

Radosław Kurpik

**PRZYDATNOŚĆ PRAKTYCZNA
INDEKSU PRZEWIDYWANIA ASTMY
U DZIECI HOSPITALIZOWANYCH Z POWODU
OBTURACYJNEGO ZAPALENIA OSKRZELI**

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR

Prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz

**KLINIKA PNEUMONOLOGII, ALERGOLOGII DZIECIĘCEJ
I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
III KATEDRA PEDIATRII UM W POZNANIU**

POZNAŃ 2013

*Pani Prof. dr hab. n. med. Annie Bręborowicz
za wskazanie tematu pracy, pomoc w badaniach
oraz wielką życzliwość i opiekę*

serdecznie dziękuję

*Panu Dr n. med. Piotrowi Sudzie
za ogromną wyrozumiałość i dobre słowo*

serdecznie dziękuję

*Ks. Stanisławowi Wowrze SCJ
za nieocenioną pomoc w opracowaniu technicznym
i przygotowaniu do druku*

serdecznie dziękuję

*Pracę dedykuję
Kochanej Żonie Monice i Córcze Julii
w podziękowaniu za miłość, wsparcie
i niezachwianą wiarę we mnie*

SPIS TREŚCI

1. Wykaz skrótów	6
2. Wstęp	8
2.1. Obturacyjne zapalenie oskrzeli jako problem kliniczny.....	8
2.2. Obturacyjne zapalenie oskrzeli i astma oskrzelowa jako problem epidemiologiczny	11
2.3. Fenotypy obturacji i astmy we wczesnym dzieciństwie.....	14
2.4. Czynniki ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej.....	17
2.5. Indeksy i skale wykorzystywane w ocenie ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej.....	23
2.6. Rozpoznawanie astmy oskrzelowej.....	27
3. Cel pracy.....	28
4. Materiał i metodyka	29
4.1. Materiał.....	29
4.1.1. Zasady rekrutacji pacjentów do badania	29
4.1.2. Charakterystyka badanych grup	31
4.2. Metodyka – grupa retrospektywna i prospektywna.....	33
4.2.1. Ocena I.....	33
4.2.2. Ocena II	39
4.3. Analiza statystyczna	41
5. Wyniki	42
5.1. Grupa retrospektywna.....	42
5.1.1. Ocena pacjentów w okresie poprzedzającym hospitalizację.....	42
5.1.2. Ocena pacjentów w trakcie hospitalizacji	44
5.1.3. Ocena pacjentów w okresie 5-7 lat po hospitalizacji	56
5.1.4. Indeks przewidywania astmy w czasie hospitalizacji a nawroty obturacji i rozpoznawanie astmy oskrzelowej	64
5.1.5. Ocena czynników ryzyka hospitalizacji z powodu nawrotów obturacji i rozpoznanej astmy oskrzelowej.....	65
5.2. Grupa prospektywna.....	70
5.2.1. Ocena pacjentów w okresie poprzedzającym hospitalizację.....	70
5.2.2. Ocena pacjentów w trakcie hospitalizacji	73
5.2.3. Ocena pacjentów w okresie 1-2 lat po hospitalizacji	84
5.2.4. Indeks przewidywania astmy w czasie hospitalizacji a nawroty obturacji i rozpoznawanie astmy oskrzelowej	92

5.2.5. Ocena czynników ryzyka hospitalizacji z powodu nawrotów obturacji i rozpoznanej astmy oskrzelowej.....	93
6. Dyskusja	99
6.1. Obturacyjne zapalenia oskrzeli – charakterystyka występowania, obraz kliniczny, badania diagnostyczne	99
6.2. Ocena przydatności indeksu przewidywania astmy	105
6.3. Analiza występowania nawrotów obturacji oskrzeli	110
6.4. Analiza przydatności badań czynnościowych układu oddechowego.....	114
6.5. Ocena czynników wpływających na ryzyko hospitalizacji, nawrotowej obturacji i astmy oskrzelowej	115
6.5.1. Predyspozycja atopowa	115
6.5.2. Czynniki środowiskowe	118
6.6. Analiza stosowanego leczenia.....	120
7. Wnioski.....	127
8. Streszczenie	128
9. Piśmiennictwo	134
10. Ankieta.....	148

1. WYKAZ SKRÓTÓW

ALSPAC	– ang. Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ANN	– alergiczny nieżyt nosa
API	– (ang. Asthma Predictive Index) – indeks przewidywania astmy
AZS	– atopowe zapalenie skóry
BTS	– ang. British Thoracic Society – Brytyjskie Towarzystwo Klatki Piersiowej
CD	– (ang. cluster of differentiation) – kompleks różnicowania
CRP	– (ang. C-Reactive Protein) – białko C reaktywne
EAACI	– (ang. European Academy of Allergy and Clinical Immunology) – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
ECAP	– Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECRHS II	– ang. European Community Respiratory Health Survey
ERS	– (ang. European Respiratory Society) – Europejskie Towarzystwo Oddechowe
FEV1	– (ang. forced expiratory volume in 1 s) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	– (ang. forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa
GINA	– ang. Global Initiative for Astma
GM-CSF	– (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) – czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów
IgE	– immunoglobulina E
IL	– interleukina
IOS	– (ang. impulse oscillometry) – oscylometria impulsowa
ISAAC	– ang. International Study of Asthma and Allergies in Childhood
mAPI	– (ang. modified Asthma Predictive Index) – indeks przewidywania astmy w wersji zmodyfikowanej
MAS	– ang. Multicenter Allergy Study
Me	– mediana
MEF25	– (ang. maximal expiratory flow at 25% FVC) – maksymalny przepływ wydechowy dla 25% FVC
MEF50	– (ang. maximal expiratory flow at 50% FVC) – maksymalny przepływ wydechowy dla 50% FVC
oAPI	– (ang. original Asthma Predictive Index) – indeks przewidywania astmy w wersji oryginalnej

OB	– odczyn Biernackiego
ozo	– obturacyjne zapalenie oskrzeli
pCO ₂	– ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi włośniczkowej
PEAK	– ang. Prevention of Early Asthma in Kids
PEF	– (ang. peak expiratory flow) – szczytowy przepływ wydechowy
PIAMA	– ang. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
pO ₂	– ciśnienie parcjalne tlenu we krwi włośniczkowej
RANTES	– (ang. Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted)
RSV	– (ang. respiratory syncytial virus) – wirus syncytium nabłonka oddechowego
sAPI	– skorygowany indeks przewidywania astmy w wersji zmodyfikowanej własnej
sGKS	– systemowe glikokortykosteroidy
SD	– (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe
TH	– limfocyt pomocniczy
TSLP	– (ang. thymic stromal lymphopoietin) – limfopoetyna związana ze zrębem grasicy
WBC	– (ang. white blood cells) – białe krwinki krwi
wGKS	– wziewne glikokortykosteroidy

2. WSTĘP

2.1. Obturacyjne zapalenie oskrzeli jako problem kliniczny

Choroby układu oddechowego, zarówno ostre jak i przewlekłe należą do najczęstszych problemów zdrowotnych w populacji dziecięcej. Pierwsze zachorowania mają niejednokrotnie miejsce już w pierwszych miesiącach życia i często rodzi się pytanie o dalsze losy dziecka. Przewidywanie naturalnego przebiegu choroby jest trudne. Zwiększona podatność na występowanie problemów oddechowych może wynikać z pewnych odrębności anatomicznych, czynnościowych i immunologicznych u najmłodszych dzieci, ale także może być pierwszą manifestacją różnorodnych patologii ujawniających się po urodzeniu. Grupą chorych sprawiającą szczególne problemy diagnostyczne i terapeutyczne są dzieci z nawrotową obturacją oskrzeli, której synonimem w piśmiennictwie anglojęzycznym jest tzw. *wheezy bronchitis*, *wheezy child* lub *wheezing*. Trudność w ich przetłumaczeniu sprawiła, że zostały one zaadoptowane do polskiego piśmiennictwa w wersji oryginalnej lub posługujemy się takimi określeniami jak świszczący oddech lub obturacyjne (świszczące, spastyczne) zapalenie oskrzeli [1, 2]. Etymologicznie słowo świsty oznacza dźwięki o charakterze syczącym o wysokiej częstotliwości. Powstają na skutek zmiany przepływu powietrza z liniowego na turbulentny przez zwężone drogi oddechowe znajdujące się wewnątrz klatki piersiowej. Należy zaznaczyć, że w ocenie zjawisk akustycznych, w tym także świstu oskrzelowego, może dochodzić do nadinterpretacji czy błędnego różnicowania przez osoby bez odpowiedniego doświadczenia, w tym pacjentów oraz rodziców, dlatego konieczna jest weryfikacja tej oceny przez personel medyczny [3].

Zasady postępowania diagnostycznego oraz terapii w grupie dzieci z nawracającą obturacją są ciągle dyskutowane. Główne kwestie sporne to:

- czas przeprowadzania diagnostyki różnicowej i jej zakres,
- rozpoznawanie astmy szczególnie u dzieci, u których głównym czynnikiem wywołującym objawy są zakażenia wirusowe układu oddechowego,
- wskazania do leczenia steroidami wziewnymi i wybór planu leczenia (doraźne lub przewlekłe).

Konieczność przeprowadzenia u tych chorych diagnostyki różnicowej nie budzi wątpliwości, bowiem obturacja nie jest objawem swoistym i może być maską różnych patologii, wymagających odrębnego postępowania terapeutycznego [4]. Już zbieranie wywiadu

i badanie przedmiotowe stwarzają możliwość wstępnego różnicowania, natomiast nie ma jednolitego stanowiska co do czasu wykonywania badań dodatkowych i ich zakresu. Przykładowo nie wszyscy badacze uważają za konieczne wykonanie tak podstawowego badania jakim jest zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, argumentując tę opinię małą czułością badania [5].

Chociaż najczęstszą przyczyną nawrotowej obturacji jest astma oskrzelowa, to należy brać pod uwagę także inne rozpoznania, zwłaszcza w takich sytuacjach klinicznych jak:

- wczesny początek choroby, już w okresie noworodkowym,
- upośledzenie rozwoju fizycznego dziecka (zahamowanie prawidłowego tempa przyrostu masy i długości ciała),
- częste współistnienie gorączki,
- związek objawów z karmieniem,
- asymetria zmian osłuchowych,
- występowanie nietypowych dźwięków oddechowych.

Grupa chorób, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej obejmuje: zapalenie oskrzelików ostre lub zarostowe, dysplazję oskrzelowo-płucną, wady wrodzone w obrębie układu oddechowego i układu krążenia, refluks żołądkowo-przełykowy, zespoły aspiracyjne, w tym aspirację ciała obcego, mukowiscydozę, guzy klatki piersiowej, niedobory odporności, zespół spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (ang. *post nasal drip*), gruźlicę, krtusiec, a u starszych dzieci zapalenie zatok bocznych nosa.

Zakres badań możliwych do wykonania w diagnostyce różnicowej jest szeroki, ale ich wybór zależy od sytuacji klinicznej, wieku pacjenta, stopnia nasilenia i częstości występowania obturacji oraz objawów dodatkowych. Do podstawowych badań diagnostycznych wykorzystywanych w określeniu przyczyny obturacji należą: RTG klatki piersiowej, ocena laryngologiczna, badania czynnościowe układu oddechowego oraz testy alergiczne z oznaczeniem stężeń alergenowo swoistych IgE lub wykonaniem punktowych testów skórnych. Badania czynnościowe w praktyce są rzadko wykonywane ze względu na trudności współpracy z małymi dziećmi w trakcie ich przeprowadzania. Zakres badań diagnostycznych ulega rozszerzeniu i odpowiedniemu ukierunkowaniu w zależności od typu podejrzewanej patologii mogącej być przyczyną wystąpienia obturacji. Przykładowo w sytuacji podejrzenia nieprawidłowości w obrębie układu pokarmowego należy dodatkowo rozważyć wykonanie takich badań jak: badanie kontrastowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, 24-godzinna pH-metria lub ezofagoscopia. Z kolei w celu przeprowadzenia diagnostyki w kierunku mukowiscydozy zaleca się: test potowy, badania genetyczne, oznaczenie poziomu odpowiednich enzymów i tłuszczów w kale. Powyższe przykłady dowodzą, że wykonywanie

wielu specjalistycznych badań pomocniczych celem przeprowadzenia właściwej diagnostyki przyczyn obturacji w pierwszych latach życia ma charakter zróżnicowany, zależny od indywidualnej sytuacji klinicznej. Celem postępowania pozostaje postawienie właściwego rozpoznania ostatecznego i włączenie odpowiedniego leczenia łagodzącego objawy i zapobiegającego progresji choroby [5, 6].

Choroby wymienione powyżej jako potencjalne przyczyny nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli występują rzadko i pozostaje liczna grupa dzieci, u których objawy występują głównie w czasie i po infekcji układu oddechowego. Częstość występowania świszczącego oddechu ocenia się na 30% w 1 roku życia, a do 50% w 6 roku życia [7]. W większości przypadków obturacja do 3 roku życia ma charakter przemijający, nie związany z ryzykiem rozwoju ciężkich czy przewlekłych chorób, ale może być również pierwszą manifestacją astmy oskrzelowej. Potrzebę szybkiej identyfikacji tej grupy dzieci uzasadniają dane mówiące o tym, że pierwsze objawy astmy występują wcześnie, a mianowicie u 30% przed 1, u 50% przed 2 oraz u 80% przed 5 rokiem życia [8, 9]. Obraz kliniczny tych obturacji jest bardzo zróżnicowany. Mogą występować często, ale mieć łagodny przebieg. Czasem są to epizody pojedyncze, ale z objawami duszności i koniecznością hospitalizacji. Niekiedy, z uwagi na niewydolność oddechową konieczne jest leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej. Nasilenie objawów jest zmienne, a czas ich utrzymywania się wynosi od kilku dni do kilku tygodni, a nawet lat. Od dawna próbuje się ustalić, w którym z tych fenotypów klinicznych wczesnodziecięcej obturacji można rozpoznać astmę i na podstawie jakich kryteriów. Aktualnie brak jest testów skriningowych z użyciem markerów genetycznych, biochemicznych, immunologicznych czy badań czynnościowych, które wśród dzieci z nawracającymi świstami oskrzelowymi pozwoliłyby w prosty sposób wyróżnić grupę z jednoznaczną tendencją do rozwoju astmy [10, 11, 12]. Ocena typowego dla astmy przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych za pomocą analizy materiału biopsyjnego lub popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych pobranych w trakcie bronchoskopii jest metodą zbyt inwazyjną i dlatego nie może być stosowana powszechnie. Metody nieinwazyjne, takie jak pomiar stężenia mierzalnych markerów biologicznych zapalenia w powietrzu wydychanym, między innymi tlenu azotu, są w trakcie długofalowych badań oceniających ich przydatność w codziennej praktyce lekarskiej [13, 14]. Wykonywanie tych pomiarów u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym jest trudniejsze i mniej dostępne niż u dzieci starszych. Dlatego cały czas poszukuje się czynników, które pozwoliłyby przewidzieć długofalowy przebieg wcześniej ujawnionej obturacji, podjąć działania profilaktyczne i zastosować odpowiednie leczenie.

Jedną z propozycji jest określanie indeksu przewidywania astmy (ang. API – *Asthma Predictive Index*) zdefiniowanego w 2000 roku przez zespół Martineza i wsp. w oparciu o wyniki prospektywnego badania kohortowego [15]. Oprócz wersji oryginalnej pojawiły się jego modyfikacje [16], nowe propozycje [17, 18, 19, 20] i wreszcie sugestie powrotu do uproszczonych kryteriów oceny [21].

2.2. Obturacyjne zapalenie oskrzeli i astma oskrzelowa jako problem epidemiologiczny

Powszechne jest przekonanie, że obturacyjne zapalenia oskrzeli (ozo) występują w populacji dziecięcej często i że są problemem narastającym. Źródłem informacji na ten temat są badania retrospektywne, przekrojowe oraz prowadzone w kilku krajach badania prospektywne kohortowe, aczkolwiek te ostatnie dotyczą często nie całych populacji, a dzieci z grup ryzyka, dzieci obciążonych rodzinnie atopią lub astmą.

Pierwsze systematycznie zbierane dane pochodzą z badania kohortowego Martineza i wsp., obejmującego populację 1246 dzieci urodzonych w okresie od maja 1980 roku do października 1984 roku w Tucson na terenie stanu Arizona w USA [7]. Opublikowane w 1995 roku pierwsze wyniki dotyczyły czynników wpływających na wystąpienie obturacji w pierwszych 3 latach życia dzieci oraz ich związku z obturacją stwierdzaną w 6 roku życia. W badaniu tym w okresie niemowlęcym oznaczono całkowity poziom przeciwciał IgE i wykonano badanie czynnościowe układu oddechowego przed wystąpieniem jakiegokolwiek choroby dróg oddechowych. W 1 roku życia tych dzieci rodzice wypełnili odpowiednio przygotowane kwestionariusze. W 6 roku życia postępowanie badawcze obejmowało ponowne oznaczenie poziomu przeciwciał IgE, ocenę czynnościową układu oddechowego i wykonanie skórnych testów punktowych. Wyniki tego badania wykazały, że: u 48,5% dzieci do 6 roku życia kiedykolwiek wystąpiły świsty oskrzelowe, 19,9% dzieci miało przynajmniej jeden epizod choroby dolnych dróg oddechowych przebiegającej z obturacją w pierwszych trzech latach życia, ale jednocześnie była to grupa bezobjawowa w 6 roku życia, 15% dzieci bez objawów w pierwszych trzech latach życia manifestowało obturację w 6 roku życia. U 13,7% dzieci świszczący oddech występował zarówno do 3 jak i 6 roku życia. Podsumowując, samo występowanie obturacji w pierwszych trzech latach życia ma ograniczone znaczenie prognostyczne, bo spośród dzieci z objawami do trzeciego roku życia prawie 60% było bezobjawowych w 6 roku życia. Badanie potwierdziło, że u większości dzieci w pierwszych trzech latach życia występują przejściowe objawy obturacji związane z okresowymi zaburzeniami funkcjonowania układu oddechowego i pozostaje to bez wpływu

na zwiększenie ryzyka rozwoju astmy i innych chorób alergicznych w wieku późniejszym. Jednocześnie jednak należy zauważyć, że aż 40% dzieci miało nadal problemy oddechowe. W przeprowadzonej analizie wyodrębniono grupę dzieci z predyspozycjami do rozwoju astmy oskrzelowej, w której stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał IgE już w pierwszych miesiącach życia i istotne zaburzenia w wykonanych badaniach czynnościowych układu oddechowego w 6 roku życia.

Na podstawie badania przeprowadzonego w Leicester w Wielkiej Brytanii przez Kuehni i wsp., polegającego na analizie danych uzyskanych z kwestionariuszy wypełnionych w roku 1990 i w roku 1998 przez rodziców dzieci w wieku między 1 a 5 rokiem życia wykazano tendencję do zwiększania się liczby najmłodszych dzieci prezentujących kiedykolwiek świszczący oddech (wzrost z 16% do 29%), przewlekły świszczący oddech (wzrost z 12% do 26%) oraz wzrost stawianych rozpoznań astmy oskrzelowej (z 11% do 19%) [22]. Obserwowana tendencja dotyczyła wszystkich znanych fenotypów świstów oskrzelowych, łącznie z tymi typowymi dla zakażeń wirusowych. Stwierdzany wzrost rozpoznawania świszczącego oddechu nie mógł być powiązany z takimi czynnikami ryzyka jak narażenie na dym tytoniowy przed i po urodzeniu się dziecka czy posiadanie zwierząt domowych, gdyż w badanym okresie wykazano zmniejszone występowanie ekspozycji na te czynniki. Zwiększenie częstości występowania wszystkich opisywanych rodzajów świszczącego oddechu sugeruje, że w mechanizmie prowadzącym do wzrostu rozpoznawania astmy biorą udział czynniki nie będące bezpośrednio związane z atopią.

Cennym źródłem informacji na temat sytuacji epidemiologicznej w zakresie chorób alergicznych, a w tym objawów obturacji, jest badanie ISAAC (ang. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), które pozwoliło dodatkowo ocenić dynamikę narastania problemu. W badaniu oceniono występowanie astmy, alergicznego zapalenia nosa i alergicznego zapalenia skóry u prawie dwóch milionów dzieci w 105 krajach i to zarówno rozwiniętych jak i rozwijających się, gdzie badania o takim charakterze wcześniej nie były przeprowadzane. Uzyskane dane wykorzystano także do weryfikacji wybranych koncepcji patogenezы chorób alergicznych, analizy ich przebiegu i opracowania kierunków postępowania diagnostyczno-leczniczego mającego na celu obniżenie częstości ich występowania, zmniejszenie negatywnych skutków zdrowotnych, w tym również śmiertelności. Zastosowanie ujednoliconego kwestionariusza zawierającego pytania dotyczące występowania objawów tych chorób, a nie tylko ustalonych wcześniej rozpoznań, pozwoliły ograniczyć wpływ użytych różnych metod diagnostycznych [23].

W badaniach przeprowadzonych w Polsce kolejno w latach 1994-1995 i 2001-2002, uczestniczyły dzieci z ośrodka krakowskiego i poznańskiego w dwóch grupach wieku:

6-7 oraz 13-14 lat. Ta pierwsza grupa była źródłem informacji o chorobowości w wieku przedszkolnym. Analizując wyniki badań z pierwszego etapu w zakresie częstości występowania i stopnia nasilenia objawów ocenianych chorób wykazano dysproporcję między liczbą małych pacjentów z ustalonym rozpoznaniem astmy oskrzelowej a znacznie większą liczbą dzieci zgłaszających objawy choroby. Było to podstawą do sformułowania tezy o zbyt rzadkim rozpoznawaniu astmy. W badaniu drugim wykazano istotne zwiększenie częstości rozpoznawania astmy, odpowiednio o 5,8% w Krakowie i 5,9% w Poznaniu. Ta tendencja wzrostowa była prawdopodobnie głównie rezultatem poprawy w zakresie rozpoznawania choroby, a nie rzeczywistego wzrostu zachorowań, bowiem częstość występowania poszczególnych objawów nie uległa istotnej zmianie. Dodatkowo należy podkreślić możliwy wpływ na tę tendencję zmiany stylu życia w tych latach w Polsce na tzw. styl zachodni, wiążący się ze zmianą nawyków żywieniowych, ograniczeniem aktywności fizycznej, zwiększeniem ekspozycji na zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego [24, 25].

Danych odnośnie występowania astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce dostarcza również badanie ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) [26]. Osoby biorące udział w badaniu zostały podzielone na trzy grupy: dzieci w wieku 6-7 i 13-14 lat oraz młodzi dorośli w wieku 20-44 lat. Badanie przeprowadzono w latach 2007-2008 w 9 wybranych ośrodkach w Polsce: 8 dużych miastach (Warszawa, Lublin, Katowice, Kraków, Gdańsk, Białystok, Poznań, Wrocław) i w jednym ośrodku wiejskim (powiaty zamojski i krasnostawski). Projekt zrealizowano w oparciu o badanie kwestionariuszowe opracowane na podstawie badań ECRHS II (ang. *European Community Respiratory Health Survey*) i ISAAC oraz badanie ambulatoryjne, w którym uczestniczyło około 25% respondentów. Częstość występowania astmy oskrzelowej i jej objawów u dzieci wyniosła 2-7% w wieku 6-7 lat oraz 4-10% w wieku 13-14 lat. Wykazano częstsze rozpoznawanie astmy oskrzelowej w ośrodkach miejskich oraz zróżnicowanie w częstości stawiania tej diagnozy w poszczególnych regionach kraju. Na podstawie badania ambulatoryjnego, zgodnie z kryteriami GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*) postawiono rozpoznanie astmy oskrzelowej u 10,6% badanych, częściej u mieszkających w ośrodkach miejskich. W tej grupie u około 70% osób takie rozpoznanie zostało postawione po raz pierwszy, co potwierdza zjawisko niedodiagnozowania astmy w Polsce. Jednocześnie w 39% przypadków deklarowania przez pacjentów wcześniejszego zdiagnozowania tej choroby weryfikacja rozpoznania przebiegła negatywnie, co z kolei świadczy o istnieniu zjawiska nadrozpoznowalności astmy. Badanie potwierdziło także istotny wpływ atopowego zapalenia skóry (AZS) i dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku alergii na diagnozowanie astmy. Większą częstość zachorowań w populacji

środowiska miejskiego odnotowano już wcześniej w badaniu przeprowadzonym w regionie lubelskim [27].

Ponadto należy zaznaczyć, że na podstawie epidemiologicznych badań trendów chorobowości szpitalnej u dzieci i młodzieży w Polsce wykazano zwiększoną częstość hospitalizacji z powodu astmy w kolejnych latach [28]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym w Anglii w latach 1998-2005 stwierdzono, że z powodu ostrych incydentów obturacji najczęściej wymagają hospitalizacji dzieci w wieku poniżej 5 roku życia (średni wiek ocenianych pacjentów wynosił ok. 3 roku życia) i może to wskazywać na problemy diagnostyki oraz leczenia w tej grupie [29].

2.3. Fenotypy obturacji i astmy we wczesnym dzieciństwie

Przekrojowa ocena częstości występowania objawów nie odzwierciedla zróżnicowanych tendencji naturalnego przebiegu choroby. Ocena ta najczęściej dokonywana jest przy pomocy badań ankietowych, w których pytania dotyczą występowania objawów aktualnie i w przeszłości, bez precyzowania wieku ich pojawienia się i czasu utrzymywania się.

Dopiero badania prospektywne ujawniły kilka powtarzających się wzorów zmienności objawów obturacji czyli tzw. fenotypów obturacji. Na kształtowanie się fenotypów wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe oraz ich wzajemne interakcje. W codziennej praktyce lekarskiej większość tych czynników pozostaje nie rozpoznanych, a te poznane nie zawsze mogą być identyfikowane [30].

Najbardziej popularna klasyfikacja fenotypów została przedstawiona w ramach stanowiska ekspertów GINA w roku 2006 i 2008 oraz stanowiska GINA dla dzieci poniżej 5 roku życia w roku 2009 [31, 32, 33]. Jej źródłem są badania kohortowe Martineza i wsp. W klasyfikacji tej wyróżniono 3 główne fenotypy wczesnodziecięcej obturacji o różnym rokowaniu:

- dzieci z przemijającymi wczesnymi świstami, najczęściej ustępującymi do 3 roku życia,
- dzieci z utrzymującymi się świstami, rozpoczynającymi się przed 3 rokiem życia i czasem trwania do 6, a niejednokrotnie do 12 roku życia,
- dzieci z obturacją rozpoczynającą się po 3 roku życia, z współistniejącą atopią i tendencją do wystąpienia zmian patologicznych w drogach oddechowych typowych dla klasycznej postaci astmy [31, 32].

W pierwszej grupie pacjentów (stanowiących ok. 20% wszystkich dzieci poniżej 3 roku życia) ze świstami o charakterze przejściowym (ang. *transient wheezing*) rzadko występuje dodatni wywiad rodzinny w kierunku astmy oskrzelowej. Ponadto mało prawdopodobne jest

współistnienie atopowego zapalenia skóry, eozynofilii, podwyższonego stężenia przeciwciał IgE czy podwyższonych wartości innych markerów typowych dla chorób alergicznych. Często wykazywany jest słabszy rozwój układu oddechowego pod postacią zmniejszonej wielkości płuc i zaburzonej geometrii oskrzeli, już od urodzenia, jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych w obrębie dolnych dróg oddechowych. U tych dzieci nie obserwuje się natomiast zaburzeń czynności płuc w wieku 6 lat. Dodatkowo stwierdzono, że dzieci należące do tej grupy to głównie dzieci matek w młodym wieku i palących w ciąży papierosy. W związku z zaburzeniami w rozwoju dróg oddechowych przypuszcza się, że u tych pacjentów w wieku dorosłym, szczególnie przy jednoczesnym paleniu papierosów, częściej może dochodzić do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Nie wykazano związku świstów oskrzelowych przemijających ze zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy.

W grupie drugiej (ok. 14% wszystkich dzieci poniżej 3 roku życia) z przetrwałymi objawami obturacji (ang. *persistent wheezing*), często po przebytych zakażeniach wirusowych, stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju astmy, między innymi w wyniku nieodwracalnych zmian w czynności układu oddechowego. Wśród czynników ryzyka utrwalonych świstów wymienia się narażenie na dym tytoniowy oraz dodatni wywiad w kierunku astmy u matki. Wykazano ponadto, że przebycie zakażenia RSV (ang. *respiratory syncytial virus* – wirus syncytium nabłonka oddechowego) w tej grupie pacjentów skutkowało od trzy- do pięciokrotnie większym prawdopodobieństwem utrzymywania się świstu oskrzelowego w wieku 6 lat, z tendencją do zmniejszania się tego ryzyka w kolejnych latach. Podobne tendencje, lecz rzadziej badane zauważono w przypadku zakażeń innymi wirusami, przede wszystkim rynowirusami [34]. Dodatkowo udowodniono, że u pacjentów po przebytych zakażeniach wirusem RS występuje o wiele lepsza odpowiedź kliniczna na zastosowanie bronchodilatatorów, co w konsekwencji prowadzi do znacznej poprawy czynności układu oddechowego, porównywalnej z grupą dzieci bez wywiadu w kierunku tego zakażenia [35, 36].

Większość dzieci, u których rozwinię się astma, należy do trzeciej wyżej wymienionej grupy dzieci (stanowiącej ok. 15% populacji) z obturacją o opóźnionym początku (ang. *late onset wheezing*). Świsty pojawiają się w okresie między 3 a 6 rokiem życia, z tendencją do częstego utrzymywania się przez całe życie. Wśród wstępnych czynników ryzyka wymienia się współwystępowanie atopowego zapalenia skóry i alergicznego nieżytu nosa oraz podwyższonych wartości przeciwciał IgE w surowicy już w pierwszym roku życia [37].

Słabą stroną przedstawionego podziału jest fakt, że właściwa kwalifikacja pacjenta do odpowiedniej grupy może odbywać się jedynie w sposób retrospektywny, dlatego wiąże się to

z małą przydatnością w codziennej pracy klinicysty. Dopiero powstałe na podstawie badań Martineza opracowanie klinicznego indeksu przewidywania astmy wniosło do rutynowej oceny element o znaczeniu zarówno diagnostycznym jak i prognostycznym [15].

Przedstawione fenotypy zostały uzupełnione w ostatnich latach o dodatkowy fenotyp, charakteryzujący się występowaniem obturacji sporadycznej o bardzo ciężkim przebiegu klinicznym (ang. *severe intermittent wheezing*) [38]. Dzieci z tym fenotypem wymagają zastosowania w okresach zaostrzeń doustnych glikokortykosteroidów [39]. Ponadto analizując przebieg obturacji w czasie w kohorcie ALSPAC (Anglia; *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) i PIAMA (Holandia; *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*), oprócz fenotypów opisanych przez Martineza, wyodrębniono dwa inne wzorce chorowania: fenotyp obturacji wczesnej przedłużonej (ang. *prolonged early wheezing*) i fenotyp o pośrednim początku (ang. *intermediate-onset wheezing*) [20].

Z praktycznego punktu widzenia bardziej przydatny, uwzględniający aktualny stan kliniczny pacjenta, wydawał się podział przedstawiony w roku 2008 przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS – ang. *European Respiratory Society*) i wymieniony także w dokumencie GINA Pediatryczna [33, 40], w którym wyróżniono: świsty epizodyczne wywołane wyłącznie zakażeniami wirusowymi (ang. *episodic wheezing*) oraz świsty o etiologii wieloczynnikowej (ang. *multiple-trigger wheezing*), korelujące bardziej z wystąpieniem astmy. Drugi fenotyp dotyczy dzieci, u których objawy występują w czasie infekcji, a także pod wpływem ekspozycji na alergeny, środowisko wilgotne oraz wysiłek fizyczny, płacz czy śmiech. W tej grupie dla zapewnienia kontroli choroby za celowe uznaje się leczenie przewlekłe, najczęściej wziewnymi glikokortykosteroidami w możliwie najmniejszej dawce. U dzieci ze świstami epizodycznymi leczenie przewlekłe nie jest zalecane. Propozycja ekspertów ERS miała charakter empiryczny, bez wstępnej weryfikacji w jakimkolwiek badaniu prospektywnym. Z założenia brano pod uwagę możliwość zmienności fenotypów, co jednak zmniejszało wartość prognostyczną propozycji.

Ograniczeniem przedstawionych powyżej klasyfikacji fenotypów obturacji jest brak uwzględnienia zróżnicowania ciężkości przebiegu choroby, brak określenia natężenia i częstotliwości świstów oskrzelowych oraz brak oceny innych objawów typowych dla nadreaktywności oskrzeli i nawracających epizodów obturacji takich jak kaszel, wydłużona faza wydechu, duszność, ucisk w klatce piersiowej [41, 42]. Te elementy uwzględniono w charakterystyce ciężkości przebiegu astmy. Klasyfikacja do wymienionych fenotypów nie jest trwała i przyjęto możliwość jej zmienności.

Bardziej praktyczne podejście do oceny fenotypu obturacji i astmy dziecięcej zaproponowano w stanowisku PRACTALL opracowanym przez ekspertów Europejskiej Akademii

Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI – ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) [43]. U dzieci do 2 roku życia wyróżniono świsty przewlekłe i nawracające, a u dzieci w wieku od 3 do 5 lat w zależności od głównego czynnika wywołującego obturację wyróżniono cztery fenotypy astmy: (1) indukowaną zakażeniem wirusowym, (2) wysiłkową, (3) alergiczną i (4) o nieustalonej przyczynie.

Uzasadnieniem dążeń do określania fenotypu obturacji i astmy jest potencjalna możliwość eliminacji czynników przyczynowych oraz wyboru odpowiedniego leczenia. Duże nadzieje wiąże się dlatego z precyzyjną charakterystyką uczulenia, identyfikacją swoistych markerów zapalenia i badaniem polimorfizmów genetycznych dla różnych leków. Na podstawie badań dotyczących receptora β 2-adrenergicznego stwierdzono wpływ uwarunkowania genetycznego na szybkość uzyskania poprawy po zastosowaniu β 2-mimetyku w trakcie epizodów zaostrzeń w przebiegu astmy [44, 45]. Badania te sugerują potencjalne korzyści w postaci możliwości dostosowywania leczenia do indywidualnych cech danego pacjenta, jednak wykorzystanie tych doświadczeń w codziennej praktyce lekarskiej jest nadal ograniczone [46].

Dla przewidywania rozwoju astmy i podejmowania prób zapobiegania rozwojowi choroby istotne znaczenie ma także określenie czynników ryzyka zachorowania.

2.4. Czynniki ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej

Wśród czynników mających wpływ na rozwój astmy oskrzelowej należy wymienić czynniki genetyczne i środowiskowe. W ciągu ostatnich lat duże znaczenie przypisuje się mechanizmom epigenetycznym, polegającym na zmianie ekspresji genów pod wpływem czynników środowiskowych.

Na podstawie badań genetycznych zidentyfikowano ponad dwadzieścia pięć różnych *loci* genów odpowiedzialnych za predyspozycję do wystąpienia astmy i alergii. W rozwoju astmy uczestniczą geny: związane z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną i immunoregulacją, związane z różnicowaniem limfocytów TH2, związane ze stanem morfologicznym błony śluzowej i jej remodelingiem oraz z regulacją ciężkości choroby [47]. W opracowaniu przedstawionym przez Ober i wsp. podkreślono znaczenie zróżnicowania genetycznego, warunkującego powstanie cytokin pochodzących z nabłonka, interleukiny 33 (IL33) i limfopoetyny związanej ze zrębem grasicy (TSLP), które biorą udział w procesach aktywacji komórek TH2 w patogenezie astmy oskrzelowej [48]. Zidentyfikowano również geny odpowiedzialne za produkcję i uwalnianie mediatorów typowych dla stanu zapalnego takich jak: chemokiny, cytokiny, czynniki wzrostu oraz geny związane ze zwiększoną syntezą alergenowo swoistych przeciwciał IgE [49, 50]. Potwierdzeniem znaczenia genetycznych

uwarunkowań astmy są obserwacje na temat roli obciążeń rodzinnych tą chorobą oraz innymi chorobami alergicznymi w zwiększaniu ryzyka wystąpienia astmy u dzieci.

Poszukując czynników ryzyka chorób płuc, w tym astmy wykryto istnienie powiązań między masą urodzeniową i wskaźnikami wzrostu postnatalnego a stopniem rozwoju układu oddechowego w następnych latach. Rozwój wewnętrzny oraz w pierwszych latach życia zależy od procesów warunkujących proporcjonalne lub inaczej alometryczne dojrzewanie płuc i dróg oddechowych. Czynniki oddziałujące selektywnie na wczesne etapy dojrzewania dróg oddechowych mogą mieć wpływ na późniejsze występowanie nieprawidłowości w ich obrębie [51].

Znaczenie płci w zwiększaniu ryzyka rozwoju astmy u dzieci wykazuje zależną od wieku zmienność. Udowodniono, że do 14 roku życia istnieje niemal dwukrotnie większa częstość astmy u chłopców [7, 52]. Analiza badań przeprowadzonych w Bostonie w USA wykazała, że większa częstość występowania astmy oskrzelowej u chłopców w 7 roku życia może być związana z mniejszą średnicą dróg oddechowych w stosunku do objętości płuc [53]. W wieku późniejszym choroba częściej występuje u płci żeńskiej, co korelować może z procesami dojrzewania płciowego i zwiększającym się wydzielaniem żeńskich hormonów płciowych [54, 55]. W kontekście wpływu płci na rozwój astmy ciekawe wydaje się być wyróżnienie przez Justa i wsp. dwóch fenotypów wczesnodziecięcej obturacji, a mianowicie fenotyp atopowych chłopców z obturacją wywołaną różnymi przyczynami i fenotyp nieatopowych dziewczynek z obturacją niekontrolowaną [56].

Od kilku lat prowadzone są badania nad określeniem wzajemnych powiązań pomiędzy otyłością a występowaniem astmy oskrzelowej. U dzieci otyłych opisano zwiększoną nadreaktywność oskrzeli wskutek zaburzeń czynności mięśni gładkich znajdujących się w ich ścianie, prowadzącą do zwężenia obwodowych części dróg oddechowych z jednoczesnym obniżeniem wartości MEF50 i MEF25. Z powodu obturacji dochodzi do zmniejszenia przepływów powietrza przez drogi oddechowe, natomiast w wyniku zaburzeń restrykcyjnych do zmniejszenia objętości płuc. Ponadto u pacjentów otyłych wykazano zwiększone stężenie cytokin i chemokin warunkujących przewlekły stan zapalny oraz zwiększone stężenie substancji wydzielanych przez adipocyty takich jak leptyny wpływające na czynność płuc i pośrednio na rozwój astmy poprzez regulację średnicy światła dróg oddechowych [57, 58]. Mechanizm wpływu nadwagi na płuca zależy od wieku pacjenta. W badaniu przedstawionym przez Carroll i wsp. wykazano częstszą konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy wśród dzieci otyłych (34% zaostrzeń) w porównaniu do dzieci bez nadwagi (25% zaostrzeń) [59].

Wśród czynników środowiskowych wpływających na rozwój astmy w pierwszej kolejności wymienić należy alergeny, wśród których wyróżniamy alergeny zewnątrzdomowe (grzyby pleśniowe, pyłki roślin) oraz alergeny wewnątrzdomowe (roztocza kurzu domowego, sierści zwierząt, grzyby pleśniowe). Wcześniej rozwija się uczulenie na alergeny wewnątrzdomowe [60]. W badaniu kohorty urodzeniowej przeprowadzonym w Polsce udowodniono, że u dzieci z uczuleniem na alergeny roztoczy kurzu domowego dochodzi do zaburzeń czynności układu oddechowego takich jak: obniżenie wartości natężonej pojemności życiowej, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej oraz natężonego przepływu wydechowego [61]. Zaburzenia te są charakterystyczne dla chorych na astmę oskrzelową i są następstwem indukowanego przez alergeny przewlekłego zapalenia błony śluzowej dróg oddechowych. Wpływ alergii na roztocza kurzu domowego na czynność układu oddechowego był widoczny u pacjentów prenetujących typowe objawy alergii, a niewidoczny w grupie bezobjawowej. Ponadto wykazano, że do zaburzeń czynności płuc dochodziło częściej u dzieci matek z dodatnim wywiadem w kierunku alergii oraz u pacjentów płci męskiej. W innym badaniu wykazano wpływ podwyższonego stężenia alergenów wewnątrzdomowych pochodzących od karaluchów na zwiększenie ryzyka zachorowania na astmę [62]. Dodatkowo potwierdzono także hipotezę mówiącą o cięższym przebiegu astmy w tej grupie pacjentów. Udowodniono, że w patogenezie nadwrażliwości na alergeny karaluchów dużą rolę odgrywają warunki socjoekonomiczne takie jak: sytuacja mieszkaniowa i status społeczny. Największy poziom nadwrażliwości stwierdzono wśród dzieci z rodzin wielodzietnych, zamieszkujących stare budownictwo, bez centralnego ogrzewania, z dużym stopniem wilgotności. Wcześniej potwierdzona wieloważna alergia ma istotny wpływ na przebieg wczesnodziecięcej obturacji. W badaniu Simpson i wsp. taki właśnie fenotyp uczulenia związany był z większym ryzykiem hospitalizacji z powodu astmy w porównaniu do dzieci z alergią monowalentną lub później ujawnioną [63]. Również objawowa alergia pokarmowa jest związana z większym ryzykiem wystąpienia astmy oskrzelowej o wcześniejszym początku i bardziej nasilonym przebiegu. Ta wzajemna relacja jest szczególnie zaznaczona w przypadku dzieci z wieloczynnikowym i znacznie nasilonym uczuleniem na pokarmy [64]. Nie wykazano natomiast związku między bezobjawową nadwrażliwością na pokarmy a ryzykiem rozwoju astmy.

Wpływ wielu czynników na rozwój astmy tłumaczy, dlaczego tylko wielokierunkowe działania profilaktyczne mogą mieć znaczenie w zmianie kierunku naturalnego przebiegu choroby. Badania randomizowane wykazały przewagę wielokierunkowych interwencji polegających na jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji zarówno na alergeny wziewne jak i pokarmowe w stosunku do interwencji jednokierunkowych w zmniejszaniu ryzyka rozwoju astmy [65, 66, 67].

Kolejnym istotnym czynnikiem środowiskowym są infekcje mogące wpływać na rozwój astmy oskrzelowej zarówno bezpośrednio poprzez ich udział w patogenezie stanu zapalnego w ścianie oskrzeli, jak i pośrednio poprzez indukcję długotrwałej odpowiedzi immunologicznej organizmu [68, 69].

Rodzaj patogenu wywołującego infekcje determinuje profil odpowiedzi immunologicznej z przewagą cytokin TH1-zależnych lub TH2-zależnych. Kierunek różnicowania się limfocytów TH na dwie populacje TH1 i TH2 warunkują także: typ i dawka antygeny, komórki prezentujące antygen, sygnały kostymulujące pochodzące z komórek T i czynniki genetyczne. Zakażenia wirusowe są przyczyną ponad 50% przypadków chorób układu oddechowego przebiegających ze świstami oskrzelowymi u dzieci [70, 71]. W patogenezie wystąpienia świszczącego oddechu udowodniono rolę takich wirusów jak: RSV, rynowirusy, wirusy paragrypy i grypy, koronawirusy, a także metapneumowirusy i bocavirus [72]. Szczególną korelację z długotrwałym utrzymywaniem się lub nawrotami świszczącego oddechu stwierdzono w przypadku dwóch pierwszych zakażeń. W badaniach przeprowadzonych w Szwecji przez Sigurs i wsp. wykazano, że przebycie w okresie niemowlęcym ostrego zapalenia oskrzelików o etiologii RSV, wymagającego hospitalizacji, skutkowało istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa rozwoju astmy i alergii atopowej w kolejnych latach życia [73]. W grupie dzieci z zakażeniem RSV w wywiadzie poziom występowania astmy osiągał wartość 30% w stosunku do 2% w grupie kontrolnej. Z kolei w badaniu wykonanym w przez Steina i wsp. udowodniono, że zakażenie RSV dolnych dróg oddechowych w pierwszych latach życia wiąże się ze znacznie częstszym występowaniem przetrwałego świszczącego oddechu do 11 roku życia w porównaniu do grupy kontrolnej, ale z wyrównaniem się tej różnicy w wieku 13 lat [35]. Ponadto pacjenci z przebyłym zakażeniem RSV uzyskiwali niższą wartość natężonej objętości wydechowej, która dopiero po wziewnym podaniu salbutamolu ulegała podwyższeniu. Na podstawie analizy wzajemnych powiązań przebycia ostrego zapalenia oskrzelików o etiologii RSV z występowaniem w przyszłości astmy wśród wszystkich par bliźniąt duńskich urodzonych w latach 1994-2000 stwierdzono, że te zachorowania nie wywołują bezpośrednio choroby, ale ujawniają genetyczną predyspozycję do jej wystąpienia w kolejnych latach [74]. Oceniając patogenезę zakażenia RSV wśród najmłodszych dzieci dowiedziono, że dochodzi wówczas do przewlekłego stanu zapalnego w obrębie nabłonka dróg oddechowych z udziałem neutrofilów i eozynofili. W wyniku infekcji rozwija się stan nadreaktywności w obrębie dolnych dróg oddechowych, której stopień może być zależny od czynników niezwiązanych z zakażeniem, takich jak atopia. Przewlekły stan zapalny w obrębie nabłonka dróg oddechowych charakteryzuje się jego częściowym uszkodzeniem i nieprawidłowościami

ultrastrukturalnymi. W analizie wpływu zakażenia RSV na rozwój astmy należy rozważyć rolę białka G występującego w tych wirusach i mogącego brać udział w inicjowaniu odpowiedzi immunologicznej z przewagą limfocytów TH2. Badania podstaw patomechanizmu tego zakażenia dowiodły, że w wyniku zwiększonego wydzielania cytokin TH2-zależnych dochodzi do stanu zapalnego z udziałem eozynofili [75]. Wykazano podwyższone stężenie takich cytokin jak: IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, RANTES powstałych *de novo* w komórkach nabłonka [76]. Zasadniczą rolę w rozwoju eozynofilii i nadreaktywności oskrzeli w przebiegu zakażenia RSV wydają się odgrywać także komórki CD8 [77]. Ta wiedza jest podstawą do ukierunkowania poszukiwań ewentualnego leczenia, które będzie blokować ten proces.

Dominacja poszczególnych wirusów jako przyczyny infekcji dróg oddechowych zmienia się z wiekiem chorego. W przypadku etiologii ostrego zapalenia oskrzelików punktem przełomowym jest wiek około 12-go miesiąca życia, powyżej którego częściej odpowiedzialne za zapalenie są rinowirusy. Wykazano, że zakażenia rinowirusami związane są ze znacznie wyższym ryzykiem utrzymywania się przetrwałego świsu do 6 roku życia i w konsekwencji rozwoju astmy [78].

Potwierdzeniem roli wirusów w patogenezie wywoływania zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci starszych jest powstałe na podstawie opracowań epidemiologicznych określenie „wrześniowej” lub „jesiennej” epidemii zaostrzeń astmy wykazujących korelację z jednoczesnym wzrostem częstości infekcji dróg oddechowych wywołanym zakażeniem rinowirusami [79].

Spośród zakażeń bakteryjnych najbardziej prawdopodobny wpływ na ryzyko rozwoju astmy wydają się mieć zakażenia atypowe. Przebycie objawowego zakażenia *Chlamydomphila pneumoniae* w pierwszych latach życia powodowało większe prawdopodobieństwo rozwoju astmy nieatopowej wśród dziewcząt [80].

Znaczenie zakażeń dla rozwoju alergii i astmy okazało się nie być jednoznacznie szkodliwe. Przebycie niektórych infekcji czy podanie szczepionek, co udowodniono między innymi na podstawie szczepienia przeciwko gruźlicy, może odgrywać rolę adiuwanta w inicjowaniu profilu odpowiedzi immunologicznej z przewagą cytokin TH1-zależnych i tym samym zmniejszeniu znaczenia populacji TH2, co w rezultacie może odgrywać rolę prewencyjną w stosunku do rozwoju astmy [68]. Koncepcja prewencyjnego wpływu infekcji jest znana jako tzw. hipoteza higieniczna rozwoju chorób alergicznych, według której stymulacja antygenami drobnoustrojów zmniejsza, a ich eliminacja zwiększa ryzyko występowania tych chorób [81].

