 26,00	n=8 25,50 19,00- 27,00	0	n=24 25,00 17,00- 27,00
p	0,8931		0,5016		0,4698		**	
Wizyta IV Mediana Min.-max	n=22 22,00 12,00- 27,00	n=2 25,50 25,00- 26,00	n=9 18,00 12,00- 25,00	n=15 25,00 20,00- 27,00	n=13 22,00 18,00- 26,00	n=11 23,00 12,00- 27,00	n=4 13,00 12,00- 18,00	n=20 24,00 14,00- 27,00
p	0,2071		0,0006		0,7484		0,0027	

\* wziewne glikokortykosteroidy

\*\* brak możliwości wykonania analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w określonej grupie.

#### **6.4.1.6. Analiza odpowiedzi dziecka i rodzica w teście CACT™**

Wyniki analizy zgodności pomiędzy odpowiedziami dziecka i rodzica w teście CACT™ w zależności od zaostrzenia astmy oskrzelowej przedstawia tabela 46. W grupie dzieci z zaostrzeniem astmy odpowiedzi udzielane przez rodziców i dzieci były istotnie niżej punktowane niż w grupie dzieci bez zaostrzeń. Uzyskane średnie wartości punktacji dziecko/rodzic w grupie z zaostrzeniem przedstawiały się następująco: wizyta I 8,50/11,50 punktów, wizyta II 8,00/12,00 punktów, wizyta III 11,00/13,00 punktów, wizyta IV 9,00/6,00 punktów. Analogiczne średnie wartości w grupie dzieci bez zaostrzeń przedstawiały się następująco: wizyta I 10,00/13,50 punktów, wizyta II 10,50/15,00 punktów, wizyta III 10,00/15,00 punktów, wizyta IV 10,00/15,00 punktów. Analiza tych danych uwidoczniała istotność statystyczną wpływu przebytego zaostrzenia na wynik testu kontroli na I wizycie  $p=0,01925$  (rodzice) i  $0,0483$  (dzieci), II wizycie  $p=0,0374$  (rodzice)  $p=0,0101$  (dzieci) IV wizycie  $p=0,05516$  (rodzice)  $p=0,01538$  (dzieci). Podczas wizyty III nie obserwowano istotnej statystycznej różnicy w odpowiedziach dzieci i rodziców w zależności od zaostrzenia astmy.

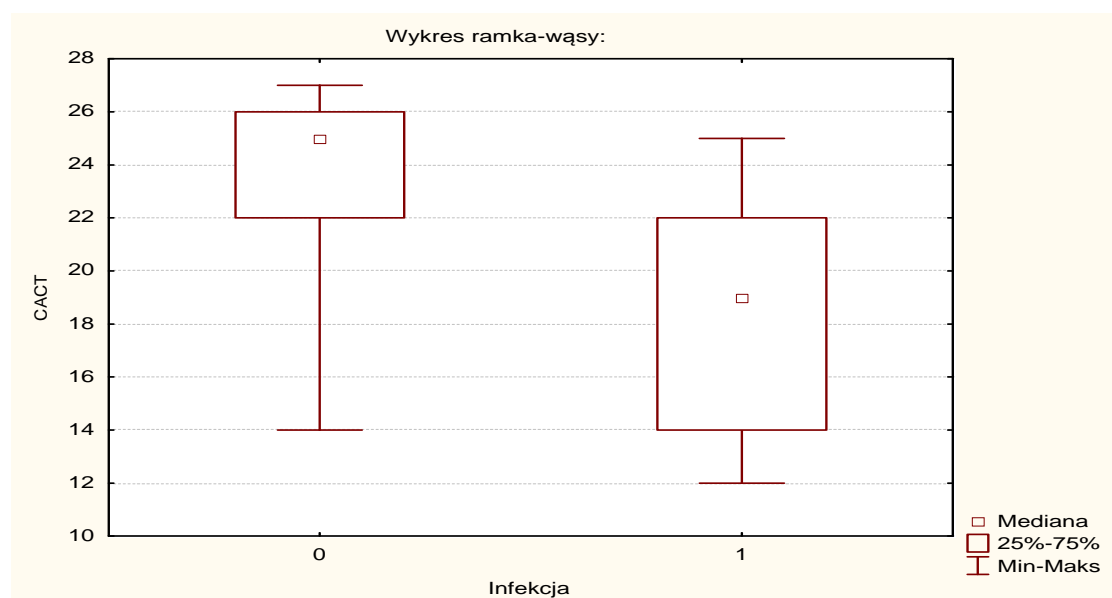
Analiza wartości średnich w testach CACT™ w trakcie rocznej obserwacji, niezależnie od kwartału roku, wskazuje na korelację między odpowiedziami dziecka a rodzica, a także poszczególnych pytań w zależności od infekcji (tabela 47, ryciny 5-14). Zarówno mediana z poszczególnych pytań jak i z sumy pytań (z części testu przeznaczonej dla rodziców i z części przeznaczonej dla dzieci) wśród pacjentów bez infekcji była znacznie wyższa niż wśród pacjentów z infekcją, co zostało zobrazowane za pomocą wykresów. Również podobna analiza odpowiedzi dziecka i rodzica w zależności od zaostrzenia uwidoczniała istotnie wyższe wartości mediany odpowiedzi na poszczególne pytania jak i sumę pytań (z części testu przeznaczonej dla rodziców i z części przeznaczonej dla dzieci; tabela 48).

**Tabela 46. Wyniki testu CACT™ z podziałem na odpowiedzi rodzica i dziecka na poszczególnych wizytach w grupie z i bez zaostrzenia**

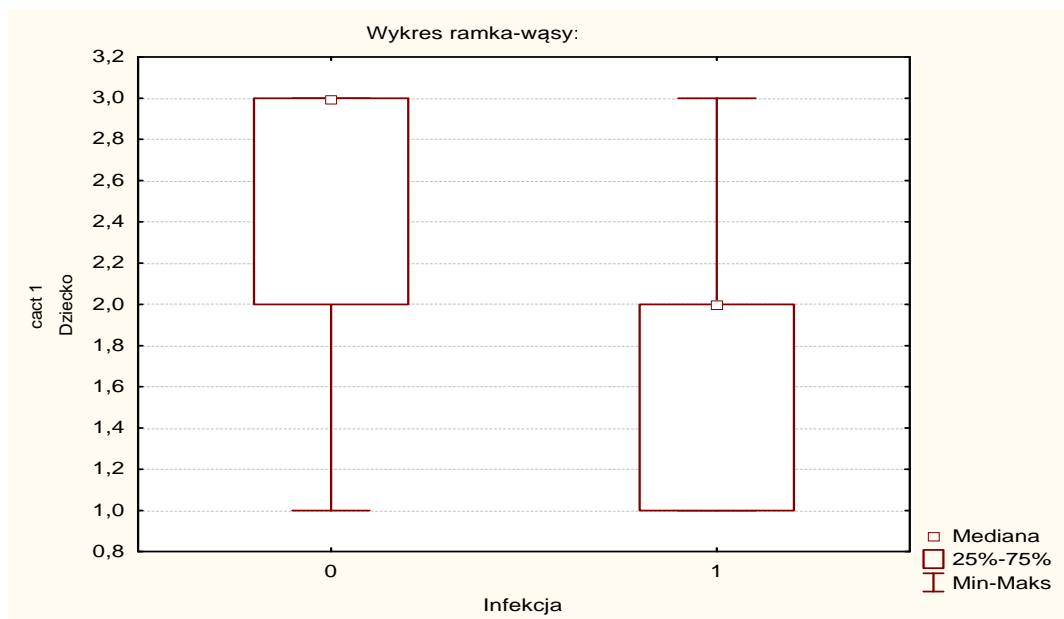
	n	Zaostrzenie Mediana, Min-max	n	Bez zaostrzenia Mediana, Min-max	p
Wizyta I (odpowiedzi rodzica)	8	11,50 8,00-13,00	16	13,50 8,00-15,00	0,01925
Wizyta I (odpowiedzi dziecka)	8	8,50 7,00-10,00	16	10,00 5,00-12,00	0,0483
Wizyta II (odpowiedzi rodzica)	4	12,00 10,00-14,00	20	15,00 9,00-15,00	0,0374
Wizyta II (odpowiedzi dziecka)	4	8,00 7,00-9,00	20	10,50 5,00-12,00	0,0101
Wizyta III (odpowiedzi rodzica)	3	13,00 13,00-14,00	21	15,00 11,00-15,00	0,06988
Wizyta III (odpowiedzi dziecka)	3	11,00 6,00-12,00	21	10,00 6,00-12,00	0,7171
Wizyta IV (odpowiedzi rodzica)	5	6,00 5,00-10,00	19	15,00 9,00-15,00	0,05516
Wizyta IV (odpowiedzi dziecka)	5	9,00 5,00-15,00	19	10,00 5,00-12,00	0,01538

**Tabela 47. Wyniki testu CACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez infekcji**

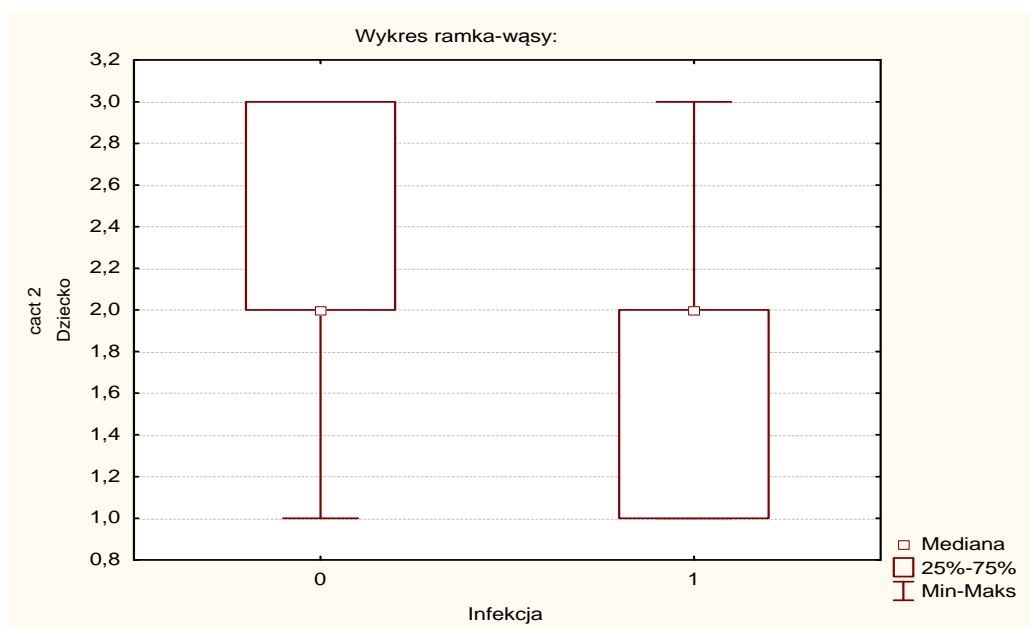
	Infekcja Mediana, Min-max n=15	Bez infekcji Mediana, Min-max n=81	p
CACT™ łącznie	19,00 12,00-25,00	25,00 14,00-27,00	0,000008
Pyt. I	2,00 1,00-3,00	3,00 1,00-3,00	0,0001
Pyt. II	2,00 1,00-3,00	2,00 1,00-3,00	0,009
Pyt. III	2,00 1,00-3,00	2,00 1,00-3,00	0,0204
Pyt. IV	2,00 1,00-3,00	3,00 1,00-3,00	0,00001
Pyt. V	3,00 0,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,000158
Pyt. VI	4,00 2,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,00002
Pyt. VII	4,00 3,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,000054
CACT™ część dziecka	7,00 5,00-10,00	10,00 5,00-12,00	0,000017
CACT™ część rodzica	11,00 5,00-15,00	15,00 8,00-15,00	0,000012



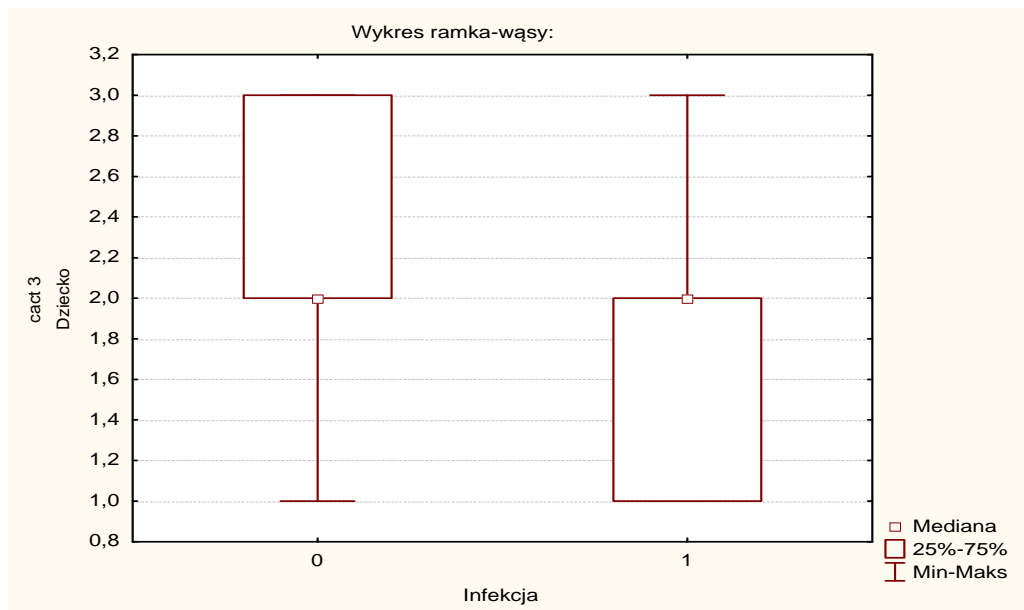
**Rycina 5. Zakres punktów uzyskanych w teście CACT™ w zależności od infekcji**



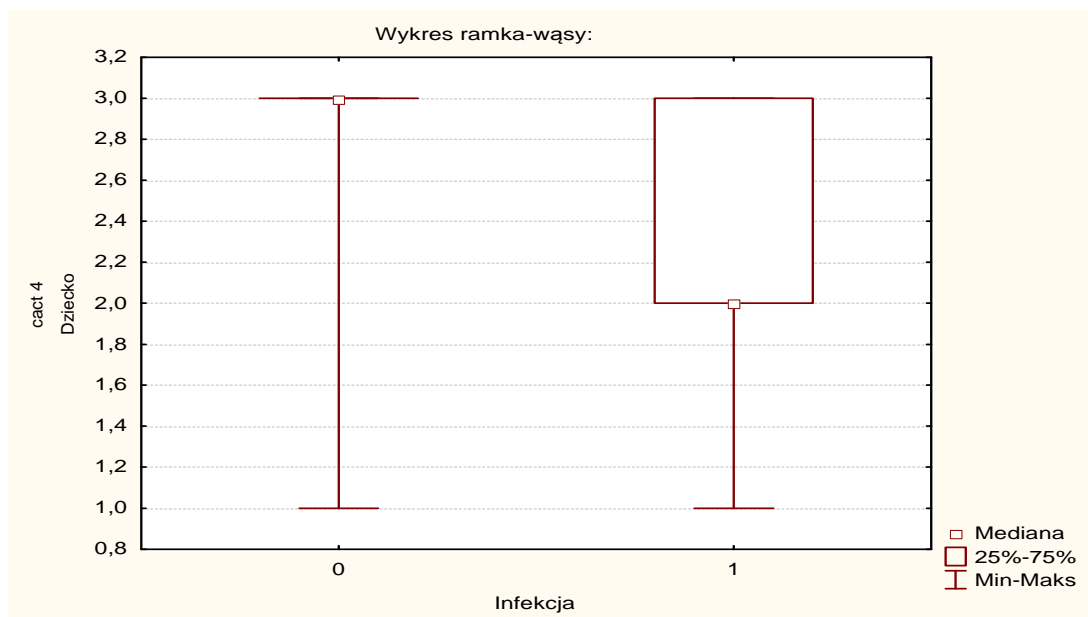
**Rycina 6. Zakres punktów uzyskanych na pytanie pierwsze w teście CACT™ w zależności od infekcji**



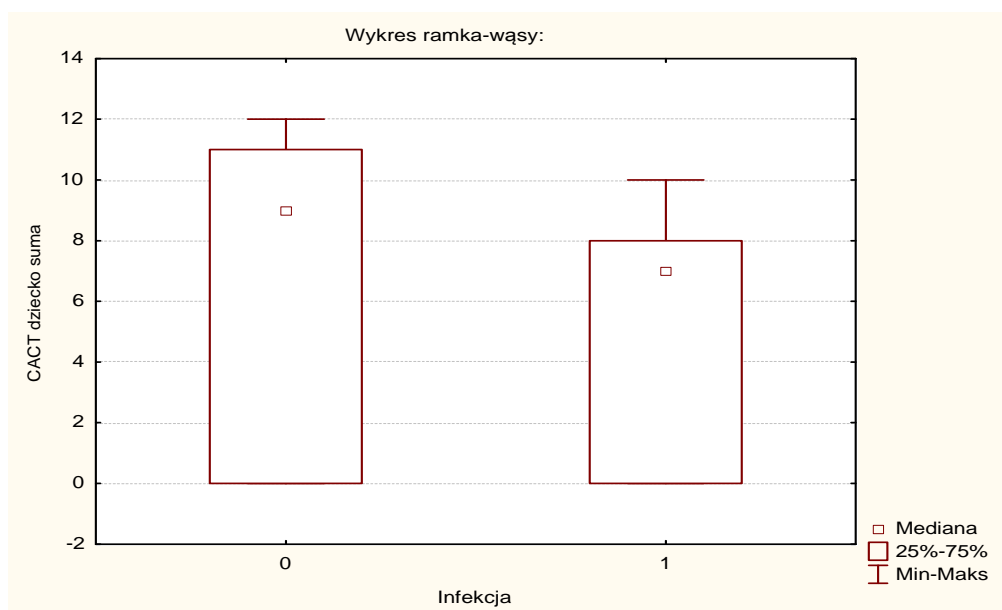
**Rycina 7. Zakres punktów uzyskanych na pytanie drugie w teście CACT™ w zależności od infekcji**



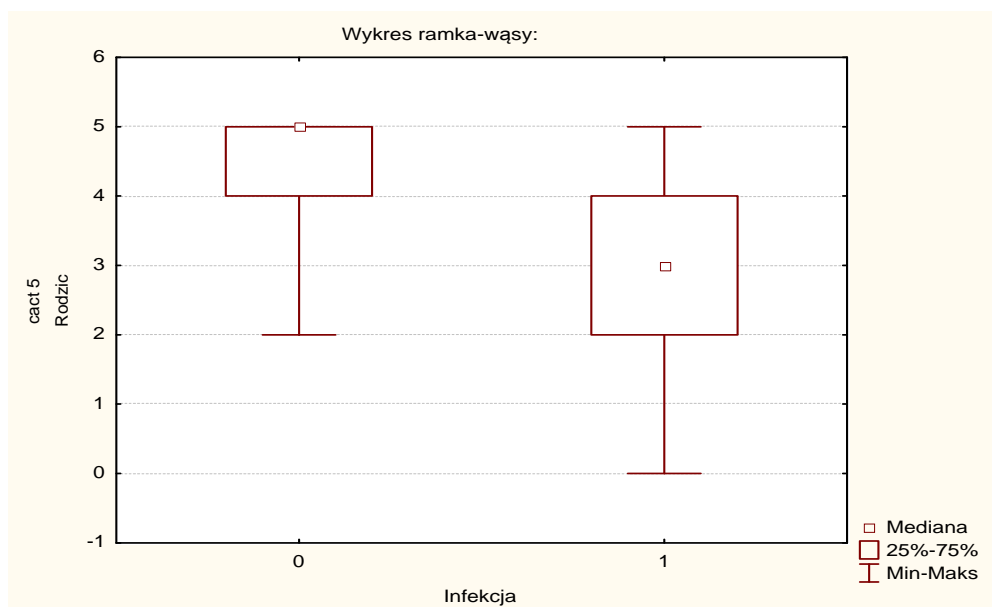
**Rycina 8. Zakres punktów uzyskanych na pytanie trzecie w teście CACT™ w zależności od infekcji**



