

Diagnostyka astmy u dzieci

Prof. dr hab. n. med.
**Danuta Chmielewska-
Szewczyk**

profesor emerytowany

Klinika Pneumologii i Alergologii
Wieków Dziecięcego AM
w Warszawie

Kierownik:
Prof. AM dr hab. n. med. Marek
Kulus

D I A G N O S T Y K A

Diagnosis of asthma in children

S U M M A R Y

To cure asthma successfully it has to be first accurate diagnose. It's not an easy task, especially at young children, because useful diagnostic methods in recognizing asthma at adults doesn't bring results at children, at their early age. Therefore at this age the asthma is recognized on the basis of thorough interview with patient and clinical symptoms. The result of laboratory investigations is essential for the correct recognition.

Aby astmę skutecznie leczyć, trzeba ją najpierw prawidłowo rozpoznać. Nie jest to zadanie łatwe, zwłaszcza u małych dzieci, gdyż uznane metody diagnostyczne niezawodne w rozpoznawaniu astmy dorosłych, nie mają w praktyce większego znaczenia u dzieci w pierwszym okresie życia. Często więc wstępnie rozpoznajemy astmę w tym wieku na podstawie dokładnie zebranego wywiadu, badania przedmiotowego pacjenta i danych klinicznych. Wyniki badań laboratoryjnych są konieczne w postawieniu prawidłowej diagnozy.

Chmielewska-Szewczyk D.: Diagnostyka astmy u dzieci, 2007, 2: 4-8

Pojedynczy objaw lub podejrzenie wynikające z wywiadu nie mogą być podstawą rozpoznania astmy. Zespół objawów występujących w okresie aktywności uczulającego alergenu potwierdzony badaniami dodatkowymi, gwarantuje trafną diagnozę. Wywiad, który ukierunkowuje dalsze postępowanie jest bardzo ważny dla ustalenia rozpoznania, ale informacje podawane przez rodziców muszą być oceniane krytycznie i weryfikowane dodatkowymi pytaniami lub przedstawieniem obiektywnej dokumentacji. Inaczej ocenimy relację matki, która twierdzi, że u jej syna rozpoznano już astmę, ale nie pamięta jakie miał wówczas objawy i jakie stosowano leki, a inaczej jeśli dokumentacja dziecka obejmuje wcześniejsze wyniki badań, zalecenia na piśmie, wpisy w książeczce zdrowia, czy karty informacyjne ze szpitala z rozpoznaniem astmy lub obturacyjnego zapalenia oskrzeli.

O wiele łatwiej rozpoznać astmę u dziecka w okresie zaostrzenia niż wówczas, kiedy jego choroba jest dobrze kontrolowana.

Dziecko z wyraźną dusznością wydechową, świszczącym oddechem, napadowym kaszlem, odkształcające nie ropną, ciągnącą się wydzielinę, choruje

prawdopodobnie na astmę.

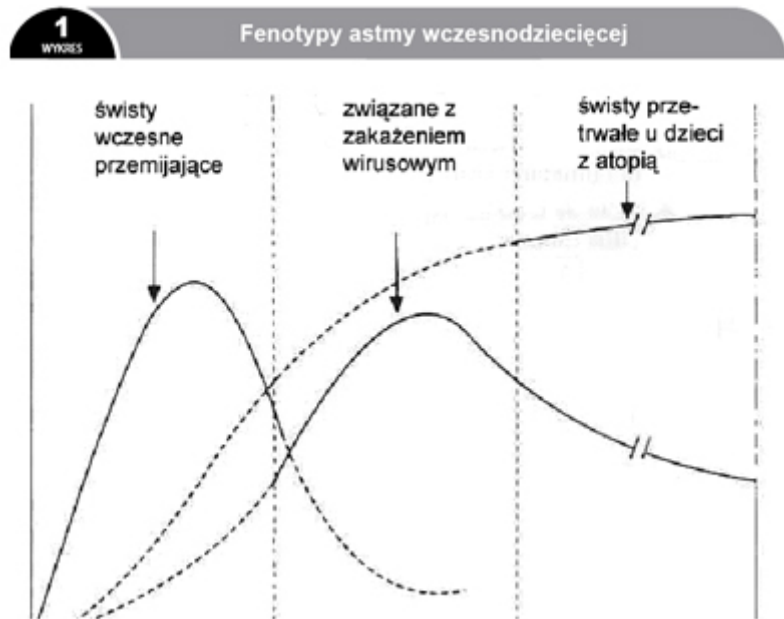
Należy jednak pamiętać, że kaszel, świszczący oddech i duszność mogą występować w wielu innych schorzeniach, z którymi trzeba różnicować astmę u dzieci (wady wrodzone drzewa oskrzelowego, mukowiscydoza, zespoły poaspiracyjne, roztrzenie oskrzeli, zaburzenia układu śluzowo-rzęskowego, wady dużych naczyń i wiele innych) (4, 5, 6, 7).

