

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

DIPLOMOVÁ PRÁCE

PREDISPOZIČNÍ FAKTORY VZNIKU ALERGIÍ XI.
Okolnosti ovlivňující vznik astmatu bronchiale

ZUZANA HOROVÁ

VEDOUCÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE: PharmDr. PETR JÍLEK CSc.
AKADEMICKÝ ROK 2007/2008

Prohlášení

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje z nichž jsem při zpracování čerpala jsou uvedeny v seznamu literatury a v práci řádně citovány.

.....
podpis autora

Děkuji především svému školiteli PharmDr. Petru Jílkovi CSc. za velmi vstřícnou a odbornou pomoc a užitečné rady během vypracování diplomové práce. Děkuji také doc. RNDr. Petru Klemmerovi CSc. z katedry biofyziky a fyzikální chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy za vytvoření softwarové aplikace umožňující přečtení dotazníků, pořízení dat a jejich zpracování.

OBSAH

Abstrakt.....	7
Abstract.....	9
1 Úvod.....	11
2 Teoretická část.....	14
2.1 Definice astmatu bronchiale.....	14
2.2 Epidemiologie.....	14
2.2.1 Výskyt astmatu u dětí v České republice.....	15
2.2.2 Mortalita u astmatu.....	15
2.3 Etiopatogeneze.....	16
2.3.1 Příčiny astmatu.....	18
2.3.1.1 Genetická predispozice.....	18
2.3.1.2 Faktory zevního prostředí.....	20
2.3.1.2.1 Inhalované alergeny (aeroalergeny):.....	22
2.3.1.2.2 Alergeny rostlinného původu.....	23
2.3.1.2.3 Alergeny živočišného původu.....	23
2.3.1.2.4 Potravinové alergeny.....	24
2.3.1.2.5 Profesionální alergeny.....	25
2.3.1.2.6 Infekce, očkování a léčba antibiotiky.....	25
2.3.1.2.7 Léky jako alergeny.....	26
2.3.1.2.8 Znečištění ovzduší.....	27
2.3.1.2.9 Gastroezofageální reflux.....	28
2.3.2 Patogeneze astmatu bronchiale.....	28
2.4 Klinický obraz.....	31
2.5 Komplikace astmatu bronchiale.....	35
2.6 Diagnóza.....	35
2.6.1 Fyzikální nález.....	36
2.6.2 Funkční vyšetření plic.....	36
2.6.3 Alergologické vyšetření.....	38
2.6.4 Vyšetření vydechovaného vzduchu.....	38
2.6.5 Bronchoskopie.....	38
2.6.6 Indukované sputum.....	39
2.6.7 Další možná vyšetření.....	39
2.6.8 Diferenciální diagnóza.....	40
2.7 Cíl a strategie léčby.....	40
2.8 Terapie.....	41
2.8.1 Preventivní protizánětlivá léčba.....	42
2.8.1.1 Kortikosteroidy (KS).....	42
2.8.1.1.1 Inhalační kortikosteroidy.....	43
2.8.1.1.2 Systémově podávané kortikosteroidy.....	44
2.8.1.2 Nesteroidní protizánětlivé léky.....	45
2.8.1.2.1 Látky stabilizující žírné buňky.....	45
2.8.1.2.2 Antileukotrieny.....	45
2.8.1.2.3 Methylxanthiny s prodlouženým účinkem.....	45
2.8.2 Bronchodilatační léčba.....	46
2.8.2.1 β 2-sympatomimetika.....	46
2.8.2.1.1 Krátkodobě účinná β 2-sympatomimetika (SABA).....	46
2.8.2.1.2 Dlouhodobě účinná β 2-sympatomimetika (LABA).....	46
2.8.2.2 Parasympatolytika.....	47
2.8.2.3 Methylxanthiny.....	47
2.8.2.4 Antileukotrieny.....	47
2.8.3 Fixní kombinace.....	47
2.8.4 Nové možnosti terapie.....	48
2.8.5 Inhalační systémy pro léčbu astmatu.....	48
2.8.6 Další léčebné postupy.....	49
2.9 Prevence.....	49