**Rycina 9. Zakres punktów uzyskanych na pytanie czwarte w teście CACT™ w zależności od infekcji**

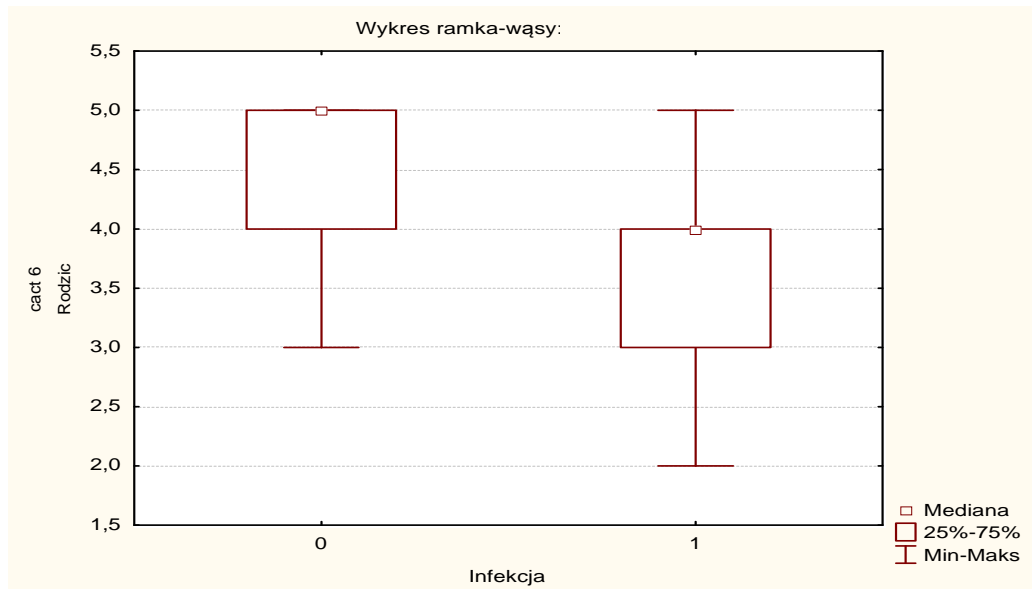


**Rycina 10. Zakres punktów uzyskanych przez dziecko w teście CACT™ w zależności od infekcji**

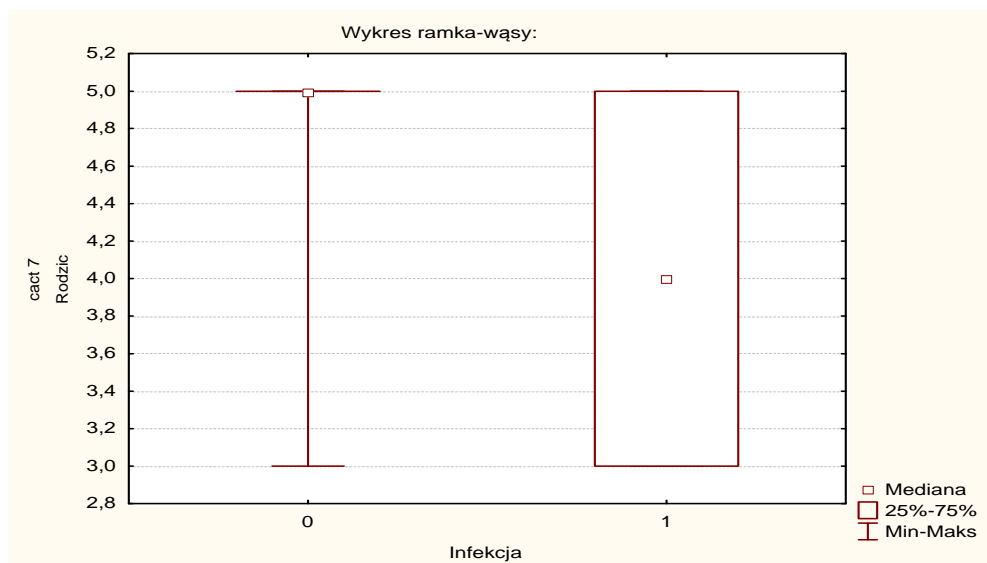


**Rycina 11. Zakres punktów uzyskanych na pytanie piąte w teście CACT™ w zależności od infekcji**

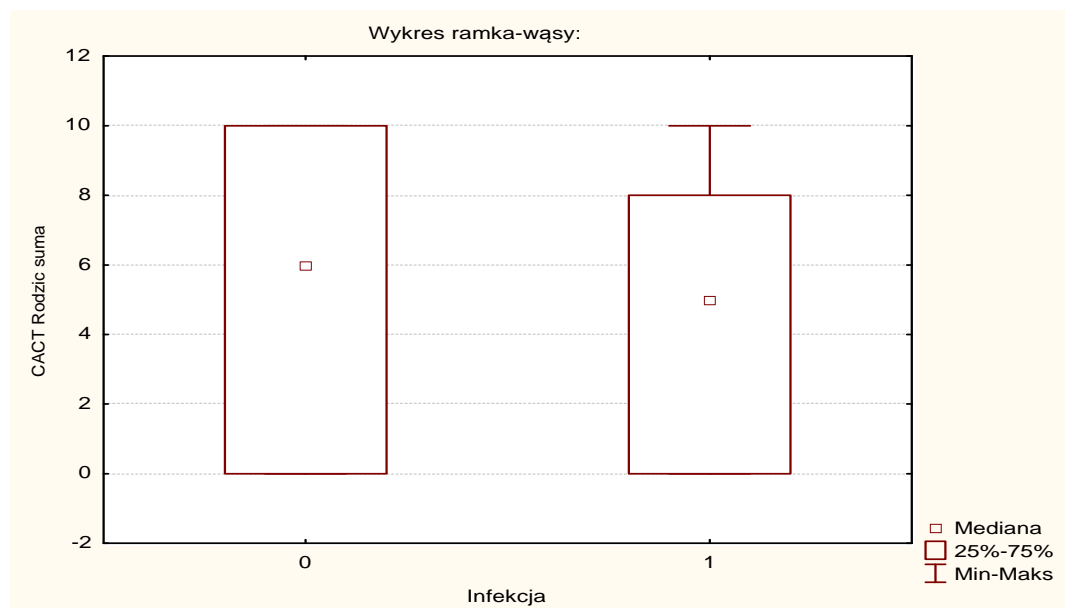




**Rycina 12. Zakres punktów uzyskanych na pytanie szóste w teście CACT™ w zależności od infekcji**



**Rycina 13. Zakres punktów uzyskanych na pytanie siódme w teście CACT™ w zależności od infekcji**



**Rycina 14. Zakres punktów uzyskanych rodzica w teście CACT™ w zależności od infekcji**

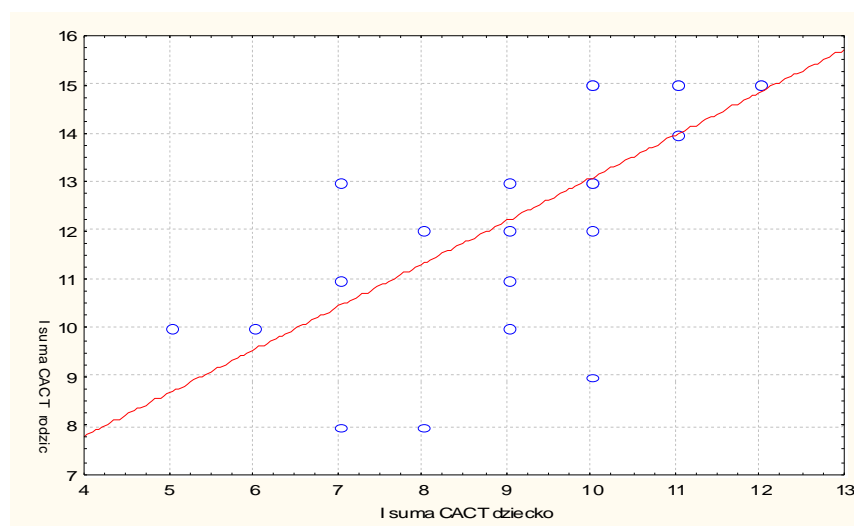
**Tabela 48. Wyniki testu CACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez zaostrzenia**

	Zaostrzenie Mediana, Min-max n=20	Bez zaostrzenia Mediana, Min-max n=76	p
CACT™ łącznie	20,00 12,00-27,00	25,00 14,00-27,00	0,00005
Pytanie 1	2,00 1,00-3,00	3,00 1,00-3,00	0,00331
Pytanie 2	2,00 1,00-3,00	2,00 1,00-3,00	0,02224
Pytanie 3	2,00 1,00-3,00	2,00 1,00-3,00	0,00034
Pytanie 4	2,50 1,00-3,00	3,00 1,00-3,00	0,01152
Pytanie 5	3,00 0,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,000005
Pytanie 6	4,00 2,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,00027
Pytanie 7	4,50 3,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,00636
CACT™ część dziecka	8,00 5,00-12,00	10,00 5,00-12,00	0,00015
CACT™ część rodzica	11,50 5,00-15,00	15,00 8,00-15,00	0,00001

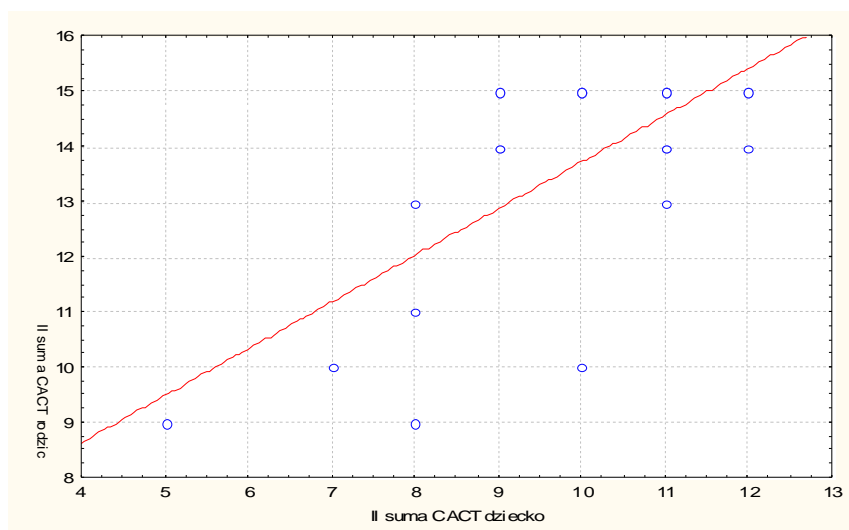
Wśród dzieci i ich rodziców wypełniających test CACT™ obserwuje się istotną statystycznie korelację pomiędzy odpowiedziami dziecka i rodzica. Zależność tą odnotowano w czasie wszystkich wizyt (tabela 49, ryciny 15-17).

**Tabela 49. Ocena zależności odpowiedzi dziecka i rodzica na poszczególnych wizytach**

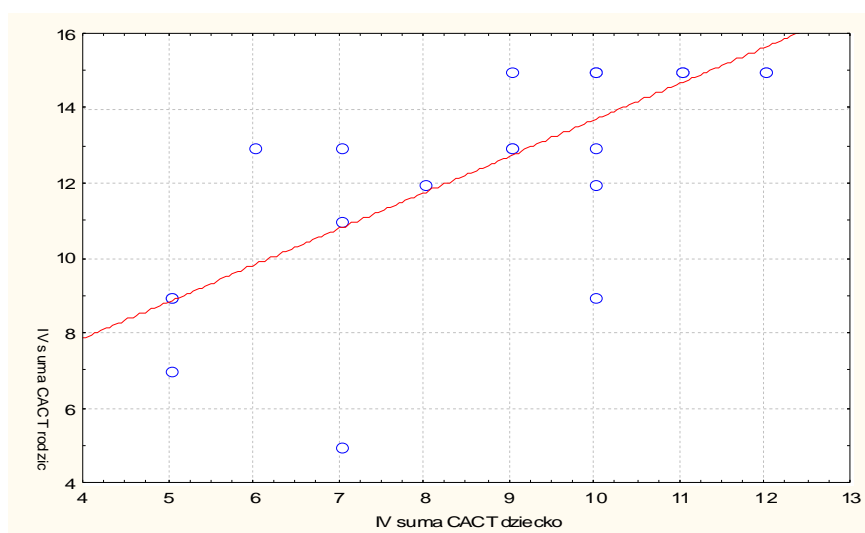
	n	R Spearman	p
Wizyta I	24	0,756	0,000019
Wizyta II	24	0,532	0,007388
Wizyta III	24	0,419	0,041409
Wizyta IV	24	0,532	0,007388



**Rycina 15. Zależność sumy punktów uzyskanych w teście CACT™ przez rodzica i dziecko na wizycie I**



**Rycina 16. Zależność sumy punktów uzyskanych w teście CACT™ przez rodzica i dziecko na wizycie II**



**Rycina 17. Zależność sumy punktów uzyskanych w teście CACT™ przez rodzica i dziecko na wizycie IV**

#### **6.4.1.7. Analiza zgodności oceny kontroli astmy w teście CACT™ i wg GINA**

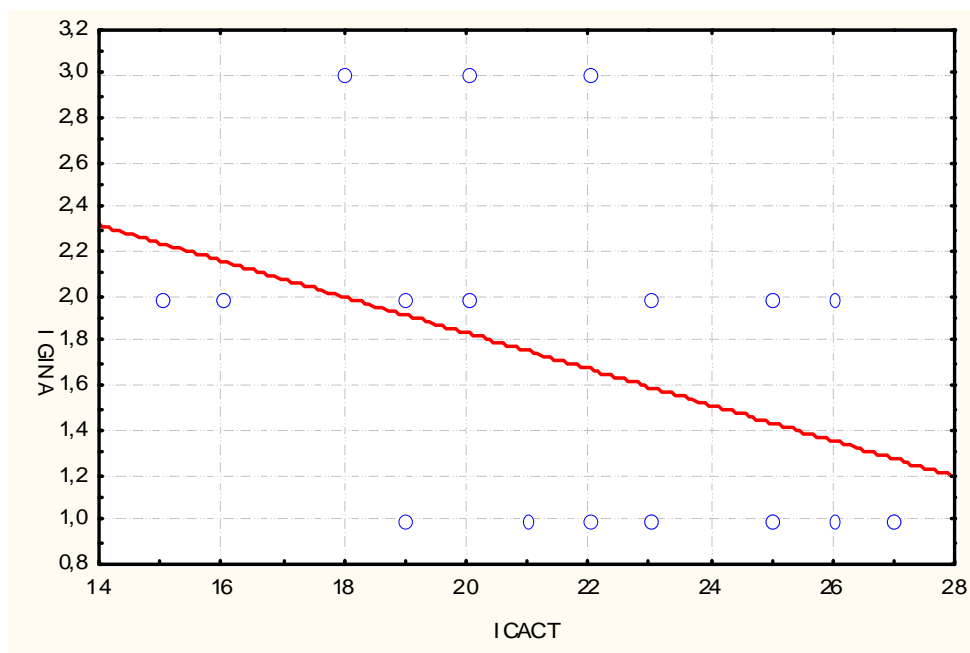
Przeprowadzono analizę zgodności między oceną stopnia kontroli astmy w teście CACT™ a stopniem kontroli astmy ustalonym według wytycznych GINA. Obserwowano odwrotną korelację wartości punktowych podczas wizyty I, II, IV ( $p_I=0,017165$ ,  $p_{II}=0,001852$ ,  $p_{IV}=0,003105$ ), która odzwierciedla zgodność oceny. Zależność ta odnosiła się zarówno do odpowiedzi dzieci jak i rodziców. Natomiast w trakcie wizyty III przyczyną braku korelacji

jest brak różnicy w liczbie dzieci z astmą dobrze i częściowo kontrolowaną (tabela 50, rycina 14).

**Tabela 50. Ocena zależności pomiędzy odpowiedziami dziecka i rodzica i całkowitą liczbą punktów w teście CACT™ a oceną kontroli astmy wg GINA na poszczególnych wizytach**

Wizyta I	n	R Spearman	p
CACT™ /GINA	24	-0,481	0,017165
CACT™(odp.dziecka)/GINA	24	-0,5979	0,002027
CACT™(odp.rodzica)/GINA	24	-0,1887	0,37717
Wizyta II	n	R Spearman	p
CACT™ /GINA	24	-0,60208	0,001852
CACT™(odp.dziecka)/GINA	24	-0,54514	0,005872
CACT™(odp.rodzica)/GINA	24	-0,61213	0,001477
Wizyta III	n	R Spearman	p
CACT™ /GINA	24	-0,11121	0,604909
CACT™(odp.dziecka)/GINA	24	-0,04372	0,839246
CACT™(odp.rodzica)/GINA	24	-0,36805	0,076801
Wizyta IV	n	R Spearman	p
CACT™ /GINA	24	-0,57782	0,003105
CACT™(odp.dziecka)/GINA	24	-0,66048	0,000444
CACT™(odp.rodzica)/GINA	24	-0,39927	0,053252

Na kolejnych wizytach uzyskano podobne ilustracje graficzne wyników jak dla wizyty I (rycina 18).



**Rycina 18. Zależność całościowej liczby punktów uzyskanych w teście CACT™ a ocena kontroli astmy wg GINA na wizycie I**

#### **6.4.2. Test kontroli astmy ACT™**

Tabela 51 przedstawia wyniki testu ACT™ w zależności od pory roku. Łącznie w trakcie rocznej obserwacji pacjenci wypełnili 20 testów ACT™ poniżej 20 punktów co odpowiada astmie niekontrolowanej, 59 testów ocenionych na 20-24 punkty odpowiadające astmie częściowo kontrolowanej i 66 testów ocenionych na 25 punktów co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej (skala wg Nathan i wsp.). Rozkład punktacji testów ACT™, po uwzględnieniu 2 skal zaproponowanych przez Nathan i wsp. oraz Thomas i wsp., w zależności od wizyt, przedstawia tabela 52. Analiza danych wg skali Thomas i wsp. uwiarygodniła, że w 20 testach ACT™ uzyskano wynik poniżej lub równe 19 punktów, co odpowiada astmie o częściowej kontroli i braku kontroli, a w 125 przypadkach uzyskano odpowiedzi powyżej 19 punktów co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej. Najwięcej najniższych punktowanych odpowiedzi pacjenci uzyskiwali w okresie jesiennym (mediana 23 punkty, zakres 12-25 punktów), a najmniej w okresie letnim (mediana 24 punkty, zakres 16-25 punktów).

**Tabela 51. Wyniki testu ACT<sup>TM</sup> na poszczególnych wizytach**

	n	Mediana Min.-max
Wizyta I	34	24,00 15,00-25,00
Wizyta II	33	24,00 13,00-25,00
Wizyta III	39	24,00 16,00-25,00
Wizyta IV	39	23,00 12,00-25,00

**Tabela 52. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT<sup>TM</sup> wg skali Nathan i wsp. i Thomas i wsp. na poszczególnych wizytach**

	n	Skala wg Nathan i wsp.			Skala wg Thomas i wsp.	
		ACT <sup>TM</sup> <20	ACT <sup>TM</sup> <20-24>	ACT <sup>TM</sup> =25	ACT <sup>TM</sup> ≤19	ACT <sup>TM</sup> >19
Wizyta I	34	6 17,64%	13 38,23%	15 44,11	6 17,64%	28 82,35%
Wizyta II	33	3 9,09%	14 42,42%	16 48,48%	3 9,09%	30 90,90%
Wizyta III	39	2 5,12%	18 46,15%	19 48,71%	2 5,12%	37 94,87%
Wizyta IV	39	9 23,07%	14 35,89%	16 41,02%	9 23,07%	30 76,92%

#### 6.4.2.1. Wyniki testu ACT<sup>TM</sup> w zależności od zaostrzenia astmy oskrzelowej

W tabeli 53 poddano analizie zakresy wartości punktów uzyskanych w teście ACT<sup>TM</sup> i ich mediany na kolejnych wizytach w trakcie obserwacji rocznej. W grupie pacjentów z zaostrzeniem astmy były one znacznie niższe niż w grupie bez zaostrzenia. W grupie z zaostrzeniem wynosiły odpowiednio: na wizycie I 15,00-25,00 punktów (mediana 18,00); na wizycie II 13,00-25,00 punktów (mediana 19,00); na wizycie III 16,00-25,00 punktów (mediana 21,00); na wizycie IV 12,00-25,00 punktów (mediana 17,00). W grupie dzieci bez zaostrzenia zakres wartości i ich mediany wynosiły: na wizycie I 15,00-25,00 punktów (mediana 24,00); na wizycie II 16,00-25,00 punktów (mediana 24,00); na wizycie III 21,00-25,00 punktów (mediana 25,00); na wizycie IV 16,00-25,00 punktów (mediana 24,50). Analiza danych uwidoczniła istotną statystycznie różnicę oceny u chorych z i bez zaostrzenia; na wizycie III-p=0,04132, na wizycie IV-p=0,00276, a w wizycie I stwierdzono wynik na

granicy istotności 0,0662. Na wizycie II nie stwierdzono istotnie statystycznej korelacji ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów, którzy przebyli zaostrzenie.

Tabela 54 przedstawia rozkład zakresów wyników testu ACT™ odpowiadających analizowanym stopniom kontroli astmy wg skali Nathan i wg skali Thomas w grupie dzieci z zaostrzeniem astmy oskrzelowej i w grupie dzieci bez zaostrzenia. Analiza zawartych w tabeli danych wskazuje na istnienie zależności pomiędzy stopniem kontroli astmy (astma dobrze kontrolowana i niekontrolowana) w obu grupach.

Tabela 55 i 56 przedstawiają rozkład zakresów testu ACT™ wg skali zaproponowanej przez Thomas i wsp. oraz Nathan i wsp. na kolejnych wizytach w grupie dzieci z zaostrzeniem astmy oskrzelowej i w grupie dzieci bez zaostrzenia. W okresie zimowym i jesiennym zauważono istnienie zależności pomiędzy stopniem kontroli astmy w grupie dzieci z przebyłym zaostrzeniem i bez zaostrzenia.

**Tabela 53. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia**

	Zaostrzenie Mediana, Min. -max	Bez zaostrzenia Mediana, Min.-max	p
Wizyta I	n=5 18,00 15,00-25,00	n=29 24,00 15,00-25,00	0,0662
Wizyta II	n=2 19,00 13,00-25,00	n=31 24,00 16,00-25,00	0,5465
Wizyta III	n=5 21,00 16,00-25,00	n=34 25,00 21,00-25,00	0,04132
Wizyta IV	n=9 17,00 12,00-25,00	n=30 24,50 16,00-25,00	0,00276

**Tabela 54. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez zaostrzenia**

	Skala wg Nathan i wsp.				Skala wg Thomas i wsp.		
	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25	p	ACT™ <=19	ACT™ >19	p
Zaostrzenie	11 52,38%	6 28,57%	4 19,04%	0,00001	11 52,38%	10 47,61%	0,00001
Bez zaostrzenia	9 7,25%	53 42,74%	62 50%		9 7,25%	115 92,74%	
p	<0,0000 01	0,2235	0,00937				



**Tabela 55. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia wg Nathan i wsp.**

	Zaostrzenie			Bez Zaostrzenia		
	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25
Wizyta I	6 46,15%	3 23,08%	4 30,77%	0 0%	10 47,62%	11 52,38%
p	0.0029					
Wizyta II	2 16,67%	6 50%	4 33,33%	1 4,76%	8 38,1%	12 57,14%
p	0.3299					
Wizyta III	2 12,5%	8 50%	6 37,5%	0 0%	10 43,48%	13 56,52%
p	0.1968					
Wizyta IV	7 43,75%	5 31,25%	4 25%	2 8,7%	9 39,13%	12 52,17%
p	0.0348					

**Tabela 56. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia wg Thomas i wsp.**

	Zaostrzenie		Bez Zaostrzenia	
	ACT™≤19	ACT™>19	ACT™≤19	ACT™>19
Wizyta I	6 46,15%	7 53,85%	1 4,76%	20 95,24%
p	0,007			
Wizyta II	2 16,67%	10 83,33%	1 4,76%	20 95,24%
p	0,5381			
Wizyta III	2 12,5%	14 87,5%	0 0%	23 100%
p	0,1619			
Wizyta IV	7 43,75%	9 56,25%	2 8,7%	21 91,3%
p	0,0189			

#### **6.4.2.2. Wyniki testu ACT™ w zależności od infekcji dróg oddechowych**

W tabeli 57 poddano analizie wartości punktów uzyskanych w teście ACT™ i ich mediany w kolejnych wizytach w trakcie obserwacji rocznej. Były one niższe w grupie pacjentów z infekcją dróg oddechowych niż w grupie bez infekcji. W grupie z infekcją wynosiły odpowiednio: na wizycie I 15,00-25,00 punktów (mediana 23,00); na wizycie II 13,00-22,00 punktów (mediana 17,50); na wizycie III 25,00-25,00 punktów (mediana 25,00); na wizycie IV 15,00-25,00 punktów (mediana 22,00). W grupie dzieci bez infekcji zakres wartości i ich mediany wynosiły: na wizycie I 15,00-25,00 punktów (mediana 24,00); na wizycie II 16,00-25,00 punktów (mediana 25,00); na wizycie III 16,00-25,00 punktów (mediana 24,00); na

wizycie IV 12,00-25,00 punktów (mediana 24,00). Nie uzyskano istotności statystycznej różnic wartości odnotowanych na poszczególnych wizytach.

W tabeli 58 przedstawiono ocenę stopnia kontroli astmy wg skali Nathan i wsp. i Thomas i wsp. w zależności od występowania infekcji dróg oddechowych. Stosując metodę zmiennych niezależnych dla wszystkich dzieci, które wypełniły test ACT™ w trakcie rocznej obserwacji, niezależnie od wizyt, obserwowano istotną statystycznie różnicę między odpowiedziami dzieci w grupach z i bez infekcji.

Stosując skalę wg Nathan i wsp. stwierdzono, że większa liczba pacjentów bez przebytej infekcji uzyskała w teście ACT™ 25 punktów – co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej oraz istotnie więcej pacjentów z grupy z infekcją uzyskało w teście ACT™ mniej punktów niż 20, co odpowiada astmie niekontrolowanej. Analiza wyników dla poszczególnych przedziałów ujawniła istotność statystyczną w przypadku dzieci z brakiem kontroli astmy ( $p=0,00411$ ). Natomiast nie obserwowano istotności w przedziale punktowym odpowiadającym astmie o częściowej i dobrej kontroli.

Posługując się skalą wg Thomas i wsp. obserwowano, że w grupie dzieci bez infekcji znacznie częściej uzyskiwano w teście ACT™ powyżej 19 punktów, co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej. Nieznacznie większa liczba dzieci w grupie z infekcją odpowiedziała na pytania powyżej 19 punktów. Analiza danych uwidoczniała istotność statystyczną korelacji  $p=0,0106$ .

W tabeli 59 i 60 przedstawiono rozkład zakresów testu ACT™ (astma dobrze, częściowo kontrolowana i niekontrolowana) w grupie dzieci z i bez infekcji. Nie wykazano zależności pomiędzy stopniem kontroli astmy w obu grupach.