Stosowanie antybiotykoterapii w leczeniu wspomnianych zakażeń bakteryjnych jest także potwierdzonym w wielu badaniach czynnikiem predysponującym do rozwoju astmy. Wykazano, że zastosowanie w pierwszym roku życia antybiotykoterapii częściej niż cztery razy zwiększało znacząco ryzyko astmy. Wnioski te dotyczyły wszystkich grup antybiotyków, ale nie sulfonamidów. Analizy te nie pozwoliły jednak wyjaśnić jednoznacznie, czy do zwiększonego ryzyka rozwoju astmy dochodziło z powodu zastosowania antybiotyku, czy w wyniku wystąpienia infekcji, w leczeniu której antybiotyk został zastosowany [82].

Kolejnym czynnikiem mogącym podwyższać ryzyko wystąpienia astmy jest narażenie bierne i czynne na dym tytoniowy. W wieloośrodkowym badaniu prospektywnym w Niemczech Keil i wsp. udowodnili, że narażenie dziecka na dym tytoniowy w trakcie życia płodowego powoduje znaczący wzrost nadwrażliwości alergicznej i występowania objawów typowych dla astmy w pierwszych 10 latach życia w grupie dzieci, których rodzice mieli dodatni wywiad alergiczny [83]. Analiza wpływu biernego palenia papierosów w trakcie ciąży i późniejszego bezpośredniego narażenia na dym tytoniowy w pierwszych latach życia dzieci wykazała niekorzystny wpływ na czynność układu oddechowego. U dzieci z rozpoznaną astmą narażenie na dym tytoniowy było jednym z czynników ryzyka wystąpienia choroby [84].

Wśród innych czynników wpływających na rozwój astmy bardzo wiele badań i dyskusji dotyczy rodzaju karmienia stosowanego u niemowląt. Większość badań potwierdza, że mleka modyfikowane z obecnością białka mleka krowiego i białka sojowego w składzie w porównaniu do karmienia piersią zwiększają ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry i chorób układu oddechowego przebiegających ze świsłem. Wyniki tych badań uzasadniają więc zalecanie wyłącznego karmienia piersią w pierwszych 4-6 miesiącach życia jako metody prewencji objawów alergicznych w okresie niemowlęcym i zapobieganiu rozwojowi astmy oskrzelowej przez całe dzieciństwo [85]. Badania kohortowe na wyspie Wight dowodzą ponadto, że dzieci karmione wyłącznie piersią przez minimum 4 pierwsze miesiące życia osiągają w wykonywanych w 10 roku życia badaniach czynnościowych układu oddechowego odpowiednio większe wartości szczytowego przepływu wydechowego (PEF), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i natężonej pojemności życiowej (FVC). Powszechnie uznaje się, że karmienie piersią jest czynnikiem korzystnie wpływającym na rozwój i procesy różnicowania miąższu płucnego, co w konsekwencji doprowadza do zwiększenia parametrów objętości płucnych i wartości przepływów [86]. Karmienie piersią w pierwszych miesiącach życia jako działanie profilaktyczne w zapobieganiu rozwojowi chorób alergicznych w postaci atopowego zapalenia skóry, alergii

pokarmowej i alergii wziewnej w latach następnych potwierdzono także w badaniu prospektywnym przeprowadzonym w Finlandii [87]. Aczkolwiek ochronne znaczenie wydaje się mieć ograniczony w czasie wpływ i częściej opóźnia wystąpienie objawów [88, 89].

2.5. Indeksy i skale wykorzystywane w ocenie ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej

Wobec dużej liczby i różnorodności czynników potencjalnie wpływających na rozwój astmy w pierwszych miesiącach i latach życia ciągle trwają próby znalezienia tych, które pojedynczo lub w określonych konfiguracjach mogłyby pomóc we wcześniejszej identyfikacji przyszłych astmatyków w populacji dzieci ze świszczącym oddechem. Jednym z przejawów tych tendencji jest definiowanie wskaźników czy indeksów określających ryzyko zachorowań.

W roku 2000 grupa Martineza, na podstawie badań wcześniej wspomnianej kohorty urodzeniowej w Tucson w USA, sformułowała indeks przewidywania astmy (API) [15]. Początkowo przedstawiono dwa warianty tego indeksu, które różniły się siłą warunku wstępnego jakim jest obturacja oskrzeli. Aby wartość indeksu można było uznać za dodatnią, w wariacie określanym jako „*loose index*” wystarczyło wystąpienie wczesnej obturacji w ogóle, natomiast w wariacie drugim – „*stringent index*” liczba przebytych obturacji musiała wynosić co najmniej 3. Dodatkowo konieczne było spełnienie jednego z dwóch dużych kryteriów, do których zaliczono: atopowe zapalenie skóry u dziecka potwierdzone przez lekarza oraz astmę minimum u jednego z rodziców lub dwóch z trzech małych kryteriów, które obejmowały: alergiczny nieżyt nosa potwierdzony przez lekarza, występowanie obturacji bez współistnienia przeziębienia oraz eozynofilię we krwi obwodowej $\geq 4\%$. W tym miejscu należy podkreślić konieczność weryfikacji wszystkich uwzględnionych w indeksie rozpoznania przez lekarza lub w odniesieniu do atopowego zapalenia skóry ewentualną pozytywną odpowiedź rodziców na pytanie, czy u dziecka w ciągu ostatnich 12 miesięcy występowały nawrotowe, swędzące rumieniowe zmiany skórne przez minimum 6 miesięcy, a w przypadku alergicznego nieżytu nosa także pozytywną odpowiedź na pytanie odnośnie występowania w ostatnich 12 miesiącach przewlekłego kataru i kichania, niezwiązanych z przeziębieniem. Przy tworzeniu pierwotnej wersji API wykorzystano dane uzyskane na podstawie analizy kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców, kolejno w 2, 3, 6 roku życia tych dzieci. W 2 i 3 roku życia oceniano występowanie świszczącego oddechu, jego częstotliwość oraz stopień powiązania z przebytymi w tym okresie przeziębieniami. W wieku 6 lat i później u dziecka stawiano rozpoznanie astmy

oskrzelowej, gdy w roku poprzedzającym ocenę wystąpił choć jeden epizod zaostrzenia u pacjenta z wcześniejszym rozpoznaniem lub wystąpiły więcej niż trzy epizody obturacji. Mimo określenia wartości indeksów na podstawie danych z okresu przedszkolnego wszystkie dzieci były dalej oceniane i obserwowane aż do 22 roku życia [37].

W praktyce częściej wykorzystywanym jest wariant API określony jako „*stringent*”. Dodatnia wartość tego indeksu w 3 roku życia oznacza, że o 77% zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia astmy w wieku 6-13 lat, natomiast ujemna wartość w 3 roku życia oznacza ryzyko mniejsze niż 3% wystąpienia astmy w wieku szkolnym. Przedstawiona powyżej kombinacja kryteriów mniejszych i większych gwarantowała stosunkowo wysoką wartość predykcji ujemnej (odpowiednio 73,2% dla wariantu pierwszego „*loose index*” i 68,3% dla wariantu drugiego „*stringent index*”). Wariant pierwszy w porównaniu do drugiego cechowała większa czułość (odpowiednio 41,6% i 15,7%), ale mniejsza swoistość (odpowiednio 84,7% i 97,4%) oraz mniejsza wartość predykcji dodatniej (odpowiednio 59,1% i 76,6%) [15, 90, 91].

Pierwotny wariant indeksu uległ po czterech latach modyfikacji, w wyniku której za kryterium nadrzędne uznano wystąpienie co najmniej czterech incydentów obturacji z koniecznością potwierdzenia minimum jednego z nich przez lekarza [16]. Na podstawie analizy wyników badań przeprowadzonych w ramach *PEAK study* (ang. *Prevention of Early Asthma in Kids*) stwierdzono, że alergen wziewny odgrywa znaczącą rolę we wczesnych etapach rozwoju astmy. Podkreślając więc rolę atopii dodano do kryteriów dużych uczulenie na alergeny wziewne, a do małych uczulenie na alergeny pokarmowe. Biorąc za to pod uwagę potrzebę weryfikacji opartego wyłącznie na ocenie klinicznej rozpoznania alergicznego nieżyty nosa, usunięto go z grupy kryteriów małych. Zmodyfikowany indeks przewidywania astmy jako kryterium rekrutacji pacjentów do badań nad astmą wykorzystano po raz pierwszy w badaniu oceniającym skuteczność stosowania wziewnych glikokortykosteroidów w celu leczenia i prewencji obturacji [92]. W innym randomizowanym badaniu oceniano dzieci z nawrotową obturacją i uzyskano lepsze efekty leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami lub montelukastem doustnie u najmłodszych dzieci z nawrotową obturacją i z dodatnią wartością API [93].

Kolejną propozycję indeksu umożliwiającego wyodrębnienie wśród najmłodszych dzieci z utrzymującym się świstem oskrzelowym grupy z większą predyspozycją do rozwoju astmy przedstawił w roku 2003 Kurukulaaratchy i wsp. na podstawie prospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego na wyspie Wight w Wielkiej Brytanii wśród 1456 dzieci urodzonych w okresie styczeń 1989 – luty 1990. Analizie poddano różne informacje, ale istotne znaczenie dla rozwoju astmy miały następujące dane: wywiad rodzinny w kierunku

astmy, nawracające infekcje układu oddechowego w drugim roku życia, nadwrażliwość atopowa rozpoznana na podstawie punktowych testów skórnych w czwartym roku życia i brak nawracających stanów zapalnych nosogardła w pierwszym roku życia. W przypadku wyniku równego 4 prawdopodobieństwo świsту o charakterze przetrwałym wynosiło 83%, natomiast wynik 0 oznaczał w 80% świsտ przemijający. Większość dzieci z przewlekłą utrzymującą się do 4 roku życia obturacją stawała się bezobjawowa w 10 roku życia, aczkolwiek u 37% spośród nich objaw ten uznano jako typowy dla wczesnej astmy. W przypadku tej propozycji należy zwrócić szczególną uwagę na ograniczenie zastosowania u najmłodszych dzieci, wynikające z zaproponowanego czasu wykonywania punktowych testów skórnych w wieku 4 lat [17].

W roku 2009 Caudri i wsp. przedstawili wyniki badania kohortowego 3963 dzieci (PIAMA) przeprowadzonego w Holandii, które stały się podstawą do zaproponowania następnego indeksu umożliwiającego przewidywanie rozwoju astmy. W badaniu uznano, że zarówno przetrwały świszczący oddech jak i kaszel w nocy bez związku z przeziębieniem są objawami sugerującymi rozwój choroby w kierunku astmy. W pierwszych 4 latach życia powyższe objawy wystąpiły u 55% dzieci. Ponadto zidentyfikowano 8 niezależnych parametrów klinicznych przydatnych dla przewidywania astmy u badanych dzieci w wieku 7-8 lat, takich jak: płeć męska, rozwiązanie ciąży po terminie, poziom wykształcenia rodziców, stosowanie leków wziewnych przez rodziców, częstotliwość pojawiania się obturacji, obecność świsտów lub duszności niezależnie od wystąpienia przeziębienia, przebyte infekcje dróg oddechowych oraz wystąpienie atopowego zapalenia skóry. Wśród dzieci z objawami obturacji powyższy model w 72% przypadków trafnie odróżniał grupę z predyspozycjami do rozwoju astmy od grupy bez takiego ryzyka. Wynik tak obliczonego indeksu mieścił się w zakresie 0-55 punktów. Dzieci z wynikiem poniżej 10 punktów obarczone były 3% prawdopodobieństwem wystąpienia astmy, natomiast w przypadku wyniku 30 i więcej punktów prawdopodobieństwo wzrastało odpowiednio do 42% [18].

Punktowa skala przedstawiona przez Holta i wsp. to kolejna próba identyfikacji dzieci z ryzykiem występowania przetrwałej obturacji na skutek równoczesnych oddziaływań wczesnej nadwrażliwości alergicznej i ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych. W wyniku tych zjawisk dochodzi do zaburzeń rozwoju i różnicowania się tkanki płucnej, prowadzących do zmian fenotypowych predysponujących do rozwoju astmy. Skala powstała na podstawie prospektywnego badania kohortowego 198 dzieci obciążonych rodzinnie chorobami alergicznymi, ocenianych regularnie do 5 roku życia, u których analizie poddano częstotliwość i przebieg ostrych infekcji dróg oddechowych oraz wyniki wykonywanych badań laboratoryjnych obejmujących ocenę m.in. wartości alergenowo swoistych IgE

i poziomu wybranych interleukin. Badanie potwierdziło, że skala o takiej charakterystyce lub jej ewentualne przyszłe modyfikacje mogą stać się skutecznym narzędziem do wyodrębnienia wśród pacjentów z utrzymującą się obturacją grupy wymagającej wyłącznie leczenia objawowego oraz drugiej grupy z dużym ryzykiem rozwoju astmy, u której należy rozważyć włączenie leczenia przewlekłego [19].

We wspomnianym już badaniu Simpson i wsp. oceniano wpływ określonej odpowiedzi atopowej u predysponowanych pacjentów na możliwość przewidywania astmy. W badaniu kohorty urodzeniowej z wykorzystaniem oceny wartości alergenowo swoistych przeciwciał IgE i wyników testów skórnych podjęto próbę wyróżnienia fenotypów atopowych mogących korelować z następnym ryzykiem rozwoju astmy. Stwierdzono, że poziom przeciwciał IgE jako jedyny parametr nie odzwierciedla bezpośrednio określonego fenotypu atopii. Fenotyp kształtują złożone wzajemne oddziaływanie różnych czynników, w tym alergicznych, które także mają zróżnicowany wpływ na rozwój i przebieg astmy [63].

Oprócz opisanych powyżej indeksów o coraz większym stopniu złożoności pojawiają się także propozycje prostsze. Podjęto na przykład próbę oceny prawdopodobieństwa rozwoju astmy u małych dzieci ze świszczącym oddechem na podstawie oceny tylko 2 czynników ryzyka, a mianowicie występowania świstu po wysiłku fizycznym oraz dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób alergicznych. Stwierdzono, że w przypadku braku tych cech ryzyko rozwoju choroby zmniejszyło się pięciokrotnie [94]. Z kolei Leonardi i wsp. zaproponowali powrót do najprostszych czynników ryzyka jakimi są nawroty obturacji i wykazali przydatność takiej metody identyfikacji dzieci zwiększonego ryzyka astmy [21].

Podsumowując, na podstawie powyższych przykładów widać, że opracowanie optymalnej skali czy indeksu jest ciągle sprawą otwartą. Potrzeba dalszych badań wynika z pewnych ograniczeń dostępnych propozycji. Po pierwsze jak wynika ze szczegółowych analiz dotychczasowych propozycji i ich weryfikacji ocena wartości predykcyjnej tych indeksów i skal nie jest jednoznaczna i zależy od rozpowszechnienia astmy w danej populacji [11, 16, 43]. Po drugie znaczenie danego czynnika ryzyka uzależnione jest od populacji, w której dana cecha jest oceniana. Dodatkowo należy podkreślić zróżnicowanie profilu pacjentów w różnych populacjach wyrażające się różnym poziomem atopii, innymi warunkami socjoekonomicznymi oraz innymi warunkami otaczającego środowiska. W Polsce jak dotąd nie przeprowadzono badań, które oceniałyby praktyczną przydatność indeksów przewidywania astmy. W tej sytuacji podjęto próbę sprawdzenia, czy rekomendowana najczęściej propozycja, czyli API mogłaby być użyteczna w przewidywaniu astmy u dzieci hospitalizowanych z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli.

2.6. Rozpoznawanie astmy oskrzelowej

Koncentracja uwagi na przewidywaniu astmy u małych dzieci jest rezultatem wątpliwości co do możliwości jej wczesnego rozpoznawania. Obiektywna ocena zmienności obturacji, nadreaktywności oskrzeli, wczesne wykrycie atopii i ocena zapalenia będące podstawą rozpoznawania i monitorowania astmy u dzieci starszych i dorosłych są nadal niedostępne w rutynowej opiece nad dziećmi w wieku do 5-6 roku życia. W tej sytuacji konieczne było ustalenie umownych zasad postępowania, które pozwalają spełnić istotny dla przebiegu choroby warunek wczesnego rozpoznawania i leczenia astmy.

Rozpoznanie astmy oskrzelowej u małych dzieci do 5 roku życia opiera się przede wszystkim na badaniu podmiotowym oraz przedmiotowym i wykazaniu typowych objawów klinicznych takich jak: świszczący oddech, kaszel, duszność. Należy jednak podkreślić, że wszystkie te objawy są zmienne i nieswoiste, dlatego ważnym elementem postępowania diagnostycznego jest przeprowadzenie właściwej diagnostyki różnicowej. Z powodu trudności wykonania pomiaru przepływu powietrza przez drogi oddechowe i oceny nadreaktywności oskrzeli rezygnuje się w tej grupie wiekowej z wykonywania badań czynnościowych. Z praktycznego punktu widzenia bardzo przydatna u małych dzieci jest ocena prawdopodobieństwa wystąpienia astmy na podstawie opisanych wcześniej skal czy indeksów. Natomiast ich dodatni wynik nie oznacza pewnego rozpoznania, a zalecaną metodą weryfikującą to rozpoznanie jest stwierdzenie poprawy klinicznej po włączeniu próbnego leczenia z zastosowaniem leków przeciwzapalnych i/lub leków rozszerzających oskrzela oraz ewentualne pogorszenie stanu klinicznego po przerwaniu terapii. Niektóre narodowe wytyczne (brytyjskie czy szkockie) zalecają zastosowanie próbnego leczenia weryfikującego rozpoznanie na podstawie wyłącznie wywiadu sugerującego astmę, ale jednocześnie zalecają przeprowadzenie diagnostyki różnicowej. Pozytywna odpowiedź na próbę terapeutyczną warunkuje kontynuację leczenia, natomiast reakcja negatywna skutkuje koniecznością dalszego rozszerzenia zakresu wykonywanych badań. Potwierdzenie rozpoznania astmy uzasadnia włączenie odpowiedniego leczenia mającego na celu osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby. Reasumując, stawianie rozpoznania astmy oskrzelowej u dzieci do lat pięciu obejmuje następujące 3 etapy: (1) wstępną diagnozę na podstawie głównie obrazu klinicznego oraz określenie ryzyka wystąpienia choroby przy pomocy API lub innych skal, (2) przeprowadzenie diagnostyki różnicowej celem wykluczenia innych chorób, (3) zastosowanie próby terapeutycznej celem weryfikacji rozpoznania [5].

3. CEL PRACY

Celem pracy jest ocena kliniczna dzieci, które były hospitalizowane z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli pod kątem występowania nawracającej lub przewlekłej obturacji oraz sprawdzenie, czy zastosowanie indeksu przewidywania astmy (w wersji oryginalnej i skorygowanej) w czasie pierwszych zachorowań umożliwia wśród badanej populacji identyfikację dzieci z ryzykiem rozwoju astmy.

Cele szczegółowe:

1. Charakterystyka kliniczna dzieci hospitalizowanych z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli z uwzględnieniem wartości indeksu przewidywania astmy i występowania jego poszczególnych kryteriów.
2. Ocena częstości występowania nawrotów obturacji do 5 roku życia (grupa prospektywna) i do 10 roku życia (grupa retrospektywna).
3. Ocena czynnościowa układu oddechowego u dzieci, które były hospitalizowane z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli i korelacja wyników z obrazem klinicznym.
4. Analiza wybranych czynników ryzyka zachorowania na obturacyjne zapalenie oskrzeli.

4. MATERIAŁ I METODYKA

Badanie wykonano w oparciu o dane pochodzące z Oddziału Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego im. Ludwika Perzyny w Kaliszu. Zaplanowano ocenę dwóch grup chorych:

1. Grupa retrospektywna – obejmująca 79 dzieci hospitalizowanych w wieku od urodzenia do 36 miesiąca życia (średnia wieku $11,30 \pm 8,80$ miesięcy) w latach 2005-2007.
2. Grupa prospektywna – obejmująca 76 dzieci hospitalizowanych w wieku od urodzenia do 36 miesiąca życia (średnia wieku $12,40 \pm 10,96$ miesięcy) w latach 2010-2011.

Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 555/10 z dnia 17 czerwca 2010 roku. Udział w badaniu prospektywnym i zgłaszanie się na kontrolne badanie w grupie retrospektywnej był dowolny, a warunkiem ich przeprowadzenia było wyrażenie pisemnej zgody przez rodziców lub opiekunów.

4.1. Materiał

4.1.1. Zasady rekrutacji pacjentów do badania

Do badania retrospektywnego zakwalifikowano pacjentów, którzy w wieku 1-36 miesięcy byli hospitalizowani z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli w Oddziale Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Kaliszu w latach 2005-2007 i których rodzice w roku 2012 odpowiedzieli na ankietę zawierającą pytania dotyczące stanu zdrowia dziecka po hospitalizacji.

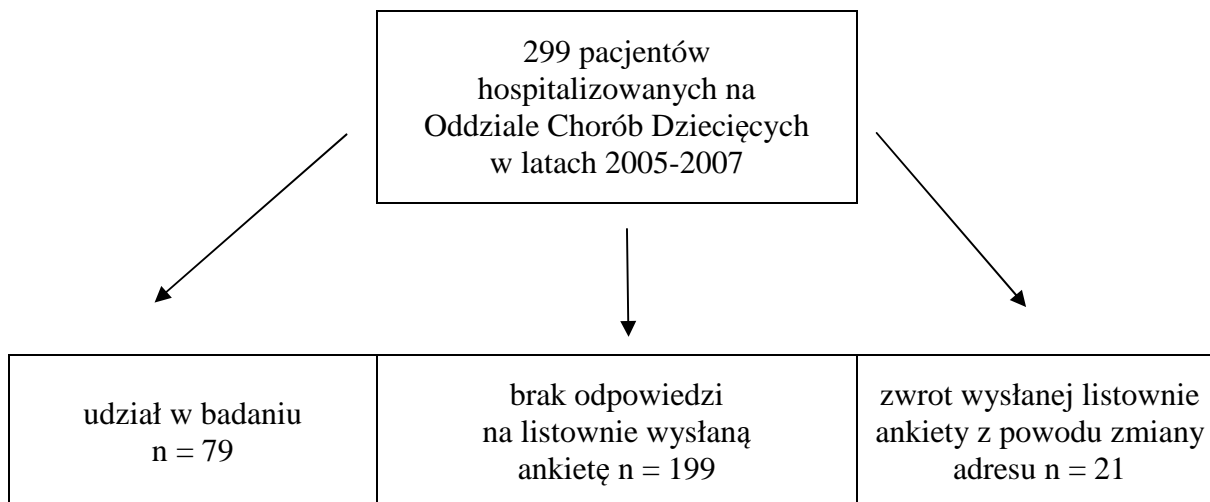
Liczbę pacjentów hospitalizowanych w latach 2005-2007 przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Liczebność grupy retrospektywnej w zależności od roku hospitalizacji.

Rok hospitalizacji	N	%
Liczebność	299	100
2005	101	33,78
2006	103	34,45
2007	95	31,77

Odpowiedź będącą jednocześnie wstępną zgodą na uczestnictwo w badaniu wyraziło 79 osób (26,4%), które stanowiły ostateczną grupę retrospektywną (Ryc.1).

Rycina 1. Schemat kwalifikacji do badania pacjentów z grupy retrospektywnej.



Do badania prospektywnego zakwalifikowano pacjentów, którzy w wieku 1-36 miesięcy byli hospitalizowani z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli na Oddziale Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Kaliszu w latach 2010-2011 i których rodzice wyrazili zgodę na udział dzieci w obserwacji prospektywnej.

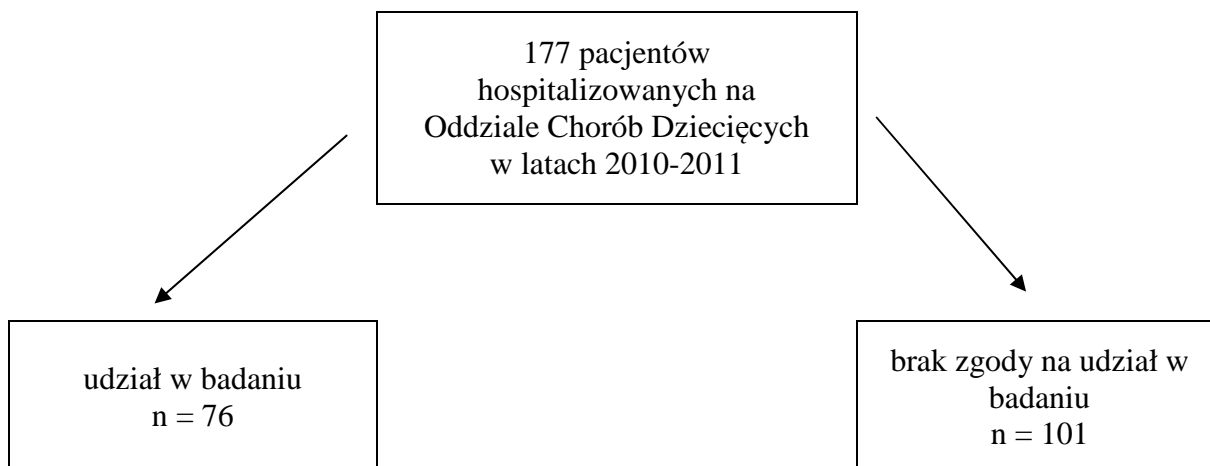
Liczbę pacjentów hospitalizowanych w latach 2010-2011 przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Liczebność grupy prospektywnej w zależności od roku hospitalizacji.

Rok hospitalizacji	N	%
Liczebność	177	100
2010	74	41,81
2011	103	58,19

Pozytywną odpowiedź będącą jednocześnie wstępną zgodą na uczestnictwo w badaniu wyraziło 76 osób (42,9%), które stanowiły ostateczną grupę prospektywną (Ryc.2).

Rycina 2. Schemat kwalifikacji do badania pacjentów z grupy prospektywnej.



4.1.2. Charakterystyka badanych grup

Analizowano stan kliniczny dzieci ze szczególnym uwzględnieniem objawów ze strony układu oddechowego do czasu hospitalizacji i w czasie jej trwania (ocena I) oraz od zakończenia hospitalizacji do 2012 roku (ocena II).

Pierwszej oceny dzieci z grupy retrospektywnej dokonano na podstawie posiadanej dokumentacji medycznej.

Pierwsza ocena dzieci z grupy prospektywnej odbyła się w trakcie ich hospitalizacji w Oddziale Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. L. Perzyny w Kaliszu w roku 2010 i 2011.

Ocena II była przeprowadzona po upływie 5 do 7 lat od czasu hospitalizacji w grupie retrospektywnej oraz 1 do 2 lat w grupie prospektywnej.

W sumie wśród badanych dzieci wyróżniono następujące grupy wiekowe:

1. w grupie prospektywnej:
 - a) 2 – 3 rok życia (grupa P1),
 - b) 4 – 5 rok życia (grupa P2),
2. w grupie retrospektywnej:
 - a) 6 – 7 rok życia (grupa R1),
 - b) 8 – 10 rok życia (grupa R2).

Szczegółową charakterystykę obu grup przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy retrospektywnej i prospektywnej.

Parametr	Ogółem n = 155	Grupa		Istotność statystyczna (p-wartość)
		Retrospektywna n = 79	Prospektywna n = 76	
Ocena I				
Wiek w czasie hospitalizacji (miesiące) Średnia ± SD		11,30±8,80	12,40±10,96	0,919 ^a
Wiek w czasie hospitalizacji (miesiące) Zakres		0,5-36	0,5-36	
0 – 12 mies. życia	96	49 (62,0%)	47 (61,8%)	0,341 ^e
13 – 24 mies. życia	38	22 (27,9%)	16 (21,1%)	
25 – 36 mies. życia	21	8 (10,1%)	13 (17,1%)	
Ocena II				
2 – 3 rok życia (P1)	63	–	63 (82,9%)	
4 – 5 rok życia (P2)	13	–	13 (17,1%)	
6 – 7 rok życia (R1)	59	59 (74,7%)	–	
8 – 10 rok życia (R2)	20	20 (25,3%)	–	
Płeć				
Dziewczynki n (%)	63	31 (39,2%)	32 (42,1%)	0,842 ^e
Chłopcy n (%)	92	48 (60,8%)	44 (58,9%)	

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
e – test Chi² Yatesa.

Na podstawie informacji uzyskanych w ocenie I określono wartość indeksu przewidywania astmy (API) oraz częstość występowania jego pojedynczych kryteriów dużych i małych.

Ponadto analizie poddano:

- problemy zdrowotne występujące w okresie okołoporodowym,
- obciążenie rodzinne i osobnicze chorobami alergicznymi,
- choroby współistniejące,
- warunki środowiskowe,

- rodzaj i wyniki badań diagnostycznych wykonanych w czasie hospitalizacji,
- dotychczas zastosowane leczenie.

U dzieci, które w czasie II oceny miały ukończone 3 lata, dodatkowo dokonano oceny czynności układu oddechowego za pomocą oscylometrii impulsowej.

4.2. Metodyka – grupa retrospektywna i prospektywna

4.2.1. Ocena I

Ocena podmiotowa i przedmiotowa

Dane na temat stanu dziecka w okresie poprzedzającym hospitalizację i w czasie hospitalizacji uzyskano z analizy dokumentacji lekarskiej w postaci historii choroby. W grupie prospektywnej dane te były dodatkowo uzupełniane w bezpośrednim kontakcie z rodzicami lub opiekunami w trakcie pobytu na oddziale.

Wywiad rozwojowy obejmował ocenę:

- wieku ciążowego,
- sposobu rozwiązania ciąży,
- masy urodzeniowej dziecka,
- okresu noworodkowego, z uwzględnieniem występujących wówczas problemów zdrowotnych wymagających zastosowania takich metod leczniczych jak:
 - tlenoterapia,
 - intubacja i oddech wspomagany,
 - antybiotykoterapia w przypadku podejrzenia zakażenia bakteryjnego,
- czasu trwania karmienia piersią (liczba miesięcy).

W wywiadzie osobniczym zwrócono uwagę na:

- występowanie innych chorób o podłożu alergicznym takich jak:
 - atopowe zapalenie skóry – rozpoznanie na podstawie kryteriów Hanifina i Rajki [95, 96],
 - alergia pokarmowa – rozpoznanie na podstawie następujących kryteriów:
 - całkowite ustąpienie objawów chorobowych po próbie eliminacji alergenu pokarmowego z diety,
 - nawrót objawów po prowokacji alergenem pokarmowym,
- występowanie i charakter dolegliwości typowych dla pierwszych miesięcy życia, które mogą być zwiastunem lub pierwszą manifestacją chorób alergicznych:
 - sapka,

- katar i kichanie,
- pokrzywka.

W wywiadzie rodzinnym określono:

- liczbę rodzeństwa,
- występowanie chorób alergicznych wśród najbliższych krewnych (rodzice, rodzeństwo):
 - astmy oskrzelowej,
 - atopowego zapalenia skóry,
 - alergicznego zapalenia nosa i spojówek,
 - alergii pokarmowej,
 - pokrzywki.

Wywiad środowiskowy uwzględniał ocenę:

- miejsca zamieszkania i warunków mieszkaniowych,
- ewentualnego narażenia na dym tytoniowy,
- uczęszczania do żłobka lub przedszkola.

W badaniu przedmiotowym oceniono:

- stan ogólny dziecka, jego wydolność krążeniowo-oddechową, stan przytomności i świadomości,
- ogólny rozwój fizyczny z określeniem budowy ciała i stopnia odżywiania, stanu skóry i tkanki podskórnej,
- występowanie powiększonych węzłów chłonnych,
- budowę i czynność poszczególnych układów: krążenia, moczowo-płciowego, nerwowego, kostno-stawowo-mięśniowego,
- stan układu oddechowego w oparciu o:
 - ocenę wykładników duszności takich jak: tachypnoe, tachykardia, ustawienie klatki piersiowej, udział dodatkowych mięśni oddechowych, poruszanie skrzydełkami nosa,
 - określenie szmeru oddechowego oraz obecności dodatkowych zmian osłuchowych,
 - określenie liczby oddechów w czasie jednej minuty.

Analizie poddano leczenie stosowane przed, w czasie i po hospitalizacji z uwzględnieniem:

- terapii wziewnej:
 - β 2-mimetykami krótko działającymi lub bromkiem ipratropium,
 - glikokortykosteroidami wziewnymi,
- glikokortykosteroidów podawanych systemowo,

- antybiotykoterapii,
- leków antyleukotrienowych,
- leków przeciwhistaminowych,
- leków objawowych (leki wykrztuśne, leki przeciwkaszlowe, leki przeciwgorączkowe).

Badania pomocnicze

Do rutynowo zleczanych badań laboratoryjnych u wszystkich dzieci należała morfologia i rozmaz krwi oraz CRP (norma < 0,5mg/dl). U większości wykonano także badanie gazometrii krwi włosniczkowej (normy: pH = 7,35-7,45, pO₂ = 30-50 mmHg, pCO₂ = 40-55 mmHg) i oznaczono wartość OB (norma < 10).

Zaplanowano analizę wyników następujących badań wykonanych w czasie hospitalizacji:

- zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej,
- badanie gazometryczne,
- eozynofilia w rozmazie krwi obwodowej,
- stężenie IgE.

Z uwagi na wyłącznie sporadyczne oznaczenie wartości IgE i nie wykonywanie oznaczeń alergenowo swoistych IgE u badanych dzieci odstąpiono od analizy tych parametrów.

Odchylenia w badaniu RTG klatki piersiowej kwalifikowane były jako:

- zmiany o charakterze zapalnym,
- zaburzenia wentylacji w obrębie dolnych dróg oddechowych.

W przypadku sytuacji jednoznacznych i typowego przebiegu klinicznego odstępowano od wykonywania badania obrazowego klatki piersiowej.

Indeks przewidywania astmy (API)

W oparciu o posiadane dane możliwa była ocena indeksu przewidywania astmy w wersji oryginalnej (oAPI).

Nadrzędnym, koniecznym do spełnienia warunkiem dodatniej wartości oAPI było wystąpienie minimum 3 incydentów obturacji oraz spełnienie 1 z 2 kryteriów dużych, do których zalicza się:

- atopowe zapalenie skóry u dziecka (rozpoznanie lekarskie),
- astmę oskrzelową u minimum jednego z rodziców (rozpoznanie lekarskie),

lub 2 z 3 kryteriów małych, które obejmują:

- obturację bez cech infekcji,
- alergiczny nieżyt nosa (rozpoznanie lekarskie),
- eozynofilię we krwi obwodowej $\geq 4\%$ [15].

Ponadto dla postaci oryginalnej indeksu oceniono częstość występowania pojedynczych kryteriów dużych i małych.

Ocena wartości API w wersji zmodyfikowanej była niemożliwa z uwagi na brak oznaczeń alergenowo swoistych IgE i brak wykonania testów skórnych u większości badanych dzieci. W tej sytuacji zastosowano skorygowaną wersję API-zmodyfikowanego, w której potwierdzeniem uczulenia na alergeny wziewne czy pokarmowe była ocena kliniczna dokonana przez rodziców, a nie wynik alergenowo swoistych IgE czy testów skórnych.

Nadrzędnym, koniecznym do spełnienia warunkiem dodatkowej wartości API-zmodyfikowanego w wersji skorygowanej, nazywanej dalej sAPI, było wystąpienie minimum 4 incydentów obturacji oraz spełnienie 1 z 3 kryteriów dużych, do których zaliczono:

- atopowe zapalenie skóry u dziecka (rozpoznanie lekarskie),
- astmę oskrzelową u minimum jednego z rodziców (rozpoznanie lekarskie),
- uczulenie na alergeny wziewne u dziecka,

lub 2 z 3 kryteriów małych obejmujących:

- obturację bez cech infekcji,
- eozynofilię we krwi obwodowej $\geq 4\%$,
- uczulenie na alergeny pokarmowe u dziecka [16].

Dla postaci skorygowanej indeksu, podobnie jak dla wersji oryginalnej, oceniono częstość występowania pojedynczych kryteriów dużych i małych.

Wartość oAPI i sAPI wyznaczono w obu grupach dwukrotnie – bez uwzględnienia, a następnie z uwzględnieniem epizodu obturacji oskrzeli będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji badanego dziecka.

Oba warianty dwukrotnie określonego API dla grupy retrospektywnej przedstawiono w tabeli 4a i 4b, a dla grupy prospektywnej w tabeli 5a i 5b.

Tabela 4a. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
	n=79		Chłopcy n=48		Dziewczynki n=31		
	+	-	+	-	+	-	
API – oryginalny	4 (5,1%)	75 (94,9%)	2 (4,2%)	46 (95,8%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	0,643 ^d
API – skorygowany	4 (5,1%)	75 (94,9%)	2 (4,2%)	46 (95,8%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	0,643 ^d
Wiek hospitalizacji							
Parametr	0-12m-cy n=49		13-24 m-ce n=22		25-36 m-cy n=8		Istotność statystyczna (p-wartość)
	+	-	+	-	+	-	
	API – oryginalny	0 (0,0%)	49 (100%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	1 (12,5%)	
API – skorygowany	0 (0,0%)	49 (100%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,020^c

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Tabela 4b. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
	n=79		Chłopcy n=48		Dziewczynki n=31		
	+	-	+	-	+	-	
API – oryginalny	10 (12,7%)	69 (87,3%)	7 (14,6%)	41 (85,4%)	3 (9,7%)	28 (90,3%)	0,732 ^d
API – skorygowany	6 (7,6%)	73 (92,4%)	4 (8,3%)	44 (91,7%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	1,000 ^d
Wiek hospitalizacji							
Parametr	0-12m-cy n=49		13-24 m-ce n=22		25-36 m-cy n=8		Istotność statystyczna (p-wartość)
	+	-	+	-	+	-	
	API – oryginalny	5 (10,2%)	44 (89,8%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	2 (25,0%)	
API – skorygowany	0 (0,0%)	49 (100%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,001^c

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Tabela 5a. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną prospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
	n=76		Chłopcy n=44		Dziewczynki n=32		
	+	-	+	-	+	-	
API – oryginalny	7 (9,2%)	69 (90,8%)	5 (11,4%)	39 (88,6%)	2 (6,3%)	30 (93,7%)	0,692 ^d
API – skorygowany	5 (6,6%)	71 (93,4%)	3 (6,8%)	41 (93,2%)	2 (6,3%)	30 (93,7%)	1,000 ^d
Parametr	Wiek hospitalizacji						Istotność statystyczna (p-wartość)
	0-12 m-cy n=47		13-24 m-ce n=16		25-36 m-cy n=13		
	+	-	+	-	+	-	
API – oryginalny	0 (0,0%)	47 (100%)	3 (18,8%)	13 (81,2%)	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,0007^c
API – skorygowany	0 (0,0%)	47 (100%)	2 (12,5%)	14 (87,5%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0,006^c

Indeksy: c – test Fisher-Freeman-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Tabela 5b. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną prospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
	n=76		Chłopcy n=44		Dziewczynki n=32		
	+	-	+	-	+	-	
API – oryginalny	11 (14,5%)	65 (85,5%)	8 (18,2%)	36 (81,8%)	3 (9,4%)	29 (90,6%)	0,339 ^d
API – skorygowany	13 (17,1%)	63 (82,9%)	8 (18,2%)	36 (81,8%)	5 (15,6%)	27 (84,4%)	1,000 ^d
Parametr	Wiek hospitalizacji						Istotność statystyczna (p-wartość)
	0-12 m-cy n=47		13-24 m-ce n=16		25-36 m-cy n=13		
	+	-	+	-	+	-	
API – oryginalny	1 (2,1%)	46 (97,9%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,0001^c
API – skorygowany	0 (0,0%)	47 (100%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,00001^c

Indeksy: c – test Fisher-Freeman-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

4.2.2. Ocena II

Ankieta

Dane na temat stanu zdrowia dziecka po hospitalizacji uzyskano z ankiety wypełnionej przez rodziców/opiekunów, którą następnie uzupełniano i weryfikowano w bezpośrednim kontakcie w trakcie wizyty przeprowadzonej u wszystkich pacjentów z grup retrospektywnej i prospektywnej w roku 2012. W przypadku pacjentów z grupy retrospektywnej na podstawie ankiety uzupełniono dane dotyczące wywiadu: rozwojowego, osobniczego, rodzinnego i środowiskowego.

Ocena występowania obturacyjnego zapalenia oskrzeli obejmowała określenie:

- wieku pojawienia się pierwszych objawów,
- częstotliwości ich występowania,
- czasu trwania,
- pory roku ich występowania.

Do grupy ocenionych objawów, uznawanych za najbardziej typowe dla obturacyjnego zapalenia oskrzeli, zaliczono:

- kaszel,
- świszczący oddech,
- duszność,
- ataki nocne kaszlu i duszności,
- odkrztuszanie wydzieliny.

Ocenie poddano leki zastosowane w sytuacjach rozpoznania obturacyjnego zapalenia oskrzeli takie jak:

- leki wziewne:
 - β 2-mimetyki krótko i długo działające,
 - glikokortykosteroidy wziewne,
- leki doustne:
 - leki przeciwhistaminowe,
 - leki antyleukotrienowe,
 - glikokortykosteroidy systemowe,
- leki objawowe:
 - leki wykrztuśne,
 - leki przeciwkaszlowe,
 - leki przeciwgorączkowe.

Badanie czynnościowe

Wśród dzieci, które ukończyły 3 lata przeprowadzono ocenę czynnościową układu oddechowego metodą oscylometrii impulsowej. O wyborze tej metody, będącej modyfikacją techniki oscylacji wymuszonych, zdecydowała jej dostępność, łatwość wykonania u dzieci trudno współpracujących oraz jej powtarzalność. Badanie oscylometrii impulsowej (IOS – ang. *impulse oscillometry*) pozwala potwierdzić rozpoznanie obturacyjnych chorób układu oddechowego, określić ich nasilenie i monitorować efekty włączonego leczenia. Metoda polega na analizie zmian wartości ciśnień i przepływów powietrza powstałych w wyniku zastosowania z zewnątrz impulsów ciśnienia wymuszającego o kształcie prostokąta. Pozwala to określić wartość oporu w obrębie dróg oddechowych i wyznaczyć wielkość zwaną reaktancją, która jest wypadkową elastyczności i bezwładności układu oddechowego. Duże znaczenie dla wyboru tego rodzaju badania do oceny czynnościowej układu oddechowego ma potwierdzona zgodność oceny oporu dróg oddechowych dokonanej metodą oscylometrii impulsowej z wynikami pletyzmografii i spirometrii u dzieci starszych [97]. Oceny oporu dróg oddechowych metodą oscylometrii impulsowej dokonano przy użyciu aparatu IOS Masterscreen firmy Jaeger. Badanie przeprowadzono rejestrując krzywe zależności rezystancji i reaktancji od częstotliwości. Wskaźniki rezystancji (oporu) i reaktancji oznaczano dla częstotliwości 5, 10, 15, 20, 25 i 35 Hz. Analizowano wskaźniki rezystancji dla częstotliwości 5 Hz (R5) świadczące o całkowitym oporze dróg oddechowych oraz różnicę wskaźnika rezystancji dla częstotliwości 5 Hz i 20 Hz (R5-R20) świadczące o oporze drobnych dróg oddechowych. Każde z dzieci wykonywało badanie co najmniej dwukrotnie. Wyniki pomiarów zostały uśrednione.

Czynniki ryzyka zachorowania na obturacyjne zapalenie oskrzeli

Oceniono częstość występowania prawdopodobnych czynników ryzyka zachorowania na obturacyjne zapalenie oskrzeli w grupie retrospektywnej i prospektywnej, porównując dzieci z nawrotami obturacji z grupą bez nawrotów.

Uwzględniono następujące czynniki ryzyka:

- miejsce zamieszkania oraz warunki mieszkaniowe,
- narażenie na dym tytoniowy,
- liczebność rodziny oraz uczęszczanie do żłobka lub przedszkola,
- powikłania okresu noworodkowego.

4.3. Analiza statystyczna

Do opisu wieku hospitalizowanych dzieci, czasu trwania hospitalizacji, czasu trwania objawów w analizowanych grupach użyto średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego, mediany oraz wartości minimalnej i maksymalnej wyznaczając zakres. Ponieważ rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym (normalność rozkładu sprawdzono testem Shapiro-Wilka) porównano w/w parametry w dwóch grupach testem nieparametrycznym Manna-Whitneya. Do porównania trzech grup wykorzystano test nieparametryczny Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna.

Do opisu parametrów kategoryalnych (np. w grupach wiekowych) wyznaczono liczebności i odpowiadające im wartości procentowe każdej kategorii. Do porównania parametrów, które były na skali porządkowej, wykorzystano w/w testy nieparametryczne. Natomiast dla parametrów na skali nominalnej (płeć, podział API, pora roku, w której było zapalenie, objawy), które z grupami wiekowymi tworzyły tabele o wymiarowości większej niż 2x2 zastosowano test χ^2 Pearsona lub test Fishera-Freemana-Haltona. Dla parametrów na skali nominalnej, które tworzyły tabele o wymiarowości 2x2 zastosowano test χ^2 z poprawką Yatesa lub test dokładny Fishera.

Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v10 oraz Cytel Studio v 9.0.0.

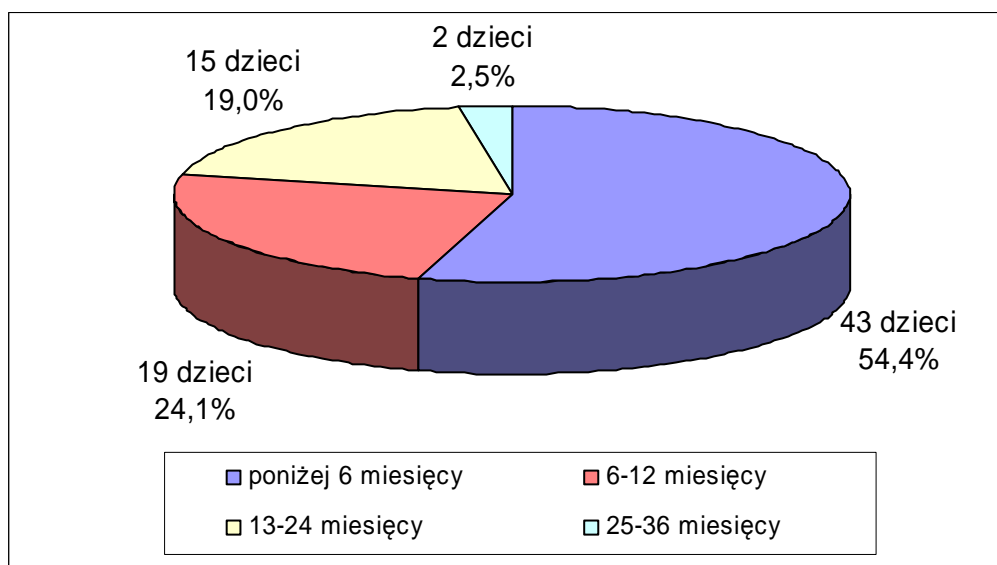
5. WYNIKI

5.1. Grupa retrospektywna

5.1.1. Ocena pacjentów w okresie poprzedzającym hospitalizację

W tabeli 6 przedstawiono analizę objawów chorobowych występujących do czasu hospitalizacji w badanej grupie dzieci. Pierwsze objawy obturacyjnego zapalenia oskrzeli występowały w ponad połowie przypadków w pierwszych 6 miesiącach życia (43 dzieci - 54,4%), a następnie u 19 dzieci (24,1%) między 6 a 12 miesiącem życia, u 15 dzieci (19,0%) między 13 a 24 miesiącem życia i u 2 dzieci (2,5%) między 25 a 36 miesiącem życia (Ryc.3).

Rycina 3. Wiek wystąpienia pierwszych objawów obturacyjnego zapalenia oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.



Dokonano analizy częstotliwości występowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli do czasu hospitalizacji i wykazano wyraźną dominację grupy z co najmniej 1 epizodem zapalenia w ciągu roku (57 badanych - 72,2%).

Wykazano, że pierwsze obturacyjne zapalenia oskrzeli rozpoznawane były przeważnie wiosną (32 pacjentów - 40,5%) i jesienią (28 badanych - 35,4%), a rzadziej latem (8 dzieci - 10,1%) i zimą (11 dzieci - 13,9%). Zróznicowanie było najmniej widoczne w grupie najmłodszych hospitalizowanych dzieci tj. do 12 miesiąca życia, gdzie rozkład pierwszych zachorowań w zależności od pory roku wyglądał następująco:

wiosna – 18 badanych (36,7%), lato – 6 badanych (12,3%), jesień – 15 badanych (30,6%) i zima – 10 badanych (20,4%), co przedstawia rycina 4.