2.9.1	Primární prevence.....	49
2.9.2	Sekundární prevence.....	50
2.10	Prognóza.....	51
2.11	Okolnosti ovlivňující vznik alergií a astmatických obtíží.....	51
2.11.1	Těhotenství.....	52
2.11.1.1	Fyziologické procesy.....	52
2.11.1.2	Prenatální sensibilizace.....	52
2.11.2	Léky užívané v těhotenství.....	53
2.11.2.1	Antibiotika.....	53
2.11.2.2	Paracetamol v pozdním těhotenství (20.-32. týden).....	53
2.11.3	Probiotika v těhotenství.....	53
2.11.4	Porod.....	54
2.11.5	Vaginální mikroflóra.....	54
2.11.6	Postnatální sensibilizace.....	55
2.11.7	Vlivy prostředí na rozvoj postnatální sensibilizace.....	55
2.11.8	Infekce.....	56
2.11.8.1	Virové infekce.....	56
2.11.8.2	Bakteriální infekce.....	56
2.11.9	Znečištění životního prostředí.....	56
2.11.10	Cigaretový kouř.....	57
2.11.11	Hygienická hypotéza (antigen deprivační hypotéza).....	58
3	Experimentální část.....	60
3.1	Cíle diplomové práce.....	60
3.2	Metody.....	60
3.3	Použitý materiál.....	60
3.4	Pracovní postup.....	61
3.4.1	Struktura dotazníků.....	61
3.4.2	Návratnost dotazníků.....	62
3.4.3	Zpracování dotazníků.....	62
3.4.4	Zpracování získaných údajů.....	62
3.4.5	Vyhodnocení dat.....	64
4	Výsledky.....	65
4.1	Pohlaví dítěte.....	65
4.2	Rizikové těhotenství.....	66
4.3	Váhový přírůstek matky v těhotenství.....	67
4.4	Hmotnost matky před otěhotněním.....	68
4.5	Horečnatá onemocnění v těhotenství.....	69
4.6	Ekzém v těhotenství.....	70
4.7	Urologický zánět v těhotenství.....	71
4.8	„Gynekologický“ zánět v těhotenství.....	71
4.9	Kontakty se zvířaty v těhotenství.....	72
4.10	Kouření v těhotenství.....	73
4.11	Antibiotika v těhotenství.....	74
4.12	Paracetamol v těhotenství.....	76
4.13	Zvracení během těhotenství.....	79
4.14	Fyzická zátěž během těhotenství.....	82
4.15	Výživa matky během těhotenství.....	83
4.16	Doba narození dítěte.....	85
4.17	Délka těhotenství.....	86
4.18	Porodní hmotnost.....	87
4.19	Věk matky při porodu.....	88
4.20	Pořadí porodu.....	89
4.21	Císařský řez.....	90
4.22	Počet sourozenců.....	91
5	Diskuse.....	94

5.1	Hodnocené faktory.....	94
5.2	Pohlaví dítěte.....	94
5.3	Rizikové těhotenství.....	94
5.4	Váhový přírůstek matky v těhotenství.....	95
5.5	Hmotnost matky před otěhotněním	95
5.6	Horečnatá onemocnění v těhotenství.....	96
5.7	Ekzém v těhotenství.....	96
5.8	Urologický zánět v těhotenství	97
5.9	„Gynekologický zánět“ v těhotenství.....	97
5.10	Kontakty se zvířaty v těhotenství.....	98
5.11	Kouření v těhotenství	98
5.12	Antibiotika v těhotenství	99
5.13	Paracetamol v těhotenství.....	100
5.14	Zvracení během těhotenství.....	101
5.15	Fyzická zátěž během těhotenství	101
5.16	Výživa matky během těhotenství.....	102
5.17	Doba narození dítěte	103
5.18	Délka těhotenství	104
5.19	Porodní hmotnost.....	104
5.20	Věk matky při porodu	105
5.21	Pořadí porodu	105
5.22	Císařský řez.....	106
5.23	Počet sourozenců	107
6	Závěr	109
7	Literatura	110
8	Přílohy	115

ABSTRAKT

VÝCHOZÍ PODMÍNKY: Astma patří k nejčastějším chronickým onemocněním v dětství a jeho prevalence neustále narůstá. Bylo již popsáno mnoho rizikových a protektivních faktorů důležitých pro rozvoj atopických onemocnění a astmatu. Znalost ohledně těchto faktorů je přesto nutno rozšířit.