**Tabela 57. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji**

	Infekcja Mediana Min.-max	Bez infekcji Mediana, Min.-max	p
Wizyta I	n=3 23,00 15,00-25,00	n=31 24,00 15,00-25,00	0,5034
Wizyta II	n=2 17,50 13,00-22,00	n=31 25,00 16,00-25,00	0,0644
Wizyta III	n=1 25,00 25,00-25,00	n=38 24,00 16,00-25,00	*
Wizyta IV	n=10 22,00 15,00-25,00	n=29 24,00 12,00-25,00	0,1464

\* Brak możliwości przeprowadzenia analizy z powodu zbyt małej liczby pacjentów w poszczególnych grupach

**Tabela 58. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez infekcji**

	n	Skala wg Nathan i wsp.			p	Skala wg Thomas i wsp.		p
		ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25		ACT™ <=19	ACT™ >19	
Infekcja	16	6 37,50%	6 37,50%	4 25,00%	0,02616	6 37,50%	10 62,50%	0,0106
Bez infekcji	129	14 10,85%	53 41,08%	62 48,06%		14 10,85%	115 89,14%	
p		0,00411	0,7831	0,8276				

**Tabela 59. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji wg Nathan i wsp.**

	Infekcja			Bez Infekcji		
	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25
Wizyta I	2 18,2%	6 54,55%	3 27,3%	4 17,4%	7 30,43%	12 52,17%
p	0.3868					
Wizyta II	1 9,1%	7 63,64%	3 27,27%	2 9,1%	7 31,8%	13 59%
p	0.1794					
Wizyta III	0 0%	8 57,14%	6 42,86%	2 8%	10 40%	13 52%
p	0.4763					
Wizyta IV	5 41,7%	4 33,3%	3 25%	4 14,8%	10 37%	3 25%
p	0.1795					

**Tabela 60. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji wg Thomas i wsp.**

	Infekcja		Bez Infekcji	
	ACT™≤19	ACT™>19	ACT™≤19	ACT™>19
Wizyta I	2 18,2%	9 81,82%	5 21,74%	18 78,26%
p	1			
Wizyta II	1 9,1%	10 90,9%	2 9,1%	20 90,9%
p	1			
Wizyta III	0 0%	14 100%	2 8%	23 92%
p	0,5276			
Wizyta IV	5 41,67%	7 58,33%	4 14,8%	23 85,19%
p	0,1018			

#### **6.4.2.3. Wyniki testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy**

W tabeli 61 przedstawiono rozkład wyników testu ACT™ (astma dobrze kontrolowana, częściowo kontrolowana i niekontrolowana) w czasie poszczególnych wizyt w zależności od podłoża atopowego choroby wg skali Nathan i wsp. i wg skali Thomas i wsp..

Używając skali Nathan i wsp. stwierdzono, że na wizycie I, II i IV dzieci z astmą atopową znacznie częściej udzielały odpowiedzi najwyżej punktowanych niż dzieci z astmą nieatopową. Jednocześnie dzieci z pierwszej grupy rzadziej odpowiadały na pytania poniżej 19 punktów niż dzieci z grupy drugiej. Korelacji takiej nie zaobserwowano na wizycie III ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów, którzy odpowiedzieli na pytania poniżej 19 punktów.

Podobną analizę odpowiedzi u dzieci z astmą atopową i nieatopową przeprowadzono stosując skalę wg Thomas i wsp. Nie obserwowano tutaj istotnych statystycznie różnic.

W tabeli 62 przedstawiono średnie wartości punktowe wyniku ACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od podłoża atopowego choroby. W trakcie wizyty I,II,IV odnotowano znacznie wyższą średnią punktację testu kontroli astmy wśród dzieci z astmą atopową niż wśród dzieci z astmą nieatopową. Podobnej różnicy nie zaobserwowano na wizycie III.

Jak wynika z tabeli 63 dzieci z astmą atopową uzyskały znacznie wyższą średnią punktację testu kontroli astmy w trakcie wizyty I, II i IV niż dzieci z astmą nieatopową. Analiza mediany w obu grupach uwidoczniła znacznie wyższe wartości u chorych na astmę atopową niż nieatopową (p=0,00028).

Analizując łącznie wszystkie wyniki testu ACT™ w skali wg Nathan i wsp., stwierdzono, że pacjenci z astmą atopową znacznie częściej uzyskują wynik maksymalny 25 punktów, który odpowiada dobrej kontroli astmy niż dzieci z astmą nieatopową. Jednocześnie dzieci z astmą nieatopową częściej uzyskują wynik poniżej 19 punktów, który odpowiada astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej, niż dzieci z astmą atopową (p=0,00003; tabela 64).

**Tabela 61. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w zależności od atopii na poszczególnych wizytach**

	n	Skala wg Nathan i wsp.			p	Skala wg Thomas i wsp.		p
		ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25		ACT™ ≤19	ACT™ >19	
Wizyta I astma atopowa	24	3 12,50%	7 29,17%	14 58,33%	0,0271	4 16,70%	20 83,30%	0,394
Wizyta I astma nieatopowa	10	3 30,00%	6 60,00%	1 10,00%		3 30,00%	7 70,00%	
Wizyta II astma atopowa	23	3 13,04%	5 21,74%	15 65,22%	0,0008	3 13,04%	20 86,96%	0,536
Wizyta II astma nieatopowa	10	0 0%	9 90,00%	1 10,00%		0 0%	10 100%	
Wizyta III astma atopowa	26	2 7,69%	10 38,46%	14 53,85%	0,3774	24 92,31%	2 7,69%	0,543
Wizyta III astma nieatopowa	13	0 0%	8 61,54%	5 38,46%		13 100%	0 0%	
Wizyta IV astma atopowa	26	5 19,23%	7 26,92%	14 53,85%	0,0761	5 19,23%	21 80,77%	0,447
Wizyta IV astma nieatopowa	13	4 30,77%	7 53,85%	2 15,38%		4 30,77%	9 69,23%	

**Tabela 62. Wyniki testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy na poszczególnych wizytach**

	Wizyta I Mediana Min. – max	Wizyta II Mediana Min. – max	Wizyta III Mediana Min. – max	Wizyta IV Mediana Min. – max
Astma atopowa	n=24 25,00 16,00-25,00	n=23 25,00 13,00-25,00	n=26 25,00 16,00-25,00	n=26 25,00 12,00-25,00
Astma nieatopowa	n=10 22,50 15,00-25,00	n=10 22,00 20,00-25,00	n=13 24,00 21,00-25,00	n=13 21,00 15,00-25,00
p	0,01825	0,07437	0,56604	0,040133

**Tabela 63. Wyniki testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy bez podziału na wizyty**

	Liczba wizyt	ACT™ Mediana Min-max	p
Astma atopowa	99	25,00 12,00-25,00	0,00028
Astma nieatopowa	46	22,50 15,00-25,00	

**Tabela 64. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy**

	Liczba wizyt	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25	P
Astma atopowa	99	13 13,13%	29 29,29%	57 57,57%	0,00003
Astma nieatopowa	46	7 15,21%	30 65,21%	9 19,56%	

#### **6.4.2.4. Zależność między wynikiem testu ACT™ a FEV1% , FEV[I] i FENO**

W tabeli 65 przedstawiono średnie wartości parametrów FEV1%, FEV/L oraz FENO w zależności od stopnia kontroli astmy ocenionym w teście ACT™. Średnie wartości FEV1% w grupie dzieci z dobrą kontrolą wynosiły średnio 97,39±12,18 ppb (zakres 71,00-135,00), w grupie dzieci z częściowo kontrolowaną astmą średnio 89,89±16,83 ppb (zakres 60,00-126,00), a w grupie dzieci z astmą niekontrolowaną średnio 93,20±16,19 ppb (zakres 56,00-111,00). Wartości FEV[I] dla poszczególnych stopni kontroli astmy kształtowały się następująco; dla pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną zakres 1,71-5,19; średnia 3,14±0,81; dla pacjentów z astmą częściowo kontrolowaną zakres 1,27-4,15, średnia 2,64±0,70; dla pacjentów z astmą niekontrolowaną zakres 1,28-3,98, średnia 2,72±0,72. W grupie dzieci z dobrą kontrolą astmy wartości FENO wynosiły średnio 32,95±34,73 ppb (zakres 2,00-200,00), w grupie dzieci z częściowo kontrolowaną astmą średnio 19,30±15,58 ppb (zakres 1,00-70,00), a w grupie dzieci z astmą niekontrolowaną średnio 33,05±37,56 ppb (zakres 5,00-154,00). Analiza powyższych 3 parametrów uwidoczniała, że pacjenci z astmą dobrze kontrolowaną mają istotnie wyższe wartości FEV1% i FEV[I] niż pacjenci z astmą częściowo kontrolowaną, a także wyższe niż pacjenci z astmą niekontrolowaną. Zauważono również, że pacjenci z astmą niekontrolowaną uzyskują wyższe wartości badanych parametrów niż pacjenci w grupie z astmą częściowo kontrolowaną. Najwyższe wartości FENO obserwowano

wśród pacjentów z dobrą i złą kontrolą astmy, a najniższe wśród pacjentów z częściową kontrolą.

**Tabela 65. Wartości FEV1% i FENO w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu ACT™**

	n	FENO X ± SD Mediana Min. – max	FEV1% X ± SD Mediana Min. – max	FEV[I] X ± SD Mediana Min. – max
ACT™<20	20	33,05±37,56 18,00 5,00-154,00	93,20±16,19 100,00 56,0-111,00	2,72±0,72 2,75 1,28-3,98
ACT™ <20-24>	59	19,30±15,58 13,00 1,00-70,00	89,89±16,83 90,00 60,00-126,00	2,64±0,70 2,58 1,27-4,15
ACT™=25	66	32,95±34,73 20,00 2,00-200,00	97,39±12,18 95,00 71,00-135,00	3,14±0,81 3,10 1,71-5,19
p		ACT™<20 a ACT™ <20-24> ACT™<20 a ACT™ =25 ACT™ <20-24> a ACT™ =25		p=0,51645 p=1,0000 p=0,013367

W tabeli 66 przedstawiono rozkład wyników testu ACT™ w zależności od przedziałów wartości FEV1. Stwierdzono istotną różnicę w rozkładzie wyników w zależności od stopnia kontroli astmy. Wartości FEV1 >100% wartości należnych najczęściej uzyskiwali pacjenci z astmą dobrze kontrolowaną, a najrzadziej pacjenci z astmą niekontrolowaną, również wartości FEV1 w przedziale 80%-100% wartości należnych najczęściej uzyskiwali pacjenci z astmą dobrze kontrolowaną. Natomiast wartości FEV1 w przedziale 60-80% najczęściej uzyskiwali pacjenci z astmą częściową kontrolowaną, a najrzadziej pacjenci z astmą dobrze kontrolowaną.

**Tabela 66. Rozkład średnich wartości pomiarów FEV1% w zależności od stopnia kontroli astmy na podstawie testu ACT™**

Przedziały wartości FEV1 wyrażone w % wartości należnych				p
	ACT™ <20	ACT™ <20-24>	ACT™ =25	
>100	9 16,98%	17 32,07%	27 50,94%	0,0010
(80 - 100)	6 8,95%	25 37,31%	36 53,73%	
(60 - 80)	4 16,66	17 70,83%	3 12,50%	
<60	1 100%	0	0	

### 6.4.2.5. Wyniki testu ACT™ w zależności od przyjmowanych leków

W tabeli 67 przedstawiono korelację pomiędzy stopniem kontroli astmy a zużyciem leków kontrolujących astmę oskrzelową, nie uwzględniając podziału na kolejne wizyty. Dzieci wymagające podania leków takich jak krótkodziałający beta 2 mimetyk, długodziałający beta 2 mimetyk, steroidy systemowe, antybiotyki, leki antyleukotrienowe, częściej uzyskiwały mniejszą liczbę punktów w teście ACT™ niż grupa dzieci, która nie wymagała powyższych leków.

Analiza wyników testu ACT™ na poszczególnych wizytach nie uwidoczniła różnicy statystycznej pomiędzy pacjentami, u których stosowano krótko działające beta2-mimetyki, długo działające beta2-mimetyki i glikokortykosteroidy wziewne a pacjentami, u których tych leków nie stosowano. Zauważono natomiast, że na wizycie IV pacjenci, którzy otrzymywali steroidy systemowe uzyskiwali znacznie mniej punktów w teście ACT™ niż pacjenci, którzy ich nie wymagali (tabela 68).

**Tabela 67. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w trakcie rocznej obserwacji w zależności od przyjmowanych leków**

Zużycie leków	Łącznie	ACT™<20	ACT™<20-24>	ACT™=25	P
SABA	145	8 27,59%	14 48,28%	7 24,14%	0,0096
Bez SABA		12 10,34%	45 38,79%	59 50,86%	
LABA		15 16,13%	44 47,31%	34 36,56%	0,0153
Bez LABA		5 9,62%	15 28,85%	32 61,54%	
Steroidy systemowe	145	7 63,64%	2 18,18%	2 18,18%	0,0001
Bez steroidów systemowych		13 9,70%	57 42,54%	64 47,76%	
Lek antyleukotrienowy	145	8 16,67%	27 56,25%	13 27,08%	0,0053
Bez leku antyleukotrienowego		12 12,37%	32 32,99%	53 54,64%	
Antybiotyki	145	5 62,50%	2 25,00%	1 12,50%	0,0008
Bez Antybiotyku		15 11,95%	57 41,61%	65 47,45%	



**Tabela 68. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od przyjmowanych leków**

	GSKW	Bez GSKW	SABA	Bez SABA	LABA	Bez LABA	Steroidy system.	Bez Steroidy system.
Wizyta I	n=32	n=2	n=14	n=20	n=28	n=6	n=3	n=31
Mediana	23,50	25,00	23,00	25,00	23,00	24,50	23,50	24,00
Min.-max	15,00-25,00	25,00-25,00	15,00-25,00	16,00-25,00	15,00-25,00	15,00-25,00	15,00-25,00	16,00-25,00
p	0,14445		0,2627		0,5221		0,3891	
Wizyta II	n=31	n=2	n=14	n=19	n=27	n=6	n=2	n=31
Mediana	24,00	25,00	24,00	25,00	24,00	25,00	23,50	25,00
Min.-max	13,00-25,00	25,00-25,00	13,00-25,00	16,00-25,00	13,00-25,00	22,00-25,00	22,00-25,00	16,00-25,00
p	0,17178		0,30376		0,2047		0,17008	
Wizyta III	n=37	n=2	n=18	n=21	n=32	n=7	n=1	n=38
Mediana	24,00	25,00	24,50	24,00	24,00	25,00	25,00	24,50
Min.-max	16,00-25,00	25,00-25,00	21,00-25,00	16,00-25,00	16,00-25,00	24,00-25,00	25,00	18,00-25,00
p	0,17404		0,39142		0,07876		*	
Wizyta IV	n=37	n=2	n=17	n=22	n=33	n=6	n=5	n=34
Mediana	23,00	25,50	22,00	24,50	23,00	25,00	16,00	24,00
Min.-max	12,00-25,00	25,00-26,00	12,00-25,00	16,00-25,00	12,00-25,00	15,00-25,00	12,00-21,00	16,00-25,00
p	0,12855		0,13771		0,2179		0,00342	

#### **6.4.2.6. Wyniki odpowiedzi na poszczególne pytania testu ACT™ w zależności od występowania infekcji i zaostrzeń astmy**

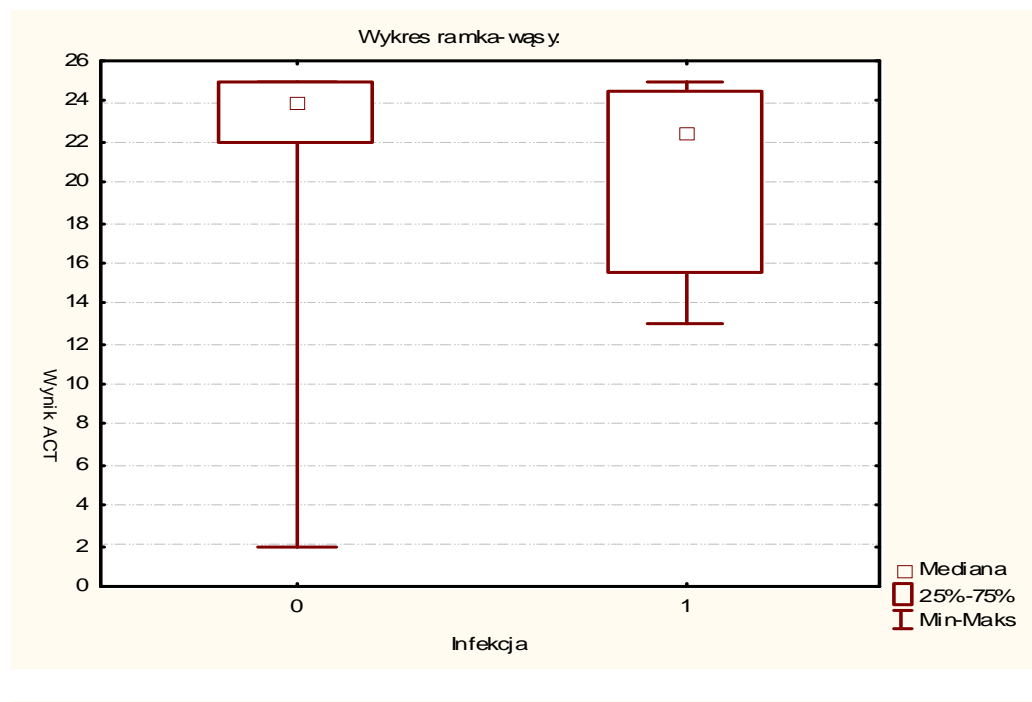
Tabela 69 przedstawia całościową liczbę punktów uzyskanych w teście ACT™ oraz liczbę punktów uzyskanych w odpowiedzi na poszczególne pytania w zależności od objawów infekcji. Analiza została przeprowadzona w trakcie rocznej obserwacji bez podziału na kolejne wizyty.

Dzieci prezentujące objawy infekcji dróg oddechowych uzyskiwały istotnie statystycznie mniej punktów w teście ACT™ (mediana 22,50 pkt.) niż dzieci bez infekcji (mediana 24,00 pkt.). Analizując odpowiedzi na poszczególne pytania wykazano, że dzieci bez infekcji uzyskiwały istotnie statystycznie więcej punktów na pytania dotyczące ich samopoczucia i częstości przyjmowania leków doraźnych (pytania 1,2,3,4) niż dzieci chore. Nie obserwowano różnic w odpowiedzi na pytanie dotyczące własnej oceny kontroli astmy (pytanie 5) u dzieci z i bez infekcji.

Analogiczną analizę dotyczącą zależności liczby punktów uzyskanych w teście ACT™ oraz odpowiedzi na poszczególne pytania w grupie dzieci z zaostrzeniem i bez zaostrzenia przedstawia tabela 70. W grupie z zaostrzeniem dzieci uzyskiwały istotnie statystycznie mniej punktów (mediana 18,00 pkt.) niż w grupie bez zaostrzenia (mediana 24,50 pkt.). Zauważono, że odpowiedzi na poszczególne pytania były istotnie niżej punktowane w grupie dzieci z zaostrzeniem niż bez zaostrzenia ( ryciny 19-21).

**Tabela 69. Wyniki testu ACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez infekcji**

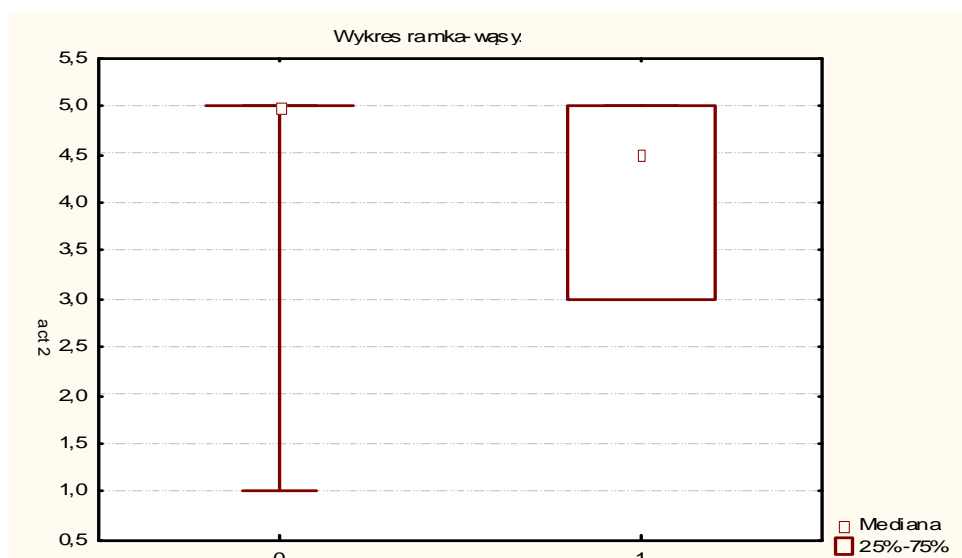
	Infekcja Mediana Min-max n=16	Bez Infekcji Mediana Min-max n=130	p
Wynik ACT™	22,50 13,00-25,00	24,00 12,00-25,00	0,0232
Pytanie 1	4,00 2,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,0029
Pytanie 2	4,50 3,00-5,00	5,00 1,00-5,00	0,0089
Pytanie 3	4,50 2,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,00038
Pytanie 4	4,00 1,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,00052
Pytanie 5	5,00 3,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,6



**Rycina 19. Zakres punktów uzyskanych w teście ACT™ w zależności od infekcji**



Rycina 20. Zakres punktów uzyskanych na pytanie pierwsze w teście ACT™ w zależności od infekcji



Rycina 21. Zakres punktów uzyskanych na pytanie drugie w teście ACT™ w zależności od infekcji

**Tabela 70. Wyniki testu ACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez zaostrzenia**

	Zaostrzenie Mediana Min.-max n=21	Bez zaostrzenia Mediana Min.-max n=125	p
Wynik ACT™	18,00 12,00-25,00	24,50 15,00-25,00	0,00002
Pytanie 1	4,00 2,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,00051
Pytanie 2	4,00 1,00-5,00	5,00 1,00-5,00	0,000002
Pytanie 3	5,00 2,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,00012
Pytanie 4	4,00 1,00-5,00	5,00 2,00-5,00	0,000011
Pytanie 5	4,00 2,00-5,00	5,00 3,00-5,00	0,00131

#### **6.4.2.7. Ocena kontroli astmy w teście ACT™ i wg kryteriów GINA**

Tabela 71 i 72 przedstawiają porównanie pomiędzy stopniem kontroli astmy w teście ACT™ wg klasyfikacji Thomasa i wsp. ( $\leq 19$  punktów-astma częściowo i niekontrolowana,  $>19$  punktów astma dobrze kontrolowana) a oceną kontroli astmy według kryteriów GINA (1-astma dobrze kontrolowana, 2-częściowo kontrolowana, 3-niekontrolowana). Nie stwierdzono korelacji wyników obu metod oceny. Analiza została przeprowadzona odrębnie dla kolejnych wizyt (tabela 71).

Porównując stopień kontroli astmy wg Thomas i wsp. z oceną stopnia kontroli wg kryteriów GINA we wszystkich testach ACT™, nie uwzględniając kolejnych wizyt, uzyskano istotną statystycznie zależność. Oznacza to, że znaczna większość dzieci, które uzyskały w teście ACT nie więcej niż 19 punktów zostały zakwalifikowane do analogicznego stopnia kontroli wyznaczonego wg GINA (2 i 3). Natomiast dzieci, które uzyskały w teście powyżej 19 punktów również według kryteriów GINA zostały ocenione jako chorzy z astmą dobrze kontrolowaną ( $p=0,0011$ ), (tabela 72).