Jakie objawy i dane z wywiadu mogą przemawiać za astmą?

- Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli.
- „Infekcje” dróg oddechowych przebiegające bez gorączki.
- Przewlekły kaszel, lub długo utrzymujący się po przebytych infekcjach kaszel występujący głównie w środku nocy lub nad ranem.
- Napadowy kaszel lub duszność po wysiłku.
- Reakcja kaszlowa lub świsty po kontakcie z czynnikami drażniącymi (zimne powietrze, dym papierosowy, spaliny samochodowe).
- Objawy alergii w bliskiej rodzinie (dodatni wywiad rodzinny).
- Dodatni wywiad osobniczy: a) przewlekły lub napadowy, nie ropny katar, kichanie, świąd nosa, b) nawracające zapalenie spojówek, często sezonowe, świąd oczu, łzawienie, c) atopowe zapalenie skóry (AZS) rozpoznane przez lekarza.
- Sezonowość i zmienność objawów.
- Dobra odpowiedź na leki (beta 2 mimetyki, GKS).

Optymalne leczenie astmy to terapia „na miarę” uwzględniająca indywidualne potrzeby pacjenta. Aby kontrola choroby była jak najlepsza, samo rozpoznanie astmy nie wystarcza, należy również ustalić:

- fenotyp astmy
- ocenić czynność układu oddechowego, stopień ograniczenia przepływu powietrza, zwłaszcza przez drobne oskrzela, zbadać odwracalność ograniczenia przepływów, zmienność stwierdzanych wskaźników spirometrycznych i przepływu szczytowego PEF.
- wykazać reaktywność dróg oddechowych, czyli ich wrażliwość na różne bodźce: farmakologiczne, wysiłek, zimne powietrze lub na alergeny,
- zbadać nasilenie procesu zapalenia alergicznego w drogach oddechowych poprzez badanie tlenu azotu i tlenu węgla w wydychanym powietrzu, czy kondensatu powietrza wydychanego, albo ocenę eozynofili i neutrofilów w wydzielinie indukowanej,
- ocenić stopień alergizacji przy pomocy testów skórnych (PTS), oceny swoistych IgE na podejrzane alergeny. Stwierdzenie związku przyczynowego pomiędzy dodatnimi wynikami tych badań, a występowaniem objawów ma istotne znaczenie dla rozpoznania,
- stopień ciężkości astmy można ustalić przed podjęciem leczenia u dzieci powyżej 6-7 roku życia, a więc takich, u których udaje się wykonać badanie spirometryczne



i PEF.

U pacjenta dobrze reagującego na zastosowane leczenie najczęściej zmienia się stopień ciężkości choroby na łagodniejszy. W ostatnim raporcie GINA z 2006 r. (1) zrezygnowano z podziału astmy na stopnie ciężkości proponując podejmowanie decyzji terapeutycznych na podstawie 3 stopni kontroli astmy:

- astma kontrolowana,
- częściowo kontrolowana,
- niekontrolowana.

Za astmę w pełni kontrolowaną uważa się taką, w której objawy choroby występują rzadko (< 2 x w tyg.) lub nie występują wcale, nie ma potrzeby stosowania leków interwencyjnych lub nie częściej niż 2 razy w tygodniu. Czynność płuc jest prawidłowa, nie stwierdza się ograniczenia aktywności życiowej, a zaostrzenia choroby nie występują. U małych dzieci nie bierze się pod uwagę czynności układu oddechowego.