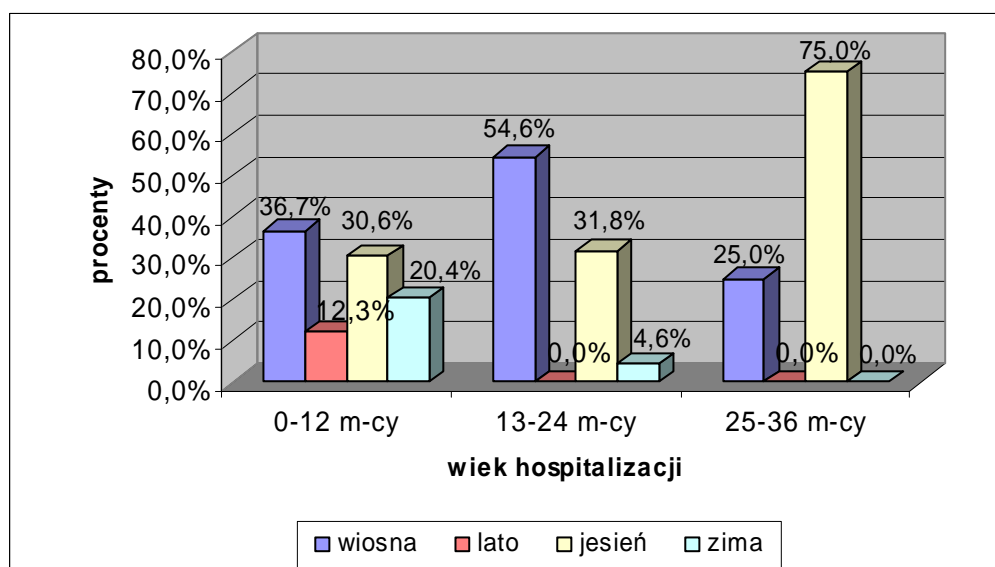
Tabela 6. Charakterystyka objawów oddechowych w okresie do hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr		Ogółem n=79	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
			0-12m-cy n=49	13-24m-ce n=22	25-36m-cy n=8	
Wiek wystąpienia pierwszych objawów ozo	< 6 m-cy	43 (54,4%)	37 (75,5%)	4 (18,2%)	2 (25,0%)	p<0,0001^b 0-12vs13-24 p<0,0001 0-12vs25-36 p=0,0035 13-24vs25-36 p=1,0
	6-12 m-cy	19 (24,1%)	12 (24,5%)	6 (27,3%)	1 (12,5%)	
	13-24 m-ce	15 (19,0%)	0 (0,0%)	12 (54,5%)	3 (37,5%)	
	25-36 m-cy	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)	
Częstotliwość ozo	0–1x/ rok	24 (30,4%)	12 (24,5%)	8 (36,4%)	4 (50,0%)	0,151 ^b
	2–4x/ rok	21 (26,6%)	12 (24,5%)	7 (31,8%)	2 (25,0%)	
	> 4x/rok	34 (43,0%)	25 (51,0%)	7 (31,8%)	2 (25,0%)	
Pora roku kiedy wystąpiło pierwsze ozo	wiosna	32 (40,5%)	18 (36,7%)	12 (54,5%)	2 (25,0%)	0,258 ^c
	lato	8 (10,1%)	6 (12,3%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0,865 ^c
	jesień	28 (35,5%)	15 (30,6%)	7(31,8%)	6 (75,0%)	0,058 ^c
	zima	11 (13,9%)	10 (20,4%)	1(4,6%)	0 (0,0%)	0,154 ^c
Pora roku kiedy miała miejsce hospitalizacja z powodu ozo	wiosna	18 (22,8%)	13 (26,5%)	4 (18,2%)	1 (12,5%)	0,657 ^c
	lato	11 (13,9%)	7 (14,3%)	2 (9,1%)	2 (25,0%)	0,487 ^c
	jesień	24 (30,4%)	13 (26,5%)	7 (31,8%)	4 (50,0%)	0,404 ^c
	zima	26 (32,9%)	16 (32,7%)	9 (40,9%)	1 (12,5%)	0,011^c
Kaszel		75 (94,9%)	46 (93,9%)	21 (95,5%)	8 (100,0%)	1,000 ^c
Świszczący oddech		61 (77,2%)	37 (75,5%)	17 (77,3%)	7 (87,5%)	0,922 ^c
Duszność		32 (40,5%)	22 (44,9%)	6 (27,3%)	4 (50,0%)	0,322 ^c
Ataki nocne kaszlu i duszności		19 (24,1%)	11 (22,5%)	6 (27,3%)	2 (25,0%)	0,923 ^c
Odkrztuszanie wydzieliny		38 (48,1%)	23 (46,9%)	12 (54,6%)	3 (37,5%)	0,707 ^c
Świszczący oddech bez infekcji		30 (38,0%)	21 (42,9%)	6 (27,3%)	3 (37,5%)	0,763 ^c
Sapka		19 (24,1%)	14 (28,6%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	0,235 ^c
Katar, kichanie		23 (29,1%)	15 (30,6%)	8 (36,4%)	0 (0,0%)	0,153 ^c

Indeksy: b – test Kruskala-Wallisa, c – test Fisher-Freeman-Haltona.

W badanej grupie pacjentów hospitalizacja z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli miała miejsce najczęściej zimą (26 dzieci - 32,9%) i jesienią (24 badanych - 30,4%), a najrzadziej latem (11 pacjentów - 13,9%).

Rycina 4. Analiza pory roku wystąpienia pierwszych obturacyjnych zapaleń oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.



Do najczęściej występujących objawów oddechowych w okresie poprzedzającym hospitalizację należały kaszel (75 badanych - 94,9%) i świszczący oddech (61 dzieci - 77,2%). Rzadziej stwierdzano odkrztuszanie wydzieliny (38 dzieci - 48,1%) oraz duszność (32 dzieci - 40,5%).

Objawy charakterystyczne dla zapalenia górnych dróg oddechowych, takie jak: sapka (19 pacjentów - 24,1%) oraz katar i kichanie (23 dzieci - 29,1%) występowały głównie w pierwszych 2 latach życia.

5.1.2. Ocena pacjentów w trakcie hospitalizacji

W tabeli 7 dokonano analizy przebiegu obturacyjnego zapalenia oskrzeli, będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji dzieci z grupy retrospektywnej.

Czas trwania objawów chorobowych bezpośrednio przed hospitalizacją wynosił średnio $3,9 \pm 3,4$ dni, a pobyt w szpitalu trwał średnio $4,8 \pm 2,0$ dni.

Gorączka w przebiegu ocenianego obturacyjnego zapalenia oskrzeli występowała u 25 dzieci (31,6%), istotnie częściej u pacjentów starszych między 13 a 24 miesiącem życia (11 badanych - 50,0%) niż w pozostałych grupach wieku ($p = 0,049$).

Tabela 7. Charakterystyka przebiegu obturacyjnego zapalenia oskrzeli będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

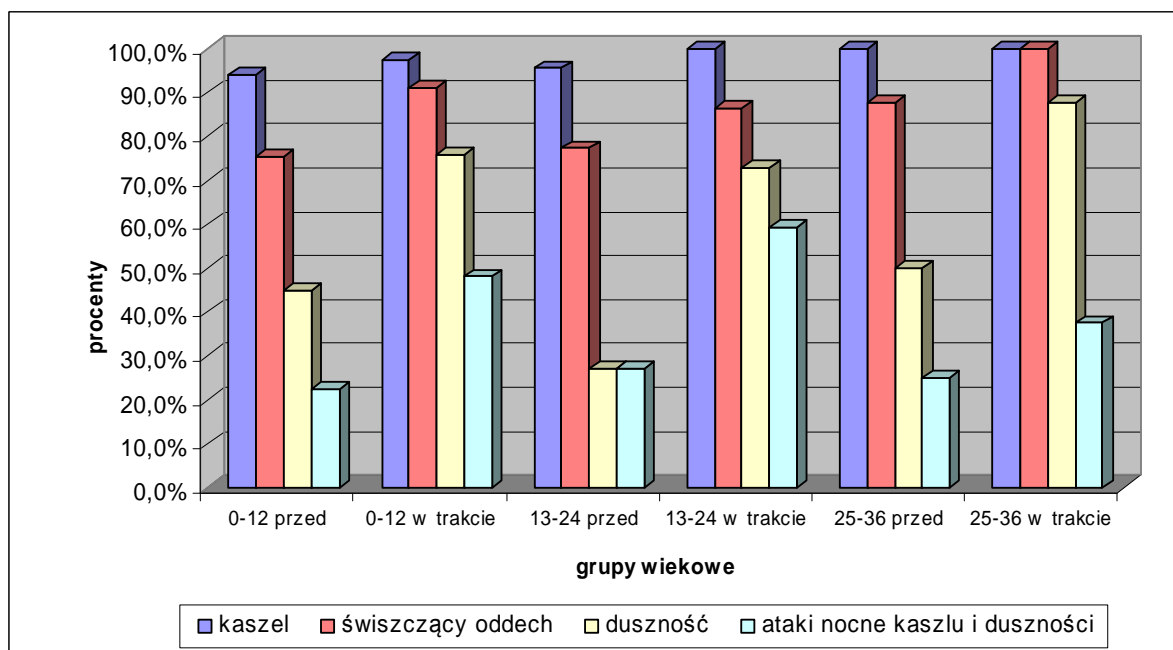
Parametr	Ogółem n=79	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		0-12m-cy n=49	13-24m-ce n=22	25-36m-cy n=8	
Wywiad					
Gorączka	25 (31,6%)	11 (22,4%)	11 (50,0%)	3 (37,5%)	0,049^c
Czas trwania objawów przed hospitalizacją w dniach, (X±SD, Me, zakres)	3,9±3,4 Me=3 0-21	4,2±3,9 Me=3 0-21	3,4±2,1 Me=3 0-9	3,3±2,9 Me=2 1-10	0,445 ^b
Czas trwania hospitalizacji w dniach (X±SD, Me, zakres)	4,8±2,0 Me=4 1-10	5,0±1,9 Me=5 2-10	4,5±2,1 Me=5 1-8	4,4±2,2 Me=4 2-9	0,434 ^b
Objawy w trakcie hospitalizacji					
Kaszel	77 (97,5%)	47 (95,9%)	22 (100,0%)	8 (100,0%)	1,000 ^c
Świszczący oddech	72 (91,1%)	45 (91,8%)	19 (86,4%)	8 (100,0%)	0,597 ^c
Duszność	60 (75,9%)	37 (75,5%)	16 (72,7%)	7 (87,5%)	0,792 ^c
Ataki nocne kaszlu i duszności	38 (48,1%)	22 (44,9%)	13 (59,1%)	3 (37,5%)	0,492 ^c
Choroby współistniejące					
Atopowe zapalenie skóry	17 (21,5%)	11 (22,4%)	6 (27,3%)	0 (0,0%)	0,323 ^c
Alergia pokarmowa	23 (29,1%)	14 (28,6%)	9 (40,9%)	0 (0,0%)	0,089 ^c
Pokrzywka	13 (16,4%)	11 (22,4%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0,238 ^c

Indeksy: b – test Kruskala-Wallisa, c – test Fisher-Freeman-Haltona. Skróty: Me – mediana.

Wśród objawów charakterystycznych dla ozo stwierdzono: kaszel u 77 dzieci - 97,5%), świszczący oddech (72 badanych - 91,1%), duszność (60 pacjentów - 75,9%), nocne ataki kaszlu i duszności (38 dzieci - 48,1%), które występowały z porównywalną częstotliwością we wszystkich grupach wiekowych.

Na rycinie 5 przedstawiono analizę porównania objawów klinicznych obturacyjnego zapalenia oskrzeli w okresach przed i w trakcie hospitalizacji w ocenianej grupie pacjentów.

Rycina 5. Analiza porównawcza objawów klinicznych obturacyjnego zapalenia oskrzeli w okresach przed i w trakcie hospitalizacji w grupach wiekowych pacjentów objętych oceną retrospektywną.



Wśród poddanych analizie wybranych czynników ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej atopowe zapalenie skóry rozpoznano u 17 dzieci (21,5%), a alergię pokarmową u 23 pacjentów (29,1%). Choroby te w badanej populacji nie występowały w najstarszej grupie wiekowej między 25 a 36 miesiącem życia.

Na podstawie wywiadu chorobowego do czasu hospitalizacji, w analizowanej grupie pacjentów objętych oceną retrospektywną wyznaczono wartość API w wersji oryginalnej i skorygowanej, bez uwzględnienia epizodu obturacji będącego bezpośrednią przyczyną pobytu w szpitalu (Tab.8). Dodatnią wartość API, zarówno w wersji oryginalnej jak i skorygowanej, uzyskano u 4 badanych (5,1%), bez zróżnicowania jeśli chodzi o płeć dziecka. Dodatni wynik API stwierdzono istotnie częściej u dzieci w wieku między 13 a 24 miesiącem życia (3 pacjentów - 75,0%; $p = 0,012$).

Tabela 8. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
	n=79		Chłopcy n=48		Dziewczynki n=31		
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	4 (5,1%)	75 (94,9%)	2 (4,2%)	46 (95,8%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	0,643 ^d
sAPI	4 (5,1%)	75 (94,9%)	2 (4,2%)	46 (95,8%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	0,643 ^d
Parametr	Wiek hospitalizacji						Istotność statystyczna (p-wartość)
	0-12m-cy n=49		13-24 m-ce n=22		25-36 m-cy n=8		
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	0 (0,0%)	49 (100%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,012^a
sAPI	0 (0,0%)	49 (100%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,012^a

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

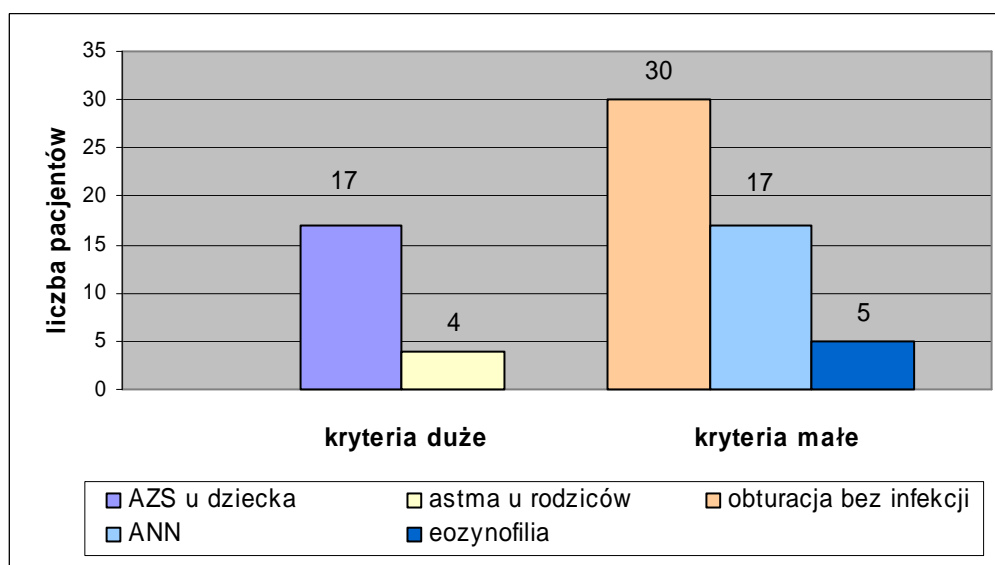
Dokonano analizy występowania poszczególnych kryteriów wymaganych do określenia wartości API w wersji oryginalnej, a także skorygowanej.

W ocenie kryteriów dla API-oryginalnego stwierdzono wymaganą liczbę minimum 3 incydentów obturacji rocznie u 11 dzieci (13,9%), w wieku między 13 a 24 miesiącem życia u 6 badanych (6/22 dzieci - 27,3%) oraz w wieku między 25 a 36 miesiącem życia u 5 badanych (5/8 dzieci - 62,5%), co przedstawia tabela 9. W tej grupie dominowali chłopcy (9/11 pacjentów - 81,8%).

Wśród kryteriów dużych (Ryc.6) AZS rozpoznano u 17 dzieci (21,5%), głównie u chłopców (11/48 badanych - 22,9%), a biorąc pod uwagę wiek dzieci najczęściej wśród najmłodszych pacjentów do 12 miesiąca życia (11/17 badanych - 64,7%). Astmę u rodziców stwierdzano u 4 pacjentów (5,1%) i to obciążenie dotyczyło wyłącznie chłopców.

Kryteria małe występowały z następującą częstością: świszczący oddech bez współistnienia infekcji u 30 dzieci (38%), ANN (alergiczny nieżyt nosa) u 17 badanych (21,5%), a eozynofilia we krwi obwodowej $\geq 4\%$ u 5 pacjentów (6,3%). Kryteria małe rozpoznawane były częściej u chłopców i głównie w najmłodszej grupie wiekowej.

Rycina 6. API-oryginalny – kryteria duże i małe w grupie pacjentów objętych oceną retrospektywną.



W tabeli 10 przedstawiono ocenę występowania poszczególnych kryteriów w przypadku określenia wartości API-skorygowanego w badanej grupie dzieci. Minimum 4 incydenty obturacji oskrzeli rocznie rozpoznano u 6 badanych (7,6%), przeważnie u chłopców, a biorąc pod uwagę wiek – głównie u dzieci między 13 a 24 miesiącem życia (4 dzieci).

Wymagane dla wyznaczenia API-skorygowanego kryteria duże przedstawiały się następująco: AZS u 17 dzieci (21,5%), astma u rodziców u 4 pacjentów (5,1%), a uczulenie na alergeny wziewne u 29 badanych (36,7%). Dwa pierwsze kryteria są takie same jak dla określenia oAPI. Ocena uczulenia na alergeny wziewne w zależności od płci i wieku nie ujawniła różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 9. Analiza API w wersji oryginalnej – wartość ogólna i pojedyncze kryteria w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=79	Płeć		Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)	
		Chłopcy n=48	Dziew- czynki n=31		0-12 m-cy n=49	13-24 m-ce n=22	25-36 m-cy n=8		
API									
oAPI ujemny (-)	75 (94,9%)	46 (95,8%)	29 (93,5%)	0,643 ^d	49 (100%)	19 (86,4%)	7 (9,3%)	0,020^c	
oAPI dodatni (+)	4 (5,1%)	2 (4,2%)	2 (6,5%)		0 (0,0%)	3 (13,6%)	1 (25,0%)		
Obturacja oskrzeli (liczba/rok)									
≥ 3 incydenty obturacji	11 (13,9%)	9 (18,8%)	2 (6,5%)	0,186 ^d	0 (0,0%)	6 (27,3%)	5 (62,5%)	0,000001^c	
≥ 3 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	3 (3,8%)	1 (2,1%)	2 (6,5%)	0,558 ^d	0 (0,0%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	0,045^c	
≥ 3 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	2 (2,5%)	2 (4,2%)	0 (0,0%)	0,517 ^d	0 (0,0%)	1 (4,5%)	1 (12,5%)	0,066 ^c	
Kryteria duże									
AZS u dziecka	17 (21,5%)	11 (22,9%)	6 (6,5%)	0,785 ^d	11 (22,4%)	6 (27,3%)	0 (0,0%)	0,323 ^c	
Astma u rodziców	4 (5,1%)	4 (8,4%)	0 (0,0%)	0,150 ^d	3 (6,1%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0,604 ^c	
Liczba kryteriów dużych	1	17 (21,5%)	11 (22,9%)	0,394 ^a	10 (20,4%)	7 (31,8%)	0 (0,0%)	0,215 ^b	
	2	2 (2,5%)	2 (4,2%)		0 (0,0%)	2 (4,1%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)
Kryteria małe									
Obturacja bez infekcji	30 (38,0%)	22 (45,8%)	8 (25,8%)	0,120 ^e	21 (42,9%)	6 (27,3%)	3 (37,5%)	0,497 ^c	
ANN	17 (21,5%)	14 (29,2%)	3 (9,7%)	0,051^d	12 (24,5%)	3 (13,6%)	2 (25,0%)	0,590 ^c	
Eozynofilia	5 (6,3%)	4 (8,3%)	1 (3,2%)	0,643 ^d	3 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)	0,069 ^c	
Liczba kryteriów małych	1	30 (38,0%)	22 (45,8%)	0,005^a	20 (40,8%)	7 (31,8%)	3 (37,5%)	0,148 ^b	
	2	11 (13,9%)	9 (18,8%)		2 (6,5%)	8 (16,3%)	1 (4,5%)		2 (25,0%)
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera,
e – Chi² Yatesa.

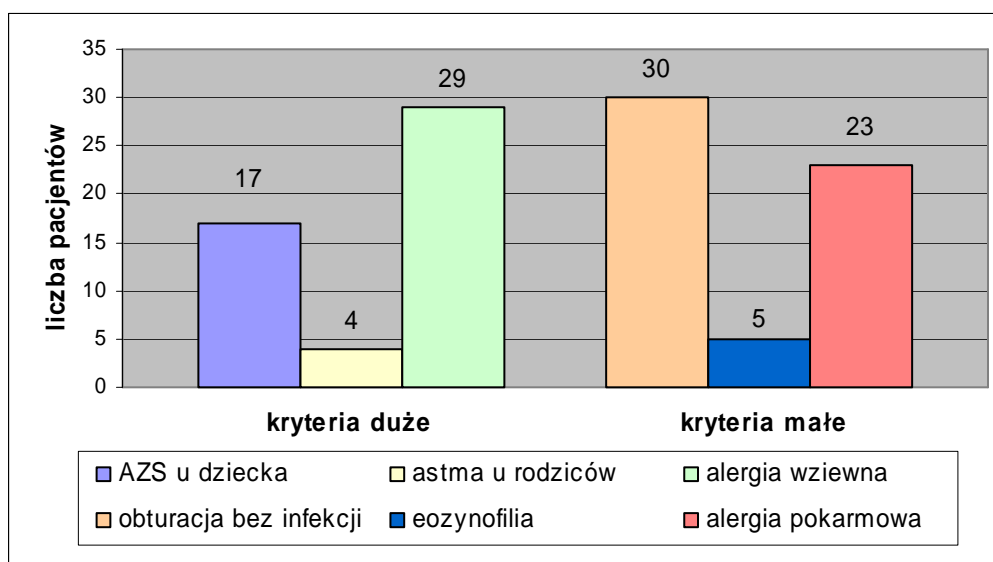
Tabela 10. Analiza API w wersji skorygowanej – wartość ogólna i pojedyncze kryteria w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=79	Płeć		Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)	
		Chłopcy n=48	Dziew- czynki n=31		0-12 m-cy n=49	13-24 m-ce n=22	25-36 m-cy n=8		
API									
sAPI ujemny (-)	75 (94,9%)	46 (95,8%)	29 (93,5%)	0,643 ^d	49 (100%)	19 (86,4%)	7 (87,5%)	0,012^a	
sAPI dodatni (+)	4 (5,1%)	2 (4,2%)	2 (6,5%)		0 (0,0%)	3 (13,6%)	1 (12,5%)		
Obturacja oskrzeli (liczba/rok)									
≥ 4 incydenty obturacji	6 (7,6%)	4 (8,3%)	2 (6,5%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	4 (18,2%)	2 (25,0%)	0,001^c	
≥ 4 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	4 (5,1%)	2 (4,2%)	2 (6,5%)	0,643 ^d	0 (0,0%)	3 (13,6%)	1 (12,5%)	0,012^c	
≥ 4 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	1 (1,3%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1,000 ^c	
Kryteria duże									
AZS u dziecka	17 (21,5%)	11 (22,9%)	6 (19,4%)	0,785 ^d	11 (22,4%)	6 (27,3%)	0 (0,0%)	0,564 ^c	
Astma u rodziców	4 (5,1%)	4 (8,3%)	0 (0,0%)	0,150 ^d	3 (6,1%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0,532 ^c	
Uczulenie na alergeny wziewne	29 (36,7%)	17 (35,4%)	12 (38,7%)	0,954 ^e	15 (30,6%)	10 (45,5%)	4 (50,0%)	0,150 ^c	
Liczba kryteriów dużych	1	26 (32,9%)	14 (29,2%)	0,394 ^a	15 (30,6%)	7 (31,8%)	4 (50,0%)	0,630 ^b	
	2	12 (15,2%)	9 (18,8%)		3 (9,7%)	7 (14,3%)	5 (22,7%)		0 (0,0%)
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)
Kryteria małe									
Obturacja bez infekcji	30 (38,0%)	22 (45,8%)	8 (25,8%)	0,120 ^e	21 (42,9%)	6 (27,3%)	3 (37,5%)	0,318 ^a	
Eozynofilia	5 (6,3%)	4 (8,3%)	1 (3,2%)	0,643 ^d	3 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)	0,550 ^a	
Uczulenie na alergeny pokarmowe	23 (29,1%)	12 (25,0%)	11 (35,5%)	0,454 ^e	14 (28,6%)	9 (40,9%)	0 (0,0%)	0,754 ^a	
Liczba kryteriów małych	1	41 (51,9%)	25 (52,1%)	0,420 ^a	27 (55,1%)	9 (40,9%)	5 (62,5%)	0,798 ^b	
	2	7 (8,9%)	5 (10,4%)		2 (6,5%)	4 (8,2%)	3 (13,6%)		0 (0,0%)
	3	1 (1,3%)	1 (2,1%)		0 (0,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)

Indeksy: a – test Manna-Whitneya, b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera,
e – Chi² Yatesa.

Rozkład stwierdzonych kryteriów małych wyglądał następująco: świszczący oddech bez infekcji – 30 dzieci (38,0%), eozynofilia we krwi obwodowej $\geq 4\%$ – 5 badanych (6,3%), a uczulenie na alergeny pokarmowe – 23 pacjentów (29,1%), co zobrazowano na rycinie 7.

Rycina 7. API-skorygowany – kryteria duże i małe w grupie pacjentów objętych oceną retrospektywną.



Dodatkowo dokonano ponownego wyznaczenia wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej z uwzględnieniem kolejnego incydentu obturacji, który był powodem hospitalizacji (Tab. 11a, 11b, 11c). W ten sposób uzyskano dodatnią wartość API w wersji oryginalnej u 10 pacjentów (12,7%), natomiast dodatni wynik API-skorygowanego u 6 badanych (7,6%). Zwiększenie liczby pacjentów z dodatnim API-oryginalnym w porównaniu z oceną nie uwzględniającą analizowanej hospitalizacji dotyczyło szczególnie najmłodszej grupy wiekowej do 12 miesiąca życia.

Tabela 11a. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=79		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
			Chłopcy n=48		Dziewczynki n=31		
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	10 (12,7%)	69 (87,3%)	7 (14,6%)	41 (85,4%)	3 (9,7%)	28 (90,3%)	0,732 ^d
sAPI	6 (7,6%)	73 (92,4%)	4 (8,3%)	44 (91,7%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	1,000 ^d
Parametr	Wiek hospitalizacji						
	0-12m-cy n=49		13-24 m-ce n=22		25-36 m-cy n=8		Istotność statystyczna (p-wartość)
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	5 (10,2%)	44 (89,8%)	3 (13,6%)	19 (86,36%)	2 (25,0%)	6 (75,0%)	0,394 ^a
sAPI	0 (0,0%)	49 (100%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,0012^a

Indeksy: a – test Manna-Whitneya, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Tabela 11b. Analiza API w wersji oryginalnej – wartość ogólna i liczba obturacji w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=79	Płeć		Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		Chłopcy n=48	Dziew- czynki n=31		0-12 m-cy n=49	13-24 m-ce n=22	25-36 m-cy n=8	
API								
oAPI ujemny (-)	69 (87,3%)	41 (85,4%)	28 (90,3%)	0,471 ^d	44 (89,8%)	19 (86,36%)	6 (75,0%)	0,394 ^c
oAPI dodatni (+)	10 (12,7%)	7 (14,6%)	3 (9,7%)		5 (10,2%)	3 (13,6%)	2 (25,0%)	
Obturacja oskrzeli (liczba/rok)								
≥ 3 incydenty obturacji	28 (35,4%)	19 (39,6%)	9 (29,0%)	0,186 ^d	8 (16,3%)	12 (54,5%)	8 (100%)	0,00001^c
≥ 3 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	8 (10,1%)	6 (12,5%)	2 (6,5%)	0,470 ^d	5 (10,2%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	0,741 ^c
≥ 3 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	6 (7,6%)	5 (10,4%)	1 (3,2%)	0,395 ^d	3 (6,1%)	1 (4,5%)	2 (25,0%)	0,157 ^c

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

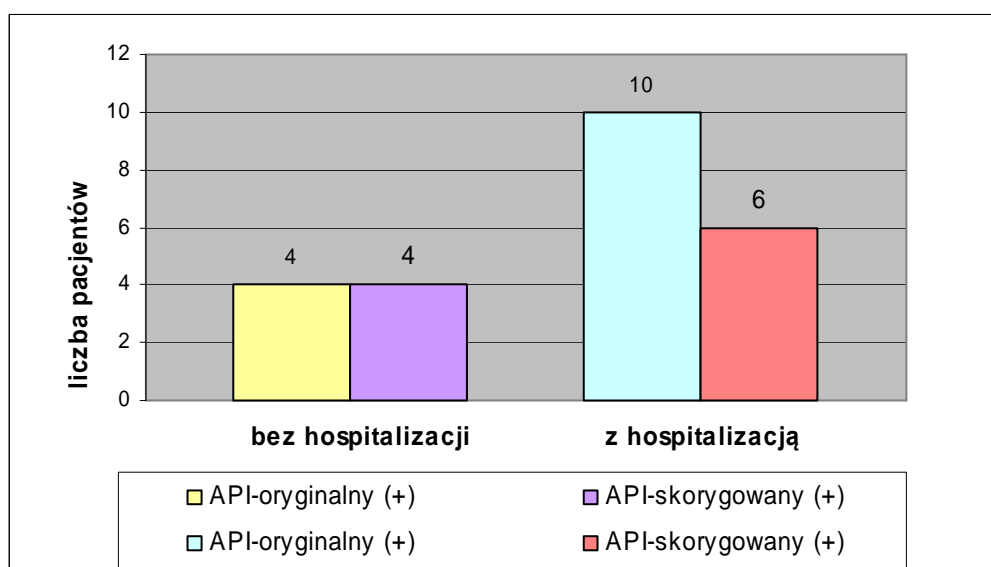
Tabela 11c. Analiza API w wersji skorygowanej – wartość ogólna i liczba obturacji w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=79	Płeć		Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		Chłopcy n=48	Dziew- czynki n=31		0-12 m-cy n=49	13-24 m-ce n=22	25-36 m-cy n=8	
API								
sAPI ujemny (-)	73 (92,4%)	44 (91,7%)	29 (93,6%)	1,000 ^d	49 (100%)	19 (86,4%)	5 (62,5%)	0,0003 ^a
sAPI dodatni (+)	6 (7,6%)	4 (8,3%)	2 (6,4%)		0 (0,0%)	3 (13,6%)	3 (37,5%)	
Obturacja oskrzeli (liczba/rok)								
≥ 4 incydenty obturacji	11 (13,9%)	9 (18,8%)	2 (6,5%)	0,186 ^d	0 (0,0%)	6 (27,3%)	1 (12,5%)	0,0001 ^c
≥ 4 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	6 (7,6%)	4 (8,3%)	2 (6,5%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	3 (13,6%)	3 (37,5%)	0,0003 ^c
≥ 4 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	1 (1,3%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1,000 ^c

Indeksy: a – test Manna-Whitneya, c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Na rycinie 8 zobrazowano analizę porównawczą pacjentów z dodatnią wartością API wyznaczoną pierwotnie bez uwzględnienia hospitalizacji, a następnie z uwzględnieniem kolejnego incydentu obturacji będącego bezpośrednią przyczyną pobytu badanych dzieci w szpitalu.

Rycina 8. Analiza porównawcza dodatnich wartości oAPI i sAPI bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem incydentu obturacji będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji badanych dzieci z grupy retrospektywnej.



W badanej grupie dzieci oceniono wyniki wykonanych w trakcie hospitalizacji badań diagnostycznych. Zmiany zapalne na zdjęciu RTG klatki piersiowej stwierdzono u 33 badanych (41,8%), natomiast zmiany o charakterze zaburzeń wentylacji u 29 dzieci (36,7%). Prawidłowy wynik badania RTG klatki piersiowej miało 21 pacjentów (26,6%). Wśród najstarszych pacjentów między 25 a 36 miesiącem życia we wszystkich przypadkach wykazano nieprawidłowości w wykonanym RTG klatki piersiowej (Tab.12).

Tabela 12. Analiza wyników badań pomocniczych wykonanych w trakcie hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr		Ogółem	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)	
			0-12m-cy n=49	13-24m-ce n=22	25-36m-cy n=8		
RTG klatki piersiowej	Wynik prawidłowy	21/79 (26,6%)	14/21 (66,7%)	7/21 (33,3%)	0 (0,0%)	0,189 ^c	
	Zaburzenia wentylacji	29/79 (36,7%)	17/29 (58,6%)	7/29 (24,2%)	5/29 (17,2%)	0,304 ^c	
	Zmiany zapalne	33/79 (41,8%)	18/33 (54,5%)	12/33 (36,4%)	3/33 (9,1%)	0,376 ^c	
Wykładniki stanu zapalnego	WBC n=79	Norma	63/79 (79,7%)	41/63 (65,1%)	16/63 (25,4%)	6/63 (9,5%)	0,525 ^c
		>Normy	16/79 (20,3%)	8/16 (50,0%)	6/16 (37,5%)	2/16 (12,5%)	0,525 ^c
	CRP n=79	Norma	59/79 (74,7%)	38/59 (64,4%)	17/59 (28,8%)	4/59 (6,8%)	0,284 ^c
		>Normy	20/79 (25,3%)	11/20 (55,0%)	5/20 (25,0%)	4/20 (20,0%)	0,284 ^c
	OB n=62	Norma	27/62 (43,5%)	21/27 (77,8%)	5/27 (18,5%)	1/27 (3,7%)	0,115 ^c
		>Normy	35/62 (56,5%)	16/35 (45,7%)	13/35 (37,1%)	6/35 (17,2%)	0,024^c
Wymiana gazowa	Saturacja n=47	Norma	23/47 (48,9%)	17/23 (74,0%)	3/23 (13,0%)	3/23 (13,0%)	0,175 ^c
		<92%	24/47 (51,1%)	16/24 (66,7%)	7/24 (29,2%)	1/24 (4,1%)	0,577 ^c
	pO ₂ n=47	Norma	35/47 (74,5%)	23/35 (65,7%)	8/35 (22,9%)	4/35 (11,4%)	0,697 ^c
		<Normy	12/47 (25,5%)	10/12 (83,3%)	2/12 (16,7%)	0/12 (0,0%)	0,308 ^c
	pCO ₂ n=47	Norma	37/47 (78,7%)	24/37 (64,9%)	10/37 (27,0%)	3/37 (8,1%)	0,840 ^c
		>Normy	10/47 (21,3%)	9/10 (90,0%)	0/10 (0,0%)	1/10 (10,0%)	0,047^c

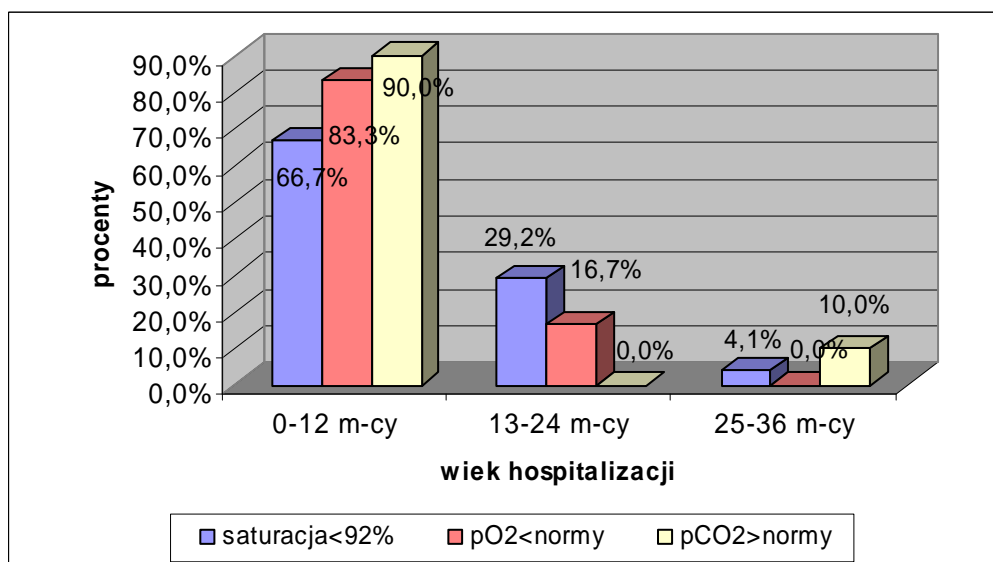
Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona.

Laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego mieściły się w przeważającej większości w granicach normy: wartości WBC (ang. *white blood cells*) u 63 pacjentów (79,7%) i CRP (ang. *C-Reactive Protein*) u 59 dzieci (74,7%). Wartość OB (odczyn Biernackiego), określona u 62/79 dzieci (78,5%), przekraczała normę u 35 pacjentów (56,5% badanych). Wartości OB

powyżej normy częściej stwierdzano u pacjentów starszych w wieku między 13 a 24 miesiącem życia (13/22 dzieci - 59,1%) i między 25 a 36 miesiącem życia (6/8 badanych - 75,0%) w porównaniu do grupy dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia – wartość OB podwyższona u 16/49 pacjentów (32,6%).

W wykonanym u 47/79 dzieci (59,5%) badaniu gazometrii krwi włośniczkowej u 24 badanych (51,1%), głównie wśród dzieci młodszych do 24 miesiąca życia wynik saturacji krwi tlenem był poniżej 92%. Ponadto stwierdzono obniżoną wartość pO₂ (ciśnienie parcjalne tlenu we krwi włośniczkowej) u 12 badanych (25,5%), głównie w grupie dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia, natomiast podwyższoną wartość pCO₂ (ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi włośniczkowej) wykazano u 10 badanych (21,3%; Ryc.9).

Rycina 9. Analiza badania gazometrii krwi włośniczkowej u pacjentów objętych oceną retrospektywną.



Analizie poddano leczenie zastosowane w 3 następujących okresach czasu: bezpośrednio przed hospitalizacją, w trakcie pobytu szpitalnego oraz po hospitalizacji (Tab.13). W okresie przed hospitalizacją odnotowano sporadyczne stosowanie leków bronchodilatacyjnych i to wyłącznie fenoterolu i bromku ipratropium (1 pacjent - 1,3%). β₂-mimetyk krótko działający – salbutamol nie był w ogóle zalecany. Glikokortykosteroidy wziewne w okresie przed hospitalizacją zalecane były u 4 badanych (5,4%). Zwraca uwagę fakt, że z wziewnych leków bronchodilatacyjnych w trakcie leczenia szpitalnego włączano w tym okresie tylko fenoterol i bromek ipratropium (54 dzieci - 68,4%), a ponownie nie stosowano salbutamolu. Wziewne glikokortykosteroidy (49 badanych - 62,0%) oraz glikokortykosteroidy systemowe (31 pacjentów - 39,2%) stosowano istotnie częściej w czasie hospitalizacji w porównaniu do pozostałych okresów. Obserwowano znikomy udział w zalecanej terapii leków

p/histaminowych – tylko 1 pacjent (1,3%) w trakcie hospitalizacji oraz brak stosowania leków antyleukotrienowych. Antybiotyki otrzymywało ponad 40% dzieci przed i 60% w czasie hospitalizacji. W czasie hospitalizacji dominowało stosowanie antybiotyków parenteralne.

Tabela 13. Charakterystyka zastosowanego leczenia przed i w czasie hospitalizacji u dzieci objętych oceną retrospektywną oraz leki zalecane po hospitalizacji.

Parametr		Leczenie n=79			Istotność statystyczna (p-wartość)
		przed hospitalizacją	w czasie hospitalizacji	zalecenia po hospitalizacji	
Antybiotyk	doustnie	20 (25,3%)	14 (17,7%)	17 (21,5%)	0,418 ^g
	parenteralnie	14 (17,7%)	34 (43,0%)	0 (0,0%)	0,001^h
Leki rozszerzające oskrzela	salbutamol	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,368 ^g
	fenoterol + bromek ipratropium (Berodual)	1 (1,3%)	54 (68,4%)	3 (3,8%)	<0,0001^g
Steroid systemowy		1 (1,3%)	31 (39,2%)	0 (0,0%)	<0,0001^g
Steroid wziewny		4 (5,1%)	49 (62,0%)	10 (12,7%)	<0,0001^g
Lek przeciwhistaminowy		0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	-
Lek antyleukotrienowy		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Leki objawowe		72 (91,1%)	0 (0,0%)	68 (86,1%)	0,423 ^h

Indeksy: g – test Q-Cochrana,
h – test Mc Nemary.

5.1.3. Ocena pacjentów w okresie 5-7 lat po hospitalizacji

W badanej grupie dzieci dokonano analizy częstotliwości obturacyjnych zapaleń oskrzeli w okresie 5-7 lat po hospitalizacji. Wśród badanych 34 dzieci chorowało powyżej 4 razy w roku i stanowiły one najliczniejszą grupę (43,0%). Między 2 a 4 razy w roku chorowało 21 dzieci (26,6%), a maksymalnie 1 raz w roku 24 dzieci (30,4%), co przedstawia tabela 14. Wyraźnie zauważalne są częste obturacyjne zapalenia oskrzeli w grupie pacjentów hospitalizowanych w wieku do 12 miesiąca życia, z których 25 badanych (51,0%) chorowało ponad 4 razy w roku. W pozostałych przedziałach wieku hospitalizacji najczęściej obserwowano sporadyczne zachorowania (0-1/rok) – odpowiednio między 13 a 24 miesiącem życia u 8 pacjentów (36,4%), a między 25 a 36 miesiącem u 4 dzieci (50,0%).

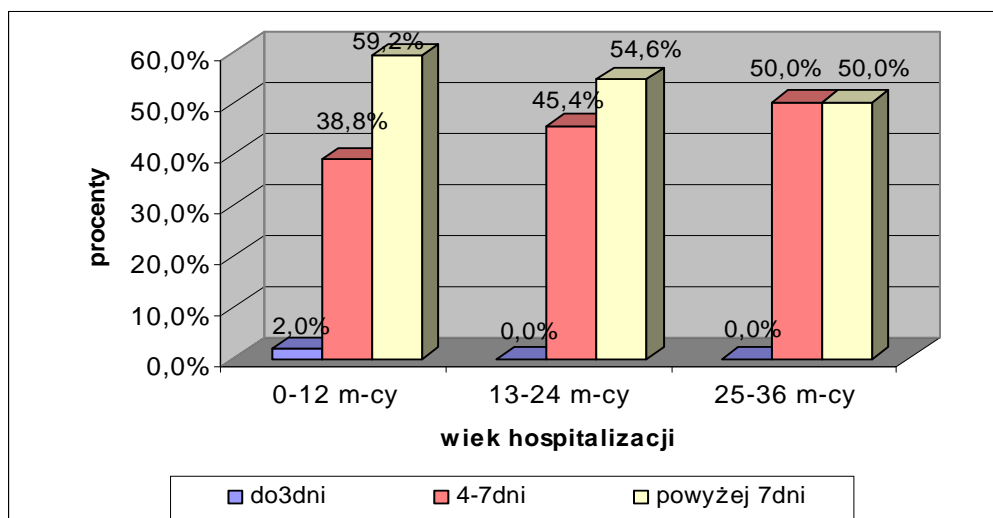
Tabela 14. Charakterystyka objawów oddechowych dokonana 5-7 lat po hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr		Ogółem n=79	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
			0-12 m-cy n=49	13-24 m-ce n=22	25-36 m-cy n=8			
Częstotliwość ozo	0-1x /rok	24 (30,4%)	12 (24,5%)	8 (36,4%)	4 (50,0%)	0,150 ^b	1 (12,5%)	0,241 ^c
	2-4x /rok	21 (26,6%)	12 (24,5%)	7 (31,8%)	2 (25,0%)		1 (12,5%)	
	> 4x/rok	34 (43,0%)	25 (51,0%)	7 (31,8%)	2 (25,0%)		6 (75,0%)	
Średni czas trwania ozo	do 3dni	1 (1,2%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,605 ^b	0 (0,0%)	0,217 ^c
	4-7dni	33 (41,8%)	19 (38,8%)	10 (45,4%)	4 (50,0%)		1 (12,5%)	
	> 7dni	45 (57,0%)	29 (59,2%)	12 (54,6%)	4 (50,0%)		7 (87,5%)	
Pora roku kiedy występują najczęściej ozo	wiosna	46 (58,2%)	27 (55,1%)	14 (63,6%)	5 (62,5%)	0,835 ^c	5 (62,5%)	1,000 ^d
	lato	21 (26,6%)	14 (28,6%)	6 (27,3%)	1 (12,5%)	0,800 ^c	4 (50,0%)	0,198 ^d
	jesień	59 (74,7%)	36 (73,5%)	18 (81,8%)	5 (62,5%)	0,492 ^c	8 (100,0%)	0,192 ^d
	zima	37 (46,8%)	27 (55,1%)	6 (27,3%)	4 (50,0%)	0,093 ^c	6 (75,0%)	0,137 ^d
Kaszel		77 (97,5%)	47 (95,9%)	22 (100%)	8 (100%)	1,000 ^c	8 (100,0%)	1,000 ^d
Świszczący oddech		45 (57,0%)	28 (57,1%)	13 (59,1%)	4 (50,0%)	0,889 ^c	6 (75,0%)	0,470 ^d
Duszność		52 (65,8%)	30 (61,2%)	16 (72,7%)	6 (75,0%)	0,593 ^c	7 (87,5%)	0,253 ^d
Ataki nocne kaszlu i duszności		59 (74,7%)	37 (75,5%)	17 (77,3%)	5 (62,5%)	0,637 ^c	7 (87,5%)	0,672 ^d
Odkrztuszenie wydzieliny		53 (67,1%)	31 (63,3%)	18 (81,8%)	4 (50,0%)	0,171 ^c	5 (62,5%)	1,000 ^d
Świszczący oddech bez infekcji		30 (38,0%)	21 (42,9%)	6 (27,3%)	3 (37,5%)	0,497 ^c	4 (50,0%)	0,470 ^d

Indeksy: b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

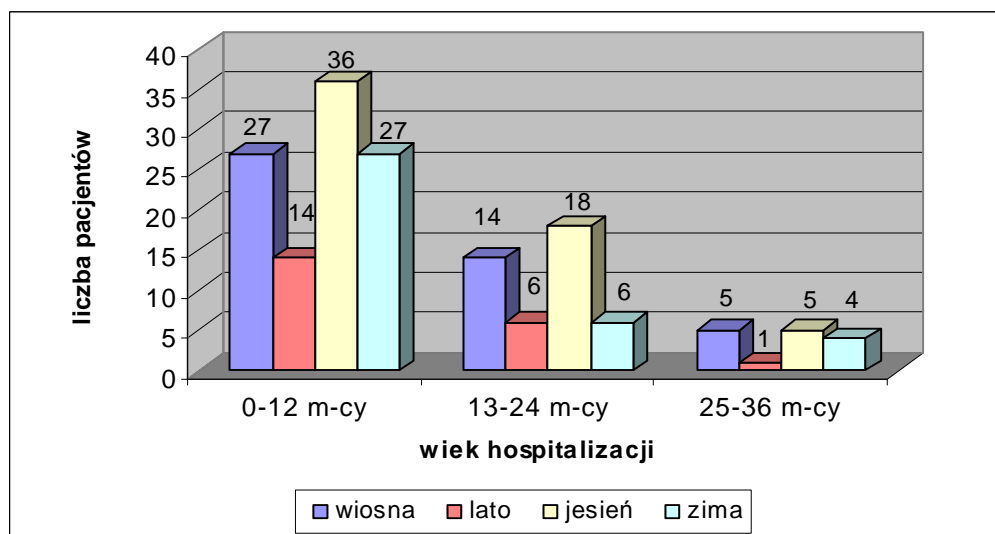
We wszystkich grupach dzieci ocenianych w okresie 5-7 lat po hospitalizacji długi, tj. przekraczający 7 dni czas trwania obturacyjnego zapalenia oskrzeli odnotowano u co najmniej 50% dzieci, co zobrazowano na rycinie 10.

Rycina 10. Analiza czasu trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w zależności od wieku hospitalizacji – na podstawie danych uzyskanych 5-7 lat po leczeniu szpitalnym – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.