**Tabela 71. Porównanie oceny kontroli astmy w teście ACT™ (wg Thomas i wsp.) i wg kryteriów GINA**

	ACT™≤19	ACT™>19	p
Wizyta I GINA 1	3 15,00%	17 85,00%	0,4099
Wizyta I GINA 2 i 3	4 28,57%	10 71,42%	
Wizyta II GINA 1	1 4,76%	20 95,23%	0,5381
Wizyta II GINA 2 i 3	2 16,66%	10 83,33%	
Wizyta III GINA 1	0 0%	26 100%	0,1053
Wizyta III GINA 2 i 3	2 15,38%	11 84,61%	
Wizyta IV GINA 1	2 9,52%	19 90,47%	0,0548
Wizyta IV GINA 2 i 3	7 38,88%	11 61,11%	

**Tabela 72. Porównanie oceny kontroli astmy za pomocą testu ACT™ (wg Thomas i wsp.) oraz wg GINA w trakcie rocznej obserwacji**

	ACT™>19	ACT™≤19	p
GINA 1	83 94,31%	5 5,68%	p=0,0011
GINA 2 i 3	42 73,68%	15 26,31%	

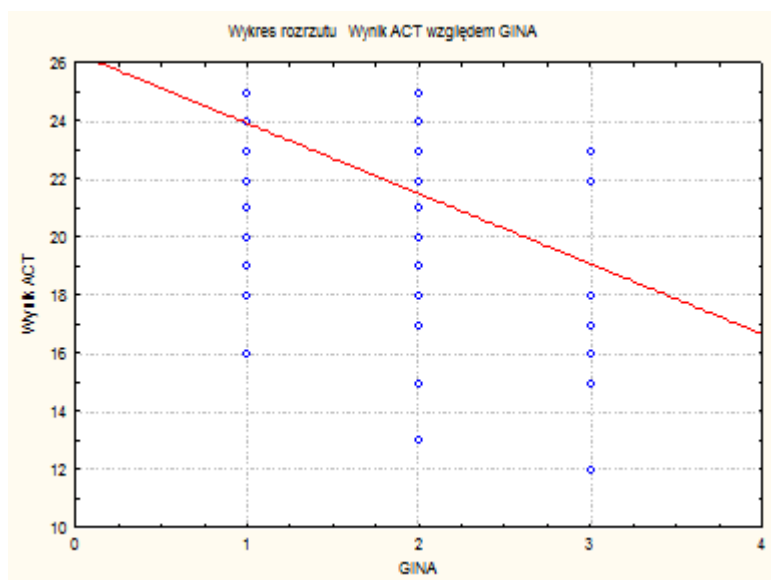
W tabeli 73 przedstawiono korelację pomiędzy oceną kontroli astmy wg kryteriów zaproponowanych przez Nathan i wsp. a oceną stopnia kontroli wg kryteriów ustalonych przez GINA. Stwierdzono, że większość badanych dzieci, które uzyskały w teście ACT™ 25 punktów pozwalających na określenie stopnia kontroli astmy jako całkowitą kontrolę, zostały na podstawie kryteriów GINA również zakwalifikowane do grupy o dobrym stopniu kontroli astmy. 34,09% dzieci, które w teście ACT™ uzyskały 20-24 punkty (astma częściowo kontrolowana) zostały zakwalifikowane wg GINA jako astma dobrze kontrolowana (stopień 1), natomiast 5,35% dzieci, które uzyskały w teście ACT™ mniej niż 20 punktów zostało również określonych wg GINA jako astma dobrze kontrolowana. Natomiast większość dzieci (94,64%), które uzyskały w teście ACT™ poniżej 20 punktów (astma niekontrolowana) zostały podobnie ocenione wg GINA. W analizie korelacji porządku rang Spearmana uzyskano wynik istotny statystycznie  $p=0,00001$ , a współczynnik korelacji Spearmana  $R_S=-0,4430$  (rycina 22).

Istotność statystyczną uzyskano również wykorzystując metodę Kruskala-Wallisa. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy poszczególnymi zakresami wartości testu ACT™ a

stopniami kontroli astmy wg GINA. W grupie dzieci o pełnej kontroli astmy (GINA I) wartości punktów uzyskanych w teście ACT™ wynosiły 16,00- 25,00 (mediana 25,00) w grupie dzieci z astmą częściowo kontrolowaną (GINA II) – 13,00-25,00 (mediana 23,00), natomiast w grupie z astmą niekontrolowaną (GINA III) były najniższe i wynosiły 12,00- 23,00 (mediana 16,00; tabela 74, rycina 23).

**Tabela 73. Porównanie pomiędzy testem ACT™ a oceną kontroli astmy wg GINA**

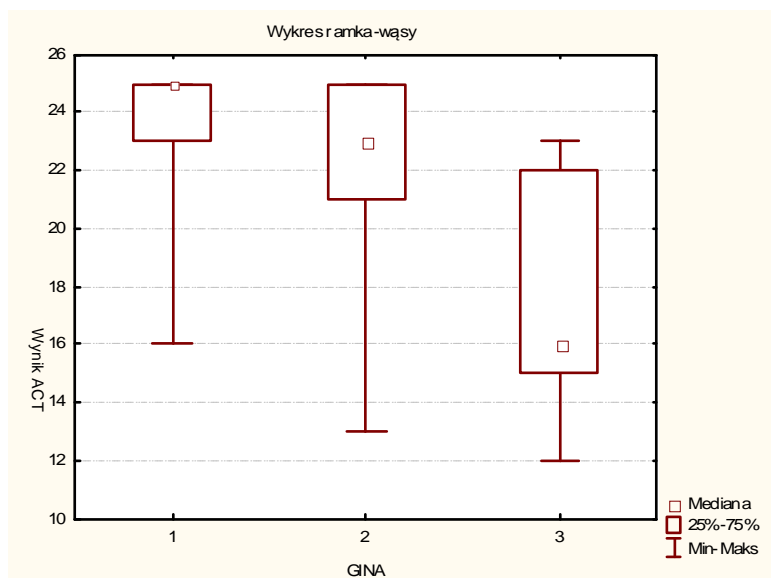
	ACT™<20	ACT™ <20-24>	ACT™=25	p
GINA 1	5 5,68%	30 34,09%	53 60,22%	0.000001
GINA 2	30 43,47%	26 37,68%	13 18,84%	
GINA 3	53 94,64%	3 5,35%	0	



**Rycina 22. Liczba uzyskanych punktów w teście ACT™ w zależności od kontroli astmy wg GINA**

**Tabela 74. Porównanie wyników uzyskanych w teście ACT™ z oceną kontroli astmy wg GINA**

	n	ACT™ Mediana Min-max	p
Gina 1	88	25,00 16,00-25,00	1-2 p=0,0036 1-3 p=0,00001 2-3 p=0,0111
Gina 2	46	23,00 13,00-25,00	
Gina 3	11	16,00 12,00-23,00	



**Rycina 23. Rozkład wartości wyników uzyskanych w teście ACT™ w zależności od stopnia kontroli astmy wg GINA**

### 6.4.3. Porównanie pomiędzy testem ACT™ a CACT™

W grupie dzieci, które wypełniły oba testy kontroli astmy (ACT™ i CACT™) poddano analizie ich całościowe wyniki. Obserwowano istotną statystycznie zależność między nimi ( $p=0,0000001$ ). Porównanie odpowiedzi na poszczególne pytania testu CACT™ z całościowym wynikiem testu ACT™ uwidacznia istotną statystycznie korelację (tabela 75).

**Tabela 75. Korelacja wyniku testu CACT™ oraz odpowiedzi poszczególnych pytań CACT™ z całkowitym wynikiem testu ACT™**

	n	R Spearman	p
CACT™ a ACT™	51	0,734	0,0000001
Pytanie 1 a ACT™	51	0,64	0,0000001
Pytanie 2 a ACT™	51	0,28	0,039157
Pytanie 3 a ACT™	51	0,47	0,000367
Pytanie 4 a ACT™	51	0,64	0,0000001
Pytanie 5 a ACT™	51	0,76	0,0000001
Pytanie 6 a ACT™	51	0,67	0,0000001
Pytanie 7 a ACT™	51	0,53	0,000052

Przeprowadzono korelację wyników oceny stopnia kontroli astmy dokonywanych jednocześnie za pomocą testów ACT™ jak i CACT™. Do interpretacji stopnia kontroli astmy w teście ACT™ użyto skali wg Nathan i wsp., a w teście CACT™ skali zaproponowanej przez autorów testu (tabele 76 i 77).

Stwierdzono, że wszystkie dzieci, które uzyskały w teście ACT™ 25 punktów, co odpowiada astmie kontrolowanej, w teście CACT™ uzyskały liczbę punktów odpowiadającą dobrej lub

częściowej kontroli astmy. Natomiast z wszystkich dzieci, które uzyskały wynik poniżej 20 w teście ACT™ również w teście CACT™ otrzymały poniżej 19 punktów. W obu przypadkach taka liczba punktów odpowiada astmie niekontrolowanej ( $p=0,00001$ ; tabela 76).

**Tabela 76. Porównanie wyników testu ACT™ (wg skali Nathan i wsp.) i CACT™**

N=51	ACT™<20	ACT™ <20-24>	ACT™=25	p
	0	0	0	0,00001
CACT™ ≤19	6	2	0	
CACT™ >19	0	24	19	

Podobną korelację ( $p=0,00001$ ) stwierdzono stosując skalę wg Thomas i wsp. Prawie wszyscy pacjenci, którzy uzyskali w teście ACT™ co najmniej 20 punktów (astma dobrze kontrolowana) również w teście CACT™ uzyskali punkty odpowiadające dobremu poziomowi kontroli astmy. Znaczna większość dzieci, która w teście ACT™ uzyskała poniżej i równe 19 punktów lub mniej (astma częściowo i niekontrolowana) również w teście CACT™ uzyskała nie więcej niż 19 punktów (tabela 77).

**Tabela 77. Porównanie wyników testu ACT™ (wg skali Thomas i wsp.) i CACT™**

	ACT™ ≤19	ACT™ ≥20	p
CACT™ ≤19	6	2	0,00001
CACT™ >19	0	43	



## 7. DYSKUSJA

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą wieku dziecięcego i jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych w populacji dorosłych. Wciążu ostatnich kilkunastu lat stała się jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych występujących w pediatrii i tym samym ważnym problemem społecznym i ekonomicznym. Najwyższe wskaźniki zapadalności na astmę i choroby alergiczne stwierdza się w krajach wysokorozwiniętych, takich jak Wielka Brytania, Szwecja, Finlandia, Australia, Nowa Zelandia, Kanada (106). Uwzględniając niedoszacowanie rozpoznań astmy, co uwidoczniły badania ERCHS, ISAAC i ECAP, można wnioskować, że skala problemu jest niedoceniona tak z medycznego jak i ekonomicznego punktu widzenia (6,7, 8,12,13). Astma w znacznym stopniu upośledza jakość życia chorych (32). Jej przewlekły charakter i uciążliwość objawów wpływają na ich życie rodzinne, aktywność społeczną i zawodową. W przypadku dzieci i młodzieży astma jest przyczyną spadku wydajności uczenia się, częstej absencji chorobowej oraz kosztownych hospitalizacji w przypadku ciężkiej postaci choroby. Koszty bezpośrednie i pośrednie, związane z leczeniem coraz większej grupy chorych na astmę, zwielokrotnione przez jej przewlekły charakter, są wysokie i stanowią znaczącą część wydatków na cele zdrowotne w krajach Unii Europejskiej (107,108,109). W tej sytuacji wprowadzenie standardu wczesnego wykrywania, prewencji, monitorowania i leczenia jest konieczne. U większości chorych astma rozpoczyna się w pierwszych latach życia, natomiast jej naturalny przebieg jest bardzo zróżnicowany (18). Wprawdzie rozpoznanie choroby jest rozpoznaniem na całe życie, ale nasilenie objawów wykazuje dużą zmienność. Z jednej strony nie są rzadkością wieloletnie remisje, z drugiej jednak następstwem przewlekłego zapalenia może być stopniowe pogarszanie się wyników badań czynnościowych, a w konsekwencji upośledzenie wydolności oddechowej, co potwierdzają coraz bardziej liczne, wieloletnie badania długofalowe (22,24, 25,110). W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera systematyczne monitorowanie chorego w celu wykrywania braku kontroli objawów i wprowadzania adekwatnej modyfikacji terapii, która jak się oczekuje powinna zapobiec rozwojowi zmian nieodwracalnych w układzie oddechowym. Jak dotąd niewiele jest badań, które w sposób kompleksowy pozwoliłyby prześledzić przebieg astmy u dzieci w dłuższej perspektywie (14,7). Takie badania są potrzebne dla wykrycia kierunku rozwoju choroby i zmian w stanie czynnościowym dróg oddechowych. Opieranie się wyłącznie na subiektywnej ocenie chorych może być niewystarczające, bowiem panuje przekonanie, że w przebiegu astmy okresowe występowanie objawów jest nieuchronne i jeśli nie są one ani częste ani nasilone pacjenci lub

ich rodzice/opiekunowie akceptują tę sytuację i nie doceniają związanego z nią ryzyka. Niewielkie objawy są akceptowane chętniej niż intensyfikacja leczenia z uwagi na fobię polekowych działań niepożądanych. Fobia ta dotyczy w szczególności steroidów wziewnych.

Prowadzona przeze mnie roczna prospektywna obserwacja dzieci chorych na astmę, pozostających w opiece ambulatoryjnej pozwoliła na analizę nasilenia i zmienności objawów, tendencji do zmian w badaniu czynnościowym i aktywności zapalenia w tym okresie. Wieloparametrowa ocena umożliwiła porównanie przydatności metod dotychczas stosowanych w monitorowaniu astmy (ocena kliniczna i badanie czynnościowe) i nowszych takich jak oznaczanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym i szybkie testy kontroli astmy. W ciągu ostatnich lat pojawiły się doniesienia sugerujące, że dodatkowe włączenie markerów zapalenia do oceny skuteczności postępowania terapeutycznego, pozwala na jeszcze bardziej efektywne leczenie. Wynika to z faktu, że proces zapalny odgrywa podstawową rolę w patogenezie astmy. Również u dzieci potwierdzono znaczenie procesu zapalnego w astmie. Coraz lepsze zrozumienie mechanizmów tego procesu sprawiło, że jest to obecnie główny cel, przeciwko któremu skierowano leczenie. Liczne badania wskazują na to, że taka strategia jest skuteczna i pozwala na właściwą kontrolę choroby, zmniejszenie objawów i zapobiega ryzyku występowania zaostrzeń. Spośród wszystkich metod monitorowania chorych szczególnie wnikliwej analizie poddałam szybkie testy kontroli astmy, jako metody obiecujące, tanie i łatwe do stosowania, ale których wartość w praktyce pediatrycznej wymaga nadal weryfikacji, biorąc pod uwagę nieliczne publikacje na ten temat.

### **7.1. Zaostrzenia astmy, zakażenia układu oddechowego, udział atopii**

Celem przewlekłej terapii astmy jest uzyskanie pełnej lub prawie pełnej kontroli klinicznej choroby w postaci ustąpienia lub zminimalizowania objawów występujących w nocy i w ciągu dnia, braku zaostrzeń, braku potrzeby korzystania z pomocy doraźnej lub hospitalizacji, a także niestosowania lub zminimalizowanie doraźnie podawanych SABA, pełnej aktywności fizycznej i zawodowej, prawidłowej wartości PEF oraz braku niepożądanych objawów związanych z leczeniem. Szczególnym zagrożeniem dla chorych są zaostrzenia i dlatego w wielu badaniach ich występowanie jest jednym z głównych kryteriów oceny przebiegu choroby. W toku prowadzonej przeze mnie obserwacji zaostrzenia astmy wystąpiły u 22 dzieci. Liczba zaostrzeń wynosiła od 1-3; w sumie odnotowano 32 zaostrzenia. Najwięcej zaostrzeń astmy wystąpiło w I i IV kwartale roku, co przypada na okres jesienny i zimowy.

Nie potwierdziłam więc opisywanej w piśmiennictwie „wrześniowej epidemii zaostrzeń astmy”, bowiem dokonałam oceny w skali kwartałów, a w III kwartale, do którego zgodnie z astronomicznym podziałem na pory roku zaliczyłam wrzesień, zaostrzeń było mniej. Z moich badań wynika, że okres szczytu zachorowań jest w naszym regionie przesunięty na okres od października do grudnia. Nie można także wykluczyć, że stała kontrola specjalistyczna uwzględniająca sezonową intensyfikację leczenia zmniejszyła ryzyko zaostrzenia astmy w okresie zwiększonej ekspozycji na infekcje.

Cykliczność zaostrzeń astmy od wielu lat wiąże się przede wszystkim z sezonowością występowania infekcji, które są uznawane za najczęstszą przyczynę zaostrzeń choroby. Częstość infekcji wzrasta po rozpoczęciu roku szkolnego i właśnie w tym okresie odnotowuje się większą liczbę zaostrzeń astmy u dzieci niż u dorosłych. Potwierdziły to angielskie badania Johnstona i wsp., który wykazał, że we wrześniu częstość przyjęć do szpitala z powodu zaostrzeń astmy jest większa u dzieci ( $r=0,68$ ;  $p<0,0001$ ) niż u dorosłych ( $r=0,53$ ;  $p<0,01$ ; 82). Podobne dane uzyskali Silverman i wsp.: wskaźnik wizyt w oddziałach ratunkowych osób dorosłych z powodu zaostrzeń astmy był niższy niż wskaźnik wizyt dzieci w wieku 12-14 lat (111). Gergen i wsp. w badaniu dzieci amerykańskich chorych na astmę obserwowali wyższą częstość zaostrzeń tuż po rozpoczęciu roku szkolnego (112). Zbieżne wyniki uzyskano w Finlandii (113), Izraelu (114) i Australii (115). Kolejne potwierdzenie tej tezy przedstawiono w analizie epidemiologii zaostrzeń astmy z 2006 roku. Opublikowane dane z Kanady, Szwecji, Anglii i Szkocji wykazały sezonowość pogorszeń astmy, które pojawiają się także po rozpoczęciu roku szkolnego (116,117).

Wśród czynników infekcyjnych indukujących objawy astmy szczególną rolę pełnią wirusy i to zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Infekcje wirusowe dróg oddechowych są odpowiedzialne za zaostrzenia astmy zarówno u dzieci, jak i u dorosłych (118,119). U najmłodszych dzieci główne znaczenie przypisywano dotąd zakażeniom wirusem RS (*respiratory syncytial virus*, RSV), natomiast u dzieci starszych i dorosłych zakażeniom rynowirusem. W świetle najnowszych badań te ostatnie również nie pozostają bez wpływu na stan układu oddechowego u niemowląt. Przez wiele lat uważano, że rynowirusy są bezpośrednio odpowiedzialne jedynie za stan zapalny w górnych drogach oddechowych, a pośrednio wywołują reakcję ze strony oskrzeli. Hipotezę tą oparto na badaniach prowadzonych na jednym tylko serotypie wirusa, który nie wykazywał możliwości replikacji w temperaturze powyżej 33°C tj. poza jamami nosa (120). Poszerzenie badań o inne serotypy wykazało, że rynowirusy mogą replikować w wyższej temperaturze. Shorth i wsp.

udowodnili, że wirusy mogą wywoływać reakcję cytotoksyczną w nabłonku błony śluzowej oskrzeli (121). Również grupa Papadopoulou potwierdziła, że rynowirus nie tylko wnika do komórek nabłonka oskrzeli, ale podlega również w nich replikacji (122). Obecność RNA wirusa stwierdzono w 50% bioptatów oskrzeli pochodzących od ochotników zakażonych rynowirusem.

Khetsuriani i wsp. za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) o wysokiej czułości próbowali zidentyfikować najczęstsze wirusy oddechowe (123). Do badania włączyli grupę 66 dzieci (w wieku 2-17 lat) z zaostrzeniem astmy oskrzelowej i porównali z grupą 77 dzieci w okresie bezobjawowym. Wirusy wykryto u 63,1% dzieci z zaostrzeniem astmy i u 23,4% dzieci z grupy kontrolnej. Najczęściej stwierdzono zakażenie rynowirusem, a mianowicie u 60% dzieci z zaostrzeniem i u 18% dzieci w grupie kontrolnej. U dzieci z klinicznymi objawami infekcyjnego zapalenia górnych dróg oddechowych ("przeziębienia") rynowirus izolowano wyłącznie w przypadku równoczesnego występowania objawów zaostrzenia astmy, a jego obecność prawie 7-krotnie zwiększała ryzyko zaostrzenia. Również Johnston i wsp. badali obecność wirusów układu oddechowego za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) o wysokiej czułości wśród dzieci (wiek 5-15 lat) z zaostrzeniem astmy w okresie jesiennym (wrzesień; 82). W badanym wymazie z nosa, stwierdzili obecność Picornawirusów u 52% dzieci z zaostrzeniem astmy i u 29% dzieci należących do grupy kontrolnej (bez objawów zaostrzenia). Spośród Picornawirusów 80% stanowiły rynowirusy (82). Rynowirusy są również nierzadką przyczyną infekcji wymagających hospitalizacji u dzieci do 2. roku życia. Calvo i wsp. wykazali, że RV był drugim co do częstości czynnikiem przyczynowym hospitalizacji dzieci w tej grupie wiekowej po wirusie RS (124). U dzieci ze świszczącym oddechem 80-85% ma dodatni test na wirusy wywołujące infekcje dróg oddechowych, głównie RV podczas gdy u dorosłych jedynie 50% (125,126). Ponadto wykazano, że ponad 40% dzieci w 6. tygodniu po zaostrzeniu astmy ma nadal obecne RV RNA, co może być przyczyną gorszej odpowiedzi na terapię oraz stanowić o konieczności intensyfikacji leczenia (127). W badanej przez mnie grupie chorych na astmę wykonywałam badania w kierunku zakażenia rynowirusem w okresie zaostrzenia choroby i w okresie bezobjawowym. Analizowałam wymaz z nosa, który poddałam reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) o wysokiej czułości. Wirusa wykryłam w 50% przypadków dzieci w grupie z zaostrzeniem i w 7,69% w grupie dzieci bez zaostrzenia. Powyższe wyniki sugerują istotne znaczenie zakażenia rynowirusem w wywoływaniu zaostrzeń astmy. Być może w przyszłości swoista profilaktyka lub leczenie zakażeń rynowirusowych pozwoli zmniejszyć

ryzyko zaostrzeń astmy, jednak nadal istotną przeszkodą w znalezieniu skutecznych metod postępowania jest różnorodność i zmienność antygenowa tego gatunku wirusów. Należy również zwrócić uwagę na bezobjawowe nosicielstwo wirusa. Dotyczyło ono wprawdzie małego odsetka chorych, ale przewlekła obecność wirusa może dowodzić upośledzonej jego eliminacji, a w konsekwencji prowadzić do rozwoju przewlekłego zapalenia i wzrostu reaktywności oskrzeli. U chorych na astmę częściej wykrywano obecność antygenów wirusowych niż w grupie osób bez astmy (128). Niezależnie od wyników badania wirusologicznego objawy kliniczne infekcji odnotowano u 9 spośród 22 chorych z zaostrzeniem astmy, co potwierdza udział innych niż infekcje czynników indukujących objawy. Jednocześnie jednak nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem zaostrzeń astmy a podłożem atopowym choroby. W grupach chorych z astmą atopową i nieatopową zarówno częstość zaostrzeń jak i rozkład w skali roku były podobne.

Prowadzoną przeze mnie roczną obserwację chorych wykorzystywałam także dla oceny częstości występowania infekcji dróg oddechowych, rozpoznawanych tak jak w codziennej praktyce w oparciu o kliniczne kryteria. Od wielu lat trwają bowiem badania i dyskusje dotyczące związku pomiędzy astmą a podatnością na zakażenia. Wykazano między innymi, że w grupie chorych z inwazyjną postacią zakażenia pneumokokowego odsetek astmatyków był większy niż w ogólnej populacji (129). W innych badaniach stwierdzono, że u chorych na astmę objawy infekcji są bardziej nasilone i trwają dłużej. Może mieć to związek z upośledzonymi mechanizmami oczyszczania dróg oddechowych wskutek obrzęku i zalegania wydzieliny u chorych na astmę, a także z zaburzeniami odporności wrodzonej. W badaniach eksperymentalnych ujawniono niedobór miejscowy interferonu gamma, beta i lambda (130).

W ocenianej przeze mnie grupie dzieci nie obserwowałam ciężkiego przebiegu infekcji, ale ich liczba była znacząca, bo wystąpiły u ponad 1/3 chorych. Spostrzeżenia te sugerują zwiększoną skłonność do infekcji i sugerują konieczność dalszych badań w tym kierunku. Stwierdzonej podatności nie można wiązać z podłożem atopowym, bowiem nie odnotowano różnic w liczbie infekcji w grupie chorych z astmą atopową i nieatopową. Dominowały zakażenia w okresie jesiennym.

## **7.2. Leczenie**

Dzieci były leczone zgodnie z wytycznymi GINA. Leczenie oparte było głównie na wziewnym leczeniu przeciwzapalnym (tylko dwoje dzieci spośród 48 nie otrzymało wziewnych glikokortykosteroidów), które modyfikowano w zależności od aktualnego stanu

klinicznego tj. zredukowano w przypadku poprawy, a w przypadku pogorszenia intensyfikowano (zwiększenie dawki GSKw, dodatkowe włączenie LABA, leku antyleukotrienowego).