Astma jest chorobą heterogenną. Rozpoznaje się różne fenotypy astmy (ryc. 1). Wśród dzieci < 6 roku życia Martinez i wsp. (8, 9) wyodrębnili 3 fenotypy:

- a. świsty wczesne, przemijające - występują u wcześniaków, bliźniąt, dzieci matek palących – samoistnie zanikają około 3 r. życia,
- b. świsty wczesne, przetrwałe – związane z przebytą infekcją wirusową. Te dzieci nie wykazują cech atopii, ale epizody obturacji powtarzają się u nich, często do 10-12 r. życia,
- c. świsty o późnym początku utożsamiane są z astmą atopową. Dzieci te mają dodatni wywiad atopowy. Objawy mogą utrzymywać się przez całe życie.

Trzy wymienione fenotypy wheezingu występujące u dzieci przedszkolnych, często nazywane są astmą wczesnodziecięcą.

Wśród innych fenotypów wariant kaszlowy astmy występuje głównie u dzieci (10, 11). Charakteryzuje się napadowym kaszlem nocnym, nadreaktywnością oskrzeli i eozynofilią w plwocinie.

Skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem jest częstą postacią astmy u dzieci. Napadowy kaszel lub duszność występuje w 5-10 min. po wysiłku. Objawy mijają po kilkudziesięciu minutach bez leczenia. Po podaniu β 2 mimetyków ustępują bardzo szybko. Wystąpieniu powysiłkowego skurczu oskrzeli można zapobiegać podawaniem doraźnym salbutamolu lub/i przewlekłym leczeniem preparatami przeciwleukotrienowymi. Prowokacja wysiłkiem potwierdza rozpoznanie (12).

Niektórzy wyróżniają fenotyp astmy u dzieci i młodzieży z otyłością (13, 14), do której predysponuje wysoki BMI (Body Mass Index) od niemowlęctwa. Można cytować jeszcze inne fenotypy astmy proponowane przez różnych autorów (15, 16, 17). Taka klasyfikacja różnych postaci choroby ma znaczenie diagnostyczne, gdyż zwraca uwagę na różne mechanizmy tej samej choroby, pozwala na dobranie właściwego leczenia dla określonego pacjenta, a zatem utrzymanie dobrej kontroli astmy. Wiadomo, że dzieci o różnych fenotypach astmy mogą się charakteryzować odmienną odpowiedzią na stosowane leki np. glikokortykosteroidy (18).

Badania czynnościowe układu oddechowego są podstawą rozpoznawania astmy u dzieci powyżej 6-7 r.ż., młodzieży i dorosłych. U dzieci młodszych możliwości wykonywania badań czynnościowych układu oddechowego są ograniczone ze względu na konieczność współpracy badanego w wykonywanych pomiarach, czego nie udaje się uzyskać u dzieci w wieku poniżej 5-6 r. życia. Wprawdzie

istnieją metody, które pozwalają na badanie układu oddechowego u dzieci młodszych na przykład technika oscylacji wymuszonych o małej częstotliwości (LFOT – low frequency forced oscillation) (19, 20) lub szybkiej kompresji klatki piersiowej przy zwiększonej objętości (RVRTC – raised volume rapid thoracic compression), ale badania takie nadają się głównie do celów naukowych. Są zbyt kosztowne i czasochłonne aby stosować je w codziennej praktyce lekarskiej.

Najczęściej używanym parametrem oceny przepływu powietrza przez duże drogi oddechowe już od 4 roku życia jest szczytowy przepływ wydechowy PEF (peak expiratory flow).

Jest to badanie przesiewowe, ale powtarzalne, bardzo proste i dość dobrze koreluje z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową FEV1 (forced expiratory volume). Może być obiektywnym wskaźnikiem monitorowania choroby jeśli pomiary wykonywane są codziennie.

Zmienność dobową PEF dość dobrze koreluje z reaktywnością oskrzeli.

Astma należy do chorób obturacyjnych układu oddechowego. Różni się tym od innych chorób obturacyjnych np. mukowiscydozy, że pojemność dyfuzyjna jest w astmie prawidłowa, a obturacja odwracalna całkowicie lub częściowo.

U dzieci powyżej 6 r. życia i u dorosłych ocena drożności oskrzeli wymaga:

- wykonania pomiarów przepływu powietrza przez drogi oddechowe,
- wykazania, czy ograniczenia przepływów są odwracalne,
- określenia reaktywności oskrzeli.