Obturacyjne zapalenia oskrzeli występowały głównie wiosną i jesienią, odpowiednio u 46 (58,2%) i 59 (74,7%) badanych. Najmniejsze zróżnicowanie w zależności od pory roku stwierdzono w grupie dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia, w której wiosną chorowało 27 dzieci (55,1%), latem – 14 dzieci (28,6%), jesienią – 36 badanych (73,5%) i zimą – 27 pacjentów (55,1%). Dzieci starsze wyraźnie rzadziej przechodziły obturacyjne zapalenia oskrzeli latem – w wieku między 13 a 24 miesiącem chorowało w tej porze roku 6 badanych (27,3%), a w grupie dzieci najstarszych między 25 a 36 miesiącem tylko 1 pacjent (12,5%), co pokazuje rycina 11. U dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia oraz w grupie pacjentów w wieku między 25 a 36 miesiącem życia obturacyjne zapalenia oskrzeli rozpoznawano często zimą – w pierwszej grupie u 27 pacjentów (55,1%), a u dzieci najstarszych u 4 badanych (50,0%).

Rycina 11. Analiza występowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w zależności od pory roku – na podstawie danych uzyskanych 5-7 lat po hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.



Dominującym objawem klinicznym w trakcie obturacyjnego zapalenia oskrzeli był kaszel, który wystąpił u 77 badanych (97,5%). Pozostałe objawy występowały u ponad 50% badanych z następującą częstością: nocne ataki kaszlu i duszności u 59 dzieci (74,7%), odkrztuszanie wydzieliny u 53 badanych (67,1%) oraz duszność u 52 pacjentów (65,8%). Świszczący oddech w przebiegu obturacyjnego zapalenia oskrzeli rozpoznano u 45 badanych (57,0%), natomiast świszczący oddech bez współistniejącego przeziębienia stwierdzono u 30 dzieci (38,0%).

Analizę występowania problemów oddechowych, dokonaną wśród pacjentów 5-7 lat po hospitalizacji, z uwzględnieniem wyróżnionych grup wiekowych R1 (dzieci w wieku 6-7 lat) i R2 (dzieci w wieku 8-10 lat) pokazuje tabela 15. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupami poza większą częstością zachorowań 2-4 razy w ciągu roku w grupie dzieci R1 (19/21 badanych - 90,5%) w porównaniu do grupy R2 (2/21 pacjentów - 9,5%). Ujawniono dużą dysproporcję pomiędzy liczbą dzieci chorujących na nawracające zapalenie oskrzeli i prezentujących objawy oddechowe a liczbą dzieci z rozpoznaniem astmy. W analizowanym okresie obserwacji rozpoznanie astmy było postawione tylko u 8 dzieci, prawie dwukrotnie częściej u dzieci ocenianych w wieku między 8 a 10 rokiem życia (3/20 badanych - 15,0%).

Tabela 15. Charakterystyka częstości występowania problemów oddechowych w okresie 5-7 lat po hospitalizacji w grupach wiekowych R1 i R2 wśród dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr		Ogółem n=79	Częstość występowania		Istotność statystyczna (p-wartość)
			R1 (6-7 rok życia) n=59	R2 (8-10 rok życia) n=20	
Częstotliwość zapalenia dolnych dróg oddechowych	0-1x/rok	24 (30,4%)	14 (23,7%)	10 (50,0%)	0,049^c
	2-4x/rok	21 (26,6%)	19 (32,2%)	2 (10,0%)	
	> 4x/rok	34 (43,0%)	26 (44,1%)	8 (40,0%)	
Kaszel		77 (97,5%)	57 (96,6%)	20 (100,0%)	1,000 ^d
Świszczący oddech		45 (57,0%)	35 (59,3%)	10 (50,0%)	0,602 ^d
Duszność		52 (65,8%)	36 (61,0%)	16 (80,0%)	0,174 ^d
Ataki nocne kaszlu i duszności		59 (74,7%)	46 (78,0%)	13 (65,0%)	0,252 ^d
Odkrztuszenie wydzieliny		53 (67,1%)	40 (67,8%)	13 (65,0%)	1,000 ^d
Świszczący oddech bez infekcji		30 (38,0%)	25 (42,4%)	5 (25,0%)	0,193 ^d
Astma – rozpoznanie lekarskie		8 (10,1%)	5 (8,5%)	3 (15,0%)	0,410 ^d

Indeksy: c – test Fisher-Freeman-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Dla oceny czynnościowej układu oddechowego wszystkim dzieciom w badanej grupie zaproponowano wykonanie pomiaru oporu dróg oddechowych metodą oscylometrii impulsowej. Badanie prawidłowo wykonano u 44 dzieci (55,7%), u 5 pacjentów (6,3%) nie udało się prawidłowo wykonać badania, a 30 dzieci (38,0%) nie zgłosiło się na badanie. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic całkowitego oporu dróg oddechowych (wskaźnik rezystancji dla częstotliwości 5Hz – R5) pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów z dodatnimi i ujemnymi wartościami oAPI i sAPI oraz z rozpoznąną i nierozpoznąną astmą oskrzelową (Tab.16).

Tabela 16. Wartości oporu dróg oddechowych mierzonego metodą oscylometrii impulsowej – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr	śrU ($X \pm SD$, Me, zakres)	Istotność statystyczna (p-wartość)	% śrU/Nal ($X \pm SD$, Me, zakres)	Istotność statystyczna (p-wartość)
(+)oAPI n=5	0,85±0,26 Me=0,84 0,60-1,22	0,904 ⁱ	96,59±32,78 Me=89,09 66,32-152,08	0,277 ⁱ
(-)oAPI n=39	0,84±0,23 Me=0,81 0,46-1,62		85,29±20,09 Me=83,93 51,7-150,31	
(+)sAPI n=4	0,76±0,31 Me=0,67 0,50-1,22	0,490 ⁱ	92,19±40,77 Me=75,19 66,32-152,08	0,592 ⁱ
(-)sAPI n=40	0,85±0,22 Me=0,84 0,46-1,62		86,01±19,66 Me=84,98 51,70-150,31	
(+)Astma n=5	0,77±0,23 Me=0,63 0,60-1,15	0,466 ⁱ	84,50±17,63 Me=81,08 66,32-109,52	0,990 ^a 0,824 ⁱ
(-)Astma n=39	0,85±0,23 Me=0,84 0,46-1,62		86,84±22,32 Me=84,14 51,7-152,08	

Indeksy: a – test Manna-Whitneya, i – test t-Studenta.

Skróty: $X \pm SD$ - wartość ± odchylenie standardowe, Me – mediana, śrU – średnia wartość uzyskanych wartości oporu dróg oddechowych dla częstotliwości 5Hz, %śrU/Nal – stosunek średniej wartości uzyskanych pomiarów wartości oporu dróg oddechowych dla częstotliwości 5Hz do wartości naliczonej oporu dróg oddechowych dla częstotliwości 5Hz wyrażony w %.

Analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych na częstość nawrotów obturacji pacjentów z grupy objętej oceną retrospektywną (Tab.17a) wykazała, że pacjenci z ośrodków miejskich częściej mieli nawroty powyżej 4 razy w roku (13/24 badanych - 54,2% z tej grupy). Większość pacjentów zamieszkiwała w warunkach suchych (61 dzieci - 77,2%). Ryzyko obturacyjnego zapalenia oskrzeli powyżej 4 razy rocznie zwiększało się nieznacznie w przypadku narażenia na dym tytoniowy (19 dzieci - 45,2% w tej grupie) w porównaniu z grupą bez ekspozycji (odpowiednio 15 badanych - 40,6%) oraz u dzieci uczęszczających do żłobka lub przedszkola w porównaniu z dziećmi objętymi opieką indywidualną (odpowiednio 32 dzieci - 44,4% i 2 pacjentów - 26,4%). Różnice w rozkładzie częstości ozo w zależności od ocenianych czynników nie wykazywały istotności statystycznej.

Tabela 17a. Analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych w okresie 5-7 lat po hospitalizacji na częstość ozo – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr		Ogółem n=79	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)
			0-1x/rok ozo n=24	2-4x/rok ozo n=21	powyżej 4x/rok ozo n=34	
Miejsce zamieszkania	wieś	55 (69,6%)	20/55 (36,4%)	14/55 (25,4%)	21/55 (38,2%)	0,201 ^c
	miasto	24 (30,4%)	4/24 (16,6%)	7/24 (29,2%)	13/24 (54,2%)	
Warunki mieszkaniowe	suche	61 (77,2%)	18/61 (29,5%)	15/61 (24,6%)	28/61 (45,9%)	0,623 ^c
	wilgotne	18 (22,8%)	6/18 (33,3%)	6/18 (33,3%)	6/18 (33,3%)	
Narażenie na dym tytoniowy	tak	42 (53,2%)	13/42 (31,0%)	10/42 (23,8%)	19/42 (45,2%)	0,845 ^c
	nie	37 (46,8%)	11/37 (29,7%)	11/37 (29,7%)	15/37 (40,6%)	
Uczęszczanie do żłobka/przedszkola	tak	72 (91,1%)	21/72 (29,2%)	19/72 (26,4%)	32/72 (44,4%)	0,700 ^c
	nie	7 (8,9%)	3/7 (42,8%)	2/7 (28,6%)	2/7 (28,6%)	

Indeksy: c – Fisher-Freeman-Haltona.

Analizę wpływu ocenianych czynników środowiskowych w grupie badanych dzieci na średni czas trwania obturacyjnego zapalenia oskrzeli przedstawia tabela 17b i rycina 12.

Rycina 12. Wpływ warunków mieszkaniowych na średni czas trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

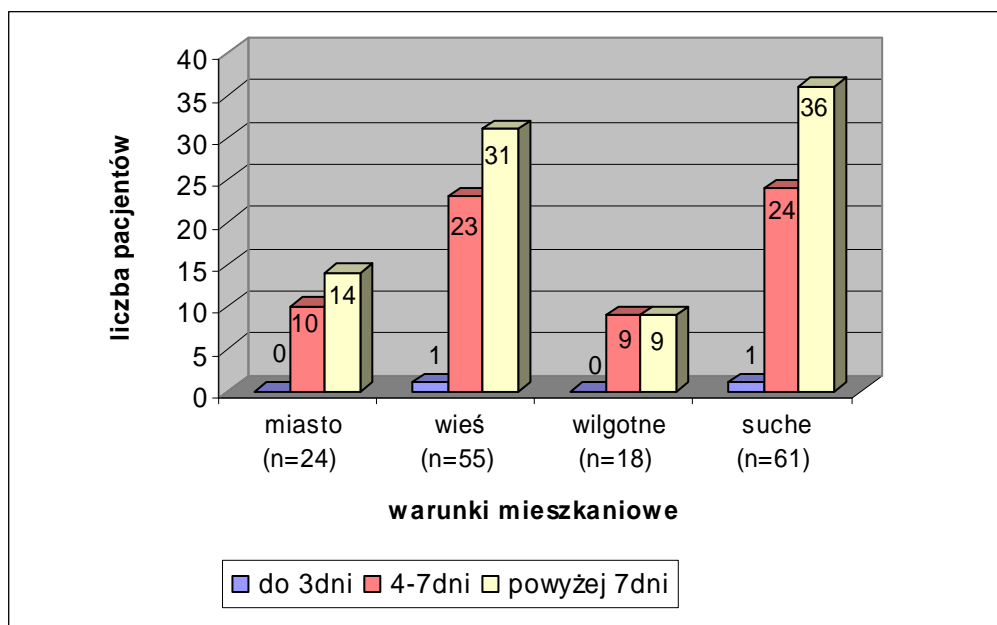


Tabela 17b. Analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych w okresie 5-7 lat po hospitalizacji na średni czas trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr		Ogółem n=79	Średni czas trwania ozo			Istotność statystyczna (p-wartość)
			do 3dni n=1	4-7dni n=33	powyżej 7dni n=45	
Miejsce zamieszkania	wieś	55 (69,6%)	1/55 (1,8%)	23/55 (41,8%)	31/55 (56,4%)	1,000 ^c
	miasto	24 (30,4%)	0/24 (0,0%)	10/24 (41,7%)	14/24 (58,3%)	
Warunki mieszkaniowe	suche	61 (77,2%)	1/61 (1,7%)	24/61 (39,3%)	36/61 (59,0%)	0,829 ^c
	wilgotne	18 (22,8%)	0/18 (0,0%)	9/18 (50,0%)	9/18 (50,0%)	
Narażenie na dym tytoniowy	tak	42 (53,2%)	1/42 (2,4%)	14/42 (33,3%)	27/42 (64,3%)	0,169 ^c
	nie	37 (46,8%)	0/37 (0,0%)	19/37 (51,4%)	18/37 (48,6%)	
Uczęszczanie do żłobka/ przedszkola	tak	72 (91,1%)	0/72 (0,0%)	31/72 (43,1%)	41/72 (56,9%)	0,123 ^c
	nie	7 (8,9%)	1/7 (14,3%)	2/7 (28,6%)	4/7 (57,1%)	

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona.

Dla oceny ewentualnego wpływu atopii na występowanie obturacyjnych zapaleń oskrzeli po hospitalizacji zebrano dane dotyczące występowania chorób alergicznych takich jak atopowe zapalenie skóry, alergia pokarmowa oraz występowania uczuleń na alergeny wziewne i pokarmowe (Tab.18). Spośród analizowanych problemów najczęściej, bo u ok. 1/3 badanych (29 dzieci - 36,7%) rozpoznawana była alergia wziewna, następnie alergia pokarmowa (20 badanych - 25,3%) i AZS (7 dzieci - 8,9%). Ustalono, że 22 dzieci (27,8%) jest pod stałą opieką poradni specjalistycznych: alergologiczno-pulmonologicznej lub gastroenterologicznej.

Tabela 18. Charakterystyka występowania chorób współistniejących w okresie 5-7 lat po hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr	Ogółem n=79	Częstość występowania		Istotność statystyczna (p-wartość)
		R1 (6-7 rok życia) n=59	R2 (8-10 rok życia) n=20	
Atopowe zapalenie skóry	7 (8,9%)	6 (10,7%)	1 (5,0%)	0,672 ^d
Alergia pokarmowa	20 (25,3%)	18 (30,5%)	2 (10,0%)	0,081 ^d
Alergia wziewna	29 (36,7%)	21 (35,6%)	8 (40,0%)	0,791 ^d
Astma oskrzelowa	8 (10,1%)	5 (8,5%)	3 (15,0%)	0,410 ^d
Specjalistyczna opieka ambulatoryjna	22 (27,8%)	17 (28,8%)	5 (25,05)	1,000 ^d

Indeksy: d – test 2-stronny dokładny Fishera.

5.1.4. Indeks przewidywania astmy w czasie hospitalizacji a nawroty obturacji i rozpoznawanie astmy oskrzelowej

W przedstawianej grupie pacjentów dokonano analizy zależności między wartością API w obu wersjach wyznaczoną bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem hospitalizacji a ryzykiem występowania nawrotowych obturacji oskrzeli i rozwoju astmy, co pokazuje tabela 19a i 19b.

Tabela 19a. Charakterystyka występowania nawrotów obturacji w zależności od wartości oAPI i sAPI bez uwzględnienia hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr	Ogółem n=79	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Astma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
		Dzieci z nawrotami obturacji 1-2x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacji 3-4x/rok n=21	Dzieci z nawrotami obturacji powyżej 4x/rok n=34			
oAPI ujemny (-)	75 (94,9%)	23/75 (30,7%)	20/75 (26,7%)	32/75 (42,6%)	1,000 ^c	6/75 (8,0%)	0,049^d
oAPI dodatni (+)	4 (5,1%)	1/4 (25,0%)	1/4 (25,0%)	2/4 (50,0%)		2/4 (50,0%)	
sAPI ujemny (-)	75 (94,9%)	22/75 (29,3%)	21/75 (28,0%)	32/75 (42,7%)	0,567 ^c	7/75 (9,3%)	0,353 ^d
sAPI dodatni (+)	4 (5,1%)	2/4 (50,0%)	0/4 (0,0%)	2/4 (50,0%)		1/4 (25,0%)	

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona,

d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Porównując grupy z API dodatnim i ujemnym bez uwzględnienia hospitalizacji zarówno w wersji oryginalnej jak i skorygowanej nie stwierdzono różnic w zakresie rozkładu częstości występowania nawrotów obturacji. Rozpoznanie astmy było stawiane częściej przy dodatniej wartości API, ale różnica nie była istotna statystycznie. Wśród dzieci z dodatnią wartością API określoną z uwzględnieniem hospitalizacji, szczególnie w wersji oryginalnej (10 dzieci - 12,7%) zaobserwowano częstsze nawrotowe obturacyjne zapalenia oskrzeli powyżej 4 razy w roku (7/10 badanych - 70%) niż w grupach z ujemną wartością API. Pacjenci z dodatnim oAPI częściej mieli rozpoznawaną astmę oskrzelową (5/10 dzieci - 50,0%), natomiast w grupie badanych z dodatnim wynikiem sAPI (6 dzieci - 7,6%) tylko u 1 dziecka zdiagnozowano astmę oskrzelową. Różnice w częstości rozpoznawania astmy u dzieci z dodatnimi i ujemnymi wartościami oAPI były istotne statystycznie.

Tabela 19b. Charakterystyka występowania nawrotów obturacji w zależności od wartości oAPI i sAPI z uwzględnieniem hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

Parametr	Ogółem n=79	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Astma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
		Dzieci z nawrotami obturacyjnymi 1-2x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacyjnymi 3-4x/rok n=21	Dzieci z nawrotami obturacyjnymi powyżej 4x/rok n=34			
oAPI ujemny (-)	69 (87,3%)	22/69 (31,9%)	20/69 (29,0%)	27/69 (39,1%)	0,196 ^c	3/69 (4,4%)	0,0005^d
oAPI dodatni (+)	10 (12,7%)	2/10 (20,0%)	1/10 (10,0%)	7/10 (70,0%)		5/10 (50,0%)	
sAPI ujemny (-)	73 (92,4%)	22/73 (30,1%)	20/73 (27,4%)	31/73 (42,5%)	1,000 ^c	7/73 (9,6%)	0,480 ^d
sAPI dodatni (+)	6 (7,6%)	2/6 (33,3%)	1/6 (16,7%)	3/6 (50,0%)		1/6 (16,7%)	

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

5.1.5. Ocena czynników ryzyka hospitalizacji z powodu nawrotów obturacji i rozpoznanej astmy oskrzelowej

W tabeli 20a i 20b przedstawiono analizę czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji na podstawie danych uzyskanych z wywiadu rozwojowego.

Tabela 20a. Charakterystyka czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – dane z wywiadu rozwojowego.

Parametr	Ogółem n=79	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)	
		Dzieci z nawrotami obturacyjnymi 1-2x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacyjnymi 3-4x/rok n=21	Dzieci z nawrotami obturacyjnymi powyżej 4x/rok n=34				
Okres perinatalny								
Czas porodu	≤ 29 tyg. ciąży	2 (2,5%)	0/2 (0,0%)	0/2 (0,0%)	2/2 (100,0%)	0,734 ^b	1/2 (50,0%)	0,853 ^a
	30-33 tydz. ciąży	2 (2,5%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	0/2 (0,0%)		0/2 (0,0%)	
	34-37 tydz. ciąży	6 (7,6%)	1/6 (16,7%)	2/6 (33,3%)	3/6 (50,0%)		0/6 (0,0%)	
	≥ 38 tyg. ciąży	69 (87,4%)	22/69 (31,9%)	18/69 (26,1%)	29/69 (42,0%)		7/69 (10,1%)	
Masa urodzeniowa	< 1500g	4 (5,1%)	0/4 (0,0%)	1/4 (25,0%)	3/4 (75,0%)	0,949 ^b	1/4 (25,0%)	0,454 ^a
	1500-3000g	17 (21,5%)	7/17 (41,2%)	4/17 (23,5%)	6/17 (35,3%)		0/17 (0,0%)	
	> 3000g	58 (73,4%)	17/58 (29,3%)	16/58 (27,6%)	25/58 (43,1%)		7/58 (12,1%)	
Poród	Siłami natury	55 (69,6%)	21/55 (38,2%)	11/55 (20,0%)	23/55 (41,8%)	0,075 ^c	6/55 (10,9%)	1,000 ^c
	Kleszczowy	2 (2,5%)	0/2 (0,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)		0/2 (0,0%)	
	Cięcie cesarskie	22 (27,9%)	3/22 (13,6%)	9/22 (40,9%)	10/22 (45,5%)		2/22 (9,1%)	
Okres noworodkowy								
Bez zaburzeń	n=65	65 (82,3%)	20/65 (30,8%)	18/65 (27,7%)	27/65 (41,5%)	0,931 ^c	6/65 (9,2%)	0,626 ^d
Zaburzenia n=29	Tlenoterapia	9 (11,4%)	3/9 (33,3%)	2/9 (22,2%)	4/9 (44,5%)	1,000 ^c	1/9 (11,1%)	1,000 ^d
	Intubacja, wentylacja mechaniczna	4 (5,1%)	0/4 (0,0%)	1/4 (25,0%)	3/4 (75,0%)	0,368 ^c	1/4 (25,0%)	0,353 ^d
	Zakażenie bakteryjne	14 (17,7%)	4/14 (28,6%)	3/14 (21,4%)	7/14 (50,0%)	0,931 ^c	2/14 (14,3%)	0,626 ^d
	Dysplazja oskrzelowo-płucna	2 (2,5%)	0/2 (0,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	0,735 ^c	1/2 (50,0%)	0,193 ^d

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
 b – test Kruskala-Wallis, a,
 c – test Fisher-Freeman-Haltona,
 d – test 2-stronny dokładny Fishera.

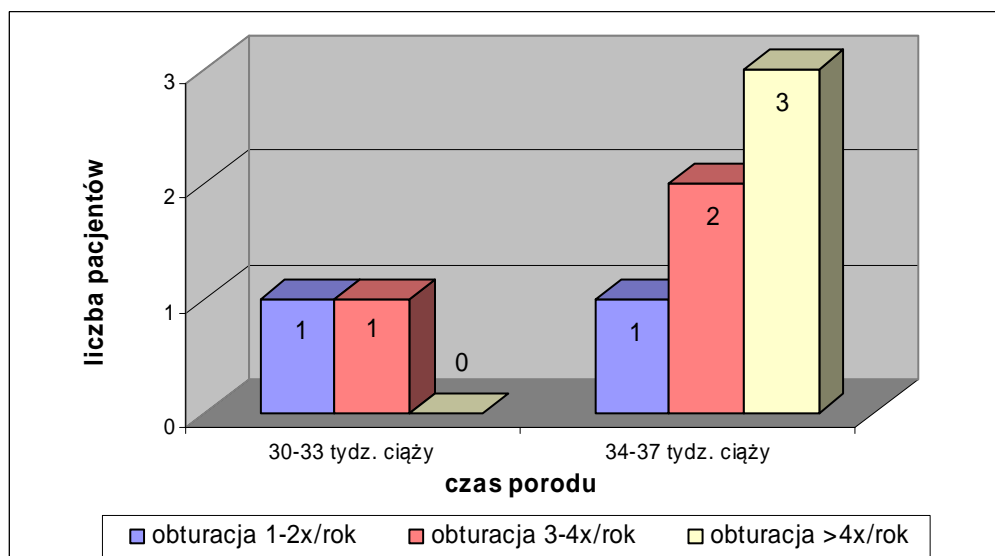
Tabela 20b. Charakterystyka czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – dane z wywiadu rozwojowego.

Parametr	Ogółem n=79	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)	
		Dzieci z nawrotami obturacji 1-2x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacji 3-4x/rok n=21	Dzieci z nawrotami obturacji powyżej 4x/rok n=34				
Okres noworodkowy i niemowlęcy								
Karmienie naturalne	Brak	16 (20,3%)	2/16 (12,5%)	7/16 (43,8%)	7/16 (43,8%)	1/16 (6,3%)	0,255 ^b	0,853 ^a
	1-3 m-ce	32 (30,5%)	9/32 (28,1%)	6/32 (18,8%)	17/32 (53,1%)	3/32 (9,4%)		
	4-6 m-cy	11 (13,9%)	5/11 (45,4%)	3/11 (27,3%)	3/11 (27,3%)	1/11 (9,1%)		
	> 6m-cy	20 (26,6%)	8/20 (40,0%)	5/20 (25,0%)	7/20 (35,0%)	3/20 (15,0%)		
Ekspozycja na dym tytoniowy	tak	42 (53,2%)	13/42 (31,0%)	10/42 (23,8%)	19/42 (45,2%)	4/42 (9,5%)	0,845 ^c	1,000 ^d
	nie	37 (46,8%)	11/37 (29,7%)	11/37 (29,7%)	15/37 (40,6%)	4/37 (10,8%)		
Uczęszczani e do żłobka/ przedszkola	tak	72 (91,1%)	21/72 (29,2%)	19/72 (26,4%)	32/72 (44,4%)	6/72 (8,3%)	0,700 ^c	0,146 ^d
	nie	7 (8,9%)	3/7 (42,8%)	2/7 (28,6%)	2/7 (28,6%)	2/7 (28,6%)		

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Rozkład częstości występowania przedstawionych w tabeli 20a czynników ryzyka był nierównomierny w badanej grupie. Tylko 4 dzieci urodziło się z masą urodzeniową poniżej 1500g, w tym 2 przed ukończeniem 29 tygodniem ciąży. Wśród nich 3 prezentowało obturacyjne zapalenie oskrzeli ponad 4 razy rocznie, a 1 pacjent chorował 3-4 razy w roku. W tak małej grupie odsetek dzieci chorujących jest wysoki w porównaniu z dziećmi urodzonymi z większą masą ciała i powyżej 29 tygodnia ciąży, ale mała liczebność nakazuje ostrożność w interpretacji tych wyników. U 2 dzieci urodzonych między 30 a 33 tygodniem ciąży nie występowały nawracające epizody obturacji powyżej 4 razy w roku, natomiast u 50% pacjentów urodzonych między 34 a 37 tygodniem ciąży takie liczne incydenty obturacji diagnozowano, ale z powodu małych liczebności tych grup nie były to wyniki istotne statystycznie (Ryc.13).

Rycina 13. Wpływ czasu porodu na występowanie nawrotowych obturacji oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.



Odnotowano, że u dzieci z ciąż rozwiązanych cięciem cesarskim ryzyko nawrotowych obturacji, tj. 3-4 i powyżej 4 razy w roku było większe, ale różnica nie była istotna statystycznie (Ryc.14). Karmienie piersią i ekspozycja na dym tytoniowy nie miały istotnego wpływu na ryzyko nawrotowych obturacji i rozpoznanie astmy oskrzelowej (Tab.20b). W grupie dzieci uczęszczających do żłobka lub przedszkola rozpoznanie astmy stawiano rzadziej (8,3% dzieci) niż u dzieci objętych opieką indywidualną (26%). Ponownie, z uwagi na małą liczbę dzieci z rozpoznaniem astmy wnioskowanie nie jest możliwe.

Rycina 14. Wpływ sposobu rozwiązania ciąży na liczbę nawrotowych obturacji – grupa dzieci objętych oceną retrospektywną.

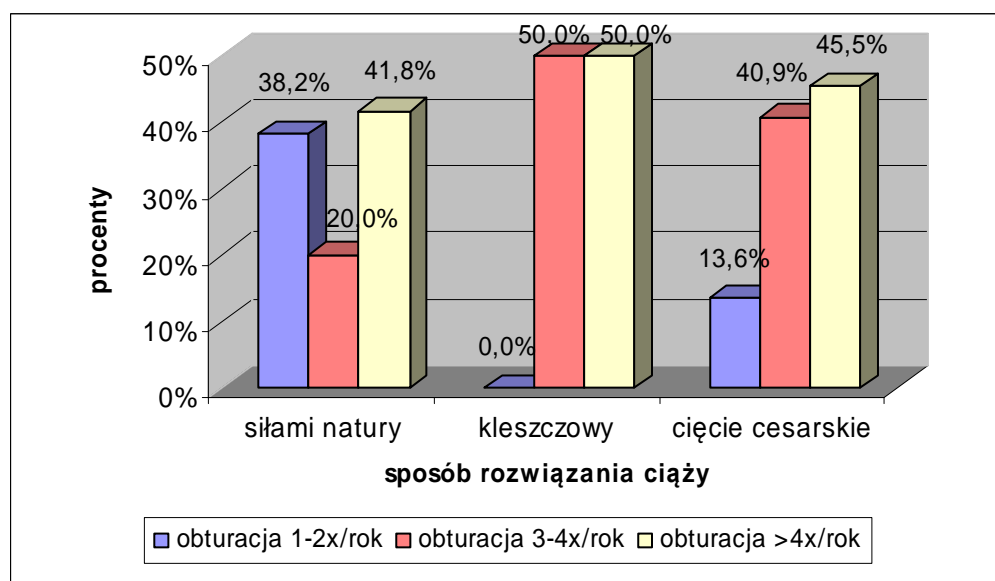


Tabela 21. Charakterystyka czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji w grupie dzieci objętych oceną retrospektywną – dane z wywiadu rodzinnego.

Parametr		Ogółem n=79	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Astma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
			Dzieci z nawrotami obturacji 1-2x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacji 3-4x/rok n=21	Dzieci z nawrotami obturacji powyżej 4x/rok n=34			
Liczba rodzeństwa	0	13 (16,5%)	1/13 (7,7%)	4/13 (30,8%)	8/13 (61,5%)	0,015^b	0/13 (0,0%)	0,290 ^a
	1	42 (53,2%)	11/42 (26,2%)	12/42 (28,6%)	19/42 (45,2%)		2/42 (4,8%)	
	2	17 (21,5%)	8/17 (47,1%)	3/17 (17,6%)	6/17 (35,3%)		5/17 (29,4%)	
	3	2 (2,5%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	0/2 (0,0%)		0/2 (0,0%)	
	powyżej 3	5 (6,3%)	3/5 (60,0%)	1/5 (20,0%)	1/5 (20,0%)		1/5 (20,0%)	
Rodzeństwo	Astma	9 (11,4%)	3/9 (33,3%)	3/9 (33,3%)	3/9 (33,3%)	0,804 ^b	0/9 (0,0%)	0,295 ^d
	AZS	5 (6,3%)	1/5 (20,0%)	1/5 (20,0%)	3/5 (60,0%)	1,000 ^c	1/5 (20,0%)	0,485 ^d
	ANN/ spojówek	12 (15,2%)	3/12 (25,0%)	3/12 (25,0%)	6/12 (50,0%)	0,715 ^c	1/12 (8,3%)	1,000 ^d
	Alergia pokarmowa	12 (15,2%)	3/12 (25,0%)	3/12 (25,0%)	6/12 (50,0%)	0,076 ^c	1/12 (8,3%)	1,000 ^d
	Pokrzywka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	1,000 ^d
Matka	Astma	2 (2,5%)	0/2 (0,0%)	0/2 (0,0%)	2/2 (100,0%)	0,503 ^c	1/2 (50,0%)	0,193 ^d
	AZS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
	ANN/ spojówek	6 (7,6%)	1/6 (16,7%)	1/6 (16,7%)	4/6 (66,6%)	0,168 ^c	1/6 (16,7%)	0,422 ^d
	Alergia pokarmowa	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	1,000 ^c	0/1 (0,0%)	1,000 ^d
	Pokrzywka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Ojciec	Astma	2 (2,5%)	0/2 (0,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	0,735 ^c	0/2 (0,0%)	1,000 ^d
	AZS	3 (3,9%)	0/3 (0,0%)	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	0,613 ^c	0/3 (0,0%)	1,000 ^d
	ANN/ spojówek	3 (3,9%)	0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	0,345 ^c	0/3 (0,0%)	1,000 ^d
	Alergia pokarmowa	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	1,000 ^c	0/1 (0,0%)	1,000 ^d
	Pokrzywka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

W tabeli 21 przedstawiono ocenę zależności między liczbą rodzeństwa a ryzykiem hospitalizacji z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli, występowaniem nawrotów obturacji i stawianiem rozpoznania astmy u badanych dzieci. Stwierdzono, że u dzieci, które nie miały rodzeństwa częściej występowały nawrotowe obturacje w liczbie minimum 3 i więcej w roku. Przeanalizowano także wpływ obciążenia rodzinnego wybranymi chorobami o podłożu alergicznym u najbliższych krewnych na liczbę rozpoznanych obturacyjnych zapaleń oskrzeli. Analizowane choroby występowały najczęściej u rodzeństwa. U rodziców zachorowania były sporadyczne, najczęściej pod postacią ANN (9 osób - 11,4%), a na astmę chorowało tylko 4 rodziców (5,1%). Wprawdzie u wszystkich dzieci tych rodziców obturacja wystąpiła co najmniej 3 razy w roku, jednak mała liczebność nie pozwala na wnioskowanie.

5.2. Grupa prospektywna

5.2.1. Ocena pacjentów w okresie poprzedzającym hospitalizację

Wśród 76 pacjentów uczestniczących w badaniu pierwsze obturacyjne zapalenie oskrzeli występowały najczęściej w pierwszych 6 miesiącach życia, bo aż u 46 dzieci (60,5%), a w kolejnych przedziałach wieku odpowiednio: między 6 a 12 miesiącem życia u 14 dzieci (18,4%), między 13 a 24 miesiącem życia u 16 pacjentów (21,1%), natomiast u żadnego badanego dziecka nie odnotowano początku choroby po 24 miesiącu życia (Ryc.15, Tab.22).

Rycina 15. Wiek wystąpienia pierwszych objawów obturacyjnego zapalenia oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

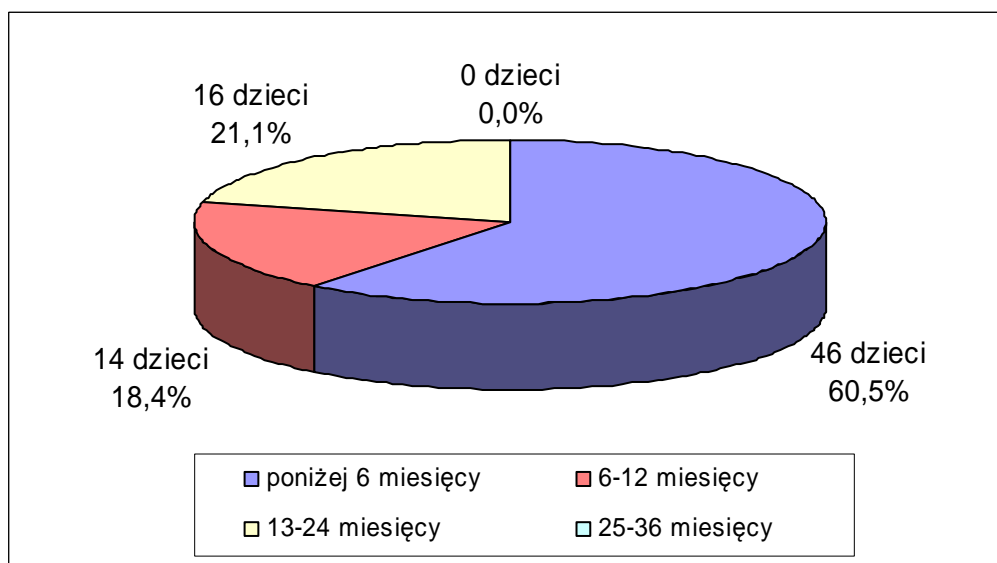


Tabela 22. Charakterystyka objawów oddechowych w okresie do hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

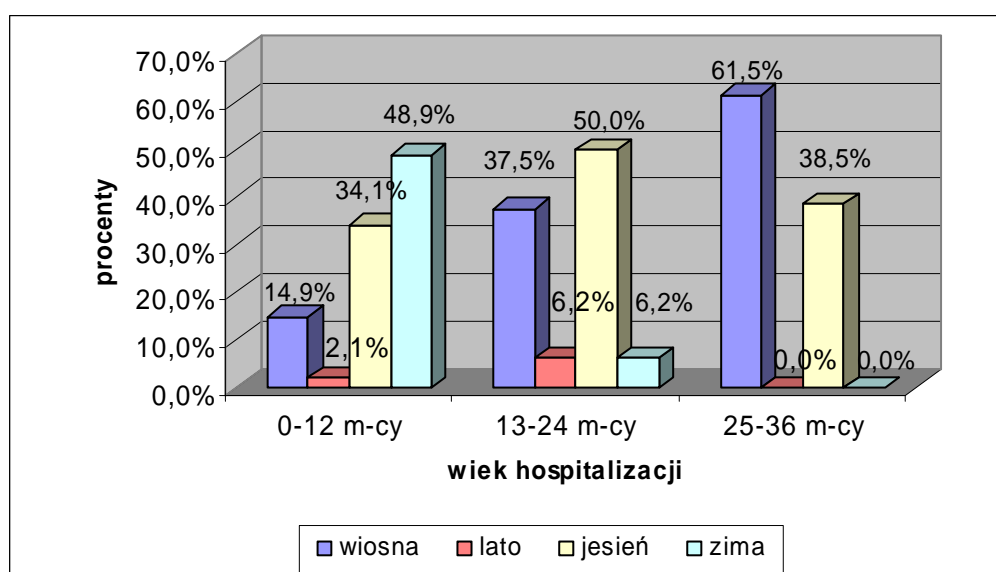
Parametr		Ogółem n=76	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
			0-12 m-cy n=47	13-24 m-ce n=16	25-36 m-cy n=13	
Wiek wystąpienia pierwszych objawów ozo	< 6 m-cy	46 (60,5%)	40 (85,1%)	3 (18,7%)	3 (23,1%)	p<0,0001^b
	6–12 m-cy	14 (18,4%)	7 (14,9%)	5 (31,3%)	2 (15,4%)	
	13–24 m-ce	16 (21,1%)	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (61,5%)	0-12vs25-36 p=0,0003
	25–36 m-cy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13-24vs25-36 p=1,0
Częstotliwość ozo	0–1x/rok	48 (63,2%)	40 (85,1%)	6 (37,5%)	2 (15,4%)	p<0,0001^b 0-12vs13-24 p<0,008
	2–4x/rok	16 (21,1%)	6 (12,8%)	5 (31,25%)	5 (38,5%)	
	> 4x/rok	12 (15,8%)	1 (2,1%)	5 (31,25%)	6 (46,1%)	13-24vs25-36 p=0,799
Pora roku kiedy wystąpiło pierwsze ozo	wiosna	21 (27,6%)	7 (14,9%)	6 (37,5%)	8 (61,5%)	0,002^c
	lato	2 (2,6%)	1 (2,1%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	0,482 ^c
	jesień	29 (38,2%)	16 (34,1%)	8 (50,0%)	5 (38,5%)	0,508 ^c
	zima	24 (31,6%)	23 (48,9%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0,0001^c
Pora roku kiedy miała miejsce hospitalizacja z powodu ozo	wiosna	14 (18,4%)	11 (23,4%)	2 (12,5%)	1 (7,7%)	0,4234 ^c
	lato	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	0,027^c
	jesień	11 (14,5%)	3 (6,4%)	4 (25,0%)	4 (30,8%)	0,027^c
	zima	49 (64,5%)	33 (70,2%)	10 (62,5%)	6 (46,1%)	0,287 ^c
Kaszel	73 (96,1%)	45 (95,7%)	15 (93,8%)	13 (100,0%)	1,000 ^c	
Świszczący oddech	58 (76,3%)	35 (74,5%)	13 (81,3%)	10 (76,9%)	0,928 ^c	
Duszność	32 (42,1%)	22 (46,8%)	4 (25,0%)	6 (46,2%)	0,310 ^c	
Ataki nocne kaszlu i duszności	22 (28,9%)	10 (21,3%)	6 (37,2%)	6 (46,2%)	0,152 ^c	
Odkrztuszanie wydzieliny	38 (50,0%)	20 (42,6%)	10 (62,5%)	8 (61,5%)	0,300 ^c	
Świszczący oddech bez infekcji	15 (19,7%)	5 (10,6%)	5 (31,3%)	5 (38,5%)	0,021^c	
Sapka	17 (22,4%)	13 (27,7%)	2 (12,5%)	2 (15,4%)	0,455 ^c	
Katar, kichanie	27 (35,5%)	20 (42,5%)	3 (18,8%)	4 (30,8%)	0,209 ^c	

Indeksy: b – test Kruskala-Wallisa, c – test Fishera-Freemana-Haltona.

Analizowano częstotliwość rozpoznawania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w badanej grupie w okresie do hospitalizacji. W całej grupie najczęściej, bo u 48 dzieci (63,2%) wystąpiło co

najwyżej 1 zachorowanie rocznie, z przewagą pacjentów w wieku do 12 miesiąca życia (40 badanych - 85,1% z tej grupy wiekowej). Natomiast najmniej liczna była grupa dzieci z częstymi, występującymi powyżej 4 razy w roku incydentami obturacji (12 dzieci - 15,8%), w której dominowali pacjenci w wieku między 25 a 36 miesiącem życia (6 badanych - 46,1% z tej grupy wiekowej). W całej badanej grupie pierwsze obturacyjne zapalenia oskrzeli najczęściej rozpoznawane były jesienią (29 badanych - 38,2%), następnie zimą (24 dzieci - 31,6%), wiosną (21 pacjentów - 27,6%), a najrzadziej latem (2 badanych - 2,6%). Rozkład ten był jednak zróżnicowany w różnych przedziałach wieku. W grupie dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia obturacyjne zapalenia oskrzeli diagnozowano prawie u połowy dzieci zimą (23 dzieci - 48,9%) i u około 1/3 jesienią (16 badanych - 34,1%), u dzieci w wieku między 13 a 24 miesiącem życia wyraźnie częściej jesienią (8 pacjentów - 50,0%) i wiosną (6 dzieci - 37,5%), a w grupie między 25 a 36 miesiącem życia tylko wiosną (8 badanych - 61,5%) i jesienią (5 pacjentów - 38,5%).

Rycina 16. Analiza pory roku wystąpienia pierwszych obturacyjnych zapaleń oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.



Zauważono, że do hospitalizacji z powodu obturacyjnych zapaleń oskrzeli dochodziło głównie zimą (49 dzieci - 64,5%). Ta tendencja była szczególnie widoczna w grupie dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia, spośród których zimą hospitalizowanych było 33 dzieci (70,2%). Żadne dziecko w wieku do 24 miesiąca życia nie było hospitalizowane latem.

Do dominujących objawów oddechowych stwierdzonych przed hospitalizacją należał kaszel, który wystąpił u 73 dzieci (96,1%) i świszczący oddech – odpowiednio u 58 pacjentów (76,3%). Odkrztuszenie wydzieliny przez dziecko zgłosiło 38 rodziców (50,0%), a wystąpienie duszności stwierdzono u 32 dzieci (42,1%).

Objawy charakterystyczne dla zapaleń górnych dróg oddechowych takie jak sapka oraz katar i kichanie wystąpiły odpowiednio u 17 (22,4%) i u 27 (35,5%) dzieci. Objawy te stwierdzano głównie u najmłodszych pacjentów do 12 miesiąca życia – sapkę u 13 pacjentów (27,7%), a katar i kichanie u 20 badanych (42,5%).

5.2.2. Ocena pacjentów w trakcie hospitalizacji

W tabeli 23 przedstawiono charakterystykę przebiegu zapalenia oskrzeli będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji u dzieci objętych oceną prospektywną.

Gorączka występowała częściej u dzieci starszych, odpowiednio u 9 dzieci (56,6%) między 13 a 24 miesiącem życia i u 8 dzieci (61,5%) między 25 a 36 miesiącem życia w porównaniu do 14 (29,8%) najmłodszych dzieci w wieku do 12 miesiąca życia.

Tabela 23. Charakterystyka przebiegu obturacyjnego zapalenia oskrzeli będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr	Ogółem n=76	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		0-12m-cy n=47	13-24m-ce n=16	25-36m-cy n=13	
Wywiad					
Gorączka	31 (40,8%)	14 (29,8%)	9 (56,6%)	8 (61,5%)	0,438 ^f
Czas trwania objawów przed hospitalizacją w dniach (X±SD, Me, zakres)	5,0±5,3 Me=3 0-22	4,7±4,4 Me=3 0-21	6,8±8,0 Me=2,5 1-22	4,2±4,0 Me=3 1-14	0,860 ^b
Czas trwania hospitalizacji w dniach (X±SD, Me, zakres)	4,0±2,5 Me=3 2-16	2,9±2,9 Me=3 2-16	4,1±1,1 Me=4 2-11	3,2±1,0 Me=3 2-6	0,472 ^b
Objawy w trakcie hospitalizacji					
Kaszel	75 (98,7%)	47 (100,0%)	15 (93,8%)	13 (100,0%)	0,382 ^c
Świszczący oddech	70 (92,1%)	42 (89,4%)	16 (100,0%)	12 (92,3%)	0,412 ^c
Duszność	51 (67,1%)	31 (66,0%)	10 (62,5%)	10 (76,9%)	0,696 ^c
Ataki nocne kaszlu i duszności	35 (46,0%)	22 (46,8%)	6 (37,5%)	7 (53,9%)	0,682 ^c
Choroby współistniejące					
Atopowe zapalenie skóry	15 (19,7%)	8 (17%)	4 (25%)	3 (23,1%)	0,713 ^c
Alergia pokarmowa	30 (39,5%)	17 (36,2%)	5 (31,3%)	8 (61,5%)	0,211 ^c
Pokrzywka	12 (15,8%)	8 (17,0%)	1 (6,5%)	3 (23,1%)	0,397 ^c

Indeksy: b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fisher-Freeman-Haltona,
f – Ch² Pearsona.

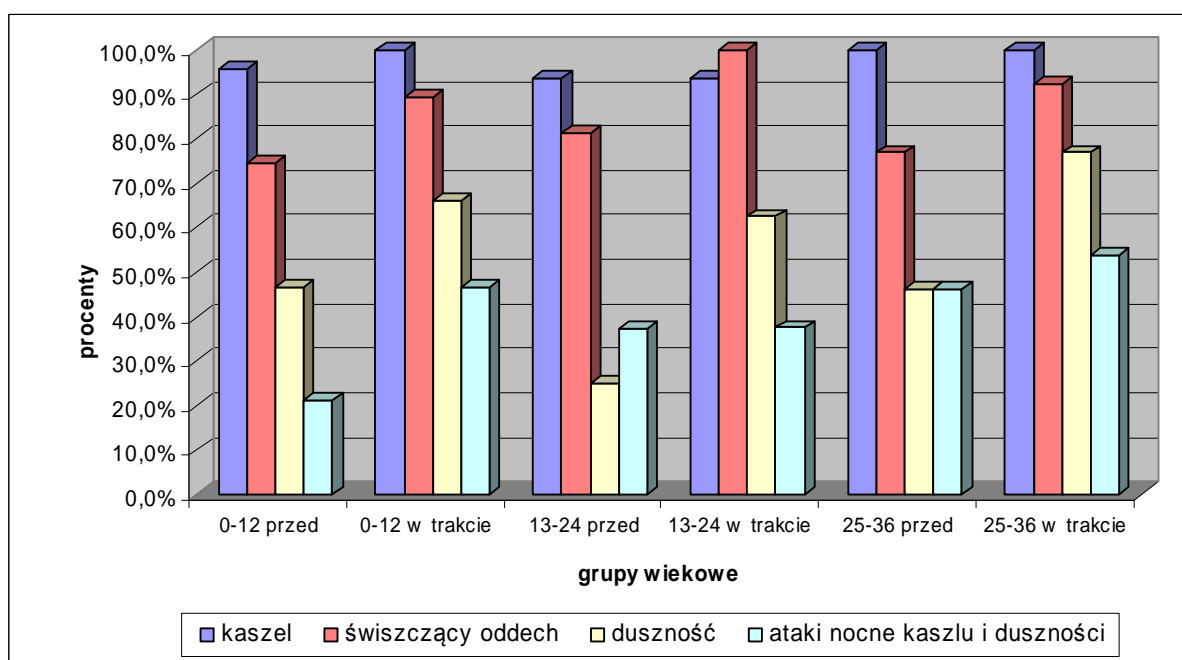
Skróty: Me – mediana.

Czas trwania objawów chorobowych w okresie poprzedzającym hospitalizację wynosił średnio $5,0 \pm 5,3$ dni, a pobyt w szpitalu trwał średnio $4,0 \pm 2,5$ dni.

Do najczęstszych objawów klinicznych obturacyjnego zapalenia oskrzeli w trakcie pobytu w oddziale należał kaszel, stwierdzany u 75 pacjentów (98,7%) oraz świszczący oddech – odpowiednio u 70 dzieci (92,1%). W porównaniu do danych uzyskanych na podstawie analizy okresu przed hospitalizacją, u większej liczby dzieci występowała duszność, a mianowicie u 31 dzieci (66,0%) w wieku do 12 miesiąca życia, u 10 dzieci (62,5%) w wieku między 13 a 24 miesiącem życia i u 10 dzieci (76,9%) w wieku między 25 a 36 miesiącem życia. Ataki nocne kaszlu i duszności, klasyczny objaw astmy oskrzelowej, występowały najczęściej w grupie dzieci najstarszych między 25 a 36 miesiącem życia.