W świetle aktualnej wiedzy glikokortykosteroidy wziewne są najskuteczniejszymi z obecnie dostępnych leków przeciwzapalnych i dlatego są preparatami z wyboru w leczeniu astmy przewlekłej w każdym stopniu jej ciężkości (131). Szeroki zakres działania przeciwzapalnego GKS<sub>w</sub> wynika z obecności swoistego dla nich receptora (GR) we wszystkich komórkach jądrzastych ustroju (132). Wczesne zastosowanie GKS<sub>w</sub> może poprawić kontrolę astmy, przywrócić prawidłową czynność płuc i zapobiegać nieodwracalnej przebudowie ściany oskrzeli. Glikokortykosteroidy nie tylko zapobiegają powstawaniu nacieku komórkowego w ścianie oskrzeli, ale także zmniejszają już istniejący naciek. GKS<sub>w</sub> hamują proces zapalny na wszystkich etapach jego rozwoju (133,134). Konsekwencją tego jest przede wszystkim zapobieganie wystąpieniu fazy późnej reakcji astmatycznej i zmniejszenie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, a także wpływ na zwiększenie gęstości receptorów beta2-adrenergicznych. Wszystkie te efekty są widoczne dopiero po pewnym czasie systematycznego stosowania GKS<sub>w</sub>. Kontrola objawów i poprawa PEF występują już po 1-2 tygodniach ich stosowania, także u dzieci z astmą o umiarkowanym przebiegu (32). Jednakże maksymalne efekty działania, wyrażające się zmniejszeniem nadreaktywności błony śluzowej oskrzeli, oceniane w teście prowokacji wysiłkiem, obserwowano dopiero po 1-3 miesiącach leczenia wyższymi dawkami np. 400 µg budezonidu/dobę. GKS<sub>w</sub> zmniejszają częstość zaostrzeń astmy, ale u niektórych dzieci mogą nie wystarczyć do pełnej kontroli choroby. Drugą grupą leków przeciwzapalnych są leki antyleukotrienu, które dodane do leczenia u dzieci po 5 roku życia, u których astma nie jest wystarczająco kontrolowana za pomocą GSKw w małej dawce, przynoszą umiarkowaną poprawę kliniczną; w tym znamienne zmniejszają częstość zaostrzeń (32). Były one stosowane u ponad 30% obserwowanych przeze mnie dzieci.

Mimo systematycznych wizyt kontrolnych i mimo stosowanego leczenia u 22 wystąpiło zaostrzenie astmy, a dwoje dzieci wymagało hospitalizacji. Interwencja terapeutyczna zaostrzenia obejmowała włączenie SABA, co dotyczyło 15 chorych (68,18%); podanie steroidów systemowych 8 chorym (36,36%), podanie antybiotyku 9 chorym (40,91%). Należy podkreślić, że większość dzieci z zaostrzeniem astmy nie wymagała podawania steroidów systemowych, co może świadczyć o tym, że potrzeba ich stosowania jest mniejsza u chorych poddanych długotrwałej przeciwzapalnej terapii wziewnej. Natomiast

niepokojącym spostrzeżeniem jest niepodanie SABA u prawie 1/3 chorych, co dowodzi braku zrozumienia zasad leczenia.

Tak jak zastosowanie SABA i Montelukastu jest wypełnieniem zaleceń postępowania w zaostrzeniu zawartym we wszystkich wytycznych, tak odnotowane w badanej grupie chorych podawanie antybiotyków budzi zastrzeżenia. W wytycznych postępowania w astmie (GINA), w tym także w wytycznych opracowanych dla dzieci do 5 roku życia, a także w stanowisku PRACTALL przygotowanym przez ekspertów EAACI (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), nie wspomniano o antybiotykach w leczeniu zaostrzeń astmy (135,136). Charakter i zakres interwencji nie zależą od czynnika indukującego zaostrzenie, ale od nasilenia objawów. Zakażenia bakteryjne dolnych dróg oddechowych są rzadką przyczyną zaostrzeń astmy, mogą współistnieć z infekcją wirusową, a tylko bardzo wyjątkowo są jedyną przyczyną zachorowania. Przeprowadzone przed wieloma laty badania wpływu podania antybiotyku z grupy penicylin u chorych hospitalizowanych nie wykazało żadnej różnicy w porównaniu z placebo. Stosowanie antybiotyków wydaje się być na szczęście coraz rzadsze co sugeruje badanie Kozyrskij i wsp. (137). Porównując rok 1995 i 2001 autorzy odnotowali zmniejszenie liczby antybiotyków zapisywanych na 1000 dzieci chorych na astmę z 708 na 511, a więc spadek wynosił 28%. W badaniu przeprowadzonym w Anglii, wśród dzieci w lecznictwie ambulatoryjnym, antybiotyk otrzymało 50-66% astmatyków z objawami zaostrzenia. W innym badaniu przeprowadzonym w grupie dzieci przedszkolnych z objawami świszczącego oddechu, autorzy odnotowali, że 50% dzieci otrzymało antybiotyk i była to najczęstsza interwencja terapeutyczna (138,139). W moim badaniu analiza danych dotyczących stosowania antybiotyku wśród dzieci z zaostrzeniem astmy wskazuje na rzadsze stosowanie antybiotyku niż w innych krajach. W trakcie rocznej obserwacji stwierdziłam, że spośród 48 dzieci dwadzieścia dwoje prezentowało objawy zaostrzenia astmy. Znaczna większość wymagała włączenia dodatkowo krótkodziałających beta 2 mimetyków. U 9 spośród 22 (40,91%) włączono antybiotyk, a u 2 (9,09%) leczenie przeciwwirusowe. Nieco inaczej przedstawia się zużycie antybiotyków i leku przeciwwirusowego w grupie pacjentów z objawami infekcji dróg oddechowych. Spośród 48 astmatyków w trakcie rocznej obserwacji u 18 stwierdzono objawy infekcji. U 12 z nich (66,67%) został zalecony przez lekarza antybiotyk, a u 13 (72,22%) lek przeciwwirusowy.

### 7.3. Analiza wyników badań czynnościowych

Celem zobiektywizowania oceny klinicznej na każdej wizycie przeprowadzono badanie spirometryczne. Pozwoliło to na ocenę kierunku i tempa zmian czynnościowych dróg oddechowych. W analizie danych oceniano parametry wentylacyjne takie jak FEV1% i FEV[1].

Obserwując średnie wartości FEV1 na poszczególnych wizytach nie stwierdzono różnicy pomiędzy FEV1% na początku obserwacji (średnia  $95,42 \pm 14,51\%$ ) i na ostatniej wizycie (średnia  $94,00 \pm 14,01\%$ ). Można by więc na tej podstawie wnioskować o skuteczności leczenia w zakresie zapobiegania pogarszaniu się czynności układu oddechowego. Jednak analiza zmienności FEV1 u poszczególnych chorych jest nieco mniej optymistyczna. U 4 chorych nie stwierdzono żadnej zmiany wartości FEV1%, u 5 pacjentów zmiana wartości wynosiła poniżej 1%, u 22 chorych odnotowano wzrost, a u 22 chorych spadek wartości FEV1%. Spostrzeżenia te wskazują na odrębności przebiegu choroby u różnych chorych i konieczność stałego monitorowania u nich wyników badań czynnościowych. Można domniemywać, że na spadek FEV1 miał wpływ fakt, że ostatnie badanie wykonywano w najtrudniejszej dla chorych porze roku, a mianowicie w okresie jesiennym. Konieczne jest więc przedłużenie obserwacji i dalsze monitorowanie tych chorych. Podobne spostrzeżenia odnośnie wyników spirometrii w trakcie 4. letniego leczenia poczynili autorzy badania CAMP (140). Badając grupę ponad tysiąca dzieci nie wykazali różnic dotyczących wpływu leczenia na średnie wartości FEV1%. Natomiast niezależnie od charakteru leczenia przewlekłego (nedokromil, budezonid, placebo) u około ¼ chorych w każdej grupie wartość FEV1 obniżyła się. W innym badaniu także prowadzonym u dzieci nad zależnością między badaniami czynnościowymi i leczeniem Agertoft i Pedersen wykazali korzystniejszy wpływ wcześniejszego zastosowania GSKw niż wprowadzenia tego leczenia z opóźnieniem (141). Autorzy obserwując grupę 278 dzieci przez okres 3-6 lat dowiedli, że w grupie dzieci leczonych GSKw występuje większa poprawa parametrów wentylacyjnych w porównaniu do grupy dzieci leczonych beta-2 mimetykami, teofiliną i kromonami. Badacze stwierdzili także, że włączenie GSKw po 5 latach od rozpoznania choroby wiązało się ze znamienne wyższym (kumulacyjnie) zapotrzebowaniem na te leki dla uzyskania kontroli choroby niż u dzieci, u których budezonid zastosowano przed upływem 2 lat od ustalenia rozpoznania. Ponad 25. letnią ocenę skuteczności leczenia przeciwzapalnego przeprowadzili Panhuysen i wsp. (142). Wykazali oni, że im dłuższy był okres zwłoki od rozpoznania do włączenia leczenia, tym mniejsze było prawdopodobieństwo normalizacji wyników badań oceniających funkcję płuc



oraz nadreaktywności oskrzeli. Generalnie w wytycznych postępowania zaleca się rozpoczęcie leczenia w momencie stwierdzenia objawów odpowiadających częściowej kontroli astmy. W obserwowanej przez mnie grupie chorych średnia czasu trwania leczenia przeciwastmatycznego wynosiła 8,6 roku. Uwzględniając wiek chorych można domniemywać, że u większości z nich leczenie włączono wcześniej, co być może skutkowało prawidłowymi wynikami FEV1% u większości pacjentów.

Prawidłowe wyniki FEV1 można przyjąć jako jeden z dowodów klinicznej kontroli choroby, natomiast wnioskowanie na temat aktywności procesu zapalnego w oparciu o pomiar FEV1 jest ryzykowne. Wprawdzie w badanej przez mnie grupie chorych wartość FEV1 była niższa u dzieci, u których wystąpiło zaostrzenie i istotnie niższa w podgrupie dzieci po przebytej infekcji to nie stwierdzono korelacji z wartościami FENO. Także dane z piśmiennictwa dowodzą, że wartość FEV1 nie odzwierciedla w pełni aktywności procesu zapalnego i stopnia przebudowy dróg oddechowych. Nawet u dzieci z ciężką postacią astmy wartości FEV1 mogą przez długi czas mieścić się w zakresie wartości należnych. Stąd też wydaje się istotne prowadzenie dalszych badań dotyczących naturalnego przebiegu astmy w oparciu nie tylko o wyniki badań czynnościowych, ale parametry kliniczne i immunologiczne.

Analizując wyniki badań zwrócono uwagę na różnicę wartości FEV1% i FEV[1] wśród pacjentów z astmą atopową i nieatopową. Średnia wartość FEV1% i FEV[1] były istotnie wyższe wśród astmatyków o podłożu atopowym niż w grupie dzieci z astmą nieatopową (odpowiednio  $p=0,0169$  i  $p=0,0018$ ). Podobnej zależności nie obserwował w swoich badaniach Nelson i wsp., starając się ustalić relacje pomiędzy uczuleniem, ekspozycją na alergeny a funkcją płuc u dzieci włączonych do badania CAMP (110). Wykazano, że uczulenie na alergeny nie było związane z obniżonymi parametrami wentylacyjnymi, ale wiązało się ze zwiększoną nadreaktywnością oskrzeli. W badaniu dzieci z astmą oskrzelową przeprowadzonym przez Schwartz i wsp. stwierdzono niższe wartości FEV1% w grupie dzieci uczulonych na alergeny wewnątrzdomowe niż w grupie dzieci uczulonych na alergeny zewnątrzdomowe. Nie porównano jednak tych wyników z dziećmi chorującymi na astmę nieatopową (143). Spostrzegana przez mnie znacząca różnica w stanie czynnościowym dróg oddechowych związana z podłożem atopowym może wskazywać na to, że dostępne metody leczenia są mniej skuteczne w kontroli zapalenia innego niż to, które związane jest z reakcją IgE zależną.

## 7.4. Analiza stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym

Badanie Alving i wsp. zapoczątkowało uzupełnienie nieinwazyjnej diagnostyki chorób układu oddechowego o wprowadzenie oceny FENO (56). W grupie astmatyków wykazali oni dodatnią korelację pomiędzy wzrostem stężenia FENO a nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli (BHR - ang. *Bronchial hyperresponsiveness*). Ludviksdottir i wsp. oceniali FENO i BHR u zdrowych ochotników oraz u chorych na astmę alergiczną i niealergiczną (71). Podwyższone FENO oraz korelację z BHR wykazali jedynie w grupie chorych na astmę alergiczną. Istnieje również wiele badań, których autorzy nie wykazali związku pomiędzy FENO i BHR ani wśród dzieci ani u dorosłych pacjentów (144,145). W prowadzonych przeze mnie badaniach dzieci chorych na astmę oceniłam korelację FENO z nasileniem objawów choroby, mierzonym występowaniem zaostrzeń. W grupie dzieci z zaostrzeniem astmy wartości FENO były wyższe (średnio 27 ppb) niż w grupie dzieci bez zaostrzenia (średnio 21 ppb). W przeprowadzonej analizie uzyskałam wynik, będący na granicy istotności statystycznej ( $p=0,5011$ ), co prawdopodobnie jest spowodowane zbyt małą grupą pacjentów z zaostrzeniem astmy. W badaniu De Jongste i wsp. porównano zmiany FENO z parametrami wentylacyjnymi i jakością życia wśród 151 dzieci chorych na astmę. W badaniu tym podzielono dzieci na dwie grupy (146). W jednej z nich dzieci prowadziły codzienny telemonitoring objawów za pomocą dostępnych urządzeń elektronicznych przez 30 tygodni, a w drugiej dodatkowo mierzyły w domu FENO. Co 3 tygodnie możliwa była ewentualna modyfikacja leczenia w zależności od wartości obserwowanych wskaźników. Na zakończenie obserwacji w obu grupach stwierdzono podobną liczbę dni bez objawów, poprawę FEV1 i jakości życia oraz zmniejszenie dawki wziewnych glikokortykosteroidów. Uwzględnienie pomiarów FENO nie poprawiało więc efektów leczenia w porównaniu z monitorowaniem objawów klinicznych. Praca ta zwraca uwagę na ograniczoną przydatność monitorowania FENO w określeniu stopnia kontroli astmy i potrzeby modyfikacji leczenia. Z kolei Profita i wsp. wykazali, że tlenek azotu oraz markery zapalenia badane w kondensatach powietrza wydychanego są przydatne w ocenie zapalenia w dolnych drogach oddechowych oraz w nosie i stąd nadal trwa weryfikacja nieinwazyjnych metod pomiaru zapalenia u chorych na astmę (147,148). Niestety swoistość wielu z nich jest ograniczona. Liczne doniesienia wskazują obecnie na konieczność dużej ostrożności w interpretacji stężeń tlenu azotu, ponieważ z jednej strony pewien odsetek dzieci chorych na astmę ma prawidłowe wyniki badania, a z drugiej, stosowanie leków przeciwzapalnych, w tym przede wszystkim steroidów, szybko

normalizuje wyjściowo podwyższone stężenia tego gazu, co nie zawsze koreluje z dobrą kontrolą astmy.

W 12 miesięcznej obserwacji pacjentów oceniłam również zmienność indywidualną procesu zapalnego poprzez analizę wartości u poszczególnych chorych. Spadek FENO w granicach do 10% występował u 21 chorych, od 11 do 20% u 11 chorych i powyżej 20 % u 6 chorych. Natomiast wzrost w granicach do 10% u 5 chorych, od 11 do 20% u 2 chorych i powyżej 20 % u 2 chorych. Zauważyłam, że spadek wartości FENO pomiędzy I i IV wizytą wystąpił łącznie u 38 chorych, a wzrost u 9 chorych. Dane te potwierdzają skuteczność działania przeciwzapalnego glikokortkosteroidów wziewnych w okresie ich stosowania u większości chorych. Podobne wyniki dotyczące wartości stężenia FENO przedstawił Covar i wsp. w grupie dzieci biorących udział w badaniu CAMP (149). Porównując grupę dzieci leczoną budesonidem z grupą leczoną nedokromilem lub otrzymującą *placebo*, stwierdził znacznie niższe wartości FENO w pierwszej grupie pacjentów (budesonid). Badanie to dostarczyło informacji o braku aktywności przeciwzapalnej kromonów, które w przeszłości były powszechnie stosowane w leczeniu astmy, zwłaszcza u dzieci.

W wielu badaniach prowadzonych u chorych na astmę oskrzelową analizowano wartości FENO w zależności od współistnienia atopii (56). Wyniki tych badań wskazują na zależność pomiędzy atopią, a stężeniem NO w powietrzu wydychanym. Spostrzeżenia te dotyczą zarówno dorosłych astmatyków (150) jak i dzieci (151). Moje badania są zgodne z tymi obserwacjami. Wykazałam w nich, że dzieci ze współistniejącą atopią potwierdzoną w testach skórnych, miały średnio wyższe wartości FENO niż dzieci z testami skórnymi ujemnymi. Wśród dzieci z astmą atopową wartości FENO średnio wynosiły 30 ppb, a z astmą nieatopową 15 ppb. Wyniki te potwierdzają wpływ IgE zależnej reakcji alergicznej na zwiększoną produkcję tlenku azotu w powietrzu wydychanym. Moody i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych wśród bezobjawowych pacjentów z dodatnimi testami skórnymi na alergen roztoczy kurzu domowego sugerował, że wzrost stężenia FENO może być wyrazem subklinicznego procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych (152).

Oprócz analizy stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym w zależności od podłoża atopowego, potwierdzonego dodatnim wynikiem testów skórnych, dokonano oceny wpływu alergicznego nieżyty nosa na wyniki pomiarów. Równoległość alergicznego procesu zapalnego w górnych i dolnych drogach oddechowych u wielu chorych została potwierdzona w licznych badaniach (18,153,154). W patogenezie obu chorób kluczową rolę odgrywa proces zapalny. Komórki zapalne stwierdzone w indukowanej płwocinie chorych na astmę są

również obecne w oskrzelach chorych na alergiczny sezonowy nieżyt nosa (ASNN) poza okresem pylenia (155). Gratiou i wsp. opisali wzrost stężenia NO w powietrzu wydychanym u chorych na ASNN zarówno przed, jak i w trakcie sezonu pylenia, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy (31). Doniesienia te potwierdzili Olin i wsp., którzy wykazali podwyższone stężenia FENO u chorych na ASNN przed sezonem pylenia w porównaniu z grupą zdrowych ochotników bez cech atopii oraz chorymi na niealergiczny nieżyt nosa (156). Również liczne badania epidemiologiczne dostarczyły dowodów na współistnienie astmy i alergicznego nieżytu nosa (ANN). Stwierdzono, że ANN jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy (157). Settipane i wsp. wykazali, że ryzyko wystąpienia astmy u osób cierpiących na ANN jest 3-krotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (154). W moich badaniach stwierdziłam zależność pomiędzy postawionym w przeszłości rozpoznaniem alergicznego nieżytu nosa i stężeniem FENO u chorych na astmę, ale nie potwierdziłam takiej zależności dla objawów aktualnych. Powstaje pytanie czy rzeczywiście aktualne objawy były związane ze swoistą reakcją alergiczną czy z infekcją lub nieswoistą reakcją na inne niż alergeny bodźce.

## **7.5. Testy kontroli astmy**

*Global Initiative for Asthma 2006* (GINA 2006) przyniosła istotną zmianę w wytycznych leczenia astmy, zastępując ocenę ciężkości astmy, jako podstawę decyzji terapeutycznych, oceną kontroli objawów astmy. Stopień kontroli jest określony na podstawie następujących kryteriów: objawy dzienne i nocne, ograniczenie aktywności życiowej, potrzeba stosowania leczenia doraźnego, współwystępowanie zaostrzeń oraz badania czynnościowe. Aby ułatwić pozyskiwanie informacji na ten temat stanu zdrowia chorych przed kilkoma laty wprowadzono szybkie testy kontroli. Testy te zastosowałam w ocenie przebiegu astmy w badanej przeze mnie grupie chorych. Oprócz korelacji uzyskanych wyników z innymi parametrami monitorowania chorych dokonałam także porównania dwóch testów jednego przeznaczonego dla dzieci młodszych w wieku 4 do 11 lat i drugiego zalecanego dla dzieci powyżej 11 roku życia i dorosłych. Ponadto porównałam wyniki tych testów z oceną kontroli astmy wg kryteriów GINA i dokonałam wnikliwej analizy odpowiedzi na poszczególne pytania.

Użycie testu ACT™ celem oceny kontroli astmy wyprzedziło wytyczne GINA i zostało wprowadzone w 2004 roku po przeprowadzeniu wielośrodkowego badania przez Nathana i współpracowników. ACT™ składa się ostatecznie z 5 pytań, które wybrano spośród

zaproponowanych początkowo 22. Pytania te zadawano 472 chorych powyżej 11 lat (78). Analizując odpowiedzi oraz korelując ocenę kontroli astmy uzyskaną w teście ACT™ z oceną dokonaną przez specjalistę, zapotrzebowaniem na leki i wynikami badań spirometrycznych, wybrano 5 pytań najlepiej spełniających założone kryteria kwestionariusza. Pytania te dotyczą występowania objawów choroby w dzień i w nocy, zużycia leków doraźnych (ratunkowych), wpływu choroby na możliwość wykonywania zwykłych czynności w pracy i domu oraz oceny stopnia kontroli astmy. Do każdego pytania dołączony jest zestaw 5 możliwych odpowiedzi, stopniujących częstość występowania dolegliwości lub skuteczność kontroli astmy. Maksymalna ocena wynosi 25 punktów i świadczy o bardzo dobrej (idealnej) kontroli astmy. Jako punkt odcięcia określający złą kontrolę astmy badacze zaproponowali wartość 19 i mniej punktów (czułość i swoistość dla tego punktu wynosiła odpowiednio 69,2 i 76,2%). Przeprowadzono wiele badań oceniających wartość tego testu i potwierdzono jego dobrą korelację testu z oceną kontroli przebiegu choroby przez specjalistę, wynikiem nasilonej objętości wydechowej w pierwszej sekundzie (FEV<sub>1</sub>, p<0,001) i wynikiem rozbudowanego kwestionariusza ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*, p<0,001; 158,159,160,161).

W 2007 r. na podstawie wielośrodkowego badania prowadzonego przez Liu i wsp. wprowadzono test dla dzieci od 4 do 11 roku życia pod nazwą *Childhood Asthma Control Test* (CACT™; 79). Początkowo test ten składał się z 21 pytań (8 przeznaczonych dla dziecka i 13 dla rodzica), które zadano 343 pacjentom i ich opiekunom. Spośród nich wybrano losowo 257 chorych, którzy stanowili grupę badaną i 86 chorych, którzy stanowili grupę kontrolną. Analizując odpowiedzi udzielone przez rodziców i dzieci oraz korelując ocenę kontroli astmy uzyskaną w teście CACT™ i po badaniu przez specjalistę, określeniu zapotrzebowania na leki i wykonaniu badań spirometrycznych, wybrano 7 pytań najlepiej spełniających założone kryteria kwestionariusza. Ostatecznie CACT™ składa się z 7 pytań (4 pytania, na które odpowiada dziecko i 3 pytania, na które odpowiada opiekun) dotyczących występowania objawów choroby (w dzień i w nocy), wpływu choroby na codzienne czynności. Do części przeznaczonej dla dziecka dołączony jest zestaw 4 odpowiedzi, a do części przeznaczonej dla opiekuna zestaw 6 odpowiedzi. Maksymalna ocena wynosi 27 punktów, a punkt odcięcia stanowiący granicę pomiędzy astmą dobrze kontrolowaną, a częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną, został wyznaczony na 19 punktów (czułość i swoistość dla tego punktu wynosiła odpowiednio 68% i 74%).