Oceny przepływów można dokonać za pomocą badań spirograficznych (FEV1, FEV1%VC), a także krzywej przepływ – objętość, z której obliczamy prędkość przepływu wydechowego dla różnych objętości płuc w dowolnie wybranym punkcie krzywej. Parametry te są określane jako maksymalne przepływy wydechowe MEF na poziomie 75%, 50%, 25% FVC (MEF75, MEF50, MEF25). Zaletą badania jest możliwość oceny drożności oskrzeli obwodowych.

Wykazano, że przepływ powietrza w końcowej fazie wydechu dobrze koreluje ze stanem zapalnym w drobnych drogach oddechowych.

Odwracalność obturacji oskrzeli można wykazać wykonując FEV1 lub PEF przed i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela z grupy β_2 mimetyków. Uzyskanie poprawy przepływu o 12-15% wartości wyjściowej dowodzi, że ograniczenie drożności dróg oddechowych u badanego ma charakter czynnościowy i odwracalny.

Wymienione tu badania należą do rutynowych w diagnostyce astmy. Badania pletysmograficzne wykonywane w dobrze wyposażonych pracowniach fizjopatologii oddychania służą głównie celom naukowym. Podzielam pogląd, że w ocenie pacjenta lepiej opierać się na często powtarzanym badaniu prostym niż badaniu wysoko specjalistycznym wykonywanym sporadycznie.

Ocena reaktywności dróg oddechowych

Nadreaktywność oskrzeli (BHR) jest charakterystyczną cechą astmy, ale może występować również po ostrych infekcjach wirusowych, w mukowiscydozie, a nawet u ludzi zdrowych (21). Oceny BHR dokonujemy przy pomocy prowokacji oskrzeli swoistej (alergenem) lub nieswoistej (zimne powietrze, wysiłek, związki chemiczne jak histamina, metacholina, karbochol). Każdy człowiek, który zainhaluje odpowiednią dawkę histaminy, będzie na nią reagował skurczem oskrzeli. U chorego na astmę dawka histaminy

potrzebna do wywołania skurczu (PD20) będzie dużo mniejsza. Test uważa się za dodatni jeśli pod wpływem określonego stężenia lub zastosowanej dawki substancji prowokującej wynik FEV1 zmniejszy się o 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Ujemny wynik testu prowokacji nieswoistej przemawia przeciw astmie, ale jej nie wyklucza. Ocena BHR jest przydatna w rzecznictwie, w astmie zawodowej.

Testy swoistej prowokacji alergenem wskazują nie tylko na stopień nadreaktywności oskrzeli, ale także identyfikują czynnik uczulający oraz rodzaj odpowiedzi pacjenta; czy jest to odpowiedź wczesna (IAR) czy opóźniona (LAR).

Mimo dużej swoistości takiego badania, testy swoiste wykonywane są niechętnie, gdyż podany do dróg oddechowych alergen może wywołać zaostrzenie choroby i zwiększyć BHR. Testy te należy wykonywać zawsze w ośrodku zamkniętym pod kontrolą lekarza, zwłaszcza u tych pacjentów, którzy reagują fazą późną (LAR) i spadkiem FEV1 po prowokacji można u nich oczekiwać po kilku godzinach.

Testy swoistej prowokacji alergenem nie nadają się do stosowania u małych dzieci.

Badania oceniające proces zapalenia alergicznego w drogach oddechowych

Można je wykonywać również u małych dzieci badając tlenek azotu (NO), tlenek węgla (CO) lub kondensat powietrza wydychanego. Są dość dobrymi markerami zapalenia toczącego się w drogach oddechowych (22, 23, 24). Najwięcej badań dotyczy oznaczania NO w wydychanym powietrzu. Metoda ta ma związek z obserwacją, że makrofagi i limfocyty wytwarzają w ogniskach zapalnych tlenek azotu i cytokiny pobudzające indukowaną syntezę NO (i NOS) w komórkach nabłonka oddechowego. Przy współdziałaniu tego enzymu powstaje NO z L-argininy.

Tlenek azotu uważany jest obecnie za aktywny biomarker, którego stężenie w powietrzu wydychanym dobrze koreluje z obwodową eozynofilią, białkiem ECP, stopniem ciężkości choroby i skutecznością stosowanych leków, zwłaszcza GKS (25, 26).