Na rycinie 17 przedstawiono analizę porównania objawów klinicznych zapalenia oskrzeli w okresach przed i w trakcie hospitalizacji w ocenianej grupie pacjentów.

Rycina 17. Analiza porównawcza objawów klinicznych obturacyjnego zapalenia oskrzeli w okresach przed i w trakcie hospitalizacji w grupach wiekowych pacjentów objętych oceną prospektywną.



Na podstawie analizy występowania wybranych chorób o podłożu alergicznym wykazano najczęściej współistnienie alergii pokarmowej (30 dzieci - 39,5%). Na atopowe zapalenie skóry chorowało 15 dzieci (19,7%), natomiast pokrzywkę stwierdzono u 12 badanych (15,8%). U dzieci z alergią pokarmową zaobserwowano zróżnicowaną częstość występowania w zależności od wieku. Rozpoznanie stawiano głównie u dzieci starszych w wieku między 25 a 36 miesiącem życia (8 dzieci - 61,5%), a rzadziej u dzieci młodszych w wieku do 12 miesiąca życia (17 dzieci - 36,2%) i w wieku między 13 a 24 miesiącem życia (5 dzieci - 31,3%).

Na podstawie wywiadu chorobowego do czasu hospitalizacji w przedstawianej grupie pacjentów objętych oceną prospektywną wyznaczono wartość API w wersji oryginalnej i skorygowanej, bez uwzględnienia epizodu obturacji będącego bezpośrednią przyczyną pobytu w szpitalu (Tab.24). Dodatnią wartość API w wersji oryginalnej stwierdzono u 7 badanych (9,2%), a dodatni wynik API w wersji skorygowanej u 5 dzieci (6,6%). Wszyscy pacjenci z dodatnimi wartościami API mieli powyżej 12 miesięcy życia i wśród nich dominowali chłopcy.

Tabela 24. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną prospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=76		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
			Chłopcy n=44		Dziewczynki n=32		
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	7 (9,2%)	69 (90,8%)	5 (11,4%)	39 (88,6%)	2 (6,3%)	30 (93,7%)	0,692 ^d
sAPI	5 (6,6%)	71 (93,4%)	3 (6,8%)	41 (93,2%)	2 (6,3%)	30 (93,7%)	1,000 ^d
Parametr	Wiek hospitalizacji						Istotność statystyczna (p-wartość)
	0-12 m-cy n=47		13-24 m-ce n=16		25-36 m-cy n=13		
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	0 (0,0%)	47 (100%)	3 (18,8%)	13 (81,2%)	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,0007^a
sAPI	0 (0,0%)	47 (100%)	2 (12,5%)	14 (87,5%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0,0059^a

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Dokonano analizy występowania poszczególnych kryteriów branych pod uwagę dla oznaczenia wartości API-oryginalnego, co przedstawia tabela 25.

Warunek nadrzędny dodatniego oAPI, czyli minimum 3 incydenty obturacji w okresie do hospitalizacji stwierdzono u 16 badanych (21,0%), głównie chłopców (10 pacjentów).

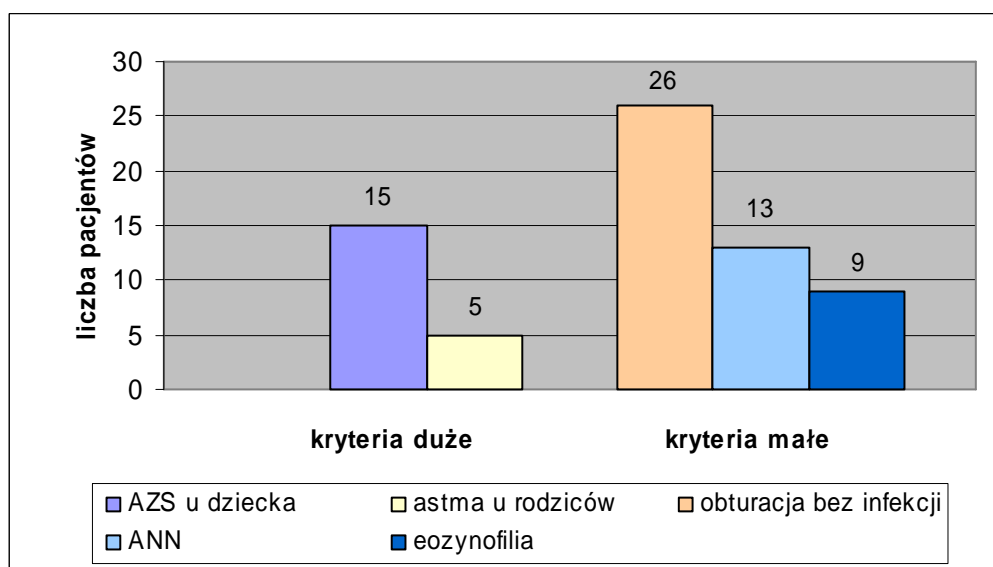
Spośród kryteriów dużych atopowe zapalenie skóry stwierdzono u 15 dzieci (19,7%) oraz astmę oskrzelową u rodziców 5 dzieci (6,6%). Natomiast kryteria małe występowały z następującą częstością: świszczący oddech bez współistnienia infekcji – 26 dzieci (34,2%), alergiczny nieżyt nosa – 13 dzieci (17,1%), a u 9 dzieci (11,8%) – eozynofilia we krwi obwodowej $\geq 4\%$ (Ryc.18).

Tabela 25. Analiza API w wersji oryginalnej – wartość ogólna i pojedyncze kryteria w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=76	Płeć			Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		Chłopcy n=44	Dziew- czynki n=32			0-12 m-cy n=47	13-24 m-ce n=16	25-36 m-cy n=13	
API									
oAPI ujemny (-)	69 (90,8%)	39 (88,6%)	30 (93,7%)	0,692 ^d	47 (100,0%)	13 (81,3%)	9 (69,2%)	0,0007^a	
oAPI dodatni (+)	7 (9,2%)	5 (11,4%)	2 (6,3%)		0 (0,0%)	3 (18,7%)	4 (30,1%)		
Obturacja oskrzeli (liczba incydentów/rok)									
≥ 3 incydenty obturacji	16 (21,0%)	10 (22,7%)	6 (18,8%)	0,780 ^d	0 (0,0%)	7 (43,7%)	9 (69,2%)	0,0001^c	
≥ 3 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	4 (5,3%)	4 (9,1%)	0 (0,0%)	0,133 ^d	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (15,4%)	0,017^c	
≥ 3 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	4 (5,3%)	2 (4,6%)	2 (6,3%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (15,4%)	0,017^c	
Kryteria duże									
AZS u dziecka	15 (19,7%)	11 (25,0%)	4 (12,5%)	0,246 ^d	8 (17,0%)	4 (25,0%)	3 (23,1%)	0,749 ^c	
Astma u rodziców	5 (6,6%)	4 (9,1%)	1 (3,1%)	0,390 ^d	3 (6,4%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	0,183 ^c	
Liczba kryteriów dużych	1	16 (21,0%)	11 (25,0%)	0,145 ^a	9 (19,2%)	4 (25,0%)	3 (23,1%)	0,733 ^b	
	2	2 (2,6%)	2 (4,6%)		0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)		1 (7,7%)
Kryteria małe									
Obturacja bez infekcji	26 (34,2%)	16 (36,4%)	10 (31,3%)	0,807 ^d	14 (29,8%)	4 (25,0%)	8 (61,5%)	0,089 ^c	
ANN	13 (17,1%)	9 (20,5%)	4 (12,5%)	0,539 ^d	7 (14,9%)	4 (25,0%)	2 (15,4%)	0,625 ^c	
Eozynofilia	9 (11,8%)	5 (11,4%)	4 (12,5%)	1,000 ^d	5 (10,6%)	2 (12,5%)	2 (15,4%)	0,882 ^c	
Liczba kryteriów małych	1	25 (32,9%)	17 (38,6%)	0,294 ^a	13 (27,7%)	6 (37,5%)	6 (46,2%)	0,421 ^b	
	2	7 (9,2%)	5 (11,4%)		2 (6,3%)	5 (10,6%)	2 (12,5%)		0 (0,0%)
	3	3 (3,9%)	1 (2,3%)		2 (6,3%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)		2 (15,4%)

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fishera-Freemana-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Rycina 18. API-oryginalny – kryteria duże i małe w grupie pacjentów objętych oceną prospektywną.



Przeprowadzono również analizę wartości sAPI, bez uwzględnienia epizodu obturacji będącego przyczyną hospitalizacji. Warunek nadrzędny dodatniego sAPI, czyli minimum 4 incydenty obturacji stwierdzono u 6 pacjentów (7,6%), głównie chłopców (4 badanych). Dwa kryteria duże czyli astmę u rodziców i AZS u dziecka spełniała taka sama liczba pacjentów jak w przypadku określenia oAPI. Dodatkowe kryterium duże tj. uczulenie na alergen wziewne stwierdzono u 21 dzieci (27,6%), w przeważającej liczbie wśród chłopców (13 badanych) z porównywalną częstością we wszystkich przedziałach wieku, a dodatkowe kryterium małe – uczulenie na alergen pokarmowe spełnione było u 30 pacjentów (39,5%), również częściej wśród chłopców (19 dzieci) oraz częściej w najstarszej grupie wiekowej między 25 a 36 miesiącem życia (8/13 pacjentów - 61,5%; Tab.26, Ryc.19).

Rycina 19. API-skorygowany – kryteria duże i małe w grupie pacjentów objętych oceną prospektywną.

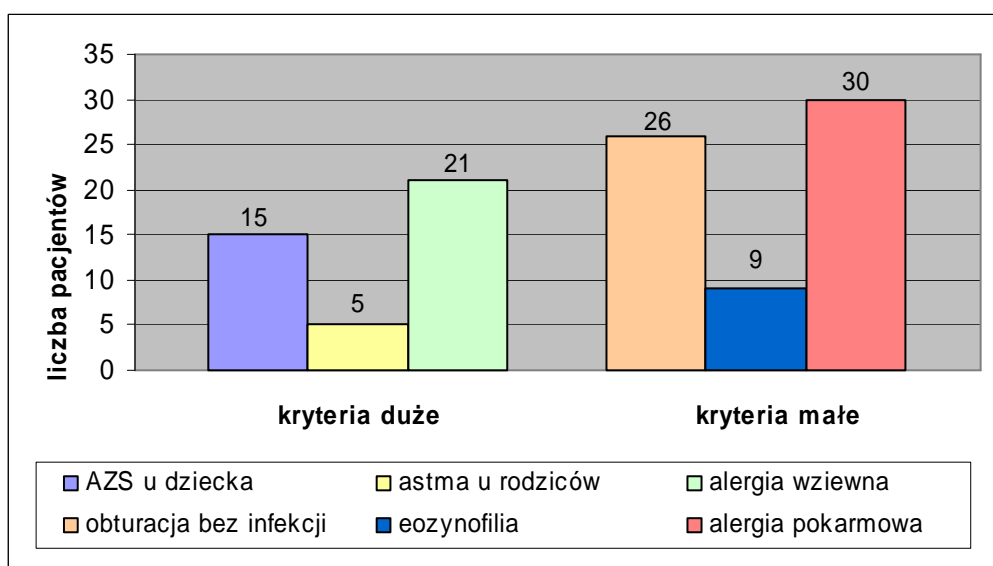


Tabela 26. Analiza API w wersji skorygowanej – wartość ogólna i pojedyncze kryteria w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – bez uwzględnienia hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=76	Płeć			Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		Chłopcy n=44	Dziew- czynki n=32			0-12 m-cy n=47	13-24 m-ce n=16	25-36 m-cy n=13	
API									
sAPI ujemny (-)	71 (93,4%)	41 (93,2%)	30 (93,7%)	1,000 ^d	47 (100,0%)	14 (87,5%)	10 (76,9%)	0,006^c	
sAPI dodatni (+)	5 (6,6%)	3 (6,8%)	2 (6,3%)		0 (0,0%)	2 (12,5%)	3 (23,1%)		
Obturacja oskrzeli (liczba incydentów/rok)									
≥ 4 incydenty obturacji	6 (7,9%)	4 (9,1%)	2 (6,3%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	2 (12,5%)	4 (30,8%)	0,001^c	
≥ 4 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	5 (6,6%)	3 (6,8%)	2 (6,3%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	2 (12,5%)	3 (23,1%)	0,006^c	
≥ 4 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	3 (3,9%)	2 (4,5%)	1 (3,1%)	1,000 ^d	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	0,004^c	
Kryteria duże									
AZS u dziecka	15 (19,7%)	11 (25,0%)	4 (12,5%)	0,246 ^d	8 (17,0%)	4 (25,0%)	3 (23,1%)	0,792 ^c	
Astma u rodziców	5 (6,6%)	4 (9,1%)	1 (3,1%)	0,391 ^d	3 (6,4%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	0,185 ^c	
Uczulenie na alergeny wziewne	21 (27,6%)	13 (29,5%)	8 (25,0%)	0,796 ^d	8 (17,0%)	5 (31,3%)	8 (61,5%)	0,007^c	
Liczba kryteriów dużych	1	25 (32,9%)	14 (31,8%)	0,567 ^a	12 (25,5%)	7 (43,8%)	6 (46,2%)	0,051 ^b	
	2	5 (6,6%)	4 (9,1%)		1 (3,1%)	2 (4,3%)	1 (6,3%)		2 (15,4%)
	3	2 (2,6%)	2 (4,5%)		0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)		1 (7,7%)
Kryteria małe									
Obturacja bez infekcji	26 (34,2%)	16 (36,4%)	10 (31,3%)	0,807 ^d	14 (29,8%)	4 (25,0%)	8 (61,5%)	0,083 ^c	
Eozynofilia	9 (11,8%)	5 (11,4%)	4 (12,5%)	1,000 ^d	5 (10,6%)	2 (12,5%)	2 (15,4%)	0,750 ^c	
Uczulenie na alergeny pokarmowe	30 (39,5%)	19 (43,2%)	11 (34,4%)	0,483 ^d	17 (36,2%)	5 (31,3%)	8 (61,5%)	0,211 ^c	
Liczba kryteriów małych	1	36 (47,4%)	22 (50,0%)	0,420 ^a	24 (51,1%)	7 (19,4%)	5 (38,5%)	0,053 ^b	
	2	13 (17,1%)	9 (20,5%)		4 (12,5%)	6 (12,8%)	2 (12,5%)		5 (38,5%)
	3	1 (1,3%)	0 (0,0%)		1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		1 (7,7%)

Indeksy: a – test Manna-Whitneya, b – test Kruskala-Wallis, c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Dodatkowo dokonano ponownego wyznaczenia wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej z uwzględnieniem kolejnego incydentu obturacji, będącego bezpośrednim powodem hospitalizacji (Tab.27a, 27b, 27c).

Tabela 27a. Wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej – grupa dzieci objętych oceną prospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=76		Płeć				Istotność statystyczna (p-wartość)
	+	-	Chłopcy n=44		Dziewczynki n=32		
			+	-	+	-	+
oAPI	11 (14,5%)	65 (85,5%)	8 (18,2%)	36 (81,8%)	3 (9,4%)	29 (90,6%)	0,339 ^d
sAPI	13 (17,1%)	63 (82,9%)	8 (18,2%)	36 (81,8%)	5 (15,6%)	27 (84,4%)	1,000 ^d
Parametr	Wiek hospitalizacji						Istotność statystyczna (p-wartość)
	0-12 m-cy n=47		13-24 m-ce n=16		25-36 m-cy n=13		
	+	-	+	-	+	-	
oAPI	1 (2,1%)	46 (97,9%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,0001^a
sAPI	0 (0,0%)	47 (100%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,00001^a

Indeksy: a – test Manna-Whitneya, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Tabela 27b. Analiza API w wersji oryginalnej – wartość ogólna i liczba obturacji w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=76	Płeć		Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		Chłopcy n=44	Dziew- czynki n=32		0-12 m-cy n=47	13-24 m-ce n=16	25-36 m-cy n=13	
API								
oAPI ujemny (-)	65 (85,5%)	36 (81,8%)	29 (90,6%)	0,339 ^d	46 (97,9%)	12 (75,0%)	7 (53,8%)	0,0001 ^c
oAPI dodatni (+)	11 (14,5%)	8 (18,2%)	3 (9,4%)		1 (2,1%)	4 (25,0%)	6 (46,2%)	
Obturacja oskrzeli (liczba incydentów/rok)								
≥ 3 incydenty obturacji	27 (35,5%)	17 (38,6%)	10 (31,3%)	0,629 ^d	3 (6,4%)	12 (75,0%)	12 (92,3%)	0,0001 ^c
≥ 3 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	8 (10,5%)	7 (15,9%)	1 (3,1%)	0,128 ^d	1 (2,1%)	3 (18,8%)	4 (30,8%)	0,006 ^c
≥ 3 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	5 (6,6%)	3 (6,8%)	2 (6,3%)	1,000 ^d	1 (2,1%)	2 (12,5%)	2 (15,4%)	0,047 ^c

Indeksy: c – test Fisher-Freeman-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

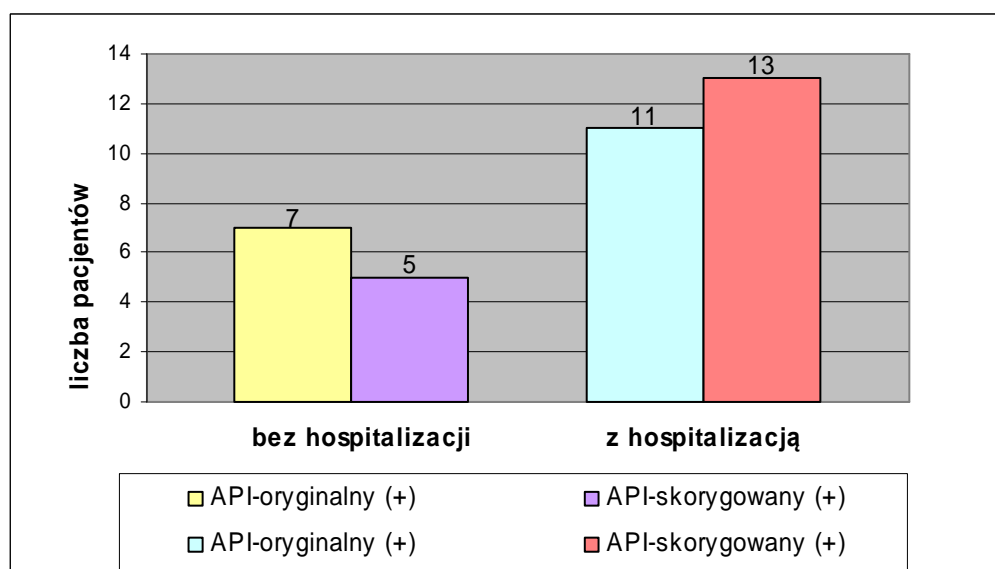
Tabela 27c. Analiza API w wersji skorygowanej – wartość ogólna i liczba obturacji w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – z uwzględnieniem hospitalizacji.

Parametr	Ogółem n=76	Płeć		Istotność statystyczna (p-wartość)	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)
		Chłopcy n=44	Dziew- czynki n=32		0-12 m-cy n=47	13-24 m-ce n=16	25-36 m-cy n=13	
API								
sAPI ujemny (-)	63 (82,9%)	36 (81%)	27 (84,4%)	1,000 ^d	47 (100,0%)	10 (62,5%)	6 (46,2%)	0,0001 ^c
sAPI dodatni (+)	13 (17,1%)	8 (18,2%)	5 (15,6%)		0 (0,0%)	6 (37,5%)	7 (53,8%)	
Obturacja oskrzeli (liczba incydentów/rok)								
≥ 4 incydenty obturacji	16 (21,1%)	10 (22,7%)	6 (18,8%)	0,780 ^d	0 (0,0%)	7 (43,8%)	9 (69,2%)	0,001 ^c
≥ 4 incydenty obturacji + 1 kryterium duże	11 (14,5%)	7 (15,9%)	4 (12,5%)	0,752 ^d	0 (0,0%)	5 (31,3%)	6 (46,2%)	0,0001 ^c
≥ 4 incydenty obturacji + 2 kryteria małe	8 (10,5%)	4 (9,1%)	4 (12,5%)	0,247 ^d	0 (0,0%)	2 (12,5%)	6 (46,2%)	0,0001 ^c

Indeksy: c – test Fisher-Freeman-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Dokonano analizy porównawczej dodatnich wartości oAPI i sAPI określonych na podstawie liczby obturacji stwierdzonych do czasu leczenia szpitalnego oraz powtórnego określenia API z uwzględnieniem epizodu obturacji będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji (Ryc.20). W przypadku dodatniego oAPI wykazano zwiększenie liczby z 7 do 11 pacjentów, natomiast odnośnie dodatniego sAPI odnotowano większy wzrost – z 5 do 13 dzieci.

Rycina 20. Analiza porównawcza dodatnich wartości oAPI i sAPI bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem incydentu obturacji będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji badanych dzieci z grupy prospektywnej.



Analizowano wyniki wykonanych badań diagnostycznych w badanej grupie pacjentów w trakcie pobytu szpitalnego, co obrazuje tabela 28.

Tabela 28. Analiza wyników badań pomocniczych wykonanych w trakcie hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr		Ogółem n=76	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)	
			0-12m-cy n=47	13-24m-ce n=16	25-36m-cy n=13		
RTG klatki piersiowej	Wynik prawidłowy	18/76 (23,7%)	10/18 (55,6%)	4/18 (22,2%)	4/18 (22,2%)	0,746 ^c	
	Zaburzenia wentylacji	29/76 (38,1%)	18/29 (62,1%)	4/29 (13,8%)	7/29 (24,1%)	0,276 ^c	
	Zmiany zapalne	18/76 (23,7%)	11/18 (61,1%)	5/18 (27,8%)	2/18 (11,1%)	0,591 ^c	
Wykładniki stanu zapalnego	WBC n=76	Norma	56/76 (73,7%)	33/56 (58,9%)	15/56 (26,8%)	8/56 (14,3%)	0,089 ^c
		>Normy	20/76 (26,3%)	14/20 (70,0%)	1/20 (5,0%)	5/20 (25,0%)	
	CRP n=76	Norma	59/76 (77,6%)	39/59 (66,1%)	12/59 (20,3%)	8/59 (13,6%)	0,241 ^c
		>Normy	17/76 (22,4%)	8/17 (47,1%)	4/17 (23,5%)	5/17 (29,4%)	
	OB. n=19	Norma	14/19 (73,7%)	3/14 (21,4%)	6/14 (42,9%)	5/14 (35,7%)	0,001^c
		>Normy	5/19 (26,3%)	1/5 (20,0%)	2/5 (40,0%)	2/5 (40,0%)	0,084 ^c
Wymiana gazowa	Saturacja n=47	Norma	24/47 (51,1%)	14/24 (58,3%)	6/24 (25,0%)	4/24 (16,7%)	0,938 ^c
		<92%	23/47 (48,9%)	20/23 (87,0%)	1/23 (4,3%)	2/23 (8,7%)	0,010^c
	pO ₂ n=47	Norma	31/47 (66,0%)	19/31 (61,4%)	6/31 (19,3%)	6/31 (19,3%)	0,894 ^c
		<Normy	16/47 (34,0%)	15/16 (93,8%)	1/16 (6,2%)	0/16 (0,0%)	0,011^c
	pCO ₂ n=47	Norma	40/47 (85,1%)	27/40 (67,5%)	7/40 (17,5%)	6/40 (15,0%)	0,577 ^c
		>Normy	7/47 (14,9%)	7/7 (100,0%)	0/7 (0,0%)	0/7 (0,0%)	0,141 ^c

Indeksy: c – test Fisher-Freeman-Haltona.

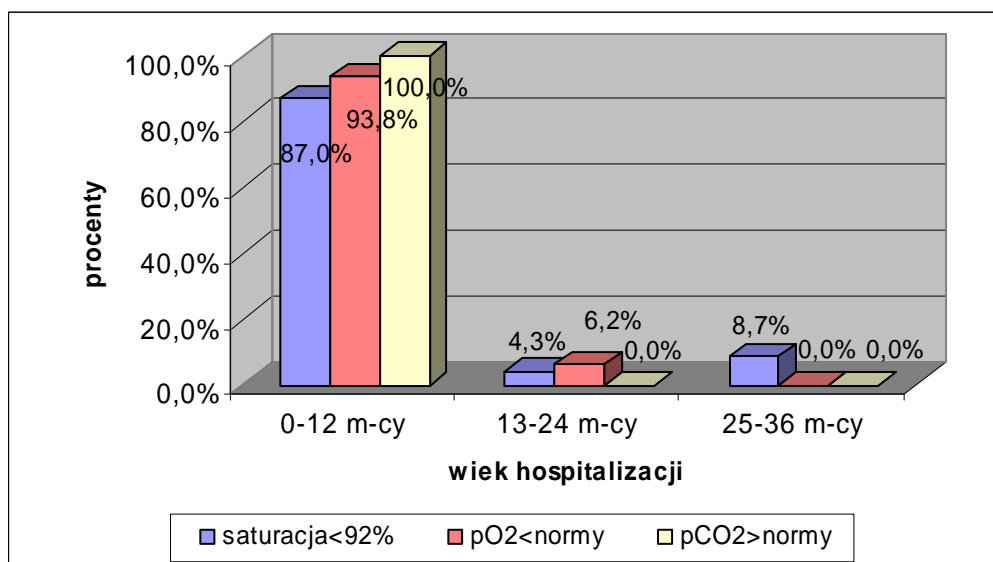
Na podstawie oceny wyników wykonanych zdjęć RTG klatki piersiowej stwierdzono, że najczęściej występowały zaburzenia wentylacji, rozpoznane u 29 dzieci (38,1%). Biorąc pod uwagę wiek pacjentów, zaburzenia wentylacji stwierdzano częściej u dzieci starszych w wieku między 25 a 36 miesiącem życia tj. u 7/13 badanych (53,9%) w porównaniu do dzieci młodszych w wieku do 12 miesiąca życia (18/47 dzieci - 38,3%) i w wieku między 13 a 24 miesiącem życia (4/16 dzieci - 25,0%). Zmiany zapalne częściej diagnozowano u dzieci młodszych w wieku do 12 miesiąca życia (11/47 badanych - 23,4%) oraz w wieku

między 13 a 24 miesiącem życia (5/16 badanych - 31,3%), a tylko u 2/13 pacjentów (15,4%) w najstarszej grupie wiekowej między 25 a 36 miesiącem życia.

Wyniki wykonanych badań laboratoryjnych dotyczące oznaczenia wartości wykładników stanu zapalnego były w przeważającej większości prawidłowe, wartość WBC w normie u 56 pacjentów (73,7%), a wartość CRP prawidłowa u 59 dzieci (77,6%). Podwyższone wartości wykładników stanu zapalnego były częściej stwierdzane w grupie dzieci najstarszych między 25 a 36 miesiącem życia, wartość WBC i CRP powyżej normy u 5/13 dzieci (38,5%) z tej grupy, a podwyższona wartość OB u 2/13 pacjentów (15,4%).

W badaniu gazometrii krwi włosniczkowej obniżone wartości saturacji i ciśnienia parcjalnego tlenu pO₂ oraz podwyższoną wartość ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla pCO₂ obserwowano głównie u najmłodszych dzieci w wieku do 12 miesiąca życia (Ryc.21).

Rycina 21. Analiza badania gazometrii krwi włosniczkowej u pacjentów objętych oceną prospektywną.



Przeanalizowano zastosowane leczenie w trzech okresach czasu: bezpośrednio poprzedzającym hospitalizację, w trakcie pobytu szpitalnego oraz zalecenia po hospitalizacji, co przedstawiono w tabeli 29. W okresie przed hospitalizacją odnotowano rzadkie zlecenie leków bronchodilacyjnych tj. salbutamolu u 2 pacjentów (2,6%) oraz fenoterolu z bromkiem ipratropium u 7 dzieci (9,2%), a także glikokortykosteroidów wziewnych – tylko u 12 badanych (15,8%). W trakcie pobytu w szpitalu najczęściej stosowanymi lekami były glikokortykosteroidy wziewne, które zalecono u 64 pacjentów (84,2%), następnie leki bronchodilacyjne: fenoterol z bromkiem ipratropium u 31 dzieci (40,8%) oraz salbutamolu 24 pacjentów (31,6%). Steroidy systemowe otrzymało 19 pacjentów (25,0%), antybiotyki parenteralnie 21 dzieci (27,6%), a antybiotyki doustnie 8 badanych (10,5%). Po hospitalizacji najczęściej zalecanymi lekami, poza leczeniem objawowym (64 pacjentów - 84,2%), były

glikokortykosteroidy wziewne, które otrzymało 41 dzieci (53,9%) oraz antybiotyki doustne (22 pacjentów - 28,9%).

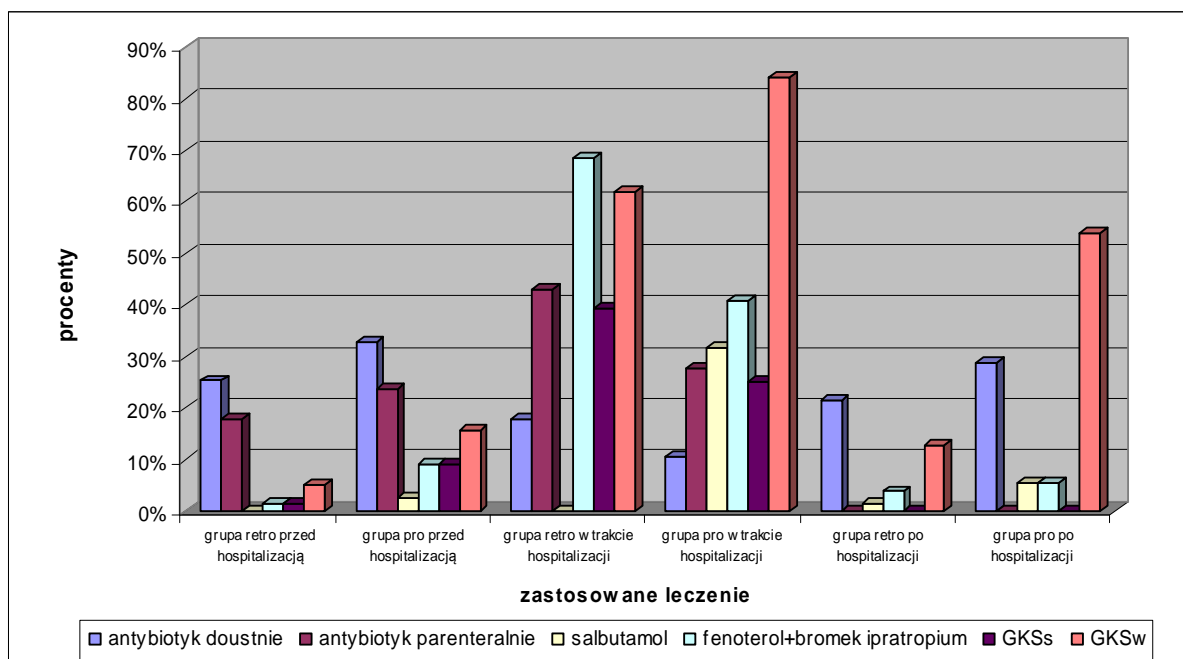
Tabela 29. Charakterystyka zastosowanego leczenia przed i w czasie hospitalizacji u dzieci objętych oceną prospektywną oraz leki zalecane po hospitalizacji.

Parametr		Leczenie n=76			Istotność statystyczna (p-wartość)
		przed hospitalizacją	w czasie hospitalizacji	zalecenia po hospitalizacji	
Antybiotyk	doustnie	25 (32,9%)	8 (10,5%)	22 (28,9%)	0,001 ^e
	parenteralnie	18 (23,7%)	21 (27,6%)	0 (0,0%)	0,719 ^f
Leki rozszerzające oskrzela	salbutamol	2 (2,6%)	24 (31,6%)	4 (5,3%)	<0,0001 ^e
	fenoterol + bromek ipratropium (Berodual)	7 (9,2%)	31 (40,8%)	4 (5,3%)	<0,0001 ^e
Steroid systemowy		7 (9,2%)	19 (25,0%)	0 (0,0%)	<0,0001 ^e
Steroid wziewny		12 (15,8%)	64 (84,2%)	41 (53,9%)	<0,0001 ^e
Lek przeciwhistaminowy		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Lek antyleukotrienowy		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Leki objawowe		66 (86,4%)	0 (0,0%)	64 (84,2%)	0,814 ^f

Indeksy: e – test Q-Cohrana, f – test Mc Nemary.

Na rycinie 22 zobrazowano porównawczą analizę zastosowania wybranych leków w 3 omawianych powyżej okresach czasu w grupach pacjentów objętych oceną retro- i prospektywną. W okresie objętym oceną zaobserwowano wzrastającą częstość stosowania β 2-mimetyków krótko działających i wziewnych glikokortykosteroidów, natomiast rzadsze zalecanie antybiotykoterapii w trakcie leczenia szpitalnego.

Rycina 22. Analiza porównawcza zastosowania wybranych leków w 3 okresach: przed, w trakcie i bezpośrednio po hospitalizacji w grupach pacjentów objętych oceną retro- i prospektywną.



5.2.3. Ocena pacjentów w okresie 1-2 lat po hospitalizacji

W analizowanej grupie nie zauważono istotnego zróżnicowania odnośnie częstotliwości występowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w okresie 1-2 lat po hospitalizacji. Maksymalnie 1 raz w roku chorowało 22 dzieci (28,9%), 24 dzieci (31,6%) 2-4 razy, a powyżej 4 razy – 30 badanych (39,5%). Biorąc pod uwagę wiek hospitalizacji badanych pacjentów taki sam rozkład częstotliwości obturacyjnych zapaleń oskrzeli stwierdzono u dzieci najmłodszych leczonych szpitalnie w wieku do 12 miesiąca życia, natomiast u pacjentów starszych częściej obserwowano występowanie nawrotowych obturacyjnych zapaleń oskrzeli powyżej 4 razy rocznie, odpowiednio u 7 dzieci hospitalizowanych w wieku między 13 a 24 miesiącem życia (43,8%) i u 8 badanych hospitalizowanych w wieku między 25 a 36 miesiącem życia (61,5%; Tab.30a).

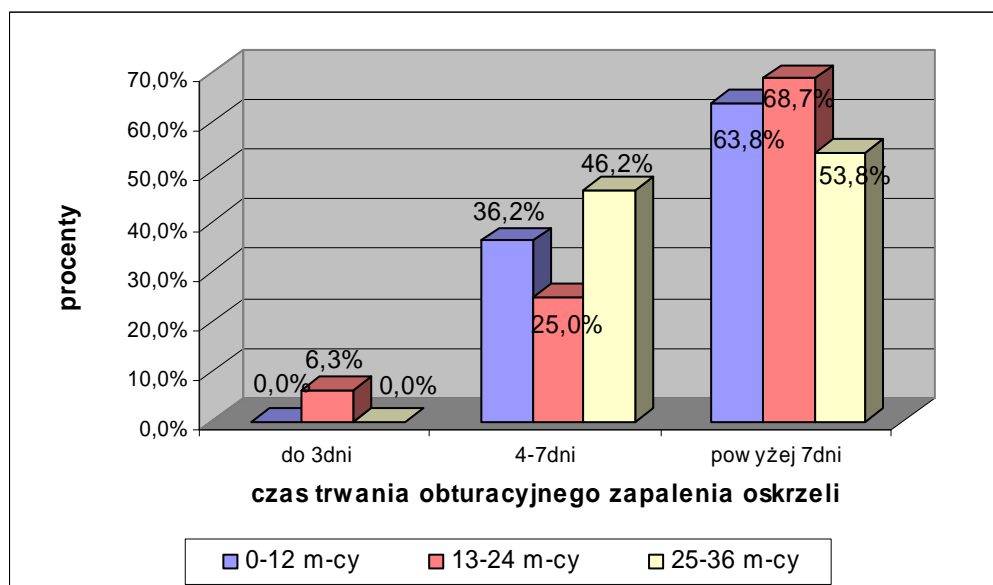
Tabela 30a. Charakterystyka objawów oddechowych w okresie 1-2 lat po hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr		Ogółem n=76	Wiek hospitalizacji			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
			0-12 m-cy n=47	13-24 m-ce n=16	25-36 m-cy n=13			
Częstotliwość ozo	0–1x /rok	22 (28,9%)	15 (31,9%)	6 (37,4%)	1 (7,7%)	0,112 ^b	0 (0,0%)	0,011^c
	2–4x /rok	24 (31,6%)	17 (36,2%)	3 (18,8%)	4 (30,8%)		1 (12,5%)	
	> 4x/rok	30 (39,5%)	15 (31,9%)	7 (43,8%)	8 (61,5%)		7 (87,5%)	
Średni czas trwania ozo	do 3dni	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0,766 ^b	0 (0,0%)	0,734 ^c
	4–7dni	27 (35,5%)	17 (36,2%)	4 (25,0%)	6 (46,2%)		2 (25,0%)	
	> 7dni	48 (63,2%)	30 (63,8%)	11 (68,7%)	7 (53,8%)		6 (75,0%)	
Pora roku kiedy występują najczęściej ozo	wiosna	51 (67,1%)	34 (72,3%)	9 (56,3%)	8 (61,5%)	0,448 ^c	6 (75,0%)	1,000 ^d
	lato	23 (30,3%)	17 (36,2%)	6 (37,5%)	0 (0,0%)	0,020^c	2 (25,0%)	1,000 ^d
	jesień	58 (76,3%)	35 (74,5%)	12 (75,0%)	11 (84,6%)	0,861 ^c	7 (87,5%)	0,672 ^d
	zima	43 (56,6%)	28 (59,6%)	10 (62,5%)	5 (38,5%)	0,364 ^c	3 (37,5%)	0,283 ^d
Kaszel		73 (96,0%)	44 (93,6%)	16 (100%)	13 (100%)	1,000 ^c	8 (100,0%)	1,000 ^d
Świszczący oddech		53 (69,7%)	33 (70,2%)	11 (68,7%)	9 (69,2%)	1,000 ^c	7 (87,5%)	0,422 ^d
Duszność		53 (69,7%)	30 (63,8%)	12 (75,0%)	11 (84,6%)	0,310 ^c	7 (87,5%)	0,423 ^d
Ataki nocne kaszlu i duszności		56 (73,7%)	33 (70,2%)	11 (68,7%)	12 (92,3%)	0,277 ^c	7 (87,5%)	0,673 ^d
Odkrztuszenie wydzieliny		39 (51,3%)	23 (48,9%)	8 (50,0%)	8 (61,5%)	0,761 ^c	3 (37,5%)	0,475 ^d
Świszczący oddech bez infekcji		26 (34,2%)	14 (29,8%)	4 (25,0%)	8 (61,5%)	0,008^c	4 (50,0%)	0,434 ^d

Indeksy: b – test Kruskala-Wallisa, c – test Fisher-Freeman-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Przeanalizowano czas trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w badanej grupie dzieci, który najczęściej wynosił powyżej 7 dni (48 badanych - 63,2%), a następnie w kolejności między 4 a 7 dni u 27 dzieci (35,5%) i tylko u 1 pacjenta (1,3%) do 3 dni. Nie odnotowano wpływu wieku hospitalizacji na czas trwania nawrotów choroby (Ryc.23).

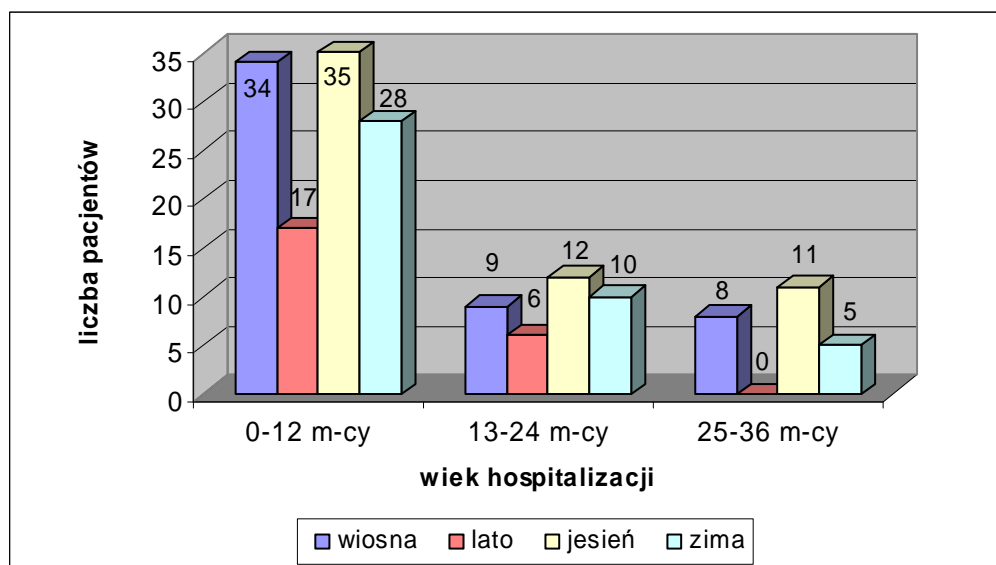
Rycina 23. Analiza czasu trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w zależności od wieku hospitalizacji – na podstawie danych uzyskanych 1-2 lat po leczeniu szpitalnym – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.



We wszystkich przedziałach wiekowych badanych pacjentów zauważono tendencję do występowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli głównie wiosną (51 dzieci - 67,1%) i jesienią (58 dzieci - 76,3%). W okresie wiosennym chorowało 34 dzieci do 12 miesiąca życia (72,3%), 9 dzieci między 13 a 24 miesiącem życia (56,3%) i 8 dzieci między 25 a 36 miesiącem życia (61,5%). Natomiast jesienią odpowiednio 35 dzieci do 12 miesiąca życia (74,5%), 12 dzieci między 13 a 24 miesiącem życia (75,0%) i 11 dzieci między 25 a 36 miesiącem życia (84,6%). Najmniejsze zróżnicowanie częstości występowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w zależności od pory roku obserwowano u dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia, spośród których u 17 osób (36,2%) objawy chorobowe stwierdzono także latem, a u 28 badanych (59,6%) w okresie zimowym.

W przedstawianej grupie obturacyjne zapalenia oskrzeli występowały najrzadziej latem, a w przedziale wiekowym między 25 a 36 miesiącem życia nie stwierdzono ani jednego przypadku choroby o tej porze roku (Ryc.24).

Rycina 24. Analiza występowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli w zależności od pory roku – na podstawie danych uzyskanych 1-2 lat po hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.



Najczęstszym objawem klinicznym obturacyjnych zapaleń oskrzeli w badanej grupie pacjentów był kaszel, który stwierdzono u 44 dzieci (93,6%) do 12 miesiąca życia oraz u wszystkich dzieci między 13 a 24 miesiącem życia (16 badanych) i między 25 a 36 miesiącem życia (13 pacjentów). Duszność najczęściej występowała w grupie dzieci hospitalizowanych między 25 a 36 miesiącem życia – u 11 pacjentów (84,6%). W grupie pacjentów najstarszych zauważalna była dominacja klasycznych objawów astmy oskrzelowej, ataki nocne kaszlu i duszności stwierdzono u 12 dzieci (92,3%), a świszczący oddech bez współistnienia infekcji u 8 dzieci (61,5%). Wśród analizowanych objawów największe zróżnicowanie częstości występowania w zależności od wieku hospitalizacji pacjentów zaobserwowano w przypadku świszczącego oddechu bez infekcji, który wykazano tylko u 14 dzieci (29,8%) do 12 miesiąca życia, u 4 dzieci (25,0%) między 13 a 24 miesiącem życia i aż u 8 dzieci (61,5%) między 25 a 36 miesiącem życia.

W tabeli 30b przedstawiono analizę występowania problemów oddechowych w badanej grupie dzieci w okresie 1-2 lat po pobycie w szpitalu w zależności od podziału na 2 grupy wiekowe P1 i P2.

Tabela 30b. Charakterystyka częstości występowania problemów oddechowych w okresie 1-2 lat po hospitalizacji w grupach wiekowych P1 i P2 wśród dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr		Ogółem n=76	Częstość występowania		Istotność statystyczna (p-wartość)
			P1 (2-3 rok życia) n=63	P2 (4-5 rok życia) n=13	
Częstotliwość obturacyjnych zapaleń oskrzeli	0-1x/rok	22 (28,9%)	21 (33,3%)	1 (7,7%)	0,039^a
	2-4x/rok	24 (31,6%)	20 (31,7%)	4 (30,8%)	
	> 4x/rok	30 (39,5%)	22 (34,9%)	8 (61,5%)	
Kaszel		73 (96,0%)	60 (95,2%)	13 (100,0%)	1,000 ^d
Świszczący oddech		53 (69,7%)	43 (68,3%)	10 (76,9%)	0,743 ^d
Duszność		53 (69,7%)	42 (66,7%)	11 (84,6%)	0,321 ^d
Ataki nocne kaszlu i duszności		56 (73,7%)	43 (68,3%)	13 (100,0%)	0,016^d
Odkrztuszenie wydzieliny		39 (51,3%)	31 (49,2%)	8 (61,5%)	0,546 ^d
Świszczący oddech bez infekcji		26 (34,2%)	17 (27,0%)	9 (69,2%)	0,008^d
Asthma – rozpoznanie lekarskie		8 (10,5%)	4 (6,4%)	4 (30,8%)	0,025^d

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Oceniając częstotliwość obturacyjnych zapaleń oskrzeli w okresie 1-2 lat po hospitalizacji zauważono różnicę w zależności od wieku pacjentów. Dzieci młodsze z grupy P1 w wieku 2-3 lat częściej przechodziły pojedyncze epizody zapaleń oskrzeli (21 badanych - 33,3%), natomiast wśród dzieci starszych z grupy P2 w wieku 4-5 lat taki pojedynczy incydent wystąpił tylko u 1 pacjenta (7,7%). Natomiast powyżej 4 epizody rocznie obturacyjnych zapaleń oskrzeli częściej stwierdzano u dzieci starszych z grupy P2 (8 dzieci - 61,5%) w porównaniu do pacjentów z grupy P1 (22 dzieci - 34,9%). Nawrotowe obturacyjne zapalenia oskrzeli diagnozowano częściej u pacjentów starszych w wieku 4-5 lat z grupy P2 i w tej grupie istniało większe ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej, którą rozpoznano u 4 dzieci (30,8%). Objawy typowe dla astmy oskrzelowej, takie jak: duszność, ataki kaszlu i duszności w nocy oraz świszczący oddech bez współistnienia infekcji występowały istotnie

częściej w grupie dzieci starszych P2 w wieku 4-5 lat z hospitalizacją w późniejszym wieku z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli ($p = 0,016$ i $p = 0,008$).

Dla oceny czynnościowej układu oddechowego wszystkim dzieciom w badanej grupie zaproponowano wykonanie oscylometrii impulsowej celem pomiaru oporu dróg oddechowych. Badanie prawidłowo wykonano u 18 badanych (23,7%), u 15 pacjentów (19,7%) nie udało się poprawnie wykonać badania, przede wszystkim ze względu na brak współpracy związany z wiekiem pacjenta, a u 43 dzieci (56,6%) nie wykonywano badania, w dużej części z powodu wieku poniżej 3 roku życia. Nie stwierdzono istotnych różnic wartości całkowitego oporu dróg oddechowych (wskaźnik rezystancji dla częstotliwości 5Hz – R5) w porównywanych grupach pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem oAPI oraz rozpoznaną i nierozpoznaną astmą oskrzelową (Tab.31). Paradoksalnie, w badanej grupie wartości oporu dróg oddechowych były statystycznie istotnie wyższe u pacjentów z ujemną wartością sAPI, na co być może mogło mieć wpływ częstsze przewlekłe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i leków rozszerzających oskrzela ($p = 0,022$).

Tabela 31. Wartości oporu dróg oddechowych mierzonego metodą oscylometrii impulsowej w grupie dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr	śrU ($X \pm SD$, Me, zakres)	Istotność statystyczna (p-wartość)	% śrU/Nal ($X \pm SD$, Me, zakres)	Istotność statystyczna (p-wartość)
(+)oAPI n=5	1,04±0,23 Me=1,01 0,81-1,33	0,239 ⁱ	88,21±15,29 Me=83,75 73,64-106,4	0,532 ⁱ
(-)oAPI n=13	1,18±0,21 Me=1,23 0,84-1,49		93,27±15 Me=91,49 72,36-114,83	
(+)sAPI n=6	0,98±0,18 Me=0,92 0,81-1,22	0,022 ⁱ	85,37±13,96 Me=79,38 73,64-103,24	0,197 ⁱ
(-)sAPI n=12	1,22±0,19 Me=1,29 0,85-1,49		95,11±14,69 Me=95,62 72,36-114,83	
(+)Astma n=3	1,17±0,15 Me=1,22 1,01-1,31	0,768 ⁱ	99,50±14,57 Me=102,24 83,75-112,50	0,343 ⁱ
(-)Astma n=15	1,13±0,23 Me=1,17 0,81-1,49		90,33±14,86 Me=85,71 72,36-114,83	

Indeksy: i – test t-Studenta.