Nadal prowadzone są w różnych krajach badania nad wyznaczeniem punktów odcięcia, które korelują ze stopniami kontroli astmy. Wydaje się to konieczne ze względu na różną interpretację testu, zależną często od poziomu wykształcenia, różnic kulturowych, a także od fenotypu astmy. W związku z powyższym w dwóch niezależnych badaniach w Chinach wyznaczono punkt odcięcia dla astmy niekontrolowanej na poziomie  $\leq 20$  punktów (Fanny i wsp.; 162) i  $\leq 17$  punktów (Zhou i wsp.; 163), natomiast w Hiszpanii  $\leq 18$  punktów (Álvarez-Gutiérrez i wsp.; 164)

W swojej pracy posłużyłam się punktami odcięcia proponowanymi przez Nathana i wsp. (78) oraz Thomasa i wsp. (165) dla testu ACT™ i Liu i wsp. (80) dla CACT™.

### **7.5.1. Testy CACT™ i ACT™ w aspekcie zaostrzenia astmy oskrzelowej**

Wyniki moich badań wskazują na to, że testy ACT™ i CACT™ pozwalają wyróżnić pacjentów, u których występują zaostrzenia choroby lub którzy przebyli zakażenia dróg oddechowych, które często prowadzą do zaostrzeń astmy.

Analiza punktów uzyskanych z testu CACT™ w grupie dzieci z zaostrzeniem astmy i w grupie z infekcją uwidoczniała, że dzieci z tych grup istotnie częściej uzyskiwały w teście CACT™ poniżej 19 punktów, co odpowiada astmie niekontrolowanej, niż dzieci bez zaostrzenia i bez infekcji. Również średnia wartość punktów wyrażona w teście CACT™ była mniejsza w tych grupach. Powyższe sformułowanie dotyczy zarówno oceny całorocznej jak i na poszczególnych wizytach. Ponadto zauważyłam związek pomiędzy poszczególnymi odpowiedziami a stopniem kontroli astmy. Analiza poszczególnych pytań wykazała, że w grupie dzieci z zaostrzeniem astmy, odpowiedzi udzielane przez rodziców i dzieci były istotnie niżej punktowane niż w grupie dzieci bez zaostrzeń. Korelacja odczuć pacjenta i oceny rodziców świadczy o trafności sformuowanych pytań.

Również wśród dzieci, które wypełniły test kontroli astmy ACT™ zauważyłam istotną korelację między przebyłym zaostrzeniem astmy a oceną stopnia kontroli. Istotność statystyczną uzyskałam w przypadku astmy dobrze kontrolowanej i niekontrolowanej. W przypadku korelacji wyniku testu ACT™ i przebytej infekcji dróg oddechowych zauważyłam podobnie jak w przypadku zaostrzenia, że dzieci z infekcją dróg oddechowych średnio uzyskiwały mniej punktów w teście ACT™ niż dzieci bez infekcji. Podobne korelacje między stanem zdrowia pacjenta, a oceną stopnia kontroli astmy uzyskali w swoich badaniach Xin Zhou i wsp. (163). W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym na 403 pacjentach

stwierdzili oni, że ACT™ istotnie koreluje z kwestionariuszem kontroli astmy (ACQ) i z oceną kontroli astmy przez specjalistę. Również w innym wieloośrodkowym badaniu Nathan i wsp. odnotowali istotny związek pomiędzy stanem klinicznym pacjenta ocenionym przez specjalistę, a oceną stopnia kontroli astmy w teście ACT™ (8). Podobne wyniki uzyskali Thomas i wsp. oraz Chen HH i wsp. (165,166). Jednak badania AIRCEE i AIRE wykazały rozbieżność pomiędzy odpowiedziami na pytania dotyczące występowania objawów i własnej oceny stopnia kontroli astmy (41,42). Być może wynika to z mniejszej świadomości problemu w badaniach realizowanych przed kilkunastoma laty i metody badania (ankieta telefoniczna).

Wyniki moich badań są więc potwierdzeniem przydatności testów ACT™ i CACT™ do oceny stopnia kontroli astmy. Odzwierciedlają brak lub częściową kontrolę astmy identyfikując chorych wymagających intensyfikacji leczenia w celu zapobiegania kolejnym zaostrzeniom. Tym samym mogą stanowić cenne uzupełnienie dotychczas wykorzystywanych badań dodatkowych takich jak spirometria, pomiar FENO.

### **7.5.2. Testy CACT™ i ACT™ w aspekcie badań czynnościowych**

Sporo badań poświęcono analizie wyników testów w zależności od wartości parametrów charakteryzujących czynność układu oddechowego. W badaniach dotyczących zależności między FEV1 wyrażoną jako procent wartości należnej a stopniem kontroli astmy, określonym przy pomocy testów ACT™ i CACT™ uzyskano rozbieżne wyniki.

W jednej z pierwszych prac poświęconych kontroli astmy (test ACT™), Nathan i wsp. wykazali związek pomiędzy wartościami FEV1% a stopniem kontroli astmy (167). Podobną korelację próbowano wykazać w badaniu wieloośrodkowym kierowanym przez Álvarez-Gutiérreza (164). Badając punkt odcięcia dla kontroli astmy, uwidoczniono związek pomiędzy astmą dobrze kontrolowaną ( $\geq 21$  punktów) i źle kontrolowaną ( $\leq 18$ pkt.). Nie zauważono jednak korelacji pomiędzy wartościami FEV1% a astmą umiarkowanie kontrolowaną.

W moich badaniach stwierdziłam istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem kontroli astmy (ocenionym w teście ACT™) a wartością FEV1%. Spośród dzieci, których FEV1% wynosiło 100% wartości należnej, 51% uzyskało w teście ACT™ 25 punktów, co odpowiada pełnej kontroli astmy, 30% oceniło poziom kontroli astmy jako częściowo kontrolowany, a 17% odpowiedziało na mniej niż 19 punktów co było równoznaczne z brakiem kontroli. W kolejnych zakresach wartości FEV1% (80%-100%; 60%-80% i poniżej 60% wartości

należnej) zaobserwowałam stopniowo zmniejszającą się liczbę dzieci z dobrą kontrolą astmy na korzyść dzieci z astmą niekontrolowaną. Na uwagę zasługuje fakt, że w kolejnych przedziałach dla wartości FEV1% (z wyjątkiem <60) również wzrastała liczba dzieci z umiarkowaną kontrolą astmy. Różnica ta w stosunku do dzieci z astmą kontrolowaną i niekontrolowaną może świadczyć o konieczności prowadzenia dalszych badań nad punktami odcięcia w teście ACT™, które zróżnicują astmę kontrolowaną od umiarkowanie kontrolowanej.

Odwrotnie niż w teście ACT™ wyniki testu CACT™ nie korelowały z wartościami FEV1%. Tylko 24% dzieci z FEV1% równym i wyższym 100% wartości należącej odpowiedziało na więcej niż 19 punktów w teście CACT™, co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej, pozostali ocenili swoją astmę jako częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną. Również dzieci z FEV1% (80%-100%) częściej oceniały swoją kontrolę astmy jako niekontrolowaną lub częściowo kontrolowaną. Większość dzieci, u których FEV1% mieściło się między 60-80% wartości należącej, wypełniły test poniżej 19 punktów, co odpowiada astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej.

Leung i wsp. w swoim badaniu u chorych powyżej 5-go roku życia, uzyskali bezpośrednią zależność pomiędzy kliniczną oceną astmy oskrzelowej, przeprowadzoną za pomocą kwestionariusza CACT™, a obiektywnymi wskaźnikami kontroli choroby. Wykazano, że zmiany wartości kwestionariusza CACT™ korelowały z wartościami FEV1 (168). Podobne wyniki dla dzieci z nowo rozpoznaną astmą oskrzelową uzyskał w swoich badaniach Piacentini (169). Zależności tej nie wykazał jednak wśród dzieci pozostających pod stałą kontrolą specjalisty. Wyniki, które uzyskał (lepsza korelacja parametrów zapalnych i parametrów wentylacyjnych z testem CACT™ wśród dzieci z nowo rozpoznaną astmą) mogą wynikać z faktu, że dzieci te zbyt krótko lub w ogóle nie przyjmują leków kontrolujących astmę.

### **7.5.3. Testy ACT™ i CACT™ w aspekcie zapalenia dróg oddechowych**

Aby określić korelację wyników testów kontroli astmy z procesem zapalnym toczącym się w dolnych drogach oddechowych, wykonywano systematyczne pomiary stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym, które są aktualnie najczęściej stosowaną nieinwazyjną metodą oceny zapalenia. Opierając się na dotychczasowo publikowanych badaniach uważa się, że prawidłowe wartości dla dzieci mieszczą się w granicach 5-25 ppb (170). Dotychczas



przeprowadzone badania nad korelacją oceny kontroli astmy ze stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym nie wskazały na jednoznaczną zależność pomiędzy tymi parametrami. Analiza korelacji testu ACT™ i FENO w badaniu Shirai i wsp. w grupie 105 chorych nie ujawniła istotnej zależności (171). Również w jednym z najnowszych badań przeprowadzonych przez Khalili i wsp. nie obserwowano zależności pomiędzy stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym, a wynikiem kontroli astmy opartym na kwestionariuszu ACQ i ACT™. Natomiast istotną zależność pomiędzy ACT™ a FENO uzyskał w swoich badaniach Álvarez-Gutiérrez i wsp. (164,172). Również Michilis wraz z współpracownikami wykazali w swojej pracy istotną korelację pomiędzy FENO a jakością życia ocenioną w kwestionariuszu ACQ (18).

Podobne badania prowadzono dla testu CACT™. Zgodność oceny kontroli astmy przy pomocy testu CACT™ i pomiarów FENO i FEV1% stwierdził Piacentini i wsp. (169). Autorzy zauważyli, że stężenie FENO świadczące o braku kontroli astmy (20ppb i powyżej) występowało u 66% pacjentów z nowo zdiagnozowaną astmą i 40,5% pacjentów będących pod opieką specjalisty. Wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów zauważono zgodność oceny kontroli astmy za pomocą 3 metod (CACT™ < 19 pkt, FENO ≥ 20ppb i FEV1% < 80%) w 55% przypadków. W tej samej grupie pacjentów zgodność oceny za pomocą 2 z 3 metod obserwowano w 85% przypadków. W odróżnieniu od powyższej grupy pacjentów, wśród dzieci pozostających pod opieką specjalisty wykazano zgodność oceny kontroli astmy za pomocą 2 z 3 parametrów w 33,3% przypadków, natomiast żadne dziecko nie prezentowało zgodności oceny kontroli astmy za pomocą 3 mierzonych parametrów. W grupie pacjentów wcześniej zdiagnozowanych brak kontroli astmy oceniono w 11,1% za pomocą testu CACT™, w 37,9% za pomocą FENO. W badaniu tym zwrócono uwagę na to, że dzieci z dobrą kontrolą astmy i jednocześnie wysokim poziomem tlenu azotu w powietrzu wydychanym, świadczącym o toczącym się procesie zapalnym, są w grupie podwyższonego ryzyka rozwinięcia się zaostrzenia astmy oskrzelowej, co powinien uwzględnić lekarz prowadzący w swoich decyzjach dotyczących monitorowania i leczenia.

W moim badaniu opierając się na równoległej ocenie kontroli astmy przy pomocy testu ACT™ i CACT™ i pomiarach FENO przeanalizowałam zależność FENO od stopnia kontroli astmy. Wśród dzieci, które wypełniły test CACT™ nie obserwowano istotnej zależności pomiędzy stopniem kontroli astmy a wartościami FENO. Analiza wyników uwidoczniała fakt, że dzieci, które odpowiedziały w teście na mniejszą liczbę punktów (poniżej 19 = astma częściowo- i niekontrolowana) uzyskiwały średnio niższe wartości FENO niż dzieci z liczbą

punktów powyżej 19 punktów (astma dobrze kontrolowana). W obu grupach wartości FENO mieściły się w granicach normy. Również analiza wyników FENO w grupie dzieci, które wypełniły test ACT™ nie ujawniła zależności pomiędzy wynikiem tego testu a kontrolą astmy. U dzieci z astmą częściowo kontrolowaną średnie wartości FENO mieściły się w granicach normy, a u pozostałych zarówno z astmą kontrolowaną i niekontrolowaną wartości te były istotnie większe (170). Na taki wynik analizy statystycznej mógł wpłynąć duży rozrzut uzyskanych pomiarów (min=1ppb, max=200ppb) oraz heterogenność grupy która wypełniła test ACT™. Jednocześnie jednak należy zwrócić uwagę na to, że podwyższone wartości FENO występują pomimo leczenia wziewnymi glikokortykosteridami i lekami przeciwleukotrienowymi, co sugeruje niepełną skuteczność stosowania leków przeciwzapalnych.

W analizie wyników FENO nie uwzględniłam wzrostu dzieci oraz ich płci i wieku tzn. parametrów, które mogą w opinii niektórych autorów mieć pewien wpływ na poziom FENO w wydychanym powietrzu, co mogło rzutować na brak zauważalnej korelacji. W jednym z badań wykazano, że różnica wzrostu od 120 do 180 cm wiąże się z dwukrotnym wzrostem FENO. Ma to związek z wielkością i przekrojem oskrzeli, jak również powierzchnią układu oddechowego (165). W dużym badaniu obejmującym 500 pacjentów przeprowadzonym przez Olin i wsp. wykazano związek pomiędzy płcią żeńską i niskim stężeniem FENO (173). Może to wynikać z faktu, że kobiety syntetyzują mniej endogennego NO niż mężczyźni prawdopodobnie z powodu niskiego poziomu azotanów w osoczu. Innym wytłumaczeniem tej różnicy jest mały stosunek powierzchni górnych dróg oddechowych do masy ciała, co prowadzi do mniejszej dyfuzji NO z dolnych dróg oddechowych. Malmberg i wsp. w badaniu u dzieci zauważyli wzrost FENO z wiekiem (174). Uwzględniając jednak małą liczebność grupy badanej i dużą liczbę analizowanych pomiarów, podobnie jak wielu innych autorów, odstąpiono od szczegółowej analizy wpływu płci, wzrostu i wieku na wynik FENO. Dodatkowym argumentem dla podjęcia takiej decyzji był fakt, że wzrost większości badanych nie przekraczał 160 cm i stąd różnica między nimi była mniejsza niż we wspomnianym wcześniej badaniu.

Ostateczne wnioskowanie na temat korelacji testów kontroli astmy ze stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym powinno być ostrożne i wymaga dalszych badań. Opierając się na danych literaturowych oraz badaniach własnych można stwierdzić, że oba testy (ACT™ i CACT™) są przydatne w ocenie kontroli astmy, ale nie mogą całkowicie zastąpić badań czynnościowych takich jak spirometria czy pomiar FENO jako markera procesu zapalnego.

Wydaje się, że ocena kontroli astmy powinna być sumarycznym wynikiem oceny klinicznej i oceny markerów zapalenia. Testy kontroli astmy nie mogą zastąpić badań dodatkowych, ale badania dodatkowe także nie mają rangi badań rozstrzygających w każdym indywidualnym przypadku.

#### **7.5.4. Testy CACT™ i ACT™ a podłoże atopowe astmy**

Moje obserwacje wskazują na to, że pytania w teście ACT™ były znacznie wyżej punktowane wśród dzieci z astmą o alergicznym podłożu niż z astmą nieatopową. Jednocześnie dzieci z astmą atopową rzadziej odpowiadały na pytania poniżej 19 punktów (astma niekontrolowana), a częściej uzyskiwały maksymalną liczbę punktów, świadczących o dobrej kontroli astmy. Również w grupie dzieci, które wypełniły test CACT™ stwierdziłam, że pacjenci z astmą atopową częściej uzyskiwali większą liczbę punktów niż pacjenci z astmą nieatopową. Interpretując te wyniki wydaje się, że opieka specjalistyczna nad dziećmi z astmą atopową pozwala na wcześniejsze rozpoznanie astmy atopowej, tym samym szybsze jest wprowadzenie leczenia, a skutkiem tego jest lepsza kontrola astmy. Nie można także wykluczyć, jak wspomniano wcześniej, że leki aktualnie stosowane lepiej kontrolują zapalenie alergiczne.

#### **7.5.5. Porównanie oceny kontroli astmy w testach CACT™, ACT™ i wg kryteriów GINA**

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu, poddałam analizie wszystkie testy wypełnione przez pacjentów w trakcie rocznej obserwacji. Interpretację badania przeprowadziłam dwoma sposobami. W pierwszym podzieliłam wypełnione testy w zależności od pory roku, natomiast w drugim wzięłam pod uwagę wszystkie testy dzieci z całorocznej obserwacji. Łącznie w trakcie rocznej obserwacji 20 pacjentów uzyskało w teście ACT™ poniżej 20 punktów, co odpowiada astmie niekontrolowanej, a 59 uzyskało w teście między 20-24 punkty odpowiadające astmie częściowo kontrolowanej, a 66 wypełniło test na 25 punktów co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej. Po uwzględnieniu pór roku (wizyty I,II,III,IV) poniżej 20 punktów miało odpowiednio: 6,3,2,9 pacjentów; w przedziale między 20-24 punkty: 13,14,18,14 pacjentów i 25 punktów uzyskało 15,16,19,16 pacjentów. Natomiast test CACT™ w 75 przypadkach został wypełniony na więcej niż 19 punktów, co odpowiada astmie dobrze kontrolowanej, a 21 testów zostało wypełnionych poniżej 19 punktów co odpowiada astmie częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej. Uwzględniając pory roku

(wizyty I,II,III,IV) poniżej 19 punktów uzyskało odpowiednio 7,4,3,7 pacjentów, a powyżej 19 punktów 17,21,20,17 pacjentów. Żaden z badanych pacjentów nie uzyskał w teście mniej niż 12 punktów. Utworzenie tego przedziału punktowego na podstawie badań przeprowadzonych przez Liu i wsp. miało pozwolić na rozróżnienie astmy częściowo kontrolowanej od niekontrolowanej (80). Wszyscy pacjenci w każdym kwartale roku zostali poddani również ocenie lekarskiej wg kryteriów GINA, na podstawie której dobrą kontrolę astmy stwierdzono w 112 przypadkach; w 60 przypadkach – częściowo kontrolowaną i w 18 przypadkach brak kontroli.

Porównując średnią liczbę punktów zgromadzonych w teście ACT™ z oceną stopnia kontroli astmy wg GINA, można zauważyć, że dzieci z dobrze kontrolowaną astmą miały średnio najwięcej punktów, a z astmą niekontrolowaną najmniej. Na uwagę jednak zasługuje fakt, że w grupie pacjentów, którzy w teście ACT™ uzyskali 20-24 punkty (astma częściowo kontrolowana) u 51% na podstawie kryteriów GINA poziom kontroli astmy oceniono na dobry. Na podstawie analizy wyników testu CACT™ z oceną stopnia kontroli astmy wg GINA można zauważyć, że liczba punktów w tym teście odwrotnie korelowała ze stopniem kontroli astmy uzyskanym wg GINA, co świadczy o zgodności oceny kontroli astmy w obu testach.

Na podstawie przeprowadzonych przeze mnie badań, w rocznej obserwacji potwierdziła się istotna korelacja pomiędzy stopniem kontroli astmy uzyskanym w testach ACT™ i CACT™ a oceną stopnia kontroli uzyskaną przez lekarza na podstawie wytycznych GINA. Podobne wyniki w wielośrodkowym badaniu nad testami ACT™ i CACT™ uzyskał Koolen i wsp. (175). Stosując punkt odcięcia 19 (poniżej którego rozpoznano astmę niekontrolowaną) stwierdzono korelację pomiędzy oceną kontroli astmy w testach ACT™ i CACT™ versus wytyczne GINA w przewidywaniu zaostrzeń astmy. Również w wielośrodkowym badaniu prowadzonym przez Thomasa i wsp. zauważono dobrą korelację pomiędzy astmą niekontrolowaną i częściowo kontrolowaną w teście ACT™ a oceną wg kryteriów GINA (165). W badaniu tym brak kontroli astmy rozpoznawano poniżej 19 punktów. Natomiast dla astmy dobrze kontrolowanej ( $\geq 20$  punktów) w teście ACT™ stwierdzono słabą zależność z kryteriami GINA. W badaniu tym zwrócono uwagę, że w grupie chorych, którzy uzyskali powyżej 20 punktów mieszczą się również pacjenci z astmą niekontrolowaną w ocenie GINA. Podobne badanie zostało przeprowadzone na terenie Hiszpanii przez Álvarez-Gutiérrez i wsp., którzy także zauważyli korelację pomiędzy testem ACT™ a oceną kontroli astmy wg GINA (164). Autorzy wyznaczyli 2 punkty odcięcia (18 i 21 punktów), dzięki

którym uzyskali 3 przedziały kontroli astmy. Większość pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną według kryteriów GINA zostało podobnie sklasyfikowanych na podstawie testu ACT™ – odpowiednio 59,4%, 54,1% i 63,6% pacjentów. Odnotowano, że 6,4% pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną wg GINA uzyskało <18 punktów i 8% pacjentów z astmą niekontrolowaną wg GINA uzyskało >21 punktów w teście ACT™. W świetle aktualnych badań nad testem ACT™, jest on uważany jako wartościowy i pomocny przy określeniu stopnia kontroli astmy (78,158).

Wydaje się, że pewne różnice, które obserwuje się w ocenie kontroli astmy za pomocą szybkich testów kontroli w porównaniu do oceny kontroli wg GINA, mogą wynikać z różnego określenia czasowego zaostrzenia choroby czy zażywania leków doraźnych, które zawarte są w definicji GINA i ACT™. Z uwagi na trudności spotykane przy wyodrębnieniu punktu odcięcia w teście ACT™ dla astmy częściowo kontrolowanej i porównanie jej za pomocą obu metod, istotne jest prowadzenie dalszych badań.

Szczegółowa analiza odpowiedzi na poszczególne pytania w teście ACT™ i ocena kontroli astmy wg GINA uwidoczniała korelację czterech pierwszych odpowiedzi, natomiast nie wykazano zależności z odpowiedzią piątą (pytanie: „jak oceniasz stopień kontroli astmy w ciągu 4 ostatnich tygodni”). Przyczyną braku korelacji może być niedostateczna lub nadmierna percepcja objawów, a jeszcze bardziej prawdopodobne wydaje się być brak zrozumienia pytania. Być może lepszą korelację oceny kontroli astmy w teście ACT™ i GINA można by uzyskać gdyby pod uwagę wziąć tylko pierwsze 4 pytania z testu ACT™. Wymaga to jednak odrębnej analizy i dalszych badań.

Z kolei analiza wyników testu CACT™ uwidoczniała korelację odpowiedzi zarówno dziecka jak i rodzica z oceną kontroli astmy wg GINA na I,II,IV wizycie (korelacji nie stwierdzono na wizycie III). Również w badaniu przeprowadzonym przez Lara i wsp. zauważono istotną korelację pomiędzy objawami astmy zgłaszanymi przez dzieci, a badaniem przedmiotowym i badaniami dodatkowymi takimi jak spirometria (176). Nie zauważono podobnych zależności pomiędzy powyższymi badaniami, a objawami astmy w ocenie rodziców. Guyatt i wsp. obserwowali wśród młodszych dzieci (poniżej 11 roku życia) istotną korelację pomiędzy objawami jakie zgłaszały dzieci a wynikiem kwestionariusza dotyczącego jakości życia (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) natomiast nie zauważono tej korelacji z objawami ocenionymi przez rodziców (177). Wśród dzieci powyżej 11 roku życia korelacja z kwestionariuszem była znacznie wyższa niż ich rodziców. W badaniach własnych również poddałam analizie porównawczej odpowiedzi dzieci i ich rodziców. Zauważyłam istotną

zgodność pomiędzy nimi w poszczególnych kwartałach roku. Ocena kontroli astmy przez dzieci i ich opiekunów była bardzo podobna.

Doniesienia literaturowe i wyniki własnych badań pozwalają przypuszczać, że sformułowane pytania oraz obrazkowa forma pytań są zrozumiałe dla najmłodszych pacjentów i mogą stanowić cenne źródło w określeniu stopnia kontroli astmy. Wydaje się, że objawy zgłaszane zarówno przez dzieci jak i spostrzeżenia ich rodziców powinny być w równej mierze brane pod uwagę w ocenie stopnia kontroli astmy.