Według Strunka i Szeflera test nie koreluje z FEV i PEF ani z LTE4 w moczu. Może służyć jako marker zapalenia i jako test kontrolujący przyjmowanie zalecanych leków przeciwzapalnych.

Stężenie NO w wydychanym powietrzu wzrasta wyraźnie w aktywnym zapaleniu u osób nie leczonych i obniża się pod wpływem leczenia przeciwzapalnego.

Pewne informacje o nasileniu procesu zapalnego w drogach oddechowych można uzyskać przez badanie składu komórkowego, stężenia ECP i niektórych cytokin w płwocinie indukowanej przy pomocy nebulizacji hipertonicznego chlorku sodu. Metodą tą można się posługiwać przed i po prowokacji alergenem, przed i po zakończeniu leczenia uzyskując dane do monitorowania choroby.

Pozyskiwanie składu komórkowego w wydzielinie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego BALF jest rzadko stosowane u dzieci jako procedura diagnostyczna zbyt inwazyjna w tym wieku. W wyjątkowych przypadkach może być stosowana, ale wnioski uzyskiwane z takich badań nie są jednoznaczne (25, 26, 27).

Czy badanie radiologiczne ma znaczenie w diagnostyce astmy?

Dotąd uważano, że jest potrzebne głównie dla wykluczenia innych schorzeń np. ciała obcego w drogach oddechowych lub zapalenia płuc.

Klasyczne zdjęcie klatki piersiowej dziecka chorego na astmę w czasie zaostrzenia wykazuje nadmierne upowietrzenie płuc (rozdęcie), spłaszczenie kopuł przepony, szerokie przestrzenie międzyżebrowe, wąski cień śródpiersia.

W ciężkiej, przewlekłej astmie wymiar przedniotylny klatka piersiowa bywa wyraźnie zwiększony (klatka piersiowa beczkowata) mogą być widoczne zniekształcenia (klatka piersiowa kurza, lejkowata), ale obecnie takie defekty zdarzają się dość rzadko. Nowoczesne techniki obrazowania umożliwiają natomiast wgląd w strukturę płuc. HRTC (High Resolution Computed Tomography) pozwala na szczegółową anatomiczną wizualizację zarówno dużych jak i małych oskrzeli. Staje się możliwe uwidocznienie pogrubiałej błony podstawnej ściany oskrzela w wyniku przewlekłe toczącego się procesu zapalenia alergicznego. Proces ten prowadzi do przebudowy ścian oskrzeli. Dotąd podobne informacje można było uzyskać tylko z badania resekowanych części płuc lub pobranych w czasie autopsji. Obecnie CT staje się komplementarną metodą do rutynowej klinicznej i bronchoskopowej oceny pacjentów z astmą (28, 29, 30).

Ustalenie atopowego podłoża choroby

Astma u dzieci jest najczęściej astmą atopową.

Dodatni wywiad rodzinny i osobniczy przemawia za atopią badanego. Alergolog w poradni ma do dyspozycji możliwość wykonania testów skórnych i czasem także oznaczenia swoistych przeciwciał IgE (s-IgE), które mogą potwierdzić atopowe podłożę astmy jeśli wypadną dodatnio.

Punktowe testy skórne (PTS) są trudne do interpretacji u dzieci najmłodszych, a ponadto stanowią duży stres dla pacjentów w tym wieku. Łatwiej pobrać więc maluchowi krew i z takiej próbki zrobić wszystkie badania, tzn. oznaczyć s-IgE, t-IgE, eozynofilię, białko ECP. Ponadto małe dzieci mają często zmiany skórne, częściej uczulone są na alergeny pokarmowe niż wziewne, więc możliwość zbadania s-IgE we krwi jest bardzo przydatna dla alergologa, który zajmuje się niemowlętami i małymi dziećmi. Zaznaczyć jednak należy, że badanie s-IgE w tym wieku wymaga używania dokładnych metod enzymatycznych np. CAP-FEIA lub izotopowych.

Testy przesiewowe tzw. panele składające się z 10-12 lub więcej alergenów pokarmowych albo wziewnych dają często wyniki fałszywie ujemne, jeśli stężenie krążących s-IgE jest małe, choć może być podwyższone w stosunku do normy dla małego dziecka. Przy dużym stężeniu IgE test na ogół jest miarodajny i pozwala na wykrycie uczulających alergenów.