CÍL STUDIE: Porovnat dvě skupiny dětí (astmatici a kontrolní skupina) s rozdílnými rizikovými a protektivními faktory pro rozvoj astmatu. Rozpoznání rizikových faktorů nám může pomoci navrhnout preventivní programy a zlepšit naši znalost patobiologie onemocnění.

METODY: Bylo rozesláno 3848 anonymních a strukturovaných dotazníků do českých základních škol. Dotazník vyplňovali za děti rodiče a byl zaměřen na zjištění okolností těhotenství matky a podmínek života dítěte ve třech obdobích (první dva roky života, 6. -7. rok a 12. -13. rok). Navráceno bylo 2050 vyplněných dotazníků a my jsme se zaměřili na skupinu 118 astmatických dětí a 765 nealergických dětí jako referenční skupinu. Děti byla narozeny převážně ve školním roce 1992/1993 a všechny pocházely z České republiky. Děti byly označeny za astmatiky, pokud udávaly astmatické symptomy a užívaly protiastmatickou farmakoterapii. Nealergické děti naopak uváděly nepřítomnost alergických obtíží, negativitu kožních testů na nejčastější alergeny a nepřítomnost protialergické terapie.

VÝSLEDKY: Jako rizikové statisticky významné faktory jsme označili – mužské pohlaví dítěte a okolnosti těhotenství matky jako je rizikové těhotenství, horečnatá onemocnění, urologický zánět a ekzém, užívání antibiotik a léků obsahujících paracetamol, změnu pohybové aktivity, nízký věk matky při porodu a přenašeni plodu. Jako rizikový, i když statisticky nevýznamný faktor, se také jevila doba narození říjen-prosinec a duben-červen a zvracení matky během těhotenství. Mezi ochranné, i když statisticky nevýznamné faktory, jsme zařadili vyšší konzumaci tvarohu během těhotenství, kontakt matky s domácím i hospodářským zvířectvem v těhotenství, vyšší pořadí porodu a vyšší počet sourozenců (hlavně starších). Neprokázali jsme vliv porodu císařským řezem, vliv hmotnosti matky před porodem, přírůstkem hmotnosti v těhotenství a porodní hmotnosti dí-

těte, stejně jako vliv výživy v těhotenství, kouření v těhotenství a prodělaného „gynekologického“ zánětu během těhotenství.

ZÁVĚR: V této studii jsme prokázali, že mnoho prenatálních faktorů je spojeno se vznikem astmatu v dětství. To dokazuje, že nejenom období prvních let po narození je důležité pro vývoj imunologického systému, ale také období během těhotenství a mnoho faktorů může determinovat následný astmatický status dítěte.

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma is one of the most often occurring children chronic diseases and its prevalence is steadily increasing. A lot of risk and protective factors influencing the development of asthma and atopic diseases have been described. It is necessary to gain more information about these factors, though.

AIM: To compare two different groups of children (the asthmatics and the reference group) being influenced by different risk and protective factors for developing asthma. Analysing the risk factors may help us to design preventive programmes and broaden the knowledge of pathobiology of the disease.