\*\*\*

Podsumowując w prowadzonej przeze mnie rocznej obserwacji 48 dzieci z astmą oskrzelową u 22 (45,8%) obserwowałam zaostrzenia, a u 18 badanych (37,5%) infekcję układu oddechowego. U połowy analizowanej przeze mnie grupy zaostrzenie związane było z występowaniem rynowirusa. Znaczna większość z zaostrzeniem wymagała włączenia dodatkowo krótkodziałających beta 2 mimetyków. U 9 spośród 22 (40,91%) włączono antybiotyki. Analiza zmienności FEV1 u poszczególnych chorych wykazała spadek wartości FEV1% u 22 chorych i wzrost u 22 chorych, u 4 chorych nie stwierdzono żadnej zmiany wartości FEV1%. Średnie stężenie FENO w powietrzu wydychanym było podwyższone i obserwowano tendencje do spadku wartości w przebiegu obserwacji. Szczegółowa analiza wyników szybkich testów kontroli astmy (ACT™ i CACT™) wykazała ich przydatność w ocenie przebiegu choroby. Na podstawie analizy korelacji tych testów z parametrami wentylacyjnymi, markerami alergicznego zapalenia i oceną kontroli astmy wg kryteriów GINA można wnioskować, że oba testy mogą być pomocne w ocenie kontroli astmy, jednak ostateczne wnioskowanie powinno być ostrożne i wymaga dalszych badań. Wydaje się, że ocena kontroli astmy powinna być sumarycznym wynikiem oceny klinicznej, badań czynnościowych i oceny markerów zapalenia. Testy kontroli astmy nie mogą zastąpić badań dodatkowych, ale badania dodatkowe też nie mają rangi badań rozstrzygających w każdym indywidualnym przypadku. W rezultacie na obecnym poziomie informacji o astmie wydaje się słuszne stosowanie różnych metod celem określenia stopnia kontroli astmy (parametry wentylacyjne, FENO, testy kontroli astmy).

## 8. WNIOSKI

1. Pojedyncze zaostrzenia astmy wystąpiły u prawie połowy badanych dzieci pomimo systematycznej opieki specjalistycznej. Zaostrzenia wystąpiły częściej w okresie jesienno - zimowym i w 50% przypadków potwierdzono podłoże infekcyjne w postaci zakażenia rynowirusem.
2. Czynność układu oddechowego wyrażona jako średnia wartość FEV1 nie uległa zmianie w całej badanej grupie, ale odnotowano indywidualną zmienność wartości pomiarów w postaci ich wzrostu, spadku i braku zmian w czasie rocznej obserwacji co uzasadnia konieczność systematycznego monitorowania chorych.
3. Podwyższone wyjściowo wartości FENO wykazywały tendencję spadkową w analizowanym okresie co wskazuje na dobry efekt stosowanego leczenia przeciwzapalnego.
4. Wyniki testów kontroli astmy wskazują na dobrą kontrolę choroby u większości badanych. Przebycie zaostrzenia astmy i infekcji układu oddechowego znalazło odzwierciedlenie w postaci gorszych wyników tych testów.
5. Korelacja wyników badań zastosowanych dla oceny przebiegu astmy została potwierdzona tylko w odniesieniu do FEV1 i testu ACT™ i dlatego ocena kontroli astmy powinna być kompleksowa i uwzględniać ocenę kliniczną, badanie czynnościowe i ocenę markerów zapalenia.
6. Podłoże atopowe choroby korelowało z większymi wartościami FEV1 i lepszą oceną stopnia kontroli astmy pomimo większych wartości stężenia FENO w powietrzu wdychanym.
7. Zaobserwowano zgodność oceny stopnia kontroli astmy w teście CACT™ i ACT™ a oceną lekarską na podstawie wytycznych GINA oraz korelację pomiędzy oceną kontroli astmy w testach ACT™ i CACT™. Ta zależność pokazuje wiarygodność obu testów i ich przydatność użycia w codziennej praktyce lekarskiej.
8. Korelacja odpowiedzi rodziców i dzieci w teście CACT™ wskazuje na trafne sformułowanie pytań.

## 9. STRESZCZENIE

Astma oskrzelowa u większości chorych rozpoczyna się w okresie dzieciństwa. Z uwagi na jej przewlekły, wieloletni i nieprzewidywalny przebieg konieczne jest systematyczne monitorowanie nasilenia objawów i odpowiednie leczenie w celu zapobiegania progresji choroby i rozwojowi zmian nieodwracalnych. Monitorowanie opiera się na ocenie klinicznej, spirometrycznej oraz ocenie zapalenia, natomiast nadal trwają badania nad wyborem optymalnych metod oceny. Monitorowanie kliniczne zostało w ostatnich latach uzupełnione o szybkie testy kontroli astmy, przy czym ich przydatność w pediatrii została jak dotąd zweryfikowana w nielicznych badaniach. Celem pracy była analiza przebiegu astmy u dzieci podczas rocznej obserwacji prospektywnej na podstawie oceny występowania objawów klinicznych (zaostrzenia, zakażenia dróg oddechowych, zakażenia rynowirusem, objawy dzienne, nocne, ograniczenia aktywności), zmian w badaniu spirometrycznym, nasilenia zapalenia w drogach oddechowych ocenianego przy pomocy pomiaru tlenu azotu w powietrzu wydychanym i zapotrzebowania na leki. Ponadto szczegółowej analizie poddano wyniki testów kontroli astmy ACT™ (Asthma Control Test) i CACT™ (Childhood Asthma Control Test) w porównaniu z innymi badanymi parametrami, porównano wyniki obu testów ACT™ i CACT™ z oceną kontroli astmy wg kryteriów GINA (Global Initiative for Asthma) oraz ocenę zależności pomiędzy odpowiedziami dzieci i rodziców w teście CACT™.

Badaniem objęto grupę 48 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 18 roku życia. U 30 dzieci potwierdzone było podłoże atopowe choroby na podstawie dodatniego wyniku testów skórnych. Dzieci oceniane były na 4 wizytach w kolejnych kwartałach roku. Każdorazowa ocena obejmowała: badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe, wypełnienie przez rodziców, dziecko lub dziecko i rodziców testów kontroli astmy ACT™ i CACT™, badanie spirometryczne, pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FENO). Ponadto w trakcie obserwacji wykonywano badania wirusologiczne w kierunku zakażenia rynowirusami. Badanie to wykonywano w okresie zdrowia i w okresie występowania objawów sugerujących zaostrzenie astmy lub infekcję.

W trakcie prowadzonej przez 12 miesięcy obserwacji u 22 dzieci (45,8%) wystąpiły zaostrzenia astmy. Ich częstość była większa w okresie jesiennym i zimowym, ale nie miała związku z podłożem atopowym choroby. U połowy analizowanej przez mnie grupy chorych zaostrzenie związane było z zakażeniem rynowirusem. Objawy infekcji układu oddechowego wystąpiły u 18 badanych (37.5%), także częściej w okresie jesiennym i zimowym.



Po okresie rocznej obserwacji nie zaobserwowano istotnych zmian w średnich wartościach FEV1% w całej badanej grupie chorych, ale u indywidualnych chorych odnotowano zarówno wzrost, brak zmian jak spadek wartości FEV1 wyrażonych jako procent wartości należnej. Wśród pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie lub infekcja wartości FEV1% były niższe niż u pozostałych. Również u chorych na astmę nieatopową stwierdzono niższe wartości FEV1% niż u chorych z astmą atopową. Analizując wszystkie wartości FENO w skali roku u większości chorych obserwowano spadek stężenia FENO, co może wskazywać na skuteczność prowadzonego leczenia przeciwzapalnego. Większość chorych otrzymywała przewlekłe leczenie oparte głównie na podawaniu wziewnych glikokortykosteroidów. Leczenie zaostrzeń astmy było prowadzone na ogół zgodnie z obowiązującymi zasadami, ale zwraca uwagę fakt, że 31,82% chorych nie otrzymało SABA, a w 40,91% przypadkach stosowano antybiotyki. Istotnym elementem oceny klinicznej były szybkie testy kontroli astmy ACT™ i CACT™. Ich wiarygodność zobiektywizowano poprzez analizę korelacji odpowiedzi pacjentów z występowaniem zaostrzeń i infekcji, parametrami czynnościowymi i wartościami FENO. Stwierdzono, że na podstawie wyników testu CACT™ lub ACT™ można wnioskować o ewentualnym zaostrzeniu astmy oskrzelowej lub współistnieniu infekcji dróg oddechowych, pomimo prawidłowych wartości spirometrii i pomiaru FENO. Nie obserwowano związku pomiędzy wynikami testu CACT™ a wynikami badania czynnościowego i wartościami FENO, natomiast taką zależność udokumentowano w odniesieniu do testu ACT™. Wykazana w pracy zgodność oceny stopnia kontroli astmy w obu testach z oceną lekarską na podstawie wytycznych GINA jest dowodem na ich wiarygodność i przydatność w codziennej praktyce lekarskiej. Obserwację tę potwierdza dodatkowo istotna zależność pomiędzy zużyciem leków przez pacjenta a oceną stopnia kontroli w teście ACT™. Wykazano korelację pomiędzy oceną stopnia kontroli astmy w testach ACT™ i CACT™ u dzieci, które wypełniły jednocześnie na tej samej wizycie oba testy. Odnotowano także korelację odpowiedzi dzieci i rodziców w teście CACT™. Nisko punktowane odpowiedzi dziecka w teście korelowały z nisko punktowanymi odpowiedziami rodzica. Potwierdza to fakt, że forma graficzna testu dla najmłodszych pacjentów pozwala im na zrozumienie pytań, przez co mogą w sposób wiarygodny ocenić swój stopień kontroli astmy.

Podsumowując, wydaje się, że ocena kontroli astmy powinna być sumarycznym wynikiem oceny klinicznej, badań czynnościowych i oceny markerów zapalenia. Testy ACT™ i CACT™ są przydatne w ocenie kontroli astmy, ale nie mogą całkowicie zastąpić badań

czynnościowych takich jak spirometria czy pomiar FENO jako markera procesu zapalnego. W rezultacie na obecnym poziomie informacji o astmie wydaje się słuszne stosowanie różnych metod celem określenia stopnia jej kontroli.

## SUMMARY

Bronchial asthma in most cases begins in childhood. Due to its chronic, long and unpredictable course it is necessary to systematically monitor the severity of symptoms and to provide appropriate treatment to prevent disease progression and the development of irreversible changes. Monitoring is based on clinical and spirometric evaluation and the assessment of inflammation, while the research on the selection of optimal assessment methods is still being conducted. Clinical monitoring in recent years has been complemented by rapid asthma control tests but their use in pediatrics has been verified in few studies so far. The aim of this study was to analyze the course of asthma in children during a yearlong observation on the basis of clinical symptoms assessment (exacerbations, respiratory infections, rhinovirus infections, day and nighttime symptoms, limitations of activity), changes in spirometry, intensity of airways inflammation assessed using measurement of nitric oxide in exhaled air and the demand for drugs. Moreover, the results of Asthma control tests ACT™ and CACT™ were compared with other examined parameters. Both tests results were compared against the evaluation of asthma control according to GINA (Global initiative for asthma). The comparison of the responses of children and parents at the CACT™ was also carried out.

The study involved a group of 48 asthmatic children aged 6 to 18. In 30 children asthma was classified as atopic on the basis of a positive skin test. Children were being evaluated during four visits in subsequent quarters of the year. Each time the assessment included: subjective test, physical examination, completion of the ACT™ and CACT™ by parents, child or the child and parents, spirometry, measurement of the concentration of nitric oxide in exhaled air (FENO). During the observation, tests were performed against rhinovirus infection. The study was performed during the period of health and the period of asthma or infection intensity. During the 12 months of observation, exacerbation of asthma occurred in 22 children (45.8%). Their frequency was higher in autumn and winter, but had no correlation with the atopic ground of the disease. In 50% of cases the exacerbation of asthma was associated with a rhinovirus infection. Symptoms of respiratory infections occurred in 18 patients (37.5%), also more often in autumn and winter.

After a year of observation, there was no significant change in the FEV1% mean among the whole group of patients, but in individual patients either an increase, no change or a decline in FEV1% was reported. Among patients who experienced exacerbation or infection FEV1% values were lower than the average. Patients with non-atopic asthma had lower FEV 1% than

patients with atopic asthma. Analyzing all the values of FENO over a year, a decrease of FENO was observed in most patients which may indicate the efficacy of anti-inflammatory treatment. Most patients received chronic treatment based mainly on inhaled corticosteroids. Treatment of asthma exacerbations was generally conducted in accordance with the rules, but what draws attention is the fact that 31.82% of the patients did not receive SABA, and in 40.91% of the cases antibiotics were used. Asthma control tests ACT™ and CACT™ were important elements of the clinical evaluation. Their credibility was verified by comparing the responses and the occurrence of exacerbations and infections, functional parameters and values of FENO. It was found that, based on the results of CACT™ or ACT™, a possible exacerbation of asthma or respiratory infections can be diagnosed despite correct values of spirometry and FENO measurement. There was no connection between the CACT™ results and the results of functional tests and FENO values, but this relationship was observed in relation to the ACT™. The conformity of the results of both asthma control tests with the medical tests based on GINA guidelines proves their reliability and usefulness in everyday medical practice. This observation further confirms the important relationship between the consumption of drugs by the patient and the results of the ACT™. A correlation has been shown between the results of ACT™ and CACT™ in children who filled in both tests within the same visit. A correlation between responses of children and parents in the CACT™ was also noticed. Low-scoring children's responses correlated with low bulleted parent's answers. This confirms the fact that the graphic form of the test for the youngest patients allows them to understand the questions and reliably assess their degree of asthma control. In summary, it appears that the assessment of asthma control should be a summary of clinical evaluation, functional testing and evaluation of inflammatory markers. ACT™ and CACT™ tests are useful in assessing asthma control, but cannot completely replace the functional tests such as spirometry and FENO measurement as a marker of inflammation. It seems appropriate to apply different methods to determine the degree of asthma control.

## 10. WYKAZ TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka badanej grupy chorych .....	24
Tabela 2.	Dane dotyczące leczenia chorych w czasie obserwacji.....	25
Tabela 3.	Stopień kontroli astmy według GINA.....	34
Tabela 4.	Rozkład zaostrzeń w zależności od wizyty (pory roku).....	36
Tabela 5.	Zaostrzenia astmy w zależności od podłoża atopowego .....	37
Tabela 6.	Wykrywalność rynowirusa w zależności od rozpoznania zaostrzenia.....	37
Tabela 7.	Podawanie dodatkowych leków w badanej grupie chorych podczas infekcji lub zaostrzeń.....	38
Tabela 8.	Występowanie rynowirusa w grupie z i bez infekcji .....	39
Tabela 9.	Wartości FEV1% na poszczególnych wizytach.....	39
Tabela 10.	Spadek wartości FEV1% między wizytą I i IV .....	40
Tabela 11.	Wzrost wartości FEV1% między wizytą I i IV .....	40
Tabela 12.	Wartości FEV1%, FEV[1] w okresie rocznej obserwacji w zależności od podłoża atopowego astmy .....	40
Tabela 13.	Wartości FEV1% w czasie wizyt I-IV w zależności od podłoża atopowego astmy .....	41
Tabela 14.	Wartości wszystkich pomiarów FEV1% w grupie chorych z i bez infekcji .....	42
Tabela 15.	Wartości wszystkich pomiarów FEV1% w grupie chorych z i bez zaostrzenia .....	42
Tabela 16.	Rozkład wszystkich wartości FEV1% w grupie chorych z i bez zaostrzenia.....	43
Tabela 17.	Stężenie FENO (ppb) w zależności od wizyty .....	43
Tabela 18.	Wartości FENO (ppb) w zależności od podłoża atopowego astmy .....	44
Tabela 19.	Wartości FENO (ppb) w czasie wizyt I-IV w zależności od podłoża atopowego astmy .....	44
Tabela 20.	Wartości FENO (ppb) w zależności od aktualnych objawów alergicznego nieżyty nosa w czasie wizyt I-IV .....	44

Tabela 21. Spadek wartości FENO (ppb) między wizytą I i IV .....	45
Tabela 22. Wzrost wartości FENO (ppb) między wizytą I i IV.....	45
Tabela 23. Wartości FENO (ppb) w grupie chorych z i bez infekcji.....	45
Tabela 24. Wartości FENO (ppb) w grupie chorych z i bez zaostrzenia .....	45
Tabela 25. Wartość FENO (ppb) w zależności od aktualnego występowania rynowirusa oceniona w dniu pobrania wymazu .....	46
Tabela 26. Wartość punktów w czasie kolejnych wizytach w teście ACT™.....	47
Tabela 27. Wartość punktów w czasie kolejnych wizytach w teście CACT™.....	47
Tabela 28. Wartość punktów w obu testach, bez podziału na wizyty.....	48
Tabela 29. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach .....	48
Tabela 30. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach.....	49
Tabela 31. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia .....	50
Tabela 32. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia .....	50
Tabela 33. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez zaostrzenia.....	50
Tabela 34. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji.....	51
Tabela 35. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji .....	52
Tabela 36. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez zaostrzenia.....	53
Tabela 37. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od atopii.....	54
Tabela 38. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od podłoża atopowego astmy .....	54

Tabela 39. Wyniki testu CACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy bez podziału na wizyty.....	54
Tabela 40. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy .....	54
Tabela 41. Wartości FEV1%, FENO i FEV[1] w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu CACT™ .....	56
Tabela 42. Wartości FEV1% i FENO i FEV[1] w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu CACT™, uwzględniając pomiary niezależnie od wizyt .....	56
Tabela 43. Rozkład średnich wartości pomiarów FEV1% w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu CACT™ .....	56
Tabela 44. Ocena kontroli astmy na podstawie testu CACT™ w trakcie rocznej obserwacji w zależności od przyjmowanych leków.....	58
Tabela 45. Wyniki testu CACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od przyjmowanych leków .....	58
Tabela 46. Wyniki testu CACT™ z podziałem na odpowiedzi rodzica i dziecka na poszczególnych wizytach w grupie z i bez zaostrzenia .....	60
Tabela 47. Wyniki testu CACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez infekcji .....	61
Tabela 48. Wyniki testu CACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez zaostrzenia .....	66
Tabela 49. Ocena zależności odpowiedzi dziecka i rodzica na poszczególnych wizytach.....	67
Tabela 50. Ocena zależności pomiędzy odpowiedziami dziecka i rodzica i całkowitą liczbą punktów w teście CACT™ a oceną kontroli astmy wg GINA na poszczególnych wizytach.....	69
Tabela 51. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach.....	71
Tabela 52. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ wg skali Nathan i wsp. i Thomas i wsp. na poszczególnych wizytach.....	71
Tabela 53. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia .....	72

Tabela 54. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez zaostrzenia.....	72
Tabela 55. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia wg Nathan i wsp. ....	73
Tabela 56. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez zaostrzenia wg Thomas i wsp. ....	73
Tabela 57. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji.....	75
Tabela 58. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w rocznej obserwacji w grupie dzieci z i bez infekcji.....	75
Tabela 59. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji wg Nathan i wsp. ....	75
Tabela 60. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ na poszczególnych wizytach w grupie dzieci z i bez infekcji wg Thomas i wsp. ....	76
Tabela 61. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w zależności od atopii na poszczególnych wizytach.....	77
Tabela 62. Wyniki testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy na poszczególnych wizytach.....	77
Tabela 63. Wyniki testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy bez podziału na wizyty.....	78
Tabela 64. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w zależności od podłoża atopowego astmy.....	78
Tabela 65. Wartości FEV1% i FENO w zależności od oceny stopnia kontroli astmy na podstawie testu ACT™.....	79
Tabela 66. Rozkład średnich wartości pomiarów FEV1% w zależności od stopnia kontroli astmy na podstawie testu ACT™.....	79
Tabela 67. Ocena kontroli astmy na podstawie testu ACT™ w trakcie rocznej obserwacji w zależności od przyjmowanych leków.....	80
Tabela 68. Wyniki testu ACT™ na poszczególnych wizytach w zależności od przyjmowanych leków.....	81



Tabela 69. Wyniki testu ACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez infekcji.....	82
Tabela 70. Wyniki testu ACT™ oraz poszczególnych pytań u dzieci z i bez zaostrzenia .....	84
Tabela 71. Porównanie oceny kontroli astmy w teście ACT™ (wg Thomas i wsp.) i wg kryteriów GINA .....	85
Tabela 72. Porównanie oceny kontroli astmy za pomocą testu ACT™ (wg Thomas i wsp.) oraz wg GINA w trakcie rocznej obserwacji.....	85
Tabela 73. Porównanie pomiędzy testem ACT™ a oceną kontroli astmy wg GINA.....	86
Tabela 74. Porównanie wyników uzyskanych w teście ACT™ z oceną kontroli astmy wg GINA .....	86
Tabela 75. Korelacja wyniku testu CACT™ oraz odpowiedzi poszczególnych pytań CACT™ z całkowitym wynikiem testu ACT™ .....	87
Tabela 76. Porównanie wyników testu ACT™ (wg skali Nathan i wsp.) i CACT™.....	88
Tabela 77. Porównanie wyników testu ACT™ (wg skali Thomas i wsp.) i CACT™ .....	88

## 11. WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Położenie rejonów amplifikowanych w reakcji PCR.....	31
Rycina 2. Weryfikacja izolacji RNA i przepisania na cDNA .....	32
Rycina 3. Obraz po identyfikacji .....	32
Rycina 4. Przykładowe wyniki analizy BLASTn.....	33
Rycina 5. Zakres punktów uzyskanych w teście CACT™ w zależności od infekcji.....	61
Rycina 6. Zakres punktów uzyskanych na pytanie pierwsze w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	62
Rycina 7. Zakres punktów uzyskanych na pytanie drugie w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	62
Rycina 8. Zakres punktów uzyskanych na pytanie trzecie w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	63
Rycina 9. Zakres punktów uzyskanych na pytanie czwarte w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	63
Rycina 10. Zakres punktów uzyskanych przez dziecko w teście CACT™ w zależności od infekcji.....	64
Rycina 11. Zakres punktów uzyskanych na pytanie piąte w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	64
Rycina 12. Zakres punktów uzyskanych na pytanie szóste w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	65
Rycina 13. Zakres punktów uzyskanych na pytanie siódme w teście CACT™ w zależności od infekcji .....	65
Rycina 14. Zakres punktów uzyskanych rodzica w teście CACT™ w zależności od infekcji.....	66
Rycina 15. Zależność sumy punktów uzyskanych w teście CACT™ przez rodzica i dziecko na wizycie I.....	67
Rycina 16. Zależność sumy punktów uzyskanych w teście CACT™ przez rodzica i dziecko na wizycie II.....	68

Rycina 17. Zależność sumy punktów uzyskanych w teście CACT™ przez rodzica i dziecko na wizycie IV .....	68
Rycina 18. Zależność całościowej liczby punktów uzyskanych w teście CACT™ a ocena kontroli astmy wg GINA na wizycie I.....	70
Rycina 19. Zakres punktów uzyskanych w teście ACT™ w zależności od infekcji .....	82
Rycina 20. Zakres punktów uzyskanych na pytanie pierwsze w teście ACT™ w zależności od infekcji .....	83
Rycina 21. Zakres punktów uzyskanych na pytanie drugie w teście ACT™ w zależności od infekcji.....	83
Rycina 22. Liczba uzyskanych punktów w teście ACT™ w zależności od kontroli astmy wg GINA.....	86
Rycina 23. Rozkład wartości wyników uzyskanych w teście ACT™ w zależności od stopnia kontroli astmy wg GINA .....	87

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. **Marshall, J.B.** Allergic diseases as a public health problem in Europe. European Allergy White Paper 1997.
2. **Bousquet J., Khailaev N., Cruz A.A. i wsp.** Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA 2008). *Allergy* 2008; 68:8-160.
3. **Leynaert B., Neukrich C., Kony S. i wsp.** Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 1:86-93.
4. **Szeffler S.J., Mitchell H., Sorkness C.A. i wsp.** Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 20:1065-72.
5. **Van Cauwenberge P., Watelet J.B., Van Zele T. i wsp.** Spreading excellence in allergy and asthma: the Gallen Project. *J Allergy* 2005; 60:858-864.
6. **The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.** Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-1232.
7. **Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. i wsp.** Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-43.
8. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1996; 9:687-695.
9. **Thomsen S.F., Ulrik C.S., Larsen K. i wsp.** Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:506-511.
10. **Suissa S., Ernst P., Benayoun S. i wsp.** Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332.
11. **Nigo Y.I. i wsp.** Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 7:2286-91.
12. **Samoliński B., Raciborski F., Tomaszewska A. i wsp.** Częstość występowania objawów nieżytów nosa i astmy w Polsce - badania ECAP. Doniesienia wstępne. *Familij Medicine* 2007; 9:596-601.
13. **Samoliński B., Raciborski F., Tomaszewska A. i wsp.** Epidemiology of allergic diseases in Poland - ECAP study. *Allergy* 2008; 63:626-627.
14. **Lis G., Bręborowicz A., Cichońka-Jarosz E. i wsp.** Wzrost występowania astmy oskrzelowej u dzieci szkolnych w Krakowie i w Poznaniu – badanie ISAAC. *Pneumonol Alergol Pol* 2003; 71:336–343.