Swoiste IgE na pokarmy można już wykryć u niemowląt około 7-8 mies. życia jeśli dziecko jest silnie uczulone. Przeciwciała IgE na alergeny wziewne są na ogół wykrywalne po ukończeniu roku lub później. Swoiste IgE przeważnie dobrze korelują z testami skórnymi, więc u dzieci powyżej 3 roku życia można rozpoznawać czynniki uczulające na podstawie PTS.

Są one tańsze niż badanie s-IgE, proste w wykonaniu, wynik badania oceniamy już po 15-20 min. Każda poradnia alergologiczna ma zestaw alergenów do testów skórnych. Nie ma potrzeby dublowania badań i dodatkowego oznaczania s-IgE na te same alergeny. Są jednak pewne wyjątki, kiedy skóra dziecka jest wyraźnie zmieniona, kiedy dziecko często smarowano maściami glikokortykosteroidowymi, kiedy pacjentowi nie można odstawić na parę dni przed badaniem leków przeciwhistaminowych,

uspokajających, zawierających wapń, a także wtedy, gdy obawiamy się nadmiernej reakcji dziecka np. obrzęku Quincke`go.

Punktowe testy skórne są na ogół bezpieczne, rzadko dają wyniki fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie, jednak należy pamiętać, że około 30% pacjentów z dodatnimi PTS nie ma objawów po kontakcie z alergenami, na które testy były dodatnie. Nie można dziecka kwalifikować do immunoterapii alergicznej tylko na podstawie dodatnich testów skórnych.

Lekarz zalecający odczulanie musi stwierdzić u dziecka wyraźne objawy kliniczne na alergeny, które dały dodatni odczyn w SPT i którymi chce odczulać.

Różne odmiany testów skórnych np. z natywnymi alergenami pokarmowymi (prick by prick) lub testy płatkowe z alergenami pyłkowymi dają więcej wyników nieswoiście dodatnich lub ujemnych niż PTS.

Ocena t-IgE nie ma tak istotnego znaczenia dla rozpoznania alergii u określonego pacjenta, ale jest testem bardzo użytecznym w badaniach epidemiologicznych, monitorowaniu leczenia, w prognozowaniu co do dalszego rozwoju choroby. Zwiększone stężenie t-IgE we krwi pępowinowej lub u noworodka może sugerować wpływ różnych alergenów na dziecko w życiu łonowym (31, 32, 33).

Wiadomo jednak, że duże stężenie IgE w surowicy dziecka nie zawsze przemawia za alergią. Może występować w zakażeniach pasożytami, zespołach zaburzeń odporności, a nawet u palaczy tytoniu. Bardzo wysokie stężenie t-IgE na ogół nie wiąże się z alergią (np. >2000kU/l). Takie stężenie t-IgE może występować w asperginozie płucnej, zespole hiper-IgE i innych schorzeniach.

Inne niż alergja przyczyny wysokiego stężenia t-IgE musimy brać pod uwagę szczególnie wtedy, gdy pacjent ma ujemne testy skórne.

Łatwym do wykonania badaniem, a dość ważnym w diagnostyce alergii u dzieci jest ocena eozynofilii, która jest przydatna w monitorowaniu choroby i leczenia.

Eozynofilia we krwi obwodowej nie powinna przekraczać 4% krwinek białych. W liczbach bezwzględnych wynosi to 350-450 granulocytów kwasochłonnych w mm³. Mogą być pewne wahania ilości eozynofiliów w ciągu doby. Według niektórych autorów liczba komórek kwasochłonnych migrujących ze szpiku zależy od rozległości procesu zapalnego jaki toczy się w organizmie. W nieżycie siennym nosa migruje ze szpiku około 15% eozynofiliów. Jeśli zajęte są 2 narządy odsetek komórek migrujących zwiększa się do 50%, a w alergii wielonarządowej aż do 90%. Istnieje też korelacja między ciężkością astmy, a liczbą granulocytów kwasochłonnych we krwi.

Zwiększona eozynofilia często występuje w chorobach alergicznych, ulega zmniejszeniu pod wpływem leczenia przeciwzapalnego, w przebiegu infekcji, podczas długotrwałego stresu.