Skróty: $X \pm SD$ -wartość±odchylenie standardowe, Me – mediana, śrU – średnia wartość uzyskanych wartości oporu dróg oddechowych dla częstotliwości 5Hz, %śrU/Nal – stosunek średniej wartości uzyskanych pomiarów wartości oporu dróg oddechowych dla częstotliwości 5HZ do wartości naliczonej oporu dróg oddechowych dla częstotliwości 5Hz wyrażony w %.

W tabeli 32a dokonano analizy ekspozycji na wybrane czynniki środowiskowe u dzieci objętych oceną prospektywną w okresie 1-2 lat po hospitalizacji. W omawianej grupie pacjentów większość, bo 59 badanych (77,6%) mieszkała na wsi i 63 dzieci (82,9%) nie było ekspozowanych na wilgoć. Wśród dzieci uczęszczających do żłobka lub przedszkola częściej odnotowano nawrotowe obturacyjne zapalenia oskrzeli, natomiast u dzieci nie objętych opieką zbiorową zachorowania były sporadyczne ($p = 0,009$).

Tabela 32a. Analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych w okresie 1-2 lat po hospitalizacji na częstość obturacyjnych zapaleń oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Czynnik środowiskowy		Ogółem n=76	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)
			0-1x/rok ozo n=22	2-4x/rok ozo n=24	powyżej 4x/rok ozo n=30	
Miejsce zamieszkania	wieś	59 (77,6%)	20/59 (33,9%)	16/59 (27,1%)	23/59 (39,0%)	0,457 ^a
	miasto	17 (22,4%)	2/17 (11,8%)	8/17 (47,0%)	7/17 (41,2%)	
Warunki mieszkaniowe	suche	63 (82,9%)	18/63 (28,6%)	21/63 (33,3%)	24/63 (38,1%)	0,797 ^a
	wilgotne	13 (17,1%)	4/13 (30,8%)	3/13 (23,1%)	6/13 (42,1%)	
Narażenie na dym tytoniowy	tak	30 (39,5%)	11/30 (36,7%)	10/30 (33,3%)	9/30 (30,0%)	0,143 ^a
	nie	46 (60,5%)	11/46 (23,9%)	14/46 (30,4%)	21/46 (45,7%)	
Uczęszczanie do żłobka/przedszkola	tak	12 (15,8%)	0/12 (0,0%)	6/12 (50,0%)	6/12 (50,0%)	0,009 ^a
	nie	64 (84,2%)	22/64 (34,4%)	18/64 (28,1%)	24/64 (37,5%)	

Indeksy: a – test Manna-Whitneya.

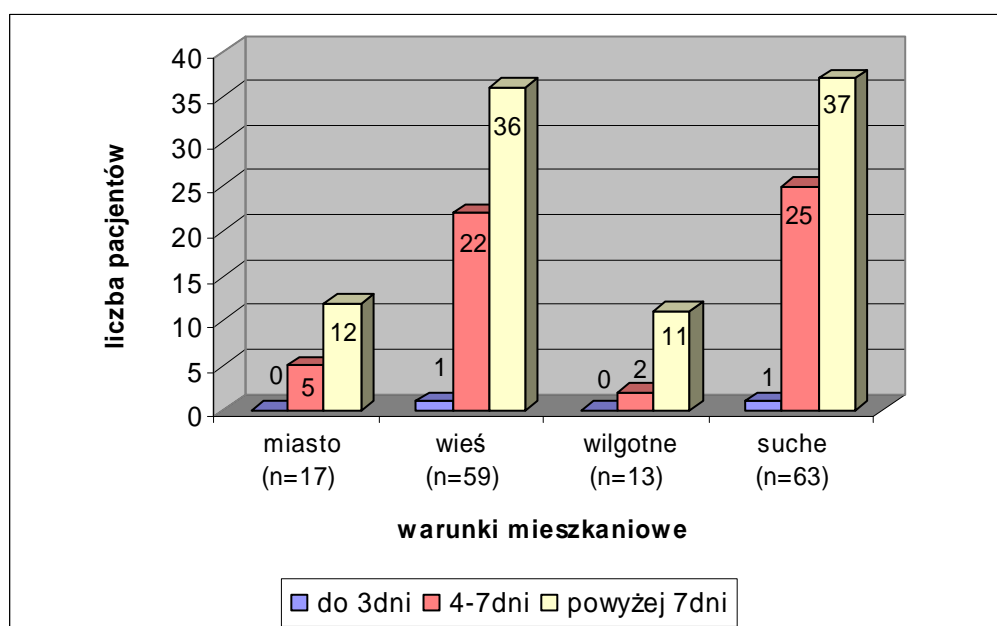
Oceniono także wpływ analizowanych czynników środowiskowych dzieci w okresie 1-2 lat po hospitalizacji na średni czas trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli, co przedstawiono w tabeli 32b. Zaobserwowano, że wilgotne miejskie warunki mieszkaniowe sprzyjały rozwojowi obturacyjnych zapaleń oskrzeli trwających powyżej 7 dni (Ryc.25).

Tabela 32b. Analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych w okresie 1-2 lat po hospitalizacji na średni czas trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Czynnik środowiskowy		Ogółem n=76	Średni czas trwania ozo			Istotność statystyczna (p-wartość)
			do 3dni n=1	4-7dni n=27	powyżej 7dni n=48	
Miejsce zamieszkania	wieś	59 (77,6%)	1/59 (1,7%)	22/59 (37,3%)	36/59 (61,0%)	0,457 ^a
	miasto	17 (22,4%)	0/17 (0,0%)	5/17 (29,4%)	12/17 (70,6%)	
Warunki mieszkaniowe	suche	63 (82,9%)	1/63 (1,6%)	25/63 (39,7%)	37/63 (58,7%)	0,080 ^a
	wilgotne	13 (17,1%)	0/13 (0,0%)	2/13 (15,4%)	11/13 (84,6%)	
Narażenie na dym tytoniowy	tak	30 (39,5%)	1/30 (3,3%)	11/30 (36,7%)	18/30 (60,0%)	0,581 ^a
	nie	46 (60,5%)	0/46 (0,0%)	16/46 (34,8%)	30/46 (65,2%)	
Uczęszczanie do żłobka/ przedszkola	tak	12 (15,8%)	0/12 (0,0%)	6/12 (50,0%)	6/12 (50,0%)	0,337 ^a
	nie	64 (84,2%)	1/64 (1,6%)	21/64 (32,8%)	42/64 (65,6%)	

Indeksy: a – test Manna-Whitneya.

Rycina 25. Wpływ warunków mieszkaniowych na średni czas trwania obturacyjnych zapaleń oskrzeli.



Analizowano występowanie wybranych chorób o podłożu alergicznym w badanej grupie dzieci (Tab.33). Wykazano najczęstsze rozpoznawanie alergii pokarmowej (30 pacjentów -

39,5%), następnie alergii wziewnej (21 badanych - 27,6%), AZS (13 dzieci - 17,1%) i astmy oskrzelowej (8 badanych - 10,5%).

Tabela 33. Charakterystyka występowania chorób współistniejących w okresie 1-2 lat po hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr	Ogółem n=76	Częstość występowania		Istotność statystyczna (p-wartość)
		P1 (2-3 rok życia) n=63	P2 (4-5 rok życia) n=13	
Atopowe zapalenie skóry	13 (17,1%)	11 (17,5%)	2 (15,4%)	1,000 ^d
Alergia pokarmowa	30 (39,5%)	26 (41,3%)	4 (30,8%)	0,548 ^d
Alergia wziewna	21 (27,6%)	14 (22,2%)	7 (53,9%)	0,037^d
Astma oskrzelowa	8 (10,5%)	4 (6,4%)	4 (30,8%)	0,026^d
Specjalistyczna opieka ambulatoryjna	25 (32,9%)	19 (30,2%)	6 (46,2%)	0,334 ^d

Indeksy: d - test 2-stronny dokładny Fishera.

5.2.4. Indeks przewidywania astmy w czasie hospitalizacji a nawroty obturacji i rozpoznawanie astmy oskrzelowej

W ocenianej grupie pacjentów dokonano analizy zależności między wartością API w obu wersjach wyznaczoną bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem hospitalizacji a ryzykiem występowania nawrotowych obturacji oskrzeli i rozwoju astmy (Tab.34a i 34b).

Tabela 34a. Charakterystyka występowania nawrotów obturacji w zależności od wartości oAPI i sAPI bez uwzględnienia hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr	Ogółem n=76	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Astma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
		Dzieci z nawrotami obturacji 1-2x/rok n=22	Dzieci z nawrotami obturacji 3-4x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacji powyżej 4x/rok n=30			
oAPI ujemny (-)	69 (90,8%)	21/69 (30,4%)	23/69 (33,3%)	25/69 (36,2%)	0,2828 ^c	4/69 (5,8%)	0,0017^d
oAPI dodatni (+)	7 (9,2%)	1/7 (14,3%)	1/7 (14,3%)	5/7 (71,4%)		4/7 (57,1%)	
sAPI ujemny (-)	71 (93,4%)	22/71 (31,0%)	22/71 (31,0%)	27/71 (38,0%)	0,4346 ^c	6/71 (8,5%)	0,0831 ^d
sAPI dodatni (+)	5 (6,6%)	0/5 (0,0%)	2/5 (40,0%)	3/5 (60,0%)		2/5 (40,0%)	

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Porównując grupy z API dodatnimi i ujemnymi zarówno w wersji oryginalnej jak i skorygowanej stwierdzono, że nawroty obturacji powyżej 4 razy w roku występowały częściej, gdy wartości API były dodatnie, chociaż różnice nie były istotne. Taka różnicę stwierdzono natomiast w odniesieniu do rozpoznania astmy w grupie dzieci z dodatnią wartością API w wersji oryginalnej. Wśród dzieci zarówno z dodatnim oAPI (11 dzieci - 14,5%), jak i dodatnim sAPI (13 pacjentów - 17,1%) wyznaczonymi z uwzględnieniem hospitalizacji, zaobserwowano częstsze nawrotowe obturacyjne zapalenia oskrzeli powyżej 4 razy rocznie niż u dzieci z API ujemnymi. Wśród pacjentów z dodatnią wartością oAPI astmę oskrzelową rozpoznano u 4/11 dzieci (36,4%), natomiast w grupie badanych z dodatnim wynikiem sAPI u 5/13 badanych (38,5%). Odpowiednie odsetki rozpoznań astmy u dzieci z ujemną wartością indeksów wynosiły 6,1% dla oAPI i 4,8% w przypadku sAPI. Różnice w częstości występowania rozpoznań astmy oskrzelowej u dzieci z dodatnimi i ujemnymi wartościami API były w większości istotne statystycznie.

Tabela 34b. Charakterystyka występowania nawrotów obturacji w zależności od wartości oAPI i sAPI z uwzględnieniem hospitalizacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

Parametr	Ogółem n=76	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
		Dzieci z nawrotami obturacyjnymi 1-2x/rok n=22	Dzieci z nawrotami obturacyjnymi 3-4x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacyjnymi powyżej 4x/rok n=30			
oAPI ujemny (-)	65 (85,5%)	20/65 (30,8%)	22/65 (33,8%)	23/65 (35,4%)	0,277 ^c	4/65 (6,1%)	0,013^d
oAPI dodatni (+)	11 (14,5%)	2/11 (18,2%)	2/11 (18,2%)	7/11 (63,6%)		4/11 (36,4%)	
sAPI ujemny (-)	63 (82,9%)	19/63 (30,2%)	21/63 (33,3%)	23/63 (36,5%)	0,589 ^c	3/63 (4,8%)	0,003^d
sAPI dodatni (+)	13 (17,1%)	3/13 (23,1%)	3/13 (23,1%)	7/13 (53,8%)		5/13 (38,5%)	

Indeksy: c – test Fishera-Freemana-Haltona, d – test 2-stronny dokładny Fishera.

5.2.5. Ocena czynników ryzyka hospitalizacji z powodu nawrotów obturacji i rozpoznanej astmy oskrzelowej

Przeanalizowano wpływ wybranych czynników na ryzyko hospitalizacji, występowanie nawrotowych obturacji oskrzeli i rozpoznanie astmy, co przedstawia tabela 35a i 35b.

Tabela 35a. Charakterystyka czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – dane z wywiadu rozwojowego.

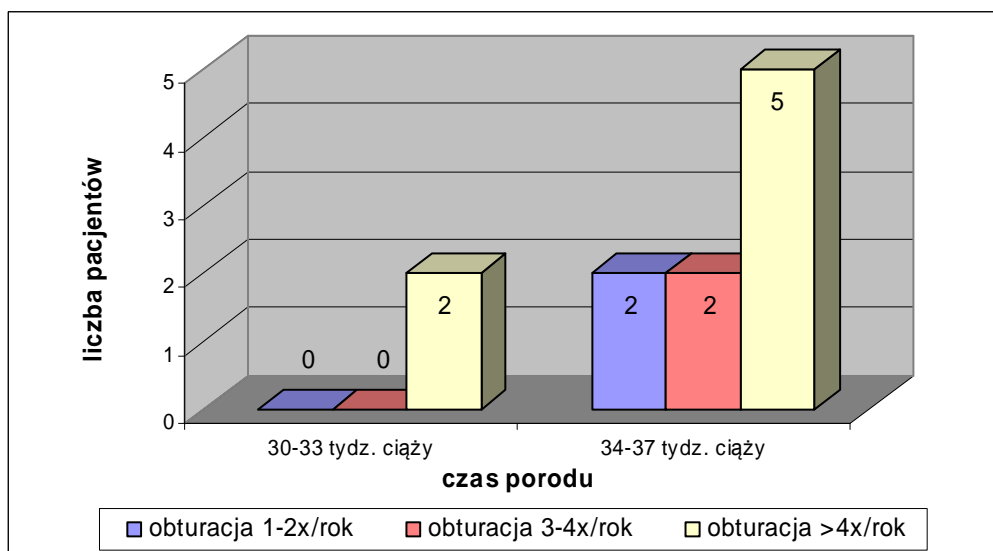
Parametr	Ogółem n=76	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)	
		Dzieci z nawrotami obturacji 1-2x/rok n=22	Dzieci z nawrotami obturacji 3-4x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacji powyżej 4x/rok n=30				
Okres perinatalny								
Czas porodu	≤ 29 tyg. ciąży	2 (2,6%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	0/2 (0,0%)	0/2 (0,0%)	0,645 ^a	
	30-33 tydz. ciąży	2 (2,6%)	0/2 (0,0%)	0/2 (0,0%)	2/2 (100,0%)	0/2 (0,0%)		
	34-37 tydz. ciąży	9 (11,9%)	2/9 (22,2%)	2/9 (22,2%)	5/9 (55,6%)	2/9 (22,2%)		
	≥ 38 tyg. ciąży	63 (82,9%)	19/63 (30,2%)	21/63 (33,3%)	23/63 (36,5%)	6/63 (9,5%)		
Masa urodzeniowa	< 1500g	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	0,303 ^a	
	1500- 3000g	16 (21,1%)	4/16 (25,0%)	1/16 (6,3%)	11/16 (68,7%)	3/16 (18,8%)		
	> 3000g	59 (30,5%)	18/59 (30,5%)	22/59 (37,3%)	19/59 (35,2%)	5/59 (8,5%)		
Poród	Siłami natury	54 (71,1%)	16/54 (29,6%)	18/54 (33,3%)	20/54 (37,1%)	4/54 (7,4%)	0,292 ^c	
	Kleszczo- wy	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)		
	Cięcie cesarskie	21 (27,6%)	6/21 (28,6%)	5/21 (23,8%)	10/21 (47,6%)	4/21 (19,0%)		
Okres noworodkowy								
Bez zaburzeń		64 (84,2%)	19/64 (29,7%)	20/64 (31,2%)	25/64 (39,1%)	1,000 ^c	6/64 (9,4%)	0,605 ^d
Zaburzenia n=22	Tlenoterapia	8 (10,4%)	2/8 (25,0%)	2/8 (25,0%)	4/8 (50,0%)	0,899 ^c	1/8 (12,5%)	1,000 ^d
	Intubacja, wentylacja mechaniczna	2 (2,6%)	0/2 (0,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1,000 ^c	0/2 (0,0%)	1,000 ^d
	Zakażenie bakteryjne	10 (13,1%)	2/10 (20,0%)	4/10 (40,0%)	4/10 (40,0%)	0,911 ^c	2/10 (20,0%)	0,282 ^d
	Dysplazja oskrzelowo- płucna	2 (2,6%)	0/2 (0,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1,000 ^c	0/2 (0,0%)	1,000 ^d

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fisher-Freeman-Halton,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

W grupie dzieci urodzonych powyżej 38 tygodnia ciąży rozkład analizowanych częstości nawrotowych obturacji był równomierny. Natomiast wśród dzieci urodzonych między 30 a 33 tygodniem ciąży (2 badanych - 2,6%) oraz między 34 a 37 tygodniem ciąży (9 badanych -

11,9%) zauważono przewagę nawrotowych obturacji oskrzeli powyżej 4 epizodów rocznie, ale przy tak małej grupie dzieci interpretacja wyników jest ograniczona (Ryc.26).

Rycina 26. Wpływ czasu porodu na występowanie nawrotowych obturacji oskrzeli – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.



Odnotowano, że u dzieci z masą urodzeniową między 1500g a 3000g wyraźnie częściej występowały nawrotowe obturacje oskrzeli powyżej 4 epizodów rocznie. Natomiast wśród dzieci z masą urodzeniową powyżej 3000g rozkład częstości nawrotowych obturacji był równomierny. Analizowano wpływ sposobu rozwiązania ciąży na liczbę nawrotowych obturacji u badanych dzieci, gdzie wśród pacjentów urodzonych cięciem cesarskim wykazano częstsze rozpoznawanie obturacji powyżej 4 razy w roku (Ryc.27).

Rycina 27. Wpływ sposobu rozwiązania ciąży na liczbę nawrotowych obturacji – grupa dzieci objętych oceną prospektywną.

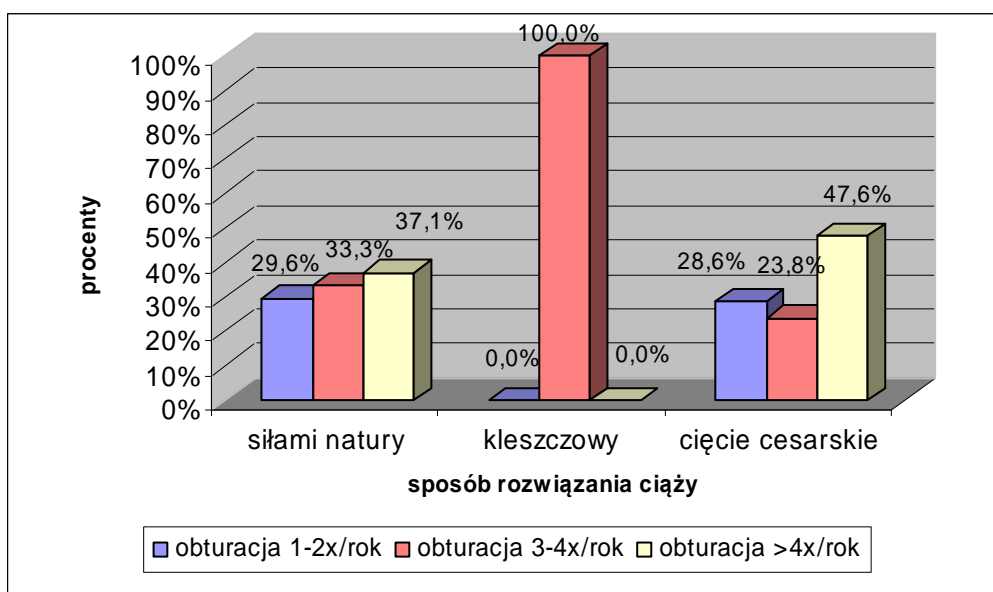


Tabela 35b. Charakterystyka czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – dane z wywiadu rozwojowego.

Parametr	Ogółem n=76	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Asthma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)	
		Dzieci z nawrotami obturacyj 1-2x/rok n=22	Dzieci z nawrotami obturacyj 3-4x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacyj powyżej 4x/rok n=30				
Okres noworodkowy i niemowlęcy								
Karmienie naturalne	Brak	12 (15,8%)	4/12 (33,3%)	2/12 (16,7%)	6/12 (50,0%)	0,164 ^b	2/12 (16,7%)	0,822 ^a
	1-3m-ce	35 (46,2%)	12/35 (34,3%)	9/35 (25,7%)	14/35 (40,0%)		3/35 (8,6%)	
	4-6m-cy	8 (10,4%)	0/8 (0,0%)	4/8 (50,0%)	4/8 (50,0%)		0/8 (0,0%)	
	> 6m-cy	21 (27,6%)	6/21 (28,6%)	9/21 (42,8%)	6/21 (28,6%)		3/21 (14,3%)	
Narażenie na dym tytoniowy	tak	30 (39,5%)	11/30 (36,7%)	10/30 (33,3%)	9/30 (30,0%)	0,339 ^c	3/30 (10,0%)	1,000 ^d
	nie	46 (60,5%)	11/46 (23,9%)	14/46 (30,4%)	21/46 (45,7%)		5/46 (10,9%)	
Uczęszczanie do żłobka/ przedszkola	tak	12 (15,8%)	1/12 (8,3%)	2/12 (16,7%)	9/12 (75,0%)	0,038 ^c	3/12 (25,0%)	0,107 ^d
	nie	64 (84,2%)	21/64 (32,8%)	22/64 (34,4%)	21/64 (32,8%)		5/64 (7,8%)	

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fisher-Freeman-Halton,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Istotnym czynnikiem podnoszącym ryzyko nawrotowych obturacji okazało się być uczęszczanie do żłobka lub przedszkola, u 9 dzieci (75,0%) z tej grupy obserwowano nawrotowe obturacje powyżej 4 epizodów rocznie, co było istotne statystycznie ($p = 0,038$). Nie zaobserwowano różnic w częstości nawrotowych obturacji w grupie dzieci nie korzystających z opieki w placówkach publicznych. Karmienie piersią i narażenie na dym tytoniowy nie miały wpływu na ryzyko hospitalizacji, nawrotów obturacji i rozpoznanie astmy.

Analizowano dane z wywiadu rodzinnego dotyczące liczebności rodzeństwa u badanych dzieci oraz występowania wybranych chorób alergicznych u najbliższych krewnych, co przedstawia tabela 36.

Tabela 36. Charakterystyka czynników ryzyka hospitalizacji i nawrotów obturacji w grupie dzieci objętych oceną prospektywną – dane z wywiadu rodzinnego.

Parametr		Ogółem n=76	Częstość występowania			Istotność statystyczna (p-wartość)	Astma oskrzelowa n=8	Istotność statystyczna (p-wartość)
			Dzieci z nawrotami i obturacji 1-2x/rok n=22	Dzieci z nawrotami i obturacji 3-4x/rok n=24	Dzieci z nawrotami obturacji powyżej 4x/rok n=30			
Liczba rodzeństwa	0	29 (38,2%)	14/29 (48,3%)	7/29 (24,1%)	8/29 (27,6%)	0,036^b	3/31 (9,7%)	0,891 ^a
	1	31 (40,8%)	5/31 (16,1%)	10/31 (32,3%)	16/31 (51,6%)			
	2	15 (19,7%)	3/15 (20,0%)	6/15 (40,0%)	6/15 (40,0%)			
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)			
	powyżej 3	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100%)	0/1 (0,0%)			
Rodzeństwo	Astma	7 (9,2%)	0/7 (0,0%)	5/7 (71,4%)	2/7 (28,6%)	0,054 ^c	0/7 (0,0%)	1,000 ^d
	AZS	5 (6,6%)	0/5 (0,0%)	0/5 (0,0%)	5/5 (100,0%)	0,011^c	2/5 (40,0%)	0,081 ^d
	ANN/ spojówek	8 (10,4%)	2/8 (25,0%)	5/8 (62,5%)	1/8 (12,5%)	0,158 ^c	0/8 (0,0%)	0,588 ^d
	Alergia pokarmowa	6 (7,8%)	1/6 (16,7%)	1/6 (16,7%)	4/6 (66,6%)	0,495 ^c	1/6 (16,7%)	0,499 ^d
	Pokrzywka	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	1,000 ^c	0/1 (0,0%)	1,000 ^d
Matka	Astma	4 (5,3%)	0/4 (0,0%)	1/4 (25,0%)	3/4 (75,0%)	0,377 ^c	0/4 (0,0%)	1,000 ^d
	AZS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
	ANN/ spojówek	3 (3,9%)	3/3 (100%)	0/3 (0,0%)	0/3 (0,0%)	0,022 ^c	0/3 (0,0%)	1,000 ^d
	Alergia pokarmowa	3 (3,9%)	0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	0,490 ^c	0/3 (0,0%)	1,000 ^d
	Pokrzywka	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	1,000 ^c	0/1 (0,0%)	1,000 ^d
Ojciec	Astma	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	1,000 ^c	1/1 (100%)	0,105 ^d
	AZS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
	ANN/ spojówek	1 (1,3%)	1/1 (100%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	0,289 ^c	0/1 (0,0%)	1,000 ^d
	Alergia pokarmowa	1 (1,3%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100%)	0/1 (0,0%)	0,605 ^c	0/1 (0,0%)	1,000 ^d
	Pokrzywka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–

Indeksy: a – test Manna-Whitneya,
b – test Kruskala-Wallisa,
c – test Fisher-Freeman-Haltona,
d – test 2-stronny dokładny Fishera.

Wszystkie dzieci z wyjątkiem jednego nie miały więcej niż 2 rodzeństwa. Dzieci, które nie miały rodzeństwa, częściej prezentowały nawroty obturacji powyżej 4 razy w roku niż dzieci z 1 lub 2 rodzeństwa. Odnotowano więcej przypadków nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli w przypadku dodatniego wywiadu wśród rodzeństwa badanych dzieci w kierunku atopowego zapalenia skóry (5 dzieci - 6,6%; $p = 0,011$). Występowanie alergii pokarmowej (6 dzieci - 7,8%) oraz astmy oskrzelowej (9 dzieci - 9,2%) także sprzyjały częstym nawrotom obturacji, ale różnice nie były istotne statystycznie. W przypadku astmy oskrzelowej u matki (4 dzieci - 5,3%) lub u ojca (1 dziecko - 1,3%) stwierdzono tendencję do występowania większej nawrotowości obturacji oskrzeli u potomstwa, ale z uwagi na małą liczebność nie wykazano istotności statystycznej.

6. DYSKUSJA

6.1. Obturacyjne zapalenia oskrzeli – charakterystyka występowania, obraz kliniczny, badania diagnostyczne

Stany zapalne układu oddechowego przebiegające z obturacją są częstym powodem chorobowości w populacji dziecięcej, a także jedną z wiodących przyczyn hospitalizacji. Potwierdzają to dane pochodzące z Oddziału Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego im. L. Perzyny w Kaliszu, gdzie w latach 2005-2007 i 2010-2011 dzieci chore na obturacyjne zapalenie oskrzeli stanowiły odpowiednio 14,2% i 11,1% wszystkich leczonych pacjentów. Porównując oba przedziały czasowe odnotowano obniżenie częstości hospitalizacji z tego powodu. Można przypuszczać, iż wynika to głównie z lepszej ambulatoryjnej opieki lekarskiej i w efekcie mniejszej konieczności leczenia szpitalnego.

Najliczniej reprezentowaną grupą hospitalizowanych dzieci były niemowlęta, co jest zapewne konsekwencją odrębności budowy i czynności układu oddechowego w tej grupie wiekowej. Cechy takie jak: beczkowaty kształt klatki piersiowej i przeponowy tor oddychania, krótkie i wąskie drogi oddechowe z jednoczesną niestabilnością ich ścian, hipersekrecja gruczołów w obrębie błony śluzowej, czy niezakończony rozwój płuc mogą stać się przyczyną mniejszych rezerw w zakresie wydolności oddechowej w omawianej grupie wiekowej [98]. Skutkuje to większą skłonnością do rozwoju obturacji i jej cięższego przebiegu, co w rezultacie może nierzadko doprowadzać do nagłego pogorszenia stanu zdrowia niemowlęcia, wymagającego szybkiej interwencji z hospitalizacją włącznie.

Porównując dzieci hospitalizowane w pierwszym, drugim i trzecim roku życia widoczna jest różnica w wieku wystąpienia pierwszych objawów oddechowych. Wyraźna większość dzieci hospitalizowanych w 1 roku życia, tj. 75,5% z grupy retrospektywnej i 85,1% z grupy prospektywnej, zaczęła chorować w pierwszych 6 miesiącach życia. Natomiast wśród dzieci hospitalizowanych po ukończeniu 2 roku życia w obu ocenianych grupach tylko u około ¼ badanych pierwsza manifestacja objawów obturacyjnego zapalenia oskrzeli wystąpiła w pierwszym półroczu życia. W przedstawianych grupach pacjentów wykazano więc zależność, że wśród starszych hospitalizowanych dzieci dominował późniejszy początek pierwszych objawów zapaleń oskrzeli. Jak wynika z piśmiennictwa późniejszy wiek pierwszego zachorowania częściej wiąże się z większym ryzykiem rozwoju fenotypu typowego dla astmy [5, 39].

W moich badaniach to spostrzeżenie potwierdziło się w grupie ocenianej prospektywnie, w której jednak obserwacja była krótsza (1-2 lata). W tej grupie ponad 60% dzieci hospitalizowanych pomiędzy 25 a 36 miesiącem życia prezentowało nawroty obturacji ponad 4 razy w roku, jak również incydenty obturacji bez infekcji, co jest uznawane za charakterystyczny objaw astmy. W grupie ocenianej retrospektywnie, gdzie okres obserwacji trwał maksymalnie do 10 roku życia, częste nawracające epizody obturacji łącznie z epizodami poza okresami infekcji dotyczyły częściej dzieci hospitalizowanych w młodszym wieku.

W analizowanych przeze mnie grupach dzieci przeważał fenotyp wczesnej obturacji, o najczęściej przemijającym charakterze. U ponad połowy badanych nie stwierdzono częstych nawrotów objawów w prowadzonej do 10 roku życia obserwacji. Zgodnie z opublikowanym w 2008 roku stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Oddechowego ten fenotyp świszczącego oddechu związany jest głównie z zakażeniami wirusowymi i dzieci te na ogół nie prezentują objawów w okresach wolnych od infekcji [40].

Jednakże u 43% dzieci występowały ponad 4 obturacyjne zapalenia oskrzeli w ciągu roku, co w wieku kiedy dokonywano oceny, a więc po 6 roku życia (5-7 lat po hospitalizacji w grupie retrospektywnej) dowodzi skłonności do obturacji przetrwałej o astmatycznym podłożu. Odsetek ten jest wyższy niż w cytowanych już badaniach kohortowych [73, 99]. Należy jednak podkreślić, że oceniano dzieci zwiększonego ryzyka, które przebyły ciężkie, bo wymagające hospitalizacji obturacyjne zapalenie oskrzeli. Tak więc w tej grupie niepomyślne rokowanie dotyczy większego odsetka dzieci niż w całej populacji.

Zwraca uwagę fakt, że w grupie najmłodszych dzieci do 12 miesiąca życia hospitalizacja miała miejsce najczęściej już w trakcie pierwszego lub drugiego zachorowania. Te pierwsze wczesne zachorowania mają na ogół najcięższy przebieg, stąd niejednokrotnie większa potrzeba leczenia szpitalnego. Kwestią sporną pozostaje nadal ujednoczenie nazewnictwa rozpoznań stawianych u tych dzieci. W niektórych krajach europejskich, a także w USA pierwsze zakażenie wirusowe układu oddechowego, przebiegające z obturacją oraz objawami towarzyszącymi takimi jak nieżyt nosa i kaszel, jest podstawą do postawienia rozpoznania zapalenia oskrzelików [100]. Natomiast w Wielkiej Brytanii, Australii zapalenie oskrzelików rozpoznawane jest tylko w przypadku ciężkiego przebiegu choroby z zaburzeniami oddechowymi, trudnościami w karmieniu, hipoksją. W polskim nazewnictwie medycznym przyjęto zasadę stawiania rozpoznania ostrego zapalenia oskrzelików w przypadku wystąpienia ciężkiej obturacji oskrzeli u noworodków i niemowląt w pierwszych miesiącach życia, która przebiega niejednokrotnie z cechami ostrej niewydolności oddechowej [101].

W ocenianych grupach dzieci we wszystkich przypadkach rozpoznano obturacyjne zapalenie oskrzeli. Dominującymi objawami klinicznymi w czasie hospitalizacji był kaszel i świszczący oddech. W grupie prospektywnej nieco rzadziej stwierdzano duszność (67,1%) w porównaniu do grupy retrospektywnej (75,9%), co może wynikać z lepszej profilaktyki nagłych stanów zaostrzeń w trakcie obturacji oskrzeli w kolejnych ocenianych latach.

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania analizowanych objawów w czasie hospitalizacji, w tym duszności w ocenianych grupach wieku, ale jednak hipoksemię i hiperkapnię stwierdzano najczęściej u dzieci najmłodszych, hospitalizowanych w wieku do 12 miesiąca życia. Obniżenie saturacji było obecne z porównywalną częstością we wszystkich grupach wieku.

W codziennej praktyce ustalenie stopnia ciężkości obturacji dokonywane jest głównie na podstawie orientacyjnej subiektywnej oceny klinicznej. Obiektywnymi parametrami są pomiary liczby oddechów, częstości tętna, saturacji, które są elementami punktowych skal oceny ciężkości choroby wykorzystywanych w badaniach klinicznych [102, 103]. Wyłączna ocena kliniczna ma pewne ograniczenia. Chociaż osłuchiwanie pozostaje podstawową metodą badania przedmiotowego układu oddechowego, to jak wynika z badań Elphicka i wsp. nie jest to niezawodna metoda klasyfikacji dźwięków oddechowych, co stanowi pewne ograniczenie znaczenia tego narzędzia diagnostycznego [104]. Odzwierciedleniem różnic w ocenie świszczącego oddechu jest badanie Lowe i wsp., w którym u dzieci ze świszczącym oddechem rozpoznanym przez personel medyczny wykazano istotnie większe upośledzenie czynności płuc w porównaniu do dzieci ze świstami zgłaszanymi przez rodziców [105].

Dzieci oceniane prospektywnie częściej otrzymywały w leczeniu przedszpitalnym wGKS i leki rozszerzające oskrzela niż dzieci z grupy retrospektywnej. W badaniu Parisa i wsp. wykazano zależność między występowaniem mniejszej liczby zaostrzeń astmy a częstszym stosowaniem β_2 -mimetyków krótko działających [106]. Wyniki badania przedstawionego przez Castro-Rodrigueza i wsp. potwierdzają, że stosowanie leczenia wGKS zapobiega zaostrzeniom w przebiegu obturacyjnych zapaleń oskrzeli i astmy u najmłodszych dzieci [107]. Spośród objawów ogólnych zwraca uwagę dwukrotnie częstsze występowanie gorączki u dzieci po ukończeniu 1 roku życia. W badaniu przedstawionym przez Bielavskiego i wsp. wykazano, że występowanie gorączki, a także takich objawów jak: bóle brzucha, postękiwanie, zmniejszone wysycenie hemoglobiny tlenem, może sugerować poważne zakażenie bakteryjne i jest jednym ze wskazań do wykonania RTG klatki piersiowej [108]. Wśród gorączkujących pacjentów częściej stwierdzano zmiany o charakterze zapalnym na zdjęciu rentgenowskim, co było podstawą do postawienia dodatkowego rozpoznania odoskrzelowego zapalenia płuc.

W ocenianych przez mnie grupach hospitalizowanych dzieci RTG klatki piersiowej zlecono u około $\frac{3}{4}$ pacjentów z obu grup, a odstąpiono od wykonania badania radiologicznego w przypadkach typowych klinicznie. Kierowano się zaleceniami *British Thoracic Society* (BTS) mówiącymi, że w przypadku typowego ostrego klinicznego przebiegu choroby nie zaleca się rutynowo badania obrazowego klatki piersiowej, między innymi z uwagi na jego niewystarczającą swoistość i brak istotnego wpływu na postępowanie terapeutyczne [109]. W piśmiennictwie podkreśla się, że RTG klatki piersiowej powinno być wykonywane jako jeden z pierwszych etapów diagnostyki różnicowej celem określenia przyczyny nawracających zapaleń oskrzeli, w tym także tych, które przebiegają z obturacją, ale nie jest obowiązkowe w czasie pierwszych zachorowań. Zdarzają się także takie sytuacje, gdy badanie to zalecane jest w odpowiedzi na zgłaszane przez rodziców obawy i brak zaufania do oceny klinicznej [5]. U około $\frac{1}{3}$ pacjentów w obu ocenianych grupach stwierdzono w wykonanym RTG klatki piersiowej zaburzenia wentylacyjne, będące typową konsekwencją obturacji oskrzeli.

U wszystkich hospitalizowanych dzieci wykonywano oznaczenie wartości podstawowych wskaźników stanu zapalnego w postaci WBC i CRP, które w około $\frac{3}{4}$ przypadków wypadły prawidłowo. Wśród pacjentów, u których wykonano badanie OB wyraźnie częściej podwyższoną wartość stwierdzono w grupie objętej oceną retrospektywną (56,5%). Nieprawidłowe parametry wymiany gazowej ocenianej w badaniu gazometrii krwi włosniczkowej wykazano głównie u niemowląt, co potwierdza, że w tej grupie wiekowej znacznie częściej dochodzi do zaburzeń wymiany gazowej lub niewydolności oddechowej w przebiegu obturacji oskrzeli. Analiza wyników wykonanych badań diagnostycznych dowodzi, że do rozpoznania obturacyjnego zapalenia oskrzeli w typowych sytuacjach wystarczają kryteria kliniczne, ale w przypadkach dzieci najmłodszych, ciężkiego przebiegu choroby lub częstych zaostrzeń należy uwzględnić diagnostykę laboratoryjno-obrazową [4, 5].

Średni czas pobytu dzieci w szpitalu był krótki i nie różnił się w badanych grupach w poszczególnych przedziałach wieku. W grupie retrospektywnej maksymalna liczba dni hospitalizacji była porównywalna we wszystkich grupach wiekowych ocenianych dzieci, natomiast w grupie prospektywnej wraz z wiekiem zmniejszała się i dla kolejnych lat życia wynosiła kolejno 16, 11 i 6 dni. Wyraźnie dłuższy maksymalny okres leczenia szpitalnego wśród niemowląt mógł być związany z cięższymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych. Prawdopodobnie były one konsekwencją zakażeń wirusowych, przede wszystkim wirusem RS, a także rynowirusami, co sugerują badania prowadzone w ostatnich latach [34, 35, 110].

Zaskakujący jest brak różnic w czasie trwania objawów przed hospitalizacją. Należałoby oczekiwać, że z powodu odrębności w budowie anatomicznej i czynności układu oddechowego dynamika rozwoju choroby będzie szybsza u niemowląt.

U wielu dzieci hospitalizowanych w 2 i 3 roku życia w okresie poprzedzającym analizowany pobyt w szpitalu występowały liczne zachorowania (powyżej 4 obturacyjnych zapaleń oskrzeli rocznie), które nie wymagały leczenia szpitalnego. Kolejne incydenty nawrotowej obturacji oskrzeli charakteryzowały się narastającym stopniem ciężkości, czego odzwierciedleniem była konieczność hospitalizacji. Może to sugerować, że kolejne zachorowania wpływają niekorzystnie na stan dróg oddechowych, na co wskazały obserwacje Martineza o pogarszaniu parametrów wentylacyjnych w grupie dzieci z przetrwałym fenotypem obturacji. W wykonywanych w tej grupie pacjentów w 6 roku życia badaniach czynnościowych stwierdzono niskie wartości maksymalnego przepływu w drogach oddechowych na poziomie czynnościowej pojemności zalegającej ($p < 0,01$) [7]. W tej sytuacji bardzo ważne jest poszukiwanie możliwości zahamowania postępu choroby.

Jak wspomniano wcześniej u większości dzieci hospitalizowanych w 2 i 3 roku życia, w okresie przed przyjęciem do szpitala występowały zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli. Szczegółowa analiza objawów oddechowych nie wykazała istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi, chociaż należy zwrócić uwagę na częstsze występowanie u dzieci najstarszych ataków nocnego kaszlu i duszności oraz świszczącego oddechu bez współistniejącej infekcji. Może to wynikać z coraz większego doświadczenia, tak rodziców jak i personelu medycznego, w charakteryzowaniu objawów oddechowych występujących u dzieci z obturacją oskrzeli, co pozwala na rozróżnienie wśród pacjentów stanów ostrych, infekcyjnych oraz przewlekłych, typowych dla astmy oskrzelowej. Ataki nocnego kaszlu i duszności oraz świszczący oddech bez infekcji uznawane są za charakterystyczne dla astmy i były uwzględnione w standaryzowanych kwestionariuszach użytych w badaniach epidemiologicznych nad występowaniem chorób alergicznych, m.in. w badaniu ISAAC [23, 24]. W badaniu tym przeprowadzonym w Polsce w dwóch ośrodkach: krakowskim i poznańskim stwierdzono wzrost częstości występowania w/w objawów, co korelowało z częstszym rozpoznawaniem astmy oskrzelowej. Porównywalne wyniki wykazała analiza badań przeprowadzonych w ocenianych przez mnie grupach dzieci.

Analizując pory roku wystąpienia zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli, zarówno pierwszego jak i będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji, stwierdzono najmniejszą liczbę zachorowań w okresie letnim. Zachorowania jesienne były częstsze u dzieci najstarszych (biorąc pod uwagę wiek hospitalizacji), a w zimie u najmłodszych, szczególnie w grupie prospektywnej (64,5%). Taką sezonowość można wytłumaczyć opisywaną

w piśmiennictwie zmiennością dominacji określonych zakażeń w różnych porach roku i w różnych grupach wieku [34, 35, 101, 110]. W okresie jesiennym dominują zakażenia rynowirusami, które dotyczą dzieci starszych, a w zimie zakażenia wirusami RS typowymi dla okresu niemowlęcego [72, 110]. To ostatnie zakażenie potwierdzono w piśmiennictwie średnio u około 45% dzieci z obturacją oskrzeli w wieku poniżej 2 roku życia [110, 111]. Niestety potwierdzenie tej koncepcji nie jest często możliwe z uwagi na brak możliwości systematycznego wykonywania badań wirusologicznych.

Oceniając sezonowość objawów oddechowych w badanych grupach dzieci zauważyć można, że zarówno czas wystąpienia pierwszych epizodów obturacji oskrzeli, jak i pory roku, kiedy objawy obturacyjnych zapaleń oskrzeli stwierdzane były najczęściej, to wiosna (58,2% dzieci z grupy retrospektywnej i 67,1% z grupy prospektywnej) oraz jesień (74,7% dzieci z grupy retrospektywnej i 76,3% z grupy prospektywnej). W piśmiennictwie opisywane są związki częstszego występowania wirusowych zapaleń oskrzeli z sezonową zmiennością dominacji poszczególnych patogenów. Zgodnie z badaniem Halla już w pierwszym roku życia około 50% dzieci ulega zakażeniu wirusem RS w swoich pierwszych miesiącach wiosennych i jesiennych, co koreluje z sezonowością występowania tego wirusa. Na podstawie analizy wykrywalności w surowicy swoistych przeciwciał przeciwko RSV stwierdzono, że w kolejnym roku życia prawie u wszystkich badanych dzieci można było wykazać przebycie zakażenia wywołanego tym patogenem [112]. Między innymi w badaniu przedstawionym przez Khetsurianiego i wsp. oceniano zależność występowania zaostrzeń astmy oskrzelowej od wirusowych infekcji dróg oddechowych i wykazano, że najczęstszym czynnikiem etiologicznym były zakażenia rynowirusami [113, 114]. W innym opracowaniu Johnstona i wsp. udowodniono, że jesienna epidemia zaostrzeń astmy zbiega się czasowo z okresem zwiększonej zapadalności na infekcje i u ponad 60% dzieci potwierdzono współistnienie zakażenia wirusowego [115].

W analizowanym materiale największy odsetek dzieci hospitalizowano w okresie zimowym (32,9% dzieci z grupy retrospektywnej i 64,5% z grupy prospektywnej). W badaniu przedstawionym przez Wu i wsp. stwierdzono, że jeśli okres wczesnoniemowlęcy przypada na czas zimowych infekcji oddechowych to wzrasta ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej w tej grupie wiekowej [116]. Zmniejszanie się w kolejnych latach liczby hospitalizacji w okresie jesiennym (30,4% dzieci z grupy retrospektywnej i 14,5% z grupy prospektywnej) może sugerować częstsze stosowanie leczenia przeciwzapalnego jako działania profilaktycznego, zapobiegającego skutecznie występowaniu ciężkich zaostrzeń w czasie jesiennych epidemii u pacjentów z astmą oskrzelową [107].

Wykazano, że u dzieci wymagających leczenia szpitalnego najczęściej nie stosowano wcześniej leczenia przeciwzapalnego glikokortykosteroidami wziewnymi lub lekami antyleukotrienowymi [115]. W kolejnym badaniu stwierdzono, że zastosowanie u pacjentów z astmą oskrzelową w okresie jesiennym dodatkowo leku antyleukotrienowego zmniejszało częstość występowania zaostrzeń, wymagających oceny lekarskiej. Szczególnie dobre efekty odnotowano wśród chłopców w wieku między 2 a 5 rokiem życia [117].

Oprócz stosowania leków zmniejszających nasilenie odpowiedzi zapalnej indukowanej infekcją trwają poszukiwania skutecznej terapii zakażeń wirusowych, co jest jednocześnie działaniem, które w przyszłości może mieć znaczenie w zapobieganiu występowania zaostrzeń astmy.

6.2. Ocena przydatności indeksów przewidywania astmy

Grupa dzieci z nawracającymi epizodami obturacji jest heterogenna, zarówno biorąc pod uwagę początek choroby, czynniki wywołujące, nasilenie objawów, jak i częstość ich występowania oraz czas trwania. Znajduje to odzwierciedlenie w podziale na fenotypy obturacji i astmy, która nazywana jest często wczesnodziecięcą.

Najtrafniejszej klasyfikacji można dokonać retrospektywnie, nie jest ona jednak przydatna dla codziennej praktyki i poszukuje się innych możliwości wczesnej identyfikacji grup chorych o różnym rokowaniu. Szczególnego znaczenia nabierają propozycje przewidywania ryzyka rozwoju astmy, uwzględniające dane dostępne w chwili wystąpienia pierwszych objawów.

Jedną z pierwszych propozycji tego typu przedstawił Kjellman i wsp. Zgodnie z tą historyczną propozycją u dzieci z objawami obturacji oskrzeli rozpoznanie astmy było uzasadnione w przypadku co najmniej 3 incydentów obturacji niezależnie od przyczyny, 2 epizody wystarczały w przypadku obciążenia atopią, a jeden w sytuacji wystąpienia objawów w wyniku ekspozycji na alergen [118].

Aktualnie najbardziej znaną propozycją jest sformułowany przez grupę Martineza indeks przewidywania astmy (API), przedstawiony początkowo w dwóch wariantach „*loose index*” i „*stringent index*”, różniących się wymaganą dla pozytywnego wyniku liczbą przebytych epizodów obturacji. W wyniku dalszych analiz oryginalna wersja indeksu z nadrzędnym warunkiem 3 incydentów obturacji uległa zmianie do wersji zmodyfikowanej z warunkiem 4 epizodów, trwających co najmniej 24 godziny z koniecznością potwierdzenia co najmniej jednego zachorowania przez lekarza. W każdej z omawianych wersji indeksu konieczne było spełnienie nie tylko warunku nadrzędnego, ale także 1 dużego lub 2 małych kryteriów. W wersji oryginalnej zaproponowano 2 kryteria duże (AZS u dziecka, astma minimum

u jednego z rodziców) i 3 kryteria małe (świszczący oddech bez infekcji, ANN, eozynofilia we krwi obwodowej $\geq 4\%$), natomiast w wersji zmodyfikowanej 3 kryteria duże (poza powyżej wspomnianymi dodatkowo uczulenie na alergeny wziewne takie jak roztocza kurzu domowego, pyłki roślin, sierść zwierząt) oraz 3 kryteria małe (świszczący oddech bez infekcji, eozynofilia we krwi obwodowej $\geq 4\%$, uczulenie na alergeny pokarmowe takie jak: mleko, jajko, orzeszki ziemne) [15, 16].