15. **Martinez F.D., Godfrey S.** Wheezing disorders in the Preschool Child. Martin Dunitz, Taylor&Francis Group, 2003.
16. **Martinez F.D., Godfrey S.** Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. In: Wheezing disorders in the preschool child. Martin Dunitz 2003.
17. **Yunginger J.W., Reed C.E., O'Connell E.J. i wsp.** A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-94.
18. **Blair H. .** Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1977; 52:613-9.
19. **Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. i wsp.** Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
20. **Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J, Wright A.L. i wsp.** A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:403-406.
21. **Scholtens S., Wijga A.H., Brunekreef B. i wsp.** Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2009; 64:604-9.
22. **Kelly W.J., Hudson I., Raven J. i wsp.** Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:26-30.
23. **Kelly W.J., Hudson I., Phelan P.D. i wsp.** Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *Br Med J* 1987; 294:1059-62.
24. **Godden D.J., Ross S., Abdalla M. i wsp.** Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:106-12.
25. **Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R. i wsp.** A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.
26. **Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F. i wsp.** Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95:500-5.
27. **Rylander E., Eriksson M., Pershagen G. i wsp.** Wheezing bronchitis in children. Incidence, viral infection, and other risk factors in defined population. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7:6-11.
28. **Warner J., Nikolaizik W., Besley C. i wsp.** A childhood asthma death in clinical trial: potential indicators of risk. *Eur Respir J* 1998; 11:229-33.
29. **Alm J., Swartz J., Lilja G. i wsp.** Atopy in children of families with an antroposopic life-style. *Lancet* 1999; 353:1485-8.
30. **Bochenek G.** Znaczenie pomiarów szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w rozpoznawaniu, monitorowaniu i leczeniu astmy. *Med Prakt* 2001.

31. **Gratziau C., Lignos M., Dassiou M. i wsp.** Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14:897-901.
32. Global strategy for asthma management and prevention. 2006. <http://www.ginasthma.com>.
33. **Killian K.J., Watson R., Otis J. i wsp.** Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:490-6.
34. **Eid N., Yandell B., Howell L. i wsp.** Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000; 105:354-8.
35. **Falaschetti E., Laiho J., Primatesa P. i wsp.** Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* 2004; 23:456-63.
36. **Gondorowicz K., Siergiejko Z.** Procedury wykonywania badań, akceptowalności i powtarzalności pomiarów. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74:17-20.
37. **Kizkin O., Turker G., Hacievliyagil S. i wsp.** Asthma, age and early reversibility testing. *J Asthma* 2003; 40:317-321.
38. **Boros P. i wsp.** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72.
39. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1304-1345.
40. **Piotrowska T., Siergiejko G., Siergiejko Z.** Comparison of sensitivity and specificity of two bronchial provocation tests with methacholine and hypertonic saline in bronchial hyperreactivity evaluation in asthmatics *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22:126-9.
41. **Rabe K.F. Vemeire P.A. Soriano J.B. i wsp.** Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16:802-7.
42. **Kowalski M.L., Jędrzejczak M. Cirlić M.** Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE, Asthma Insights and Reality in Cnetral and Eastern Europe. *Alergia, Astma, Immunologia* 2004; 9:187-195.
43. **Leung T.F., Wong G.W.K.** Noninvasive Monitoring of Airway Inflammation in Childhood Asthma. *HK J Paediatr (New Series)* 2007; 12:38-41.
44. **Gibson P., Simpson J., Hankin R. i wsp.** Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:116-121.
45. **Zacharasiewicz A., Erin E.M., Bush A. i wsp.** Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:155-60.
46. **Garcia-Marcos L., Brand P.L.** The utility of sputum eosinophils and exhaled nitric oxide for monitoring asthma control with special attention to childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38:41-6.

47. **Cai Y., Carty K., Henry R.L. i wsp.** Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J* 1998; 11:848-53.
48. **Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. i wsp.** Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
49. **De Jongste J.C.** Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:354-60.
50. **Wolthers O.D.** Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:248-54.
51. **Boumendjel A., Tridon A., Messarah M. i wsp.** Eosinophilic activity and bronchial hyperresponsiveness within an asthmatic paediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; 30.
52. **Horváth I., Hunt J., Barnes P.J. i wsp.** ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26:523-48.
53. **Jatakanon A. i wsp.** Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53:91-95.
54. **Van den Toorn L.M. i wsp.** Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2107-2113.
55. **Warke T.J., Fitch P.S., Brown V. i wsp.** Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57:383-387.
56. **Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M.** Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1368-70.
57. **Ziora D., Polońska A., Kałuska K. i wsp.** Stężenie tlenku azotu w powietrzu wydechowym (eNO) u chorych na sarkoidozę. *Pneumonol i Alergol Pol* 2002; 5-6:290-295.
58. **Ziętkowski Z., Bodzenta-Łukaszyk A. Tomasiak J. i wsp.** Tlenek azotu w diagnostyce alergologicznej. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2003; 2:925-931.
59. **Ziętkowski Z., Bodzenta-Łukaszyk A.** Rola tlenku azotu w astmie oskrzelowej. *Pol Merk Lek* 2002; 72:519-521.
60. **Kałuska K., Ziora D.** Tlenek azotu w powietrzu wydechowym (eNO) w różnych chorobach układu oddechowego. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2002; 9-10:509-517.
61. **Straub D.A., Minocchieri S., Moeller A. i wsp.** The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest* 2005; 127:509-514.
62. **Sippel J.M. i wsp.** Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:645-650.

63. **Battaglia S., den Hertog H., Timmers M. C. i wsp.** Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60:639-644.
64. **Lim S., Jatakanon A., John M. i wsp.** Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:22-30.
65. **Yates D.H., Kharitonov S.A., Robbins R.A. i wsp.** Effect of nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:892-897.
66. **Kharitonov S.A., Donnelly L.E., Corradi M. i wsp.** Dose-dependent onset and duration of action of 100/400mcg budesonide on exhaled nitric oxide and related changes in other potential markers of airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:340S.
67. **Bisgaard H., Loland L.** NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1227-123.
68. **Jones L.J., Kittelson J., Cowan Ja.** The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:738-743.
69. **Bates C.A., Silkoff P.E.** Exhaled nitric oxide in asthma from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:256-62.
70. **Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. i wsp.** Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
71. **Lúdvíksdóttir D., Janson C., Högman M. i wsp.** Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. BHR-Study Group. *Respir Med* 1999; 93:552-6.
72. **Henriksen A.H., Sue-Chu M., Lingaas H.T.** Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999; 13:301-306.
73. **Karaś-Kawecki A.** Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym a ocena kliniczne i spirometryczna u dzieci chorych na astmę oskrzelową. *Rozprawa Doktorska* 2007.
74. **Silkoff P.E., Robibinson R.A., Gaston B.** Endogenous nitric oxide In allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:438-48.
75. **Wechsler M.E., Grasmann H., Deykin A. i wsp.** Exhaled nitric oxide in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2043-2047.
76. **Gadish T., Soferman R., Merimovitch T. i wsp.** Exhaled nitric oxide in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164 :727-31.
77. **Hemmingsson T., Linnarsson D., Gambert R. i wsp.** Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis In research and clinical applications. *J Clin Monit Comput* 2004; 18:379-387.



78. **Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. i wsp.** Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65.
79. **Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C. i wsp.** Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:817-25.
80. **Liu A.H., Zeiger R.S., Sorkness C.A. i wsp.** The Childhood Asthma Control Test: retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:267-73.
81. **Pattemore P.K. i wsp.** Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:325-36.
82. **Johnston N.W., Johnston S.L., Duncan J.M. i wsp.** The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:132-8.
83. **Li J.T., Lockey R.F. i wsp.** Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:1-40.
84. **O'Brien K.L., Dowell S.F., Schwartz B., i wsp.** Cough illness/bronchitis – principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101:178-181.
85. **Lemanske R.F.Jr, Jackson D.J., Gangnon R.E. i wsp.** Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:571–577.
86. **Gern J.E.** Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr* 2003; 142:9-13.
87. **Friedlander S.L., Busse W.W.** The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:267-73.
88. **Djukanovic 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; 4:863-71.
89. **Laitinen L.A. i wsp.** Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 3:697-704.
90. **Mitzner W. i wsp.** Is asthma a vascular disorder? *Chest* 1995; 3:97-102.
91. **Carroll N. i wsp.** The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 2:405-10.
92. **Jeffery P.K. i wsp.** Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 6:1745-53.
93. **Cutz E. i wsp.** Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology* 1978; 6:407-21.
94. **Aikawa T. i wsp.** Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 4:916-21.

95. **Welliver R.C.** Immunology of respiratory syncytial virus infection: eosinophils, cytokines, chemokines and asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 8:780-3.
96. **Lemanske R.F. Jr, Dick E.C., Swenson C.A. i wsp.** Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83:1-10.
97. **Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. i wsp.** Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-5.
98. **Martín Mateos M.A.** Respiratory syncytial virus infection and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29:140-6.
99. **Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D. i wsp.** Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:667-72.
100. **Arshad S.H., Tariq S.M., Matthews S. i wsp.** Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: A whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001; 108:1-8.
101. **Nelson H.S., Szeffler S.J., Jacobs J. i wsp.** The relationship among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:775-785.
102. **Djukanović R., Feather I., Gratziau C. i wsp.** Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996; 51:575-81.
103. **Custovic A., Green R., Taggart S.C. i wsp.** Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1246-52.
104. **Pijnenburg M.W., Lissenberg E.T., Hofhuis W. i wsp.** Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 yrs. *Eur Respir J* 2002 ;20:919-24.
105. **Johnston S.L., Sanderson G., Pattemore P.K. i wsp.** Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993; 31:111-7.
106. **Lai C.K., Beasley R. i wsp.; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group.** Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-83.
107. **Kuna P., Kupczyk M., Kupryś-Lipińska I. i wsp.** POLASTMA —National Programme of Early Diagnostics and Treatment of Asthma. ISBN 978-83-929380-1-9; [http://www.mojaastma.org.pl/.les/polastma\\_en.pdf](http://www.mojaastma.org.pl/.les/polastma_en.pdf); 2009,32.

108. **Borderías Clau L., Zabaleta Murguiondab M., Riesco Mirandac J.A. i wsp.** Cost and Management of Asthma Exacerbations in Spanish Hospitals (COAX Study in Hospital Services). *Arch Bronconeumol* 2005; 41:313-21.
109. **Lane S., Molina J., Plusa T.** An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respir Med* 2006; 100:434-50.
110. **Nelson H.S., Szeffler S.J., Jacobs J. i wsp.** The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:775-85.
111. **Lincoln D., Morgan G., Silverman R.A. i wsp.** The relationship of fall school opening and emergency department asthma visits in a large metropolitan area. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005; 159:818-23.
112. **Gergen P.J., Mitchell H., Lynn H.** Understanding the seasonal pattern of childhood asthma: results from the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS). *J Pediatr* 2002; 141:631-6.
113. **Harju T., Keistinen T., Tuuoponen T. i wsp.** Seasonal variation in childhood asthma hospitalization in Finland, 1972 -1992. *Eur J Pediatr* 1997; 156:436-9.
114. **Garty B.Z., Kosman E., Ganor E. i wsp.** ER visits of asthmatic children relation to air pollution, Feather and air borne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:563-70.
115. **Sheppard V. i wsp.** Childhood asthma and return school in Sydney, Australia. *Public Health* 2006; 120: 854-62.
116. **Johnston N.W., Sears M.R.** Asthma exacerbations . 1: epidemiology. *Thorax* 2006; 61:722-8.
117. **Johnston N.W., Sears M.R. i wsp.** A national evaluation of geographic and temporal patterns of hospitalization of children for asthma In Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:359.
118. **Joao Sliva M., Ferraz C., Pissarra S. i wsp.** Role of viruses and atypical bacteria in asthma exacerbations among children in Oporto (Portugal). *Allergol Immunopathol* 2007; 35:4-9.
119. **Come J.M., Marshall C., Smith S. i wsp.** Frequency, severity and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359:831-4.
120. **Corne J.M., Holgate S.T.** “Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma.” *Thorax* 1997; 52:380–389.
121. **Schroth M.K., Grimm E., Frindt P. i wsp.** Rhinovirus replication causes RANTES production in primary bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 ; 20:1220-8.
122. **Papadopoulos N.G., Sanderson G., Hunter J. i wsp.** Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol* 1999; 58:100-4.

123. **Khetsuriani N., Lu X., Teague W.G. i wsp.** Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1793-6.
124. **Calvo C., Garcia-Garcia M.L., Blanco C. i wsp.:** Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections In Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:904-8.
125. **Thumerelle C., Deschildre A., Bouquillon C. i wsp.** Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais Region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:75-82.
126. **Gern J.E., Busse W.W.** Association of rhinovirus infections with asthma. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:9-18.
127. **Kling S., Donniger H., Williams Z. i wsp.** Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exo Allergy* 2005; 35:672-8.
128. **Wos M., Sanak M., Szczeklik A. i wsp.** The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 15; 177:1082-9.
129. **Juhn Y.J., Kita H., Yawn B.P. i wsp.** Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ;122:719-23.
130. **Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R. i wsp.** Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy* 2009; 64:375-86.
131. **Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. i wsp.** The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1167-74 4.
132. **Newton R.** Molecular mechanisms of glucocorticoid action:what is important? *Thorax* 2000; 55:603-613.
133. Global Initiative for Asthma. National Institutes of Health;National Heart, Lung, and Blood Institute 2002; 95-3659.
134. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:94-138.
135. **Pedersen S.E., Hurd S.S., Lemanske R.F. i wsp.** Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger.*Pediatr Pulmonol* 2011; 46:1-17.
136. **Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. i wsp.** Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63:5-34.
137. **Kozyrskyj A.L., Dahl M.E., Ungar W.J. i wsp.** Antibiotic Treatment of Wheezing in Children With Asthma: What Is the Practice? *Pediatrics* 2006; 117:1104-1110.
138. **Jones K., Gruffydd-Jones K.** Management of acute asthma attacks associated with respiratory tract infection: a postal survey of general practitioners in the U.K. *Respir Med* 1996; 90:419-425.

139. **Bisgaard H., Szefler S.** Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:723-8.
140. **Strunk R.C.** Childhood asthma management program: lessons learned. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 36-42.
141. **Agertoft L., Pedersen S.** Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroids on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88:373-81.
142. **Panhuysen C.I. i wsp.** Adults may outgrow their sthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1267-72.
143. **Schwartz J., Weiss S.T.** Relationship of skin test reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma or frequent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2176-80.
144. **Silvestri M., Spallarossa D., Battistini E. i wsp.** Dissociation between exhaled nitric oxide and hyperresponsiveness in children with mild intermittent asthma. *Thorax* 2000; 55:484-488.
145. **van Rensen E., Straathof K.C., Veselic-Charvat M.A. i wsp.** Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54:403-408.
146. **De Jongste J.C., Carraro S., Hop W.C. i wsp.** Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:93-97.
147. **Profita M., LaGrutta S., Carpagnano E. i wsp.** Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1068-74.
148. **Petsky H.L., Cates C.J., Li A. i wsp.** Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 7; 4:CD006340.
149. **Ronina A., Covar M.D., Stanley J. i wsp.** Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003; 142:469-475.
150. **Zietkowski Z., Bodzenta-Lukaszyk A., Tomasiak M.M. i wsp.** Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:239-246.
151. **Paraskakis E., Brindicci C., Fleming L.** Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:260-7.
152. **American Thoracic Society.** American Lung Association Recommendations for On-line Measurement of Exhaled Nitric Oxide in Adults and the Recommendations for On-line, Offline and Nasal Expired Nitric Oxide Measurements in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2104-2117.

153. **Bugiani M., Carosso A., Migliore E. i wsp.** Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005; 60:165-70.
154. **Settipane R.J., Hagy G.W., Settipane G.A.** Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15:21-26.
155. **Foresi A., Leone C., Pelucchi A. i wsp.** Eosinophils, mast cells and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:58-63.
156. **Olin A.C., Andersson M., Granung G. i wsp.** Atopic subjects without respiratory symptoms have normal exhaled NO. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:46.
157. **Wright A.L., Holberg C.I., Martinez F.D. i wsp. .** Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94:895-892.
158. **Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T., i wsp.** Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:549-56.
159. **Nathan R.A., Rookilin A., Schoaf L., i wsp.** Efficacy and tolerability of fluticasone propionate/salmeterol administered twice daily via hydrofluoroalkane 134a metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2006; 28:73-85.
160. **Nathan R.A., Yancey S.W., Waitkus-Edwards K. i wsp. .** Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005; 128:1910-20.
161. **Weiler J.M., Nathan R.A., Rupp N.T. i wsp.** Effect of fluticasone/ salmeterol administered via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:65-72.
162. **Ko F.W., Leung T., Hui D. i wsp.** Asthma control test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists. *Respirology* 2009; 14:559-66.
163. **Zhou X., Ding F., Lin J. i wsp.** Validity of asthma control test for asthma control assesment in chinese primary care settings. *Chest* 2009; 135:904-10.
164. **Alvarez-Gutiérrez F.J., Medina-Gallardo J.F., Pérez-Navarro P. i wsp.** Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA). *Arch Bronconeumol* 2010; 46:370-7.
165. **Thomas M., Kay S., Pike J. i wsp.** The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Respir J* 2009; 18:41-9.
166. **Chen H.H., Wang J.Y., Jan R.L. i wsp.** Reliability and validity of childhood asthma control test in a population of Chinese asthmatic children. *Qual Life Res* 2008; 17:585-93.

167. **Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. i wsp.** Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836-44.
168. **Leung T.F., Ko F.W., Wong G.W. i wsp.** Predicting changes in clinical status of young asthmatics: clinical scores or objective parameters? *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:442-9.
169. **Piacentini G.L., Peroni D.G., Bodini A. i wsp.** Childhood Asthma Control Test and airway inflammation evaluation in asthmatic children. *Allergy* 2009;64:1753-7.
170. **Kharitonov S.A., Gonio F., Kelly C. i wsp.** Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433-8.
171. **Shirai T., Furuhashi K., Suda T. i wsp.** Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:608-13.
172. **Khalili B., Boggs P.B., Shi R. i wsp.** Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:124-9.
173. **Olin A.C., Rosengren A., Thelle D.S. i wsp.** Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130:1319-25.
174. **Malmberg L.P., Petäys T., Haahtela T. i wsp.** Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:635-42.
175. **Koolen B.B., Pijnenburg M.W., Brackel H.J. i wsp.** Comparing GINA criteria with the Childhood Asthma Control Test and Asthma Control Test. *Eur Respir J* 2011 Mar 15.
176. **Lara M., Sherbourne C., Duan N. i wsp.** An English and Spanish Pediatric Asthma Symptom Scale. *Med Care* 2000; 38:342-50.
177. **Guyatt G.H., Juniper E.F., Griffith L.E. i wsp.** Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics* 1997; 99:165-8.

## **13. ZAŁĄCZNIKI**

Załącznik 1 – Test ACT

Załącznik 2 – Test CACT



## TEST KONTROLI ASTMY<sup>(ACT™)</sup>

1

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni Pana(i) astma powstrzymywała Pana(nią) od wykonywania zwykłych czynności w pracy, w szkole/na uczelni lub w domu?

zawsze	bardzo często	czasami	rzadko	wcale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni miał(a) Pan(i) duszności ia(a) Pan(i) duszności?

częściej niż raz dziennie	raz dziennie	trzy do czterech razy w tygodniu	raz lub dwa w tygodniu	wcale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni budził(a) się Pan(i) w nocy lub rano, wcześniej niż zwykle, z powodu objawów związanych z astmą (np. świszczący oddech, kaszel, duszności, ucisk lub ból w klatce piersiowej)?

cztery noce w tygodniu lub częściej	dwie do trzech nocy w tygodniu	raz w tygodniu	raz lub dwa	wcale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni używał(a) Pan(i) doraźnie szybko działającego leku wziewnego?

trzy razy dziennie lub częściej	jeden lub dwa razy dziennie	dwa lub trzy razy w tygodniu	raz w tygodniu lub rzadziej	wcale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5

Jak ocenił(a)by Pan(i) swoją kontrolę nad astmą w ciągu ostatnich 4 tygodni?

w ogóle nie kontrolowana	slabo kontrolowana	umiarkowanie kontrolowana	dobrze kontrolowana	w pełni kontrolowana
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### PUNKTACJA:

pierwsza odpowiedź	– 1 punkt
druga odpowiedź	– 2 punkty
trzecia odpowiedź	– 3 punkty
czwarta odpowiedź	– 4 punkty
piąta odpowiedź	– 5 punktów

Wynik równy lub większy niż 20 punktów jest wynikiem zadowalającym i oznacza odpowiednią kontrolę astmy.

Wynik równy lub mniejszy niż 19 punktów oznacza, że należy skontaktować się z lekarzem specjalistą.





**Proszę poprosić dziecko, aby odpowiedziało na poniższe pytania.**

1. Jak się dzisiaj czujesz ze swoją astmą?

WYNIK

 0 Bardzo źle	 1 Źle	 2 Dobrze	 3 Bardzo dobrze	<input type="text"/>
--	---	--	---	----------------------

2. Jak bardzo przeszkadza Ci astma, gdy biegasz, ćwiczysz lub uprawiasz sport?

 0 To duży problem, nie mogę robić tego, co bym chciał/chciała.	 1 To problem, nie podoba mi się to.	 2 To mały problem, ale jest w porządku.	 3 To żaden problem.	<input type="text"/>
--	---	---	---	----------------------

3. Czy kaszlesz z powodu astmy?

 0 Tak, cały czas.	 1 Tak, często.	 2 Tak, czasami.	 3 Nie, nigdy.	<input type="text"/>
---	--	---	---	----------------------

4. Czy budzisz się w nocy z powodu astmy?

 0 Tak, cały czas.	 1 Tak, często.	 2 Tak, czasami.	 3 Nie, nigdy.	<input type="text"/>
--	---	--	--	----------------------

**Proszę, aby Pan/Pani sam/a odpowiedział/a na poniższe pytania.**

5. Ile dni, w ciągu ostatnich 4 tygodni, Pana/Pani dziecko miało w ciągu dnia jakiegokolwiek objawy astmy?

5 Wcale	4 1-3 dni	3 4-10 dni	2 11-18 dni	1 19-24 dni	0 Codziennie	<input type="text"/>
------------	--------------	---------------	----------------	----------------	-----------------	----------------------

6. Ile dni, w ciągu ostatnich 4 tygodni, Pana/Pani dziecko miało w ciągu dnia świszczący oddech z powodu astmy?

5 Wcale	4 1-3 dni	3 4-10 dni	2 11-18 dni	1 19-24 dni	0 Codziennie	<input type="text"/>
------------	--------------	---------------	----------------	----------------	-----------------	----------------------

7. Ile dni, w ciągu ostatnich 4 tygodni, Pana/Pani dziecko budziło się w nocy z powodu astmy?

5 Wcale	4 1-3 dni	3 4-10 dni	2 11-18 dni	1 19-24 dni	0 Codziennie	<input type="text"/>
------------	--------------	---------------	----------------	----------------	-----------------	----------------------

SUMA