METHODS: 3848 structured anonymous questionnaires were sent to various primary schools round the Czech Republic. The questionnaires were completed by parents on behalf of their children. The aim of the questionnaires was to examine the prenatal conditions and postnatal conditions at the age of the first two years, at 6th-7th, 12th-13th year of age. 2050 completed questionnaires were sent back and we focused on the group of 118 asthmatic children and 765 non-allergic children as the reference group. Children were born in years 1992-1993 and all come from the Czech Republic. Answering positively the question about asthmatic symptoms and using antiasthmatic pharmacotherapy, children were indicated as the asthmatics. The reference group consisted of children who had never had any allergic symptoms, never used anti-allergic medication and their skin prick tests for the most common allergens were negative.

RESULTS: As statistically significant risk factors emerged male sex of children and prenatal factors as: risk pregnancy, fever episodes, urological inflammations and eczema, using the antibiotics and paracetamol-containing drugs, the change of physical activity, long gestational period and low age of the mother. Other risk factors (though not statistically significant) were the period of birth – months October-November and March-June and the fact that the mother was vomiting during pregnancy. Children with low risk (though not statistically significant) for developing the disease were those, whose mothers were consuming cottage cheese in pregnancy, were in contact with domestic animals and livestock during pregnancy and had higher number of birth. Another significant factor was that these children had a few siblings (especially older ones). We did not prove

the influence of Caesarean section, the weight before pregnancy, the increase of weight during pregnancy and the birth weight of the child as well as nutritional habits in pregnancy, smoking and gynecological inflammation for the developing of asthma.

CONCLUSION: It was proved that a lot of prenatal factors can be associated with the developing of asthma suggesting that not only the conditions of early life but also the conditions of prenatal life are crucial for the development of the immune system and may determinate following asthmatic status of the child.

1 ÚVOD

Alergie patří v moderním světě mezi nejčastější chronické choroby. Ve vyspělých zemích postihují přibližně třetinu obyvatel. Jejich výskyt neustále stoupá, přičemž významnou roli hrají různé civilizační faktory – vzdalujeme se svému přirozenému prostředí. Po dlouhou dobu byl člověk zvyklý na každodenní kontakt a soužití se zvířaty, s čerstvými potravinami (chemicky neupravovanými), trpěl chorobami, které byly v mnoha případech smrtelné, ale dnes je řadíme mezi banální a lze je vyléčit antibiotiky, či jim předcházet očkováním. Můžeme tedy říci, že přibližně do roku 1950 byl imunitní systém člověka neustále stimulován různými epidemiemi, infekcemi a podněty z přírody a okolní komunity.

Situace se ovšem za posledních 60 let výrazně změnila. Mnoho infekčních onemocnění již nekončí smrtí, strava je tepelně a chemicky upravována, přičemž se stává zdrojem mnoha alergizujících látek. Ale také charakter vnějšího prostředí se výrazně mění. Imunitní systém člověka je zatěžován obrovským množstvím chemických látek, detergenty, výfukovými plyny automobilů, všudypřítomným elektromagnetickým šumem z elektronických přístrojů. Mění se také způsob života, množství mezilidských kontaktů se snižuje, člověk již netraví většinu času v přirozeném prostředí. Všechny tyto faktory a mnohé další jistě přispívají k změněné funkci imunitního systému, která vyústí v projevy alergií.

Tato změna imunitních funkcí ale není globální. Hovoříme o takzvané „westernizaci života“, kdy výskyt alergií je přímo úměrný životnímu stylu. Setkáváme se s nimi tedy více ve vyspělých zemích. Hovoříme zde o hygienické hypotéze. Ta předpokládá, že kontakt s přirozenými patogeny (bakteriemi, viry) v rané fázi života a během dětství prokazuje protekci proti atopické senzitivaci, rozvoji senné rýmy a astmatu. Nejnižší výskyt alergií je tedy ve vyspělých zemích prokázán na farmách, v našich podmínkách v malých vsích. Touto hypotézou se zabývá mnoho vědců, neustále je upřesňována a doplňována o nové poznatky. Za všechny jmenujme E. von Mutius.