Do innych skal i indeksów używanych w określeniu prawdopodobieństwa ryzyka rozwoju astmy należy propozycja opisana przez Kurukulaaratchego i wsp. uwzględniająca wybrane czynniki ryzyka wystąpienia wczesnej obturacji i rozwoju astmy takie jak: wywiad rodzinny w kierunku astmy, nawracające infekcje układu oddechowego w drugim roku życia, nadwrażliwość atopowa rozpoznana na podstawie punktowych testów skórnych w czwartym roku życia i brak nawracających stanów zapalnych nosogardła w pierwszym roku życia [17]. Kolejna propozycja oparta na holenderskim badaniu kohortowym PIAMA uwzględnia występowanie ośmiu niezależnych parametrów klinicznych: płeć męska, rozwiązanie ciąży po terminie, poziom wykształcenia rodziców, stosowanie leków wziewnych, częstotliwość pojawiania się obturacji, obecność świstów lub duszności niezależnie od wystąpienia przeziębienia, przebyte infekcje dróg oddechowych oraz wystąpienie cech atopowego zapalenia skóry [18]. Natomiast skala punktowa Holta ustalona dla grupy zwiększonego ryzyka (dodatni wywiad rodzinny) oparta jest na częstości i przebiegu ostrych infekcji dróg oddechowych oraz wynikach badań laboratoryjnych w kierunku alergii [19]. Z kolei Leonardi i wsp. w oparciu o własne badania sugerują powrót do uproszczonego kryterium przewidywania prawdopodobnej astmy na podstawie przebytych 3 incydentów obturacji [21]. Ta metoda identyfikacji dzieci wysokiego ryzyka miała porównywalną wartość do identyfikacji dokonanej przy pomocy API.

Do określenia prawdopodobieństwa ryzyka rozwoju astmy w badanych przez mnie grupach dzieci wybrałem indeks przewidywania astmy (API), najbardziej rozpowszechniony i od wielu lat uznawany w stanowiskach ekspertów GINA i EAACI [31, 32, 33, 43, 119]. Na podstawie wstępnej analizy dostępnych danych okazało się, że wersja oryginalna będzie mieć lepsze zastosowanie w ocenianych populacjach pacjentów, bo wszystkie zawarte w niej parametry były możliwe do oceny. W wersji zmodyfikowanej często nie można było ocenić trzeciego kryterium dużego i małego – występowania uczulenia na alergeny wziewne i uczulenia na alergeny pokarmowe, ponieważ zalecane metody diagnostyki, tj. testy skórne lub oznaczenia alergenowo swoistych IgE nie były rutynowo wykonywane. Biorąc więc pod uwagę ograniczenia w dostępności szczegółowej diagnostyki i koszty jej wykonania wersja oryginalna wydaje się być łatwiejsza do stosowania w rutynowej praktyce, czyli w miejscu,

dla którego została stworzona. Natomiast indeks zmodyfikowany sugeruje konieczność wykonywania badań alergologicznych u wszystkich chorych, co w opinii niektórych autorów nie jest konieczne i stwarza niepotrzebne koszty [11, 16, 43]. Wersja zmodyfikowana stworzona na potrzeby badania PEAK nie była zweryfikowana w długotrwałej obserwacji. Nie ma jak dotąd badań, które pokazałyby na ile uwzględnienie uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe w indeksie poprawia jego wartość praktyczną w porównaniu do wersji oryginalnej API. Przy identyfikacji grup ryzyka chorób alergicznych najczęściej podkreśla się znaczenie wywiadu rodzinnego w kierunku astmy oraz osobniczego obciążenia atopowym zapaleniem skóry [16, 43]. Oba te parametry zawiera oAPI. O wartości wskaźnika przesądza fakt, że jego czułość, swoistość i wartość predykcyjna zostały zweryfikowane na podstawie wieloletniej obserwacji chorych. Grupa Martineza i wsp. wykazała, że indeks przewidywania astmy jest bardzo swoistym, ale niestety mało czułym narzędziem identyfikacji dzieci wysokiego ryzyka astmy [15].

W oparciu o uzyskane dane przeprowadzono szczegółową analizę częstości występowania poszczególnych kryteriów indeksów oraz wyznaczono wartości API w wersji oryginalnej i zmodyfikowanej, ale w modyfikacji własnej (skorygowane API), przyjmując jako źródło informacji o uczuleniu wywiad, a nie wyniki badań alergologicznych. Wartości indeksów wyliczono dwukrotnie bez uwzględniania, a następnie z uwzględnieniem incydentu obturacji oskrzeli, będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji, aby ocenić wpływ dodatkowego i jednocześnie ciężkiego epizodu na wartość końcowego wyniku. Ocena API do czasu hospitalizacji miała na celu ustalenie czy i w jakim odsetku można było wcześniej zdefiniować ryzyko astmy i być może zapobiec kolejnemu zaostrzeniu i hospitalizacji np. poprzez wdrożenie ukierunkowanego leczenia. Ocena w czasie hospitalizacji pozwoliła na wyciągnięcie wniosków na ile kolejne, wymagające leczenia szpitalnego zachorowanie zmieniło możliwości przewidywania astmy. Obie oceny stanowiły punkt wyjścia do weryfikacji wartości prognostycznej indeksu poprzez ocenę korelacji jego wartości z rozpoznaniem astmy i występowaniem nawrotów obturacji w kolejnych latach życia. Porównując wartości indeksów wyliczonych bez i z uwzględnieniem aktualnej hospitalizacji planowano zweryfikować koncepcję, że ciężkość zachorowań zwiększa ryzyko astmy.

W grupie retrospektywnej pierwotnie stwierdzono dodatnią wartość API w obu wersjach u 4 badanych, a uwzględniając dodatkowy incydent obturacji odpowiednio u 10 pacjentów w wersji oryginalnej (oAPI) i u 6 w wersji skorygowanej (sAPI). Natomiast w grupie objętej oceną prospektywną początkowo dodatni wynik oAPI stwierdzono u 7, a sAPI u 5 dzieci, a biorąc pod uwagę hospitalizację odpowiednio dodatni oAPI w 11, a dodatni sAPI w 13 przypadkach. W grupie retrospektywnej jeden dodatkowy epizod obturacji oskrzeli

powodował wzrost występowania dodatniej wartości API w wersji oryginalnej z 5,1% do 12,7% badanych, a w przypadku określania API w wersji skorygowanej odpowiednio wzrost z 5,1% do 7,6% dzieci. Z kolei w przypadku pacjentów objętych oceną prospektywną obserwowano odpowiednio zwiększenie dodatniego wyniku z 9,2% do 14,5% badanych dla oAPI oraz wzrost z 6,6% do 17,1% odnośnie sAPI. W grupie retrospektywnej dodatkowy incydent obturacji skutkowało wyraźnym wzrostem częstości dodatniego wyniku API w wersji oryginalnej w grupie dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia (z 0% do 10,2% badanych), a w przypadku API w wersji skorygowanej znamiennej wzrost obserwowano w grupie dzieci najstarszych między 2 a 3 rokiem życia (z 12,5% do 37,5%). W grupie dzieci objętych oceną prospektywną wzrost częstości dodatniego oAPI po dodatkowym epizodzie obturacji obserwowano dość równomiernie we wszystkich przedziałach wieku hospitalizowanych dzieci, a w przypadku wyznaczania sAPI zaobserwowano częściej dodatnią wartość u dzieci starszych między 13 a 24 miesiącem życia (wzrost z 12,5% do 37,5%) oraz między 25 a 36 miesiącem życia (wzrost z 23,1% do 53,8%).

Większa częstość dodatniej wartości indeksu przewidywania astmy w obu wersjach w grupie dzieci objętych oceną prospektywną może wskazywać na wzrastającą liczbę dzieci z nawracającą obturacją i prawdopodobną astmą, co potwierdzają spostrzeżenia z codziennej praktyki. Widoczna tendencja wzrostowa stwierdzania większej liczby obturacji rocznie w kolejnych latach jest zgodna z wynikami badania przedstawionego przez Kuehni i wsp., w którym udowodniono zwiększoną częstość rozpoznawania wszystkich fenotypów świszczącego oddechu [22]. W interpretacji wyznaczonych wartości API należy zwrócić uwagę na pewne ograniczenia, z których podstawowym wydaje się być częsty udział różnych lekarzy w procesie diagnostyczno-terapeutycznym poszczególnych epizodów obturacji u danego pacjenta. Może to być powodem różnic w ocenie chorych, interpretacji objawów i formułowaniu rozpoznań (ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików, obturacyjne zapalenie oskrzeli, a nawet zapalenie płuc) w przypadku porównywalnych objawów klinicznych u danego pacjenta, jak i w całej populacji ocenianych dzieci i jednocześnie wpływa na braną pod uwagę w API liczbę nawrotowych obturacji. Należy także zwrócić uwagę na możliwość różnej interpretacji porównywalnych objawów oddechowych przez rodziców poszczególnych dzieci, która wynika z odmiennego postrzegania identycznych zjawisk akustycznych. Wśród czynników modyfikujących liczbę epizodów obturacji branych pod uwagę w ocenie należy uwzględnić wpływ wcześniej stosowanego leczenia w warunkach ambulatoryjnych, w tym leczenia przeciwzapalnego, które mogło złagodzić przebieg choroby i zapobiec kolejnym zaostrzeniom [15]. Powyższe zastrzeżenia odnoszą się do niemal wszystkich badań na ten temat. Wydaje się jednak, że w okresie objętym oceną nie zmieniły

się ani zasady diagnozowania ani zasady leczenia, więc wpływ omawianych czynników na wyniki badań zarówno grupy retro- jak i prospektywnej był porównywalny.

Wcześniejsze obserwacje wskazujące na przewagę chłopców wśród dzieci chorych na astmę w pierwszych latach życia do osiągnięcia okresu dojrzewania uzasadniały uznanie płci jako istotnego wyznacznika ryzyka astmy, np. w takich opracowaniach jak GINA. We wszystkich przypadkach określania API widoczna jest przewaga występowania dodatniej wartości indeksu u chłopców, co jest zgodne z wynikami badań wykonanych przez Ly i wsp., gdzie wśród dzieci płci męskiej stwierdzono dwukrotnie częstsze występowanie nawrotowej obturacji i astmy w pierwszych latach życia [53].

W grupie dzieci objętych oceną retrospektywną rozpoznanie astmy zostało postawione u 50,0% pacjentów z dodatnią wartością API w wersji oryginalnej oraz u 16,7% badanych z dodatnim wynikiem API w wersji skorygowanej. Natomiast wśród pacjentów z grupy prospektywnej zdiagnozowano astmę u 36,4% pacjentów z dodatnią wartością oAPI oraz u 38,5% badanych z dodatnim wynikiem sAPI. Zgodnie z wnioskami przeprowadzonego w Kolumbii badania analizującego przydatność API w ocenie ryzyka rozwoju astmy, wartości API wyznaczone w przedstawionych przez mnie grupach dzieci, które były w całości rekrutowane spośród pacjentów hospitalizowanych na oddziale pediatrycznym, mogą różnić się od wyników, jakie uzyskanoby w ogólnej populacji [120]. Odwołując się do badań, w których wykazano związek pomiędzy ciężkością przebiegu choroby a zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy należało przypuszczać, że w badanej grupie dzieci wymagających hospitalizacji z powodu obturacji ryzyko astmy będzie prawdopodobnie większe niż w grupie dzieci leczonych wyłącznie ambulatoryjnie. Jednak odsetek dzieci, u których rozpoznano astmę był względnie niski. W grupie pacjentów objętych oceną prospektywną wpływ na mniejszy odsetek rozpoznań mógł mieć fakt, że analizy zależności pomiędzy wartością API a postawionymi rozpoznaniami astmy dokonano u dzieci młodszych, wcześniej niż w pionierskim badaniu z Tucson [37]. Potwierdzeniem jest większy odsetek rozpoznań astmy w grupie ocenianej retrospektywnie, w której okres obserwacji trwał u części dzieci do 10 roku życia. Ponadto na małą liczbę najmłodszych dzieci z rozpoznaniem astmy wpływa nadal powszechne przekonanie, że diagnozowanie astmy przed 6-7 rokiem życia jest trudne i niepewne z uwagi na ograniczone możliwości wykonywania badań czynnościowych.

Powściągliwość w rozpoznawaniu astmy u małych dzieci wynika także ze znajomości naturalnego przebiegu choroby, możliwości uzyskania remisji i dlatego w takich sytuacjach rodzą się obawy, że rozpoznanie jest przedwczesne, a leczenie być może niepotrzebne [120]. Z drugiej jednak strony opóźnianie rozpoznania jest równoznaczne z opóźnieniem leczenia i ryzykiem kolejnych nawrotów. Chociaż jak wynika z piśmiennictwa leczenie nie zmienia

na ogół naturalnego przebiegu choroby, to bezspornym jest fakt, że zastosowanie leków przeciwzapalnych i rozszerzających oskrzela skraca czas i nasilenie napadów świszczącego oddechu [16, 121, 122]. W badaniu Martineza i wsp. zwrócono uwagę na wydaje się dość częstą także w naszych warunkach praktykę włączania typowego leczenia przeciwastmatycznego mimo braku jasnej deklaracji lekarskiej odnośnie postawionej diagnozy astmy oskrzelowej. Do takich sytuacji dochodzi w wyniku występowania u lekarzy obawy przed wywołaniem stresu u rodziców. Dodatkowo wykazano, że uwzględniając ewentualne leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami w ostatnich 12 miesiącach poprzedzających ocenę, stwierdzono częstsze rozpoznawanie astmy przy wykorzystaniu skali opartej na badaniu PIAMA, niż na podstawie określenia wartości API [120]. Nieuwzględnienie leczenia przeciwzapalnego w API zaniża odsetek chorych identyfikowanych jako grupa ryzyka, ponieważ prowadzona terapia zmniejsza ryzyko występowania obturacji.

Wobec częstego braku potwierdzenia rozpoznania astmy u dzieci z dodatnim API pewne znaczenie dla weryfikacji wartości tego ostatniego ma analiza częstości występowania nawrotów obturacji w kolejnych latach obserwacji.

6.3. Analiza występowania nawrotów obturacji oskrzeli

Następstwa wczesnej hospitalizacji z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli oraz występowanie problemów oddechowych oceniono w okresie 5-7 lat po hospitalizacji w grupie retrospektywnej oraz w okresie 1-2 lat po leczeniu szpitalnym w grupie prospektywnej. W grupie retrospektywnej analizy dokonano w przedziałach wieku między 6 a 7 rokiem życia (grupa R1) oraz między 8 a 10 rokiem życia (grupa R2), a w populacji prospektywnej w wieku między 2 a 3 rokiem życia (grupa P1) i między 4 a 5 rokiem życia (grupa P2). Tym samym grupa retrospektywna pozwoliła na dłuższą obserwację i bardziej wiarygodne wnioskowanie odnośnie ewolucji objawów u dzieci w wieku szkolnym. Jak wynika z literatury objawy w tym wieku często ustępują i jest to uznawane za argument przeciwko wczesnemu rozpoznawaniu astmy. W badaniu Parka i wsp. wykazano, że 80% dzieci z epizodycznym świszczącym oddechem przed 5 rokiem życia nie prezentowała już tego objawu po 10 roku życia. Istotnie większe ryzyko przetrwałych świstów utrzymujących się po 10 roku życia istniało w przypadku licznych nawrotów obturacji w pierwszych 5 latach życia [123]. W innym badaniu analizującym naturalny przebieg astmy wykazano, że u około 50% dzieci z rozpoznaną astmą wczesnodziecięcą nie stwierdzano typowych objawów choroby w wieku dorosłym. Prawdopodobieństwo ponownego zdiagnozowania astmy było

większe w przypadku ciągłego narażenia na środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju choroby. Bardzo ważnym spostrzeżeniem był fakt, że wśród pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby korzyści w postaci ustąpienia objawów chorobowych przynosiła wczesna interwencja terapeutyczna [124]. Trzeba także pamiętać, że mimo częstej klinicznej remisji objawów astmy dziecięcej w kolejnych latach życia, dochodzi niejednokrotnie do utrzymywania się przetrwałego, subklinicznego zapalenia dróg oddechowych, które doprowadzać może do nawrotów choroby w późniejszych latach [125]. Czynnikiem niekorzystnym w odniesieniu do rokowania oraz utrzymywania się objawów astmy dziecięcej w późniejszych latach życia jest wczesny początek choroby przed 3 rokiem życia z dużą liczbą epizodów nasilonej obturacji, dodatni wywiad w kierunku chorób alergicznych takich jak AZS i ANN, ciągła ekspozycja na alergeny oraz płeć żeńska [123, 124, 126].

W ocenie badanych przez mnie grup dzieci należy zauważyć, że nawroty obturacji częściej stwierdzane były wśród pacjentów, którzy byli hospitalizowani w starszym wieku (w 3 roku życia). U dzieci hospitalizowanych do 1 roku życia prawdopodobnie częściej występował fenotyp świstów przemijających, związany głównie z dominującymi wtedy zakażeniami wirusowymi dróg oddechowych, który nie koreluje z rozwojem astmy w latach kolejnych [7]. Wśród dzieci starszych także, szczególnie w grupie prospektywnej (P2), istotnie częściej stwierdzano objawy uznawane za charakterystyczne dla astmy, takie jak: napadowy kaszel i duszność w nocy (100% badanych) oraz świsty bez infekcji (69,2%). Taka charakterystyka stwierdzanych objawów odpowiada według klasyfikacji ERS fenotypowi świstów wywołanych wieloma czynnikami, który związany jest ze znacznie większym ryzykiem rozwoju astmy w kolejnych latach [98]. Należy pamiętać, że w każdym przypadku możliwa jest zmienność fenotypu. W badaniu Schultza i wsp. udowodniono, że w trakcie rocznej obserwacji 123 dzieci z określonym początkowo rodzajem fenotypu świstu oskrzelowego wykazano jego zmienność aż w 54,1% przypadków [127]. Przy takiej zmienności trudno planować ukierunkowane długotrwałe interwencje terapeutyczne i ustalać rokowanie, dlatego ta sytuacja dowodzi, że długofalowe prognozowanie u dzieci z wczesnymi incydentami obturacji jest niepewne. Wydaje się więc, że zaproponowana klasyfikacja jest nadal niedoskonała i ma charakter czasowy.

W przedstawianych przez mnie grupach pacjentów, zarówno objętych oceną retrospektywną, jak i prospektywną wykazano korelację między dodatnią wartością API, szczególnie w wersji oryginalnej, a ryzykiem częstych nawrotów obturacji oskrzeli w kolejnych latach. U dzieci z dodatnim wynikiem API znamienne częściej stwierdzano powyżej 4 incydentów obturacji w roku. W tej sytuacji wspomniana wcześniej rzadkość rozpoznawania astmy i powściągliwość w stosowaniu leków przeciwastmatycznych są tym bardziej zaskakujące.

Wśród dzieci z częstymi nawrotami obturacji astma była rozpoznawana częściej, co jednoznacznie potwierdza, że jest to grupa zwiększonego ryzyka rozwoju astmy. Najważniejsze znaczenie w ocenie prawdopodobieństwa rozwoju astmy oskrzelowej wydają się więc mieć stwierdzone u danego dziecka objawy oddechowe sugerujące astmę. Badanie przeprowadzone w pierwszych 10 latach życia w populacji dzieci w Leicester przez Leonardiego i wsp. wykazało, że dokładność oceny ryzyka rozwoju astmy z uwzględnieniem tylko danych klinicznych (nawroty obturacji) była porównywalna z prawdopodobieństwem wystąpienia choroby, które określano na podstawie wyniku API [21]. Ponadto należy podkreślić, że przy wykorzystaniu tylko informacji klinicznych nie ma potrzeby pobierania krwi w celu wykonania badań laboratoryjnych i wykonywania testów skórnych koniecznych do określenia niektórych kryteriów niezbędnych do wyznaczenia wartości API.

Duży odsetek dzieci z nawrotami obturacji rodzi wątpliwość co do skuteczności stosowanego leczenia i ewentualnych możliwości profilaktyki. Można przypuszczać, że wobec braku rozpoznania astmy, nawet w przypadku częstych nawrotów objawów, leczenie było niesystematyczne i nie zapobiegało kolejnym incydentom. Również względnie długi, bo trwający średnio ponad 7 dni, czas trwania objawów sugerować może niewystarczające leczenie doraźne. Z powodu braku ustalonego podłoża nawrotowej obturacji leczenie mogło być opóźnione i niedostatecznie intensywne.

W ocenianych przez mnie grupach dzieci w okresach poprzedzających wystąpienie obturacyjnego zapalenia oskrzeli, będącego bezpośrednią przyczyną hospitalizacji rzadko stosowano leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwzapalne, do których należą glikokortykosteroidy wziewne oraz montelukast. Stosowanie β 2-mimetyków długo działających z uwagi na wiek badanych było na ogół przeciwwskazane, natomiast stosowanie leków przeciwzapalnych jest możliwe u dzieci powyżej 6 miesiąca życia. Ciągłe jednak przedmiotem dyskusji jest kwestia sposobu ich podawania (doraźnie czy przewlekłe), czasu trwania leczenia i dawkowania. Glikokortykosteroidy wziewne uznawane są za podstawowe leki stosowane u dzieci z nawrotowymi obturacjami oskrzeli w celu zapobiegania zaostrzeniom, wydłużania okresów bezobjawowych i poprawy czynności układu oddechowego [107]. Opracowanie Kaditisa i wsp. oparte na przeglądzie systematycznym Medline oraz Cochrane potwierdziło, że przewlekłe leczenie wGKS jest najbardziej skutecznym sposobem kontroli częstości występowania nawrotowej obturacji, szczególnie w grupie dzieci ze zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy [128]. Przeciwnych wniosków dostarcza analiza Saglani i wsp., w której stwierdzono, że zastosowanie wziewnych glikokortykosteroidów u dzieci z obturacją nie przynosiło oczekiwanych korzyści. Szczególną uwagę zwrócono na bezkrytyczne używanie wśród najmłodszych dzieci rekomendacji

właściwych dla dzieci starszych i dorosłych, co skutkowało nadużywaniem wGKS w pierwszych latach życia [129]. Badanie Hofhuisa i wsp. również wykazało brak korzystnego efektu 3-miesięcznego stosowania terapii małej dawki wGKS na czynność płuc i zmniejszenie objawów oddechowych wśród najmłodszych dzieci [130]. Natomiast w badaniu przedstawionym przez Guilbert i wsp. dwuletnie leczenie wziewnym glikokortykosteroidem – flutykazonem w dawce 2x dziennie 88µg istotnie zwiększało liczbę dzieci bez objawów typowych dla astmy [92]. Mimo publikowanych w piśmiennictwie badań na temat stosowania montelukastu, zarówno w schemacie leczenia przewlekłego jak i podawania doraźnego, w obu ocenianych grupach dzieci lek nie był jednak stosowany [131, 132]. Wobec jego dużej popularności na rynku farmaceutycznym jest to obserwacja zaskakująca. Zgodnie z wynikami badania Bachariera i wsp. montelukast podawany interwencyjnie wpływał na łagodniejszy przebieg kolejnych zaostrzeń, głównie u dzieci z dodatnią wartością API [93]. Negatywnych opinii na temat roli montelukastu w prewencji nawrotowych infekcji dróg oddechowych dostarcza badanie Kozera i wsp. [133]. Natomiast zgodnie z doniesieniami Scichlionego i wsp. oceniając efekty leczenia należy zwrócić szczególną uwagę na poprawę parametrów czynnościowych obwodowych części układu oddechowego, których budowa anatomiczna warunkuje większą skłonność do występowania świszczącego oddechu i skutkuje częstszymi niepowodzeniami zastosowanego leczenia, a nie tylko na bieżącą poprawę kliniczną [134, 135].

Na efekt terapeutyczny oprócz trafności wyboru terapii wpływ ma również stopień przestrzegania zaleceń. Analiza przedstawiona przez Holzheimera i wsp. udowodniła, że nawet wśród najmłodszych dzieci między 2 a 5 rokiem życia prawidłowo zaplanowana edukacja zwiększała poziom wiedzy na temat astmy i jej kontroli, co w konsekwencji skutkowało lepszym stanem zdrowia badanych [136]. W innym badaniu przeprowadzonym przez Wilsona i wsp. wprowadzenie programu edukacyjnego na temat astmy u najmłodszych dzieci dla ich rodziców przyczyniło się do lepszej kontroli choroby i jednocześnie było źródłem cennych informacji, które mogą być wykorzystywane w przyszłości do poprawy całego procesu diagnostyczno-leczniczego [137]. Przeciwnostawne doniesienia pochodzą z badania Stevensa i wsp., w którym nie wykazano wpływu przeprowadzonej edukacji na temat astmy i postępowania w przypadku wystąpienia zaostrzeń na zmniejszenie chorobowości w kolejnych 12 ocenianych miesiącach [138].

6.4. Analiza przydatności badań czynnościowych układu oddechowego

Ograniczeniem rutynowego wykonywania badań czynnościowych wśród dzieci z obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli w pierwszych latach życia są głównie trudności w osiągnięciu właściwej współpracy oraz brak wartości referencyjnych ocenianych parametrów i ogólnie przestrzeganych zasad interpretacji wyników. Podstawową metodą w diagnozowaniu zaburzeń oddychania o charakterze obturacyjnym jest spirometria, przy użyciu której dokonuje się pomiarów statycznych i dynamicznych objętości płuc oraz maksymalnej wentylacji dowolnej. Badanie przedstawione przez Kanengisera i wsp. potwierdziło, że głównym problemem w trakcie wykonywania spirometrii w pierwszych latach życia jest spełnienie kryterium poprawności, a także powtarzalności, którego nie wykonało żadne z ocenianych dzieci w wieku do 3 roku życia [139]. Do innych znanych metod badań czynnościowych układu oddechowego należą: (1) pletyzmografia, rejestrująca zmiany ciśnień i objętości w trakcie cyklu oddechowego, (2) pomiar oporu dróg oddechowych metodą okluzji, polegającą na krótkotrwałym przerwaniu przepływu powietrza, (3) technika oscylacji wymuszonych, która opiera się na analizie zaburzeń przepływu w układzie oddechowym, czy wreszcie (4) oscylometria impulsowa, umożliwiająca pomiar oporu w obwodowych drogach oddechowych [97]. Do oceny aktualnej czynności układu oddechowego u badanych przez mnie dzieci wybrano dostępną aktualnie w Klinice metodę oscylometrii impulsowej. Z możliwości wykonania badania skorzystało 56% dzieci z grupy retrospektywnej i 24% z grupy prospektywnej. Ograniczeniem przeprowadzenia badania u istotnej części pacjentów z grupy prospektywnej, głównie z grupy P1 w wieku między 2 a 3 rokiem życia był brak właściwej współpracy. Ponadto rodzice pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu pojedynczych epizodów obturacyjnych zapaleń oskrzeli i u których w kolejnych latach życia problemy oddechowe nie występowały, wykazywali znamienne mniejsze zainteresowanie odnośnie przeprowadzenia badań czynnościowych układu oddechowego u ich dzieci. Wyniki oscylometrii impulsowej u przeważającej części badanych wypadły prawidłowo, a pojedynczo stwierdzone zaburzenia przepływu w drogach oddechowych (4,8% dzieci) nie korelowały z większym ryzykiem częstych nawrotów obturacji i rozwojem astmy oskrzelowej. Prawidłowe wyniki badań czynnościowych u większości badanych dzieci wskazują na to, że w okresie obserwacji przebyte zachorowania nie pozostawiły trwałych następstw. Jak wynika z piśmiennictwa również u większości dzieci chorych na astmę stan czynnościowy układu oddechowego w okresie bezobjawowym mieści się w granicach normy [140].

6.5. Ocena czynników wpływających na ryzyko hospitalizacji, nawrotowej obturacji i astmy oskrzelowej

6.5.1. Predyspozycja atopowa

Jak już wspomniano dodatni wywiad rodzinny lub osobniczy w kierunku chorób alergicznych ma znaczenie dla przewidywania astmy. Wcześniejsze wystąpienie lub współistnienie chorób atopowych u dziecka jest uznawane za czynnik ryzyka astmy, przy czym ostatnie badania sugerują, że prognozowanie jest tym bardziej precyzyjne, im dokładniejsza jest charakterystyka ilościowa i jakościowa fenotypu atopowego, co wymaga jednak szczegółowej diagnostyki. Simpson i wsp. wykazali, że ryzyko ciężkiej, bo wymagającej hospitalizacji, obturacji jest największe w przypadku uczulenia wieloważnego wcześniej ujawnionego [63]. Custovic i wsp. proponują uwzględnienie w prognozowaniu zsumowanych wyników badań alergologicznych (suma średnicy bąbli pokrzywkowych w testach skórnych lub suma stężeń alergenowo swoistych IgE) [141]. Wykorzystanie tych sugestii w praktyce oznaczałoby upowszechnienie szerokiej diagnostyki alergologicznej, przy czym nie określono jednoznacznie zakresu ewentualnych testów. Ponadto nie wszyscy badacze podzielają pogląd o zasadności wykonywania badań u wszystkich dzieci, biorąc pod uwagę wysoki odsetek wyników ujemnych, zwłaszcza u najmłodszych dzieci i możliwości wykorzystania wskaźników klinicznych w identyfikacji predyspozycji atopowej (wywiad rodzinny i osobniczy). Według Guilbert i Bachariera korzyść z uzupełnienia indeksów o wyniki badań alergologicznych nie jest znacząca, stąd nadal niezmiennie jest znaczenie parametrów klinicznych [16, 43].

W ocenianych populacjach dzieci w grupie retrospektywnej AZS wykazano w okresie hospitalizacji u 21,5% dzieci, a po okresie 5-7 lat u 8,9% badanych, natomiast w grupie prospektywnej odpowiednio u 19,7% w okresie leczenia szpitalnego i u 17,1% po okresie 1-2 lat. Zgodnie z wynikami badania MAS (ang. *Multicenter Allergy Study*) opublikowanego przez Illi i wsp. AZS występuje u około ¼ populacji dziecięcej w pierwszych 2 latach życia i u znacznej części stopniowo ustępuje w kolejnych latach [142]. W moim materiale w grupie retrospektywnej ocenianej po 5-7 latach od hospitalizacji objawy AZS utrzymywały się u 8,9% dzieci, a w grupie prospektywnej poddanej analizie po 1-2 latach od hospitalizacji u 17,1% badanych. Mimo tendencji do ustępowania objawów w kolejnych latach życia AZS z wczesnym początkiem wystąpienia oraz o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej [142]. Ponadto wśród badanych

z wczesnym AZS i współistnieniem świszczącego oddechu częściej stwierdzano występowanie świstów w 7 roku życia w porównaniu do dzieci bez wczesnego AZS. W grupie tej wykazano także zaburzenia czynności płuc w badaniach czynnościowych, dlatego zasugerowano istnienie odrębnego fenotypu, a nie progresję objawów AZS w kierunku astmy [143]. Klasyczną koncepcję ewolucji objawów alergii potwierdzono w badaniu Høsta i wsp. Zgodnie z tą koncepcją występowanie AZS i alergii pokarmowej w pierwszych latach życia dziecka uznaje się za początek marszu alergicznego, w wyniku którego dochodzi do wzrostu prewalencji takich chorób alergicznych jak astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa [144]. AZS jest więc ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy, a wczesny początek wystąpienia objawów i ciężki przebieg wpływają na zwiększenie prawdopodobieństwa utrzymywania się astmy w wieku szkolnym.

Alergia pokarmowa w grupie objętej oceną prospektywną występowała zarówno w okresie hospitalizacji, jak i po upływie 1-2 lat dokładnie u takiej samej liczby pacjentów (39,5%), natomiast w grupie retrospektywnej w okresie 5-7 lat od leczenia szpitalnego częstość występowania zmniejszyła się nieznacznie z 29,1% do 25,3%. Dane liczbowe pochodzą z informacji uzyskanych od rodziców i podane częstości występowania alergii pokarmowej są znacznie wyższe w porównaniu do ogólnie uznanej częstości jej występowania, która wynosi około 8% dla dzieci do 3 roku życia i około 4% dla dzieci w wieku szkolnym [145, 146]. Ta różnica wynika z faktu diagnozowania alergii pokarmowej wyłącznie na podstawie obserwacji klinicznej lub wyników testów bez weryfikacji rzeczywistej szkodliwości pokarmu. W ocenianej grupie dzieci rozpoznanie alergii pokarmowej było postawione przed lub po hospitalizacji na podstawie objawów klinicznych i wystąpienia poprawy po zastosowaniu diety eliminacyjnej. W przebiegu badania nie było możliwości weryfikacji tych rozpoznań, tak z przyczyn organizacyjnych jak i dlatego, że upłynął długi okres czasu od wystąpienia pierwszych objawów. Jednak porównując uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa za konieczną należy uznać zmianę aktualnej praktyki rozpoznawania alergii pokarmowej. Dysproporcja pomiędzy deklarowanymi przez rodziców/opiekunów rozpoznaniami alergii pokarmowej a ich rzeczywistą częstością jest w piśmiennictwie od lat sygnalizowana [147]. Konsekwencją nadrozpoznawalności alergii na białko mleka krowiego często są nieuzasadnione decyzje o karmieniu hydrolizatami białka mleka.

Alergia na pokarmy może mieć wpływ na skłonność do obturacji i większe ryzyko rozwoju astmy, zwłaszcza u dzieci najmłodszych, ale rzadko występuje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy ekspozycją na alergeny pokarmowe i objawami. Wpływ ten nie wynika ze swoistej reakcji, ale ogólnej skłonności do rozwoju chorób alergicznych (w tym astmy). Alergia pokarmowa jest czynnikiem ryzyka astmy a nie jej przyczyną i dlatego wskazania do

stosowania diet eliminacyjnych powinny być formułowane w sposób racjonalny. Należy podkreślić brak jednoznacznych dowodów na uzasadnienie powszechnego przekonania, że zaniechanie diety zwiększy ryzyko rozwoju astmy. Istotne powiązanie alergii pokarmowej z astmą oskrzelową w ramach marszu alergicznego jako sekwencji problemów zdrowotnych przedstawia badanie Schroedera i wsp., w którym wzajemne oddziaływania uwidoczniono szczególnie w przypadku alergii wieloczynnikowej i o ostrym przebiegu klinicznym [64].

Odrębnym zagadnieniem są ogólne zasady profilaktyki chorób alergicznych, szczególnie w grupach zwiększonego ryzyka. W grupach tych powszechnie zaleca się stosowanie mieszanek mlekozastępczych w przypadku braku możliwości karmienia naturalnego, ale sugerowany czas to 4 do 6 miesięcy [148]. Ocena efektów takiego postępowania nie jest jednoznaczna. Potwierdzeniem znaczenia diety eliminacyjnej w zapobieganiu występowania świszczącego oddechu jest opracowanie Rama i wsp., w którym na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane wykazano, że u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii karmienie preparatami o znacznym stopniu hydrolizy przez okres minimum 4 miesięcy może działać prewencyjnie w stosunku do ryzyka wystąpienia świszczącego oddechu i astmy oskrzelowej [149]. Odmienne stanowisko przedstawia Brand i wsp., zalecając dużą ostrożność w stosowaniu karmienia preparatami o znacznym stopniu hydrolizy w celu prewencji rozwoju chorób alergicznych. Z powodu braku badań przeprowadzonych z podwójnie ślepą próbą i braku badań potwierdzających jednoznacznie wpływ diety eliminacyjnej na obniżanie wartości markerów nadwrażliwości alergicznej takich jak poziom przeciwciał IgE specyficznych, aktualnie nie istnieje ogólnie uznane stanowisko wyjaśniające patofizjologiczny mechanizm korzystnego wpływu stosowania preparatów o znacznym stopniu hydrolizy w zapobieganiu chorobom alergicznym [150].

W przedstawianych populacjach pacjentów potwierdzono częstsze występowanie astmy i typowych fenotypów u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tej choroby w porównaniu do dzieci rodziców bez astmy. Analizy współczynników występowania chorób alergicznych wśród bliźniąt wykazały wyraźnie większe wartości u bliźniąt monozygotycznych w porównaniu do dzygotycznych, co potwierdza znaczenie czynnika genetycznego [151]. W badaniu przedstawionym przez Litonjua i wsp. udowodniono, że w przypadku występowania astmy u jednego z rodziców badanych dzieci prawdopodobieństwo choroby było trzykrotnie większe, a gdy dodatni wywiad w kierunku astmy stwierdzono u obojga rodziców, ryzyko choroby u dzieci było większe sześciokrotnie [152].

6.5.2. Czynniki środowiskowe

W badanych przez mnie populacjach pacjentów, szczególnie w grupie objętej oceną retrospektywną widoczna była większa częstość nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli w przypadku narażenia na dym tytoniowy w porównaniu do braku ekspozycji (45,2% *versus* 40,6%), chociaż różnice nie były istotne. Zgodnie z badaniem Kurza i wsp. ekspozycja na dym tytoniowy wywiera istotny wpływ głównie w przypadku występowania wrażliwych regionów chromosomowych w genotypie ocenianego pacjenta [153]. W wyniku oddziaływań genetyczno-środowiskowych zwiększa się rola genów związanych ze stresem oksydacyjnym i warunkujących rozwój nadreaktywności oskrzeli, występowanie świszczącego oddechu i większe ryzyko astmy oskrzelowej [154]. Narażenie na dym tytoniowy czy na takie alergenów wewnątrzdomowe jak roztocza kurzu domowego, sierść kota, karaluchy może mieć wpływ na zmianę profilu komórek TH w kierunku stymulacji odpowiedzi immunologicznej typu TH2, charakterystycznej dla chorób alergicznych [155]. Analizując znaczenie ekspozycji na dym tytoniowy dla obniżenia czynności płuc potwierdzono, że niekorzystne oddziaływanie występuje zarówno w przypadku narażenia płodu w życiu wewnątrzmacicznym, jak i po urodzeniu [84]. Ponadto badanie Keila i wsp. dowodzi, że regularne bierne narażenie dzieci w pierwszych 10 latach życia na dym tytoniowy jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadwrażliwości alergicznej i rozwoju astmy, szczególnie w sytuacjach, gdy u rodziców tych dzieci stwierdza się dodatni wywiad w kierunku chorób alergicznych [83].

Środowisko wiejskie, opieka kolektywna, ale także liczba rodzeństwa były poddane ocenie pod kątem wpływu na rozwój astmy i chorób alergicznych w ramach oceny zasadności hipotezy higienicznej. Analiza obu przedstawianych grup pacjentów z uwzględnieniem miejsca zamieszkania wykazała, że środowisko miejskie zwiększało ryzyko nawracających obturacji dróg oddechowych powyżej 4 rocznie (54,2% dzieci mieszkających w mieście z grupy retrospektywnej i odpowiednio 41,2% z grupy prospektywnej). Badanie przedstawione przez Downsa i wsp. pokazało, że zmniejszenie narażenia na zanieczyszczenie powietrza, które charakterystyczne jest bardziej dla ośrodków wielkomiejskich, łagodziło stwierdzane wcześniej zaburzenia czynności płuc [156]. Natomiast analiza wpływu oddziaływania środowiska wiejskiego przedstawiona w badaniu Riedlera i wsp. udowodniła jego protekcyjne działanie, które zapobiega rozwojowi astmy, alergicznego nieżyty nosa

i nadwrażliwości atopowej poprzez wczesną i długotrwałą ekspozycję na endotoksyny i inne składniki drobnoustrojów obecnych w gospodarstwach rolnych [157].

W ocenianych przez mnie grupach dzieci uczęszczanie do żłobka lub przedszkola wpływało na częstsze występowanie nawracających zapaleń oskrzeli ($p = 0,009$ w grupie prospektywnej). Badanie Salama i wsp. wykazało, że pobyt w żłobku w pierwszych miesiącach życia związany był z większym ryzykiem nawrotowych obturacji oskrzeli prowadzących do rozwoju astmy [158]. Przeciwnych wyników dostarczyło badanie Gurka i wsp., gdzie stwierdzono rzadsze występowanie astmy oskrzelowej w przypadku uczęszczania do żłobka oraz przedszkola. Ta korelacja nie miała związku z liczbą przebytych infekcji dróg oddechowych przez badane dzieci w tym okresie, co sugerowało, że mechanizm ochronnego działania jest niezwiązany z liczbą dzieci w otoczeniu badanego pacjenta [159]. W przedstawianych dwóch grupach pacjentów stwierdzono, że liczba 2 lub 3 rodzeństwa wpływała na częstsze występowanie nawrotowych obturacji i większe ryzyko astmy oskrzelowej ($p = 0,015$ w grupie retrospektywnej i $p = 0,036$ w grupie prospektywnej). Zwiększone ryzyko występowania zakażeń wirusowych wśród liczniejszego rodzeństwa można by uznać za katalizator procesu rozwoju chorób alergicznych prowadzącego ostatecznie do częstszego rozpoznawania astmy oskrzelowej, co przedstawia badanie Rylandera i wsp. [160]. Natomiast badanie Björkstena wyjaśnia, że wpływ zakażeń wirusowych może być różny. W przebiegu zakażenia wirusem RS dochodzi do stymulacji przez białko G odpowiedzi immunologicznej z przewagą limfocytów TH2, co w konsekwencji poprzez wzrost produkcji przeciwciał IgE prowadzi do rozwoju chorób alergicznych [75]. Odmienną koncepcję przedstawia hipoteza higieniczna rozwoju alergii, według której nawracające infekcje dróg oddechowych powinny mieć wpływ ochronny na występowanie chorób alergicznych. Według tego założenia dochodzi do przewagi funkcjonalnej limfocytów TH1 zaangażowanych w odpowiedź przeciwniekcyjną, z jednoczesnym zmniejszeniem aktywacji limfocytów TH2, czego rezultatem jest spadek produkcji przeciwciał IgE [81]. Analiza przedstawiona przez Brescianiego i wsp. dowodzi, że związek między obniżeniem w ostatnich latach narażenia na czynniki infekcyjne, wynikającym głównie ze zmiany stylu życia, a zwiększonym rozpoznawaniem chorób alergicznych wydaje się być uzasadniony. Dalsze badania powinny być ukierunkowane na wyjaśnienie, czy mechanizmem warunkującym taką współzależność są zaburzenia immunologiczne, czy może nieprawidłowa regulacja odpowiedzi immunologicznej [161].

W badanych grupach dzieci widoczne było ponadto częstsze (choć bez istotności statystycznej) występowanie nawrotowych obturacji oskrzeli wśród dzieci z niższym wiekiem ciążowym i w konsekwencji mniejszą masą urodzeniową, co potwierdziło, że są to dodatkowe

czynniki ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej [31, 32, 33]. Badanie przeprowadzone w Kanadzie przez Midodziego i wsp. udowodniło, że niska masa urodzeniowa zwiększa ryzyko wystąpienia astmy w pierwszych latach życia [162].

Na częstość występowania obturacji oskrzeli w przedstawianych dwóch grupach pacjentów miał wpływ również sposób rozwiązania ciąży, ale różnice nie były znamienne. Porody zabiegowe, a w szczególności cięcie cesarskie zwiększały liczbę nawracających zapaleń oskrzeli. W badaniu Renz-Polstera wykazano związek porodu cięciem cesarskim z większym ryzykiem rozwoju chorób alergicznych, głównie alergicznego nieżytu nosa i spojówek. Stwierdzono, że skład flory jelitowej dzieci w pierwszych miesiącach życia może być uwarunkowany kontaktem noworodka z florą dróg rodnych matki w trakcie porodu siłami natury i może wpływać ochronnie na częstość występowania chorób alergicznych [163].

W analizie badanych przez mnie grup dzieci odnotowano także, iż karmienie piersią zmniejszało nieznacznie częstość nawrotowych obturacji oskrzeli w trakcie infekcji, ale nie zauważono wpływu na ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej. W badaniu przedstawionym przez Ogbuanu i wsp. oceniającym korzystny wpływ karmienia piersią przez minimum 4 pierwsze miesiące życia na czynność płuc wykazano, że dochodzi do zwiększenia objętości płuc [86]. W innym badaniu Saarinen i Kajosaari potwierdzili protekcyjne działanie karmienia piersią w zapobieganiu rozwojowi chorób alergicznych, obejmujących atopowe zapalenie skóry oraz alergię pokarmową i wziewną, zarówno w dzieciństwie, jak i w wieku dorosłym [164]. W piśmiennictwie są również doniesienia, że karmienie piersią może obniżać, ale i nie mieć wpływu, a nawet zwiększać ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej [165, 166]. W badaniu przeprowadzonym w Australii Haby i wsp. stwierdzili, że do potencjalnych czynników, które zmniejszają częstość rozpoznawania astmy, należy karmienie piersią i spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [167].

Wśród czynników o potwierdzonym znaczeniu dla rozwoju astmy wymienić należy również dokonującą się w ostatnich latach zmianę trybu życia, nawyków żywieniowych, ograniczenie aktywności fizycznej czy wreszcie zwiększoną ekspozycję na zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego [168].

6.6. Analiza stosowanego leczenia

Interesujące są dane na temat leczenia farmakologicznego obturacyjnych zapaleń oskrzeli z uwzględnieniem leczenia zapoczątkowanego w warunkach ambulatoryjnych, leczenia w czasie hospitalizacji i zaleceń poszpitalnych. Analizie poddano stosowanie antybiotyków,

leków rozszerzających oskrzela oraz steroidów wziewnych i systemowych. Oceniono także stosowanie leków objawowych.

U 25,3% dzieci w grupie retrospektywnej, a w grupie prospektywnej u 32,9% badanych stosowano w okresie bezpośrednio poprzedzającym hospitalizację doustną antybiotykoterapię, natomiast antybiotyki drogą parenteralną były zalecane w tym czasie u około 1/5 pacjentów w obu grupach. Obserwowana tendencja częstszego zalecania antybiotykoterapii w kolejnych latach w warunkach ambulatoryjnych przed hospitalizacją nie pokrywa się z wynikami badania przedstawionego przez Kozyrskijego i wsp., gdzie na podstawie porównania roku 1995 i 2001 zauważono rzadsze zapisywanie antybiotyków w przebiegu obturacyjnego zapalenia oskrzeli u dzieci z rozpoznaną astmą oskrzelową [169]. Odmienne wygląda analiza stosowania antybiotykoterapii w trakcie hospitalizacji. W badanych przez mnie grupach widoczne było częstsze zalecanie antybiotyków w grupie retrospektywnej (u 17,7% zalecono antybiotyki doustnie, a u 43% antybiotyki dożylnie) w porównaniu do grupy prospektywnej (odpowiednio u 10,5% w postaci doustnej i u 27,6% drogą dożylną). Zasadność ograniczania antybiotykoterapii potwierdzają badania mówiące o tym, że u najmłodszych dzieci etiologia zakażeń dolnych dróg oddechowych jest najczęściej wirusowa i dlatego antybiotyki nie mają wpływu na ich przebieg. Zgodne z tą koncepcją są wyniki badania przedstawionego przez Lehtinena i wsp., w których wśród 220 dzieci w wieku od 3 miesiąca do 16 roku życia z ostrą obturacją oskrzeli i zakażeniem wirusowym (32% zakażenie rynowirusami, 31% – RSV, 31% – enterowirusami) potwierdzono serologicznie współistnienie zakażenia bakteryjnego tylko u 18% badanych. W 8% przypadków było to zakażenie bakterią *Streptococcus pneumoniae*, a u 5% zakażenie *Mycoplasma pneumoniae*. Ponadto w badaniu tym udowodniono, że zakażeniom wirusowym dolnych dróg oddechowych często towarzyszą bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych (u 44% badanych stwierdzono ostre zapalenie ucha środkowego), co w badanej przez mnie populacji potwierdziło się u około ¼ badanych [170]. Ta koegzystencja zakażeń wirusowych i bakteryjnych uzasadniała decyzję o włączeniu antybiotykoterapii w części ocenianych przypadków.