Piśmiennictwo:

- Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy Med. Prakt. (wydanie specjalne), 2007, nr 1, rozdz. 2. Rozpoznanie i klasyfikacja, str. 31-41.
- Kruszewski J.: Ogólne zasady diagnostyki chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11, 1-9.
- Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. i in.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2000, 162, 1403-6.
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Raport Panelu Ekspertów 2006.
- Chmielewska-Szewczyk D., Lange J.: Czy wszystko co świszcze jest astmą. *Alergia Astma Immunologia*, 2005, 10, supl. 1, 57-62.
- Chmielewska-Szewczyk D., Zawadzka-Krajewska A.: Świszczący oddech, czy to astma? *Medycyna po Dyplomie*, 2006 (wyd. specjalne), 20, 63-68.
- Marchant J.M., Masters I.B., Taylor S.M. i in.: Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*, 2006, 129, 1132-1141.
- Martinez F.D.: Development of weezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002, 109 (supl.) 362-367.
- Martinez F.D.: Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003, 22 (supl. 2) S76-S82.
- Corrao W.M., Broman S.S., Irvin R.S.: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 1979, 300, 633-637.
- Nakajima T., Nishimura Y., Nishiuma T. i in.: Characteristics of patients with chronic cough who developed classic asthma during the course of cough variant asthma: a longitudinal study. *Respiration* 2005, 72, 606-611.
- Anderson S.B.: Exercise induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med. J. Aust.* 2002, 177 (supl.) S61-S63.
- Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R.: Obesity and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006, 174, 112-119.
- Flaherman V., Rutherford G.W.: A meta - analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch. Dis. Child.* 2006, 91, 334-339.
- Bacharier L.B., Phillips B.R., Bloomberg G.R. i in.: Severe intermittent wheezing in preschool children: A distinct phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119, 604-610.
- Szefer J.J.: Advances in pediatric asthma 2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119, 558-562.
- Kiley J., Smith R., Noel P.: Asthma phenotypes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007, 13, 19-23.
- Chmielewska-Szewczyk D.: Glikokortykosteroidy wziewne w leczeniu dzieci chorych na astmę. *Alergia* 2007, 1/31, 5-8.
- Klug B., Bisgaard H.: Measurement of lung function in awake 2-4 year-old asthmatic children during metacholine challenge and acute asthma:

a comparison of the impulse oscillation technique, the interruptor technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole body plethysmography. *Pediatr. Pulmonol.* 1998, 25, 322-31. 20. Mazurek H.: Zastosowanie techniki oscylacji wymuszonych i oporu okluzji do wykrywania zaburzenia włośności mechanicznych układu oddechowego u dzieci z astmą w wieku przedszkolnym. Praca habilitacyjna, I.G. Rabka 2001 r. 21. Kulus M.: Nieswoista nadreaktywność oskrzeli w wybranych chorobach układu oddechowego oraz u dzieci zdrowych. Praca habilitacyjna, AM w Warszawie 1999r. 22. Strunk R.C., Szefler S.J., Philips B.R. i in.: Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112, 883-892. 23. Jones S.L., Kittelson J., Covan J.O. i in.: The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2001, 164, 738-743. 24. Peradzyńska J.: Ocena przydatności pomiaru tlenu węgla w powietrzu wydychanym u dzieci z astmą oskrzelową i alergicznym nieżytem nosa. Praca doktorska A.M. w Warszawie 2006. 25. Just J., Fournier L., Monas I.: Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 100, 42-44. 26. Najafi N., Demanet C., Dab i in.: Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonology* 2003, 36, 302-308. 27. Le Bourgois M., Goncalves M., Le Clainche I. i in.: Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002, 122, 791-97. 28. Sung A., Naidich D., Belinskaya I. i in.: The role of chest radiograph and computed tomography in the diagnosis and management of asthma: *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007, 13, 31-36. 29. Niimi A., Matsumoto H., Takamura M. i in.: Clinical assesment of airway remodeling in asthma: utility of computed tomography. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2004, 27, 45-58. 30. Little S.A., Sproule M.W., Covan M.D. i in.: High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002, 57, 247-253. 31. Ahlstedt S.: Understanding of the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2002, 32, 11-16. 32. Kerkhof M., Wijga A., Smit H.A. i in.: The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study. *Pediatr. Allergy Immunology*, 2005, 16, 10-18. 33. Wickeman M., Ahlstedt S., Lilja G. i in.: Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children. A report from the prospective birth cohort study – BAMSE. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003, 14, 441-447.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)