Mezi nejzávažnější alergické onemocnění patří astma bronchiale, na které se zaměřím v této diplomové práci. Astma bronchiale je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, na němž se podílejí četné buňky imunitního sys-

tému, zejména T-lymfocyty, eozinofilní granulocyty, žírné buňky. Tento zvláštní typ zánětu je doprovázen hyperreaktivitou průdušek na širokou škálu podnětů a vede k projevům reverzibilní bronchiální obstrukce a k remodelaci stěny bronchů.

Astma bronchiale bylo popsáno již Hippokratem ve 3. století př. n. l. a Galen ve 2. století n. l. vylíčil astma jako dušnost z jakékoliv příčiny. Středověký lékař Maimonides vydal pojednání o astmatu v roce 1190. Teprve však sir John Flyer (sám trpící astmatem) rozlišil bronchiální astma od ostatních plicních chorob a poznal, že bronchospasmus je odpovědný za klinické projevy astmatu. Zánětlivou povahu astmatu rozpoznal již v roce 1892 sir William Osler (Bureš et al., 2003). Avšak až v 70. letech 20. století se začaly provádět první slizniční biopsie u pacientů s astma bronchiale. Od poloviny 80. let, po zavedení fibrobronchoskopie, se jak biopsie, tak bronchoalveolární laváž staly rutinním vyšetřením u astmatických pacientů. Astma bronchiale bylo léta definováno jako funkční porucha s převahou obstrukce dýchacích cest vedoucí k expirační dušnosti. Období mezi záchvaty dušnosti, kdy byl pacient často zcela bez klinických obtíží, bylo mylně považováno za období klidu, kdy neprobíhají imunopatologické procesy v dýchacích cestách. Zánětlivé změny v dýchacích cestách byly však prokázány i u pacientů s mírnými formami nemoci, kteří byli v době odběru zcela bez klinických příznaků (Kopřiva, 2003).

Nejnovější statistiky uvádějí, že na světě žije asi 300 miliónů astmatiků. Astma je tak jednou z nejčastějších chronických nemocí. Výskyt astmatu je trochu vyšší u dětí. Z mnohých částí světa je hlášen výskyt dětského astmatu u každého sedmého dítěte.

V České republice je počet astmatiků odhadován asi na 500 000. Je ovšem velmi pravděpodobné, že dalších asi 250 000 lidí trpí nějakou formou astmatu, aniž by o své nemoci věděli. To jsou hlavně lidé, kteří mají mírnější příznaky, které již přijali za součást svého života a ani pro ně nevyhledávají lékaře. Takovými příznaky mohou být různé typy dlouhodobého kašle, dechové potíže po tělesné zátěži, noční kašel či opakované stavy zahlenění nebo časté projevy infekcí dýchacích cest. Statistické výsledky uvádějí pro Českou republiku výskyt astmatu u dětí v rozmezí 10 - 15 %. Znamená to, že v průměru by se

v každé školní třídě mohly najít dvě až tři děti s nějakou formou astmatu.(www.cipa.cz;1)

První dotazníková studie tohoto typu proběhla na naší fakultě v roce 2002. Na tuto studii nyní navazujeme obdobným výzkumem, provedeným v roce 2005. Jde nám o získání údajů jak od dětí zdravých, tak i nemocných, což nám umožní porovnat obě tyto skupiny a zjistit možné příčiny vzniku alergií, zde konkrétně vzniku astmatu. Tato diplomová práce se zaměřuje na období těhotenství (výživu matky, užívání léků, vlivu rizikového těhotenství, nevolností), charakteristiku porodu (věk matky, typ porodu, porodní hmotnost dítěte, pořadí) a počet mladších a starších sourozenců.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Definice astmatu bronchiale

Tak, jak se vyvíjely poznatky o astmatu bronchiale, měnily se i definice onemocnění. V současné době literární zdroje uvádějí shodné definice. Ta z dokumentu GINA z listopadu 2006 zní takto: astma bronchiale je chronická zánětlivá porucha dýchacích cest, při níž hrají roli mnohé buňky a buněčné působky. Chronický zánět je spojen s hyperreaktivitou dýchacích cest, která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, především v noci nebo časně ráno. Tyto epizody jsou obvykle spojeny s rozsáhlou, ale variabilní obstrukcí, která je často reverzibilní buď spontánně nebo účinkem léčby.