W ocenianych grupach widoczny jest wzrost częstości stosowania antybiotyków makrolidowych w ostatnich latach, na co wpływ mogą mieć wyniki kilku badań, które potwierdziły występowanie zakażeń patogenami atypowymi u chorych z infekcjami dróg oddechowych przebiegających z obturacją i to także w grupie dzieci najmłodszych. W badaniach Hahna i wsp. udowodniono wyraźnie częstsze występowanie zakażeń *Chlamydomphila pneumoniae* w trakcie infekcji przebiegających z obturacją oskrzeli w porównaniu do chorych bez świszczącego oddechu [171, 172]. Podobną tendencję

wykazano wśród hospitalizowanych z powodu obturacji oskrzeli w odniesieniu do zakażenia o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* [173]. W innym badaniu przedstawionym przez Esposito i wsp. wykazano częstsze występowanie w populacjach dziecięcych zakażeń *Chlamydomphila pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* w trakcie zapaleń dróg oddechowych przebiegających ze świszczącym oddechem w porównaniu do infekcji bez klinicznych cech obturacji [174]. Badanie Biscardiego i wsp. potwierdziło, że zakażenia patogenami atypowymi sprzyjają występowaniu nawracających obturacji oskrzeli i odgrywają rolę w rozwoju astmy u predysponowanych dzieci [175]. Zachętą do stosowania makrolidów mogły być także optymistyczne doniesienia na temat ich skuteczności w zapaleniu oskrzelików. W pojedynczych doniesieniach odnotowano korzystny efekt klarytromycyny, z tym jednak zastrzeżeniem, że grupa chorych nie była zbyt liczna [176]. Natomiast w badaniu przedstawionym przez Kneybera i wsp. wykazano, że kolejne interwencje z podaniem azytromycyny nie miały wpływu na przebieg zapalenia oskrzelików, mimo że to azytromycynie najczęściej przypisuje się działanie przeciwzapalne i immunomodulujące [177]. To właśnie temu kierunkowi działania makrolidów, a nie ich działaniu przeciwbakteryjnemu przypisuje się korzystny efekt terapeutyczny w takich chorobach jak astma i mukowiscydoza [178]. Wyniki badań u chorych na astmę nie są jednoznaczne, natomiast u chorych na mukowiscydozę dobre efekty nie budzą wątpliwości [179]. Ponadto w okresie antybiotykoterapii makrolidami dochodzi do zwolnienia metabolizmu stosowanych jednocześnie glikokortykosteroidów, co skutkuje zwiększeniem efektów ich działania.

Na przestrzeni okresu objętego analizą odnotowano istotną zmianę w zakresie stosowania leków rozszerzających oskrzela. W grupie dzieci objętych oceną retrospektywną nie stosowano w trakcie hospitalizacji β 2-mimetyku krótko działającego – salbutamolu, a podstawowym lekiem bronchodilatacyjnym był fenoterol z bromkiem ipratropium zalecony u 68,4% pacjentów. Natomiast w grupie prospektywnej w trakcie leczenia szpitalnego salbutamol zastosowano u 31,6% dzieci, a fenoterol z bromkiem ipratropium u 40,8%. Wyraźny wzrost stosowania salbutamolu w ostatnich latach w trakcie hospitalizacji u dzieci z obturacją oskrzeli jest wynikiem adaptacji do praktyki zaleceń zawartych w stanowiskach ekspertów na temat leczenia obturacji w astmie i zapaleniu oskrzelików [100, 101]. Krótko działające β 2-mimetyki są uznawane za leki o największej skuteczności. Nie potwierdzono obaw o brak lub niesprawność funkcjonalną β 2-receptorów u najmłodszych dzieci oraz nie ma dowodów na przewagę skuteczności leków antycholinergicznym [180, 181]. Badanie Connera i wsp. oparte na analizie skuteczności zastosowania salbutamolu w trakcie epizodycznego świszczącego oddechu o podłożu wirusowym u dzieci poniżej 3 roku życia dowodzi, że włączenie tego leku powodowało widoczne złagodzenie objawów takich jak

kaszel i duszność [182]. W innym badaniu przedstawionym przez Kraemera i wsp. leczenie niemowląt ze świstem wydechowym krótko działającym β 2-mimetykiem w postaci albuterolu przynosiło wyraźną poprawę kliniczną, którą potwierdzono oceną objętości gazów w klatce piersiowej oraz konduktancji (odwrotności oporu) w drogach oddechowych u badanych dzieci [183].

Przedmiotem badań pozostaje nadal porównanie skuteczności różnych metod leczenia inhalacyjnego u małych dzieci, w tym przede wszystkim nebulizacji i podawania leków przez komorę inhalacyjną z inhalatora ciśnieniowego. W opublikowanym przez Cates'a i wsp. przeglądzie systematycznym Cochrane wykazano, że zastosowanie komory inhalacyjnej skraca czas pobytu w oddziale ratunkowym, ale nie zmniejsza ryzyka przyjęcia do szpitala. W przypadku użycia komory inhalacyjnej obserwowano mniej działań niepożądanych, takich jak tachykardia niż przy stosowaniu nebulizacji [184]. Aktualne wytyczne na temat leczenia astmy oskrzelowej wskazują preferowaną (optymalną) i alternatywną metodę aerozoloterapii [31, 32, 185]. U dzieci w przedziale wieku objętym oceną metodą z wyboru powinno być leczenie przez komorę inhalacyjną z użyciem maski twarzowej lub ustnika, natomiast metodą alternatywną – nebulizacja.

Wszystkie dzieci w badanych grupach otrzymywały w czasie hospitalizacji leki wziewne drogą nebulizacji. Taki wybór w warunkach naszego oddziału podyktowany był dostępnością sprzętu i możliwością równoczesnego stosowania tlenoterapii. Autorzy wytycznych podkreślają, że wybór metody powinien być indywidualny. Należy uwzględnić preferencje chorego, dostępność sprzętu i leków oraz możliwości finansowe. Natomiast zaskakujące są obserwacje, że także po hospitalizacji, we wszystkich przedziałach wieku w przypadku leczenia inhalacyjnego stosowano nebulizację.

Wśród wszystkich analizowanych leków najczęściej stosowane były wziewne glikokortykosteroidy. W trakcie hospitalizacji zalecano je u 62% dzieci z grupy retrospektywnej i 84,2% pacjentów z grupy prospektywnej. Natomiast w okresie poprzedzającym pobyt w szpitalu widoczne było znamienne częstsze włączanie do leczenia glikokortykosteroidów wziewnych u dzieci objętych oceną prospektywną w porównaniu do grupy retrospektywnej (odpowiednio 15,8% *versus* 5,1%). Różnica w częstości stosowania tych leków pomiędzy ocenianymi grupami była jeszcze większa w okresie po hospitalizacji (53,9% dla grupy prospektywnej i 12,7% dla grupy retrospektywnej).

Stosowanie wGKS w leczeniu obturacyjnych zapaleń oskrzeli jest przeniesieniem doświadczeń z leczenia chorych na astmę. Należy jednak podkreślić, że ta grupa leków ma pierwszoplanowe znaczenie w leczeniu przewlekłym, natomiast ich interwencyjne stosowanie jest ciągle przedmiotem dyskusji. W opracowaniu McKean i Ducharme przedstawiono

dowody, że okresowe włączenie wGKS w dużej dawce jest skuteczne w leczeniu dzieci z epizodami umiarkowanej i ciężkiej obturacji zarówno w przebiegu zakażenia wirusowego, jak i powodowanej przez wiele różnych czynników [186]. Natomiast badanie Bisgaard i wsp. wykazało, że doraźne podawanie budezonidu w nebulizacji nie miało korzystnego wpływu na skrócenie czasu trwania epizodów świszczącego oddechu u dzieci w pierwszych trzech latach życia. Należy jednak podkreślić, że interwencję rozpoczynano dopiero od 3 dnia choroby [187]. Z nowszych badań Zeigera i wsp., przeprowadzonych w grupie dzieci z nawrotową obturacją i zwiększonym ryzykiem astmy wynika, że podawanie 2x dziennie 1mg budezonidu tylko w okresie infekcji miało podobny efekt jak leczenie przewlekłe w dawce 0,5mg dziennie. Z punktu widzenia bezpieczeństwa ta pierwsza opcja była korzystniejsza, bo całkowita dawka leku w ocenianym okresie czasu była niższa, a przyrost wysokości ciała o 1 cm większy [188]. W wielośrodkowym badaniu Bachariera i wsp. przeprowadzonym wśród dzieci z nawracającymi epizodami obturacji oskrzeli porównano trzy metody postępowania leczniczego w trakcie infekcji: montelukast 1x dziennie 4mg, budezonid w nebulizacji 2x dziennie 1mg oraz placebo przez 7dni. Udowodniono, że postępowanie farmakologiczne miało łagodzący wpływ na przebieg zaostrzeń obturacji, szczególnie wśród dzieci z dodatnią wartością API, ale nie zwiększało liczby dni wolnych od objawów i nie zmniejszało zapotrzebowania na sGKS [93].

Należy jeszcze raz podkreślić, że w leczeniu przeciwzapalnym astmy wziewne glikokortykosteroidy są metodą z wyboru, ale ani w zaostrzeniu astmy, ani w ostrym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli wziewne podawanie tych leków nie jest postępowaniem standardowym. Wykazano także, że stosowanie małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów nie ma istotnego znaczenia w zapobieganiu i ewentualnym leczeniu epizodów umiarkowanego świszczącego oddechu w trakcie zakażeń wirusowych.

Glikokortykosteroidy wziewne występują we wszystkich formach inhalacyjnych, ale w przedstawianych przez mnie grupach pacjentów stosowano tylko terapię nebulizacyjną, podobnie jak w przypadku stosowania β 2-mimetyków. Taki wybór był uzasadniony możliwościami organizacyjnymi i finansowymi.

Standardem postępowania w stanach nasilonej obturacji pozostaje nadal podawanie steroidów systemowych. Wyniki analiz oceniających zasadność stosowania krótkich cykli glikokortykosteroidów systemowych u dzieci przedszkolnych ze świszczącym oddechem są sprzeczne. Badanie przeprowadzone przez Csonka i wsp. wśród dzieci w wieku między 6 a 35 miesiącem życia w trakcie wirusowego zapalenia dolnych dróg oddechowych wykazało skuteczność zastosowania trzydniowej terapii doustnym prednizolonem, która prowadziła do skrócenia czasu trwania ostrych objawów chorobowych i jednocześnie

zmniejszała liczbę dni koniecznej hospitalizacji. Ponadto w tej grupie badanych rzadziej trzeba było stosować inne leki przeciwastmatyczne [189]. Odmiennych wniosków dostarcza analiza przedstawiona przez Panickara i wsp., gdzie oceniano skuteczność pięciodniowego leczenia doustnym prednizolonem dzieci w wieku od 10 miesiąca do 6 roku życia ze świszczącym oddechem w trakcie zakażenia wirusowego. Na podstawie analizy czasu trwania hospitalizacji, konieczności zastosowania β 2-mimetyków krótko działających oraz czasu, kiedy dziecko uznawane było za gotowe do wypisu ze szpitala stwierdzono, że wśród pacjentów z łagodnym i umiarkowanym stopniem obturacji oskrzeli włączenie leczenia glikokortykosteroidami systemowo nie przynosiło oczekiwanych korzyści [190].

W badanych grupach dzieci w trakcie leczenia szpitalnego częściej stosowano glikokortykosteroidy systemowo w grupie retrospektywnej (39,2%) w porównaniu z grupą prospektywną (25%). Może to świadczyć o stosowaniu u pacjentów objętych oceną prospektywną bardziej skutecznego leczenia epizodów obturacji w przebiegu zapaleń dolnych dróg oddechowych, co w rezultacie zmniejsza liczbę sytuacji klinicznych, kiedy konieczna jest potrzeba włączenia sGKS.

W leczeniu dzieci objętych moim badaniem znikomy jest udział leków o działaniu przeciwalergicznym. Tylko u jednego pacjenta z grupy retrospektywnej w trakcie hospitalizacji zalecony był lek przeciwhistaminowy. Takie postępowanie było zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi do stosowania leków przeciwhistaminowych, a przeciwstawne do panujących powszechnie tendencji do nadużywania tych leków w trakcie leczenia infekcji dróg oddechowych. Również w świetle istniejących badań stosowanie leków antyleukotrienowych w okresie ostrej obturacji lub ostrej infekcji nie ma uzasadnienia [191]. Znikomy udział leków przeciwhistaminowych i antyleukotrienowych w stosowanym leczeniu przewlekłym w przedstawianych grupach dzieci, często manifestujących różne dolegliwości sugerujące chorobę alergiczną wskazuje na potrzebę zwiększenia opieki specjalistycznej celem poprawy diagnozowania i leczenia w tym kierunku.

Podsumowując należy jeszcze raz podkreślić, że w naszych warunkach preferowanym narzędziem w rutynowej ocenie ryzyka rozwoju astmy wśród dzieci z nawrotową obturacją oskrzeli powinien być indeks przewidywania astmy w wersji oryginalnej (oAPI), gdyż generuje mniejsze koszty w porównaniu z bardziej szczegółową diagnostyką konieczną do określenia sAPI. Brak przeprowadzenia diagnostyki alergologicznej i ustalenie danych odnośnie uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe głównie na podstawie obrazu klinicznego skutkuje prawdopodobieństwem zawyżenia liczby pacjentów z uczuleniem na alergeny wziewne i pokarmowe i w rezultacie z dodatnią wartością sAPI. Ograniczeniem

przeprowadzonej oceny dzieci był brak możliwości weryfikacji postawionych rozpoznań za pomocą prób rozkurczowych lub prowokacji z uwagi na wiek badanych oraz poziom współpracy w trakcie badań czynnościowych, dlatego też oparto się przede wszystkim na klinicznych rozpoznaniach lekarskich. Takie postępowanie w odniesieniu do dzieci, zwłaszcza w pierwszych latach życia jest jednak uzasadnione, ponieważ w tej grupie wiekowej o rozpoznaniu decyduje przede wszystkim obserwacja kliniczna z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie.

7. WNIOSKI

1. U dzieci hospitalizowanych z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli dominuje fenotyp wczesnej obturacji o przemijającym charakterze.
2. Hospitalizacje z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli wykazują sezonową zmienność i ich liczba jest największa w okresie zimowym. Wśród niemowląt przyczyną tych hospitalizacji są na ogół pierwsze w życiu zachorowania co sugeruje, że ich przebieg jest cięższy, a postępowanie lecznicze najmniej skuteczne.
3. W przewidywaniu ryzyka astmy u dzieci z nawrotową obturacją oskrzeli dostępną metodą jest oryginalny indeks przewidywania astmy (oAPI). Zastosowanie w praktyce zmodyfikowanego API jest niewielkie z uwagi na sporadyczne wykonywanie badań oceniających alergię wziewną i pokarmową.
4. U dzieci hospitalizowanych z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli dodatnią wartość oAPI stwierdzono w pojedynczych przypadkach, ale u tych chorych ryzyko rozpoznania astmy było istotnie większe niż w grupach dzieci z ujemnymi wartościami indeksu.
5. Po hospitalizacji w okresie obserwacji trwającej do 10 lat częste nawroty obturacji występowały u około 40% badanych dzieci w wieku szkolnym. W tej grupie odsetek rozpoznań astmy był większy niż u dzieci bez nawrotów.
6. U większości dzieci po hospitalizacji z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli stan czynnościowy układu oddechowego był prawidłowy.
7. Leczenie świszczącego oddechu u dzieci chorujących na obturacyjne zapalenia oskrzeli przed, w czasie i po hospitalizacji wskazuje na dominację stosowania steroidów wziewnych. W okresie objętym oceną odnotowano początkowo małe, ale wzrastające w kolejnych latach stosowanie leków rozszerzających oskrzela.
8. Zaobserwowano większą częstość nawrotowych obturacji oskrzeli w przypadku zamieszkiwania w ośrodkach miejskich, narażenia na dym tytoniowy oraz wśród dzieci urodzonych z niższym wiekiem ciążowym i cięciem cesarskim.

8. STRESZCZENIE

Zapalenia dróg oddechowych występują powszechnie wśród niemowląt i małych dzieci. Dominującą postacią kliniczną zapaleń są te, które przebiegają z upośledzeniem drożności oskrzeli połączonym z zaburzeniami przepływu powietrza. Określa się je w piśmiennictwie anglojęzycznym mianem *wheezy bronchitis* lub *wheezing*. Polskim odpowiednikiem jest obturacyjne zapalenie oskrzeli. Czynnikiem bezpośrednio wywołującym objawy jest najczęściej zakażenie wirusowe układu oddechowego. Podstawą do rozpoznania obturacyjnego zapalenia oskrzeli są przede wszystkim kryteria kliniczne. Z wieloletnich obserwacji wynika, że dzieci z nawrotowymi incydentami obturacji stanowią grupę ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. Różnicowanie pomiędzy nawracającymi obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli o charakterze przemijającym a astmą stanowi jeden z najczęstszych, a jednocześnie najtrudniejszych problemów w praktyce pediatrycznej. U dzieci z obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli przeprowadzono wiele badań na temat charakteru oraz intensywności zapalenia, przebiegu choroby, a także podobieństwa do astmy w celu ustalenia możliwości przewidywania jej ewentualnego rozwoju, określenia grup zwiększonego ryzyka, u których wskazane są działania profilaktyczne, jak również odpowiednie leczenie.

Jedną z propozycji jest określanie indeksu przewidywania astmy (API), zdefiniowanego w oparciu o wyniki prospektywnego badania kohortowego i dostępnego w wersji oryginalnej oraz zmodyfikowanej.

Na podstawie wstępnej analizy danych dotyczących badanych grup dzieci stwierdzono, iż w ocenianych populacjach większe zastosowanie będzie mieć wersja oryginalna z uwagi na możliwość weryfikacji zawartych w niej kryteriów. Wersję zmodyfikowaną skorygowano zastępując obiektywną ocenę uczulenia subiektywną oceną związku pomiędzy ekspozycją na alergeny wziewne i pokarmowe a objawami.

Celem pracy była ocena kliniczna dzieci hospitalizowanych z powodu obturacyjnego zapalenia oskrzeli pod względem występowania nawracającej lub przewlekłej obturacji oraz sprawdzenie, czy indeks przewidywania astmy pomocny jest w ustalaniu prawdopodobieństwa rozpoznania astmy oskrzelowej. Ponadto oceniono objawy kliniczne przed i w czasie hospitalizacji oraz w okresie obserwacji poszpitalnej.

W części retrospektywnej analizie poddano 79 pacjentów hospitalizowanych na oddziale chorób dziecięcych w latach 2005-2007, natomiast w części prospektywnej oceniono 76 dzieci leczonych szpitalnie w latach 2010-2011. Pierwszej oceny dzieci z grupy retrospektywnej dokonano na podstawie posiadanej dokumentacji medycznej, natomiast

pierwsze badanie dzieci z grupy prospektywnej odbyło się w trakcie ich hospitalizacji w oddziale chorób dziecięcych. Druga ocena przeprowadzona była po upływie 5 do 7 lat od czasu hospitalizacji w grupie retrospektywnej oraz 1 do 2 lat w grupie prospektywnej.

W obu grupach dzieci objętych oceną dominował fenotyp wczesnej obturacji o przemijającym charakterze. W populacji dzieci najmłodszych do 12 miesiąca życia do hospitalizacji dochodziło już w trakcie pierwszego lub drugiego zachorowania w życiu, najczęściej w okresie zimowym. Do najliczniej stwierdzanych w trakcie hospitalizacji objawów klinicznych obturacyjnego zapalenia oskrzeli należał kaszel i świszczący oddech. Charakterystyczne dla astmy ataki nocnego kaszlu i duszności oraz świszczącego oddechu bez współistniejącej infekcji diagnozowano częściej u dzieci starszych w 2 i 3 roku życia. Analiza sezonowości objawów oddechowych udowodniła występowanie zarówno pierwszych incydentów obturacji oskrzeli jak i typowych dla zapalenia dolnych dróg oddechowych objawów klinicznych głównie wiosną i jesienią.

W obu analizowanych grupach dzieci wyznaczono wartości API w wersji oryginalnej i skorygowanej dwukrotnie, bez uwzględniania, a następnie z uwzględnieniem incydentu obturacji oskrzeli będącej wskazaniem do hospitalizacji. Ten epizod obturacji oskrzeli powodował wzrost dodatknej wartości API w obu populacjach pacjentów, w grupie retrospektywnej odpowiednio w wersji oryginalnej z 5,1% do 12,7% badanych, a w wersji skorygowanej – z 5,1% do 7,6%. Natomiast w grupie pacjentów objętych oceną prospektywną obserwowano zwiększenie dodatniego wyniku z 9,2% do 14,5% badanych dla oAPI oraz wzrost z 6,6% do 17,1% odnośnie sAPI. We wszystkich przypadkach określania API zaobserwowano wyraźną przewagę występowania dodatniej wartości indeksu u chłopców, co potwierdzają również wyniki innych badań mówiące o częstszym występowaniu nawrotowej obturacji i astmy w pierwszych latach życia wśród dzieci płci męskiej.

W trakcie drugiej oceny badanych w grupie retrospektywnej rozpoznanie astmy zostało postawione u 50,0% pacjentów z dodatnią wartością oAPI oraz u 16,7% dzieci z dodatnim wynikiem sAPI. Wśród pacjentów z grupy prospektywnej zdiagnozowano astmę u 36,4% dzieci z dodatnim oAPI oraz u 38,5% badanych z dodatnim sAPI. Były to wartości wyższe niż w grupach z ujemnymi wartościami indeksu. W ocenianych populacjach dzieci widoczna była wyraźna przewaga rozpoznawania astmy oskrzelowej u pacjentów z częstymi nawrotami obturacji.

Oceny aktualnej czynności układu oddechowego badanych dzieci dokonano metodą oscylometrii impulsowej. Z możliwości wykonania badania skorzystało 56% dzieci z grupy retrospektywnej i 24% z grupy prospektywnej. Wyniki badania u przeważającej części

pacjentów wypadły prawidłowo, zaburzenia przepływu powietrza w drogach oddechowych stwierdzono w pojedynczych przypadkach (4,8% dzieci) i nie korelowały z większym ryzykiem nawrotowych obturacji i rozwojem astmy oskrzelowej.

Dokonano oceny leczenia zastosowanego w obu grupach pacjentów przed, w trakcie oraz po hospitalizacji, gdzie w okresie poprzedzającym hospitalizację wykazano częstsze zalecanie doustnej antybiotykoterapii w grupie prospektywnej (około 1/3 dzieci) w porównaniu do grupy retrospektywnej (około 1/4 dzieci). Odmienną tendencję wykazano w analizie zalecanego leczenia w trakcie pobytu szpitalnego, gdzie istotnie rzadziej stosowano antybiotykoterapię w grupie prospektywnej. Natomiast typowe dla obturacji oskrzeli leczenie bronchodilatacyjne – β 2-mimetykiem i przeciwzapalne – wziewnymi glikokortykosteroidami stosowano częściej w grupie objętej oceną prospektywną.

W analizie obu badanych grup dzieci stwierdzono większą, choć nie istotnie, częstość nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli w przypadku zamieszkiwania w ośrodkach miejskich, narażenia na dym tytoniowy, a także wśród dzieci z niższym wiekiem ciążowym i w konsekwencji mniejszą masą urodzeniową. Ponadto odnotowano, że dodatkowym czynnikiem ryzyka nawrotowych obturacji i rozwoju astmy oskrzelowej może być rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego. Niewielkie znaczenie profilaktyczne w zmniejszeniu częstości występowania nawrotów obturacji potwierdzono w przypadku karmienia piersią.

8. SUMMARY

Respiratory tract inflammations are common among infants and preschool children. The dominant form of clinical inflammations are the ones that run with airway obstruction connected with flow limitation. It is called in the English literature as wheezy bronchitis or wheezing. The Polish equivalent for wheezing is obstructive bronchitis. The viral respiratory infection is predominantly responsible for its symptoms. The basis for the diagnosis of obstructive bronchitis are primarily clinical criteria. The long-term observation shows that children with recurrent wheezing are at higher risk of asthma development. Differentiation between transient wheezing and asthma is one of the most common and yet most difficult problems in pediatric practice. In the group of children with wheezy bronchitis, there have been many studies on nature and intensity of the inflammatory disease, as well as its similarities to asthma. The aim of these studies was to determine the predictability of its possible development and to identify high-risk groups for which preventive measures are indicated and appropriate treatment chosen.

One of the proposals is to define an asthma predictive index (API), which is based on the results of a prospective cohort study and available in the original and modified version. On the basis of a preliminary analysis of data from the study groups, it was indicated that the evaluated populations will benefit more from the original version due to the possibility of criteria verification. The modified version was corrected by replacing objective evaluation of sensitization by subjective evaluation of the relationship between exposure to inhalant and food allergens and symptoms.

The aim of this study was to evaluate the clinical children hospitalized with acute wheezy bronchitis in terms of the occurrence of recurrent or chronic airway obstruction and to check whether the asthma predictive index is helpful in determining the likelihood of asthma diagnosis. Moreover, clinical symptoms before and during hospitalization and during follow-up were rated.

79 pediatric ward patients hospitalized in 2005-2007 were taken into consideration in the retrospective analysis, while the prospective one rated 76 children hospitalized in 2010-2011. The first evaluation of children from the retrospective group was made on the basis of medical records, and the first study of children from the prospective group was held during their hospitalization in a pediatric ward. The second evaluation was carried out after 5-7 years from the time of hospitalization in the retrospective group and after 1 to 2 years in the prospective group.

In both groups of children the phenotype of early obstruction of transient nature was dominant. Among the population of the youngest children up to 12 months, hospitalization occurred during the first and second disease in life, usually in winter. The most common clinical symptoms were cough and wheezing. Characteristic of asthma attacks, cough, shortness of breath and wheezing without concomitant infection were diagnosed more often in older children at the age of 2 and 3. The analysis of the seasonal occurrence of respiratory symptoms demonstrated both the first incident of bronchial obstruction and inflammation typical of lower respiratory tract symptoms mainly in spring and autumn. In both groups of children the values of the API were determined in the original version (oAPI) and in the version which was revised – corrected API (cAPI) twice, both with and without taking account of the incident airflow obstruction which is an indication for hospitalization. This episode of bronchial obstruction caused an increase in the positive value of APIs in both patient populations – the retrospective group respectively in the original version from 5,1% to 12,7 % of the respondents, and in the corrected version - from 5,1 % to 7,6%. Whereas in the group of patients in a prospective evaluation of a positive result, there was an increase from 9,2% to 14,5 % of the oAPI and an increase from 6,6 % to 17,1% for sAPI. In all cases of the API determination the prevalence of positive index values in males was observed. It is also confirmed by other studies talking about the more frequent occurrence of recurrent obstruction and asthma in the first years of life among male children. During the second assessment of the patients in the retrospective group, the diagnosis of asthma was made in 50,0 % of patients with a positive oAPI value and in 16,7 % of children with positive cAPI. Among patients in the prospective group, asthma was diagnosed in 36,4% of children with a positive oAPI and in 38,5 % of patients with positive cAPI. The values were higher than in groups with negative index values. In the populations of evaluated children, the recognition of asthma was more visible in patients with frequent recurrences of obstruction.

The assessment of the children's respiratory function was made by impulse oscillometry. 56 % of the children from the retrospective group and 24 % from the prospective group took part in it. The study shows that abnormal airflow in the respiratory tract was found only in single cases (4.8% of children) and did not correlate with a higher risk of recurrent obstruction or the development of asthma.

The evaluation of the treatment applied in the two groups of patients before, during and after hospitalization was carried out, where in the period before hospitalization frequent oral antibiotic therapy was suggested in the prospective group (approximately 1/3 children) compared to the retrospective group (about 1/4 children). A different trend was shown in the

analysis of the recommended treatment during children's stay in hospital, where lower use of antibiotics was observed in the prospective group. However, typical of the treatment of bronchial obstruction bronchodilator therapy - β 2-agonist and anti inflammatory therapy - inhaled corticosteroids were used more frequently in the prospective group. The analysis of both groups of children shows that the incidence of recurrent obstructive bronchitis was higher, although not significantly, in kids who were living in urban centers, were exposed to tobacco smoke, as well as in children with lower gestational age and lower birth weight as a consequence. It was also noted that the additional risk factor for recurrent airway obstruction and bronchial asthma may be when kids are born by caesarean section. Finally, it was confirmed that breast-feeding plays a minor role in reducing the incidence of recurrent obstruction.

9. PIŚMIENICTWO

1. Silverman M. Wheezing disorders in infants and young children. In: Childhood asthma and other wheezing disorders. Silverman M (ed.) Arnold, London 2002; 307-32.
2. Martinez FD, Godfrey S. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. In: Wheezing disorders in the preschool child. Martin Dunitz, London, New York 2003.
3. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G i wsp. Survey of respiratory sounds in children. Arch Dis Child 2001; 84: 35-39.
4. Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing i early childhood. Allergy 1995; 50: 701-710.
5. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. Prim Care Respir J 2007; 16: 7-15.
6. Martinez FD, Godfrey S. Wheezing disorders in the preschool child. Martin Dunitz, Taylor & Francis Group, 2003.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM i wsp. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
8. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. Arch Dis Child 1977; 52: 613-619.
9. Aberg N, Engström I. Natural history of allergic diseases in children. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 206-211.
10. Martinez FD. Recognizing early asthma. Allergy 1999; 54: 24-28.
11. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH i wsp. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 325-331.
12. Malmström K, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Remodeling, inflammation and airway responsiveness in elary childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13: 203-210.
13. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES i wsp. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1228-1234.
14. Singer F, Latzin P. Exhaled nitric oxide in infants: a marker of inflammation? European Respiratory Monograph 2010; 49: 56-71.
15. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL i wsp. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.

16. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M i wsp. Prevention of Early Asthma in Kids Study, Childhood Asthma Research and Education Network. Prevention of Early Asthma in Kids: design, rationale and methods for the Childhood. Asthma Research and Education Network, Control Clin Trials 2004; 25: 286-310.
17. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST i wsp. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. Eur Respir J 2003; 22: 767-771.
18. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM i wsp. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 903-910.
19. Holt PG, Rowe J, Kusel M i wsp. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: a prospective cohort study. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 653-659.
20. Savenije OE, Granell R, Caudri D i wsp. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1505-1512.
21. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP i wsp. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1466-1472.
22. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM i wsp. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? Lancet 2001; 357: 1821-1825.
23. 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.
24. Lis G, Bręborowicz A, Świątły A i wsp. Wzrost występowania astmy oskrzelowej u dzieci szkolnych w Krakowie i w Poznaniu – badania ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Pneumonol Alergol Pol 1997; 65: 621-627.
25. Bręborowicz A. Choroby alergiczne u dzieci – ocena skali problemu w świetle własnych obserwacji. Alergia 2002; 2: 12-14.
26. Samoliński B, Bodzenta- Łukaszczyk A, Szpak A i wsp. Epidemiologia astmy w Polsce według programu ECAP. Terapia 2009; 3: 1-4.
27. Emeryk A, Postępski J, Górnicka G i wsp. Występowanie astmy oskrzelowej i objawów chorób układu oddechowego u dzieci lubelskich w wieku 8-18lat. Med Ogólna 1996; 2: 397-405.
28. Jędrychowski W, Wojtyniak B, Szafraniec K i wsp. Trendy chorobowości szpitalnej z powodu astmy u dzieci i młodzieży w Polsce. Przegl Epidemiol 2003; 57: 663–670.

29. Davies A, Paton JY, Beaton SJ i wsp. Children admitted with acute wheeze/asthma during November 1998-2005; a national UK audit. *Arch Dis Child* 2008; 93: 952-958.
30. Carlsen Lødrup KC, Pijnenburg M. Identification of asthma phenotypes in children. *Breathe* 2011; 8: 38-44.
31. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2006; dostępne na: <http://www.ginasthma.org>.
32. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2008; dostępne na: <http://www.ginasthma.org>.
33. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2009; dostępne na: <http://www.ginasthma.org>.
34. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD i wsp. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 8662-8672.
35. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ i wsp. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
36. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.
37. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ i wsp. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
38. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR i wsp. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 604-610.
39. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2000; 5: 155-161.
40. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H i wsp. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
41. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 160-164.
42. Ducharme FM, Krajcinovic M. Steroid responsiveness and wheeze phenotypes. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 170-176.
43. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH i wsp. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.

44. Liggett SB. The pharmacogenetics of beta-2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 487-492.
45. Israel E, Drazen JM, Liggett SB i wsp. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
46. Carroll CL, Stoltz P, Schramm CM i wsp. Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms affect response to treatment in children with severe asthma exacerbations. *Chest* 2009; 135: 1186-1192.
47. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 169-182.
48. Ober C, Yao T-Ch. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011; 242: 10-30.
49. Ober C. Perspective on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 274-278.
50. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun.* 2006; 7: 95-100.
51. Sherrill DL, Guerra S, Wright AL i wsp. Relation of early childhood growth and wheezing phenotypes to adult lung function. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 956-963.
52. Høst A, Halcken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55: 600-608.
53. Ly NP, Gold DR, Weiss ST i wsp. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* 2006; 117: e1132- 1138.
54. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS i wsp. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992; 268: 3437-3440.
55. Guilbert TW, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 523-538.
56. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R i wsp. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 103-110.
57. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 925-927.
58. Sidoroff V, Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E i wsp. Lung function and overweight in school aged children after early childhood wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 435-441.
59. Carroll CL, Stoltz P, Raykov N i wsp. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 734-740.

60. Johnson CC, Ownby DR, Havstad SL i wsp. Family history, dust mite exposure in early childhood, and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 105-110.
61. Jędrychowski W, Flak E, Mróz E i wsp. Uczulenie na alergeny wziewne u dzieci szkolnych z astmą oskrzelową. *Przegl Lek* 2000; 57: 441-445.
62. Stelmach I, Jerzynska J, Stelmach W i wsp. Cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in Polish children with asthma. *Allergy* 2002; 57: 701-705.
63. Simpson A, Tan VY, Winn J i wsp. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1200-1206.
64. Schroeder A, Kumar R, Pongracic J i wsp. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 261-270.
65. Maas T, Kaper J, Sheikh A i wsp. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD006480.
66. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ i wsp. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012; 67: 1046-1051.
67. Arshad S, Bateman B, Matthews S. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003; 58: 489-493.
68. Douglass JA, O'Hehir R. What determines asthma phenotype? *Respiratory infections and asthma. Am. J. Respir Crit Care Med* 2000; 161: 211-214.
69. Bręborowicz A. Rola zakażeń w patogenezie astmy oskrzelowej. *Przew Lek* 2004; 7: 73-79.
70. Prahalad S. Atopy, autoimmunity, and the TH1/TH2 balance. *J Pediatr* 2000; 137: 446-449.
71. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology. Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-336.
72. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD i wsp. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 314-321.
73. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F i wsp. RSV bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.

74. Thomsen SF, Sluis S, Stensballe LG i wsp. Exploring the association between severe RSV infection and asthma. A Registry-based Twin Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1091-1097.
75. Björkstén B. Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 1994; 49: 400-407.
76. Openshaw J, Sparer T, Spender L. Investigative measures for airway inflammation: viruses and T-helper 2 responses. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 1128-1132.
77. Schwarze J, Cieslewicz G, Joetham A i wsp. CD8 T-cells are essential in the development of respiratory syncytial virus – induced lung eosinophilia and airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 1999; 162: 4207-4211.
78. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus – induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 350-355.
79. Johnston NW. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132-138.
80. Normann E, Gnarpe J, Wettergren B i wsp. Association between Chlamydia pneumoniae antibodies and wheezing in young children and the influence of sex. *Thorax* 2006; 61: 1054-1058.
81. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
82. Marra F, Marra CA, Richardson K i wsp. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123: 1003-1010.
83. Keil T, Lau S, Roll S i wsp. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009; 64: 445-451.
84. Li YF, Gilliland FD, Berhane K i wsp. Effects of *in utero* and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2097-2104.
85. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breastfeeding in the development allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1238-1248.
86. Ogbuanu IU, Karmaus W, Arshad SH i wsp. Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: a prospective birth cohort study. *Thorax* 2009; 64: 62-66.
87. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
88. Sariachvili M, Droste J, Dom S i wsp. Is breast feeding a risk factor for eczema during the first year of life? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 410-417.

89. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ i wsp. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39.
90. Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ i wsp. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1219-1231.
91. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 157 – 161.
92. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS i wsp. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997
93. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS i wsp. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127-1135.
94. Frank PI, Morris JA, Hazell ML i wsp. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. *BMJ* 2008; 336: 1423-1426.
95. Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
96. Gliński W, Rudzki E. Alergologia dla lekarzy dermatologów. Rozdz. Kryteria Hanifina i Rajki i ich modyfikacja. *Wyd.Czelej; Lublin* 2002: 429-433.
97. Wojsyk-Banaszak I, Bręborowicz A. Metody badań czynnościowych układu oddechowego u dzieci w wieku przedszkolnym. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78: 216-223.
98. Battistini E, Gianiorio P, Girosi D i wsp. Bronchial asthma in infancy and childhood. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 373-376.
99. Henderson J, Hillard TN, Sherriff A. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2005; 16: 386-392.
100. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 119-133.
101. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Bronchiolitis in children, www.sing.ac.uk, 2006.
102. Wang EE, Milner RA, Navas L i wsp. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 106-109.

103. Hafkamp-de Groen E, Mohangoo AD, Landgraf JM i wsp. The impact of preschool wheezing patterns on health-related quality of life at age 4 years. *Eur Respir J* 2013; 41: 952-959.
104. Elphick HE, Lancaster GA, Solis A i wsp. Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1059-1063.
105. Lowe L, Murray CS, Martin L i wsp. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child* 2004; 89: 540-543.
106. Paris J, Peterson EL, Wells K i wsp. Relationship between recent short-acting β -agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 482-487.
107. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123: 519-525.
108. Bielavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H i wsp. Are grunting respirations a sign of serious bacterial infection in children? *Acta Paediatr* 2008; 97: 1086-1089.
109. British Guideline on the Management of Asthma. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax* 2008; 63: 1-121.
110. Wohl MEB. Bronchiolitis. W: Kending's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Elsevier Inc., Philadelphia 2006; 423-432.
111. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 539-561.
112. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-1928.
113. Khetsuriani N, Lu X, Teague WG i wsp. Novel Human Rhinoviruses and Exacerbation of Asthma in Children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1793-1796.
114. Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 151-157.
115. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM i wsp. The september epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132-138.
116. Wu P, Dupont WD, Griffin MR i wsp. Evidence of a casual role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1123-1129.

117. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J i wsp. Attenuation of the september epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007; 120: 702-712.
118. Kjellman NI, Croner S, Gustafsson PM. Development of asthma in children. *Allerg Immunol (Paris)* 1991; 23: 351-357.
119. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H i wsp. International Consensus on(ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-997.
120. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1175-1181.
121. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1-53.
122. Paris J, Peterson EL, Wells K i wsp. Relationship between recent short-acting beta-agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 482-487.
123. Park ES, et al. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61: 642-646.
124. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 10: 65-72.
125. Toorn LM, Prnins JB, Overbeek SE. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 953-957.
126. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI i wsp. The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980; 280: 1397-1400.
127. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE i wsp. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99: 56-60.
128. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Antiinflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407-420.
129. Saglani S, Wilson N, Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 272-285.
130. Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM i wsp. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 328-333.

131. Robertson CF, Price D, Henry R i wsp. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 323-329.
132. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML i wsp. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.
133. Kozler E, Lotem Z, Elgarushe M i wsp. RCT of montelukast as prophylaxis for upper respiratory tract infections in children. *Pediatrics* 2012; 129: 285-290.
134. Scichilone N, Contoli M, Paleari D i wsp. Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 172-179.
135. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D i wsp. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy* 2009; 64: 1563-1569.
136. Holzheimer L, Mohay H, Masters IB. Educating young children about asthma: comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev* 1998; 24: 85-89.
137. Wilson SR, Latini D, Starr NJ i wsp. Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma* 1996; 33: 239-254.
138. Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM i wsp. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57: 39-44.
139. Kanengiser S, Dozer AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3-5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 144-149.
140. Hammer J, Eger E (red.). *Paediatric pulmonary function testing*. Karger 2005.
141. Custovic A, Lazic N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 173-180.
142. Illi S, von Mutius E, Lau S i wsp. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-931.
143. Nickel R, Lau S, Niggemann B i wsp. Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 7-10.
144. Høst A, Halken S., Jacobsen HP i wsp. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy and Immunol* 2002; 13: 23-28.
145. Lack G. Food allergy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1252-1260.

146. Pereira B, Venter C, Grundy J i wsp. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 884-892.
147. Hospers IC, de Vries-Vrolijk K, Brand PL. Double-blind, placebo-controlled cow's milk challenge in children with alleged cow's milk allergies, performed in a general hospital: diagnosis rejected in two-thirds of the children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1292-1297.
148. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003664.
149. Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003795.
150. Brand PL, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: Are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 475-479.
151. Holloway JW, Beghè B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1023-1032.
152. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA i wsp. Parental history and risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 176-181.
153. Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 335-339.
154. London SJ. Gene-air pollution interactions in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 217-220.
155. Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 643-651.
156. Downs SH, Schindler Ch, Liu LJS i wsp. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357: 2338-2347.
157. Riedler J. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
158. Salam MT. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 760-765.
159. Gurka J. Risk of childhood asthma in relation to the timing of early child care exposures. *J Pediatr* 2009; 155: 781-787.

160. Rylander EE, Eriksson MM, Pershagen GG i wsp. Wheezing bronchitis in children. Incidence, viral infections, and other risk factors in a defined population. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 6-11.
161. Bresciani M, Parisi C, Menghi G i wsp. The hygiene hypothesis: does it function worldwide? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 147-151.
162. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM i wsp. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma* 2010; 47: 7-13.
163. Renz-Polster H, Davis MR, Buist AS i wsp. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1466-1472.
164. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995. 346: 1065-1069.
165. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I i wsp. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 815.
166. Sears MR, Greene JM, Willan AR i wsp. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-907.
167. Haby MM, Peat JK, Marks GB i wsp. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001; 56: 589-595.
168. Platts TAE, Blumenthal K, Perzanowski M i wsp. Determinants of clinical allergic disease. The relevance of indoor allergens to the increase in asthma. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2000; 162: 128-133.
169. Kozyrskyj AL, Dahl ME, Ungar WJ i wsp. Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice? *Pediatrics* 2006; 117: 1104-1110.
170. Lehtinen P, Jartti T, Virkki R i wsp. Bacterial coinfections in children with viral wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 463-469.
171. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumonia (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225-230.
172. Hahn DL, Golubjatnikov R. Asthma and chlamydial infection: a case series. *J Fam Pract* 1994; 38: 589-595.
173. Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M i wsp. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 406-410.

174. Esposito S, Blasi F, Arosio C i wsp. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1142-1146.
175. Biscardi S, Lorrot M, Marc E i wsp. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1341-1346.
176. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 91-97.
177. Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E i wsp. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 142-149.
178. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. *Allergol Immunopathol* 2010; 38: 92-98.
179. Bell SC, Senini SL, McCormack JG. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005; 2: 85-98.
180. Martinez DF, Graves PE, Baldini M i wsp. Association between genetic polymorphisms of the β 2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1384-1388.
181. Martin AC, Zhang G, Rueter K i wsp. Beta2-adrenoceptor polymorphisms predict response to beta2-agonists in children with acute asthma. *J Asthma* 2008; 45: 383-388.
182. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA i wsp. Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 263-267.
183. Kraemer R, Frey u, Sommer CW i wsp. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 347-351.
184. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD000052.
185. 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.
186. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001107.
187. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L i wsp. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
188. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB i wsp. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011; 365: 1990-2001.

189. Csonka P, Kaila M, Laippala P i wsp. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 725-730.
190. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC i wsp. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360: 329-338.
191. Kozler E, Lotem Z, Elgarushe M i wsp. RCT of montelukast as prophylaxis for upper respiratory tract infections in children. *Pediatrics* 2012; 129: 285-290.

10. ANKIETA

A. Dane pacjenta:				
Nazwisko:				
Imię:				
Data i miejsce urodzenia:				
Wiek				
Płeć:	żeńska		męska	
Miejsce zamieszkania:				
wieś (gospodarstwo rolne):				
miasto (blok mieszkalny, dom jednorodzinny):				
Warunki mieszkaniowe:				
mieszkanie suche				
mieszkanie wilgotne				
Czy pacjent był/jest narażony na dym tytoniowy:		Tak	Nie	
Czy pacjent uczęszczał/uczęszcza do żłobka/przedszkola:		Tak	Nie	
B. Wywiad rozwojowy:				
Wiek ciążowy (proszę podać, w którym tygodniu ciąży nastąpił poród)				
Sposób rozwiązania ciąży:				
siłami natury				
poród kleszczowy				
cięcie cesarskie				
Masa urodzeniowa:				
poniżej 1500g				
między 1500g-3500g				
powyżej 3500g				
Okres noworodkowy:				
bez zaburzeń				
stosowano tlenoterapię				
intubacja				
zakażenie bakteryjne (stosowano antybiotykoterapię)				

dysplazja oskrzelowo-płucna			
Okres karmienia piersią (proszę wpisać liczbę miesięcy)			
C. Wywiad osobniczy:			
<u>Atopowe zapalenie skóry:</u>	Tak	Nie	
początek (wiek dziecka, gdy wystąpiły pierwsze objawy):			
lokalizacja zmian skórnych:			
okres życia, gdy wystąpiło największe nasilenie objawów:			
czas trwania choroby:			
stosowane leki:			
leki p/histaminowe(np. Zyrtec,Claritine)	Tak	Nie	
steroidy miejscowo (np. Laticort,Hydrocortison)	Tak	Nie	
steroidy systemowo (np. Encorton)	Tak	Nie	
inhibitory kalcyneuryny (np. Protopic)	Tak	Nie	
<u>Alergia przewodu pokarmowego:</u>	Tak	Nie	
początek (wiek dziecka, gdy wystąpiły pierwsze objawy):			
okres trwania choroby:			
charakter objawów (zmiany skórne, zmiany stolca):			
okres życia, gdy wystąpiło największe nasilenie objawów:			
dieta bezmleczna:	Tak	Nie	
dieta bezglutenowa:	Tak	Nie	
inne:			
<u>Dolegliwości ze strony innych układów:</u>			
ulewanie/wymioty			
zarzucanie treści żołądkowej do przełyku			
ściekanie wydzieliny po tylnej stronie gardła			
kontaktowe/pieluszkowe zapalenie skóry			
pokrzywka			
nawracające/przewlekłe biegunki			

D. Wywiad rodzinny:			
<u>Matka:</u>			
astma oskrzelowa:	Tak	Nie	
atopowe zapalenie skóry:	Tak	Nie	
alergiczny nieżyt nosa/spojówek:	Tak	Nie	
alergia pokarmowa:	Tak	Nie	
pokrzywka:	Tak	Nie	
nadwrażliwość na niesteroidowe leki p/zapalne:	Tak	Nie	
inne:			
<u>Ojciec:</u>			
astma oskrzelowa:	Tak	Nie	
atopowe zapalenie skóry:	Tak	Nie	
alergiczny nieżyt nosa/spojówek:	Tak	Nie	
alergia pokarmowa:	Tak	Nie	
pokrzywka:	Tak	Nie	
nadwrażliwość na niesteroidowe leki p/zapalne:	Tak	Nie	
inne:			
<u>Rodzeństwo:</u>			
liczba dzieci:		liczba chorych dzieci (oprócz badanego):	
astma oskrzelowa:	Tak	Nie	
atopowe zapalenie skóry:	Tak	Nie	
alergiczny nieżyt nosa/spojówek:	Tak	Nie	
alergia pokarmowa:	Tak	Nie	
pokrzywka:	Tak	Nie	
nadwrażliwość na niesteroidowe leki p/zapalne:	Tak	Nie	
inne:			
E. Wywiad kliniczny:			
Wiek pierwszych objawów obturacyjnego zapalenia oskrzeli:			
poniżej 6 m-cy			
6-12 m-cy			
1rok życia- 2rok życia			
2rok życia- 3rok życia			

Częstotliwość obturacyjnych zapaleń oskrzeli:			
0-1x/rok			
2-4x/rok			
powyżej 4x/rok			
Średni czas trwania obturacyjnego zapalenia oskrzeli:			
poniżej 4dni			
4-7dni			
powyżej 7dni			
Pora roku, w której najczęściej występują obturacyjne zapalenia oskrzeli:			
wiosna			
lato			
jesień			
zima			
Objawy obturacyjnego zapalenia oskrzeli:			
kaszel	Tak	Nie	
duszność	Tak	Nie	
odkrztuszanie wydzieliny	Tak	Nie	
świszczący oddech	Tak	Nie	
ucisk w klatce piersiowej	Tak	Nie	
ataki nocne kaszlu i duszności	Tak	Nie	
inne:			
Najczęściej stosowane leki w trakcie obturacyjnego zapalenia oskrzeli:			
β2-mimetyki szybko i krótko działające	Tak	Nie	
β2-mimetyki długo działające	Tak	Nie	
Steroidy wziewne	Tak	Nie	
Steroidy systemowe	Tak	Nie	
Leki p/histaminowe	Tak	Nie	
Leki antyleukotrienowe	Tak	Nie	
Metyloksantyny	Tak	Nie	
Antybiotyki	Tak	Nie	
inne:			