V současné době se také zdůrazňuje skutečnost, že astma nemá uniformní projev, ale je různorodé. Existují různé fenotypy astmatu, které jsou dány uplatněním základních patogenetických složek u různých jedinců. von Mutius ve své studii uvádí existenci odlišných fenotypů astmatu v dětství, adolescenci a dospělosti. Proto je rozumné uvažovat nikoliv o jedné příčině onemocnění, ale o jejich spektru. (von Mutius, 2007).

2.2 Epidemiologie

Epidemiologické studie z celého světa prokazují zřetelný vzestup prevalence. Vzestup byl nejvyšší především v 70.-90. letech 20. století, kdy se uvádělo až zdvojnásobení prevalence během jedné dekády, např. Španělsko 3,9%→8,6%, Norsko 3,0%→9,0%, Česká republika 1,8%→4,1% (Bureš et al., 2003). Některé nedávné studie sice ukazují určité oploštění vzrůstající prevalence, nicméně astma bronchiale se v průběhu 90. let 20. století stalo jednou z nejčastěji se vyskytujících chronických onemocnění vůbec (Pohunek et al., 2007). Dle údajů z ČSL JEP je celková prevalence astmatu bronchiale v České republice vyšší než 5% u dospělé populace, v dětském věku přesáhla dokonce 10%. Ústav zdravotnické statistiky uvádí 244 léčených pacientů s astma bronchiale na 10 000 obyvatel za rok 2006. Výskyt astmatu v dětském věku je zřetelně vyšší než u dospělých a v některých zemích (Velká Británie, Austrálie, Nový Zéland) do konce přesahuje 20% dětské populace.

Zajímavé výsledky poskytuje studie ISAAC, mezinárodní studie zabývající se epidemiologickým výzkumem u astmatu a alergických onemocnění. Na studii spolupracuje mnoho kolaborujících center po celém světě. Standardizovaná metodologie dotazníků umožňuje určit prevalenci, závažnost i trendy daných zdravotních problémů. První studie byly provedeny již v roce 1960 a 1970 a na ně navazují další, přičemž všechny potvrzují zvýšení prevalence astmatu u školních dětí (6-7 let a 13-14 let). Byly nalezeny také geografické rozdíly ve výskytu nemocí doprovázených dušností. Ze studií lze vyzorovat vyšší prevalenci především ve vyspělejších zemích. (Asher et al., 1995)

2.2.1 Výskyt astmatu u dětí v České republice

Ze studií provedených v České republice je podíl dětských astmatiků odhadován na 5 až 15% (dle zvolené metodiky hodnocení). Nejlépe je zmapována situace u školních dětí. (Kratěnová, 2001; Pohunek et al., 1999)

I v České republice byla provedena epidemiologická studie odpovídající I. fázi studie ISAAC v letech 1995-1997, která zjistila prevalenci obstrukčních příznaků u školních dětí 11,2%. Přičemž astma je u školních dětí jen velmi zřídka diagnostikováno, proto skutečná situace bývá tři až pětinašobně podhodnocena. (Pohunek et al., 2007).

Prevalence alergických příznaků u dětí v České republice (Kratěnová, 2003):

Astma	5,1%
Polinóza	11,1%
Atopická dermatitida	7,1%
Jiná alergická rýma	1,2%
Ostatní alergie	4,2%
Recidivující bronchitida jako alergické onemocnění	2,9%

2.2.2 Mortalita u astmatu

Přestože v současné době lze onemocnění astmatem velmi dobře uvést pod kontrolu (pacient vede plnohodnotný život bez vážnějšího omezení), asi u 5% nemocných se vyskytuje obtížně léčitelné astma, které problematicky odpovídá na léčbu a má tendenci k dlouhodobým a vážným projevům (Pohunek, 2007). Statistiky, uvedené v nejnovějším dokumentu GINA z roku 2006, ukazují, že riziko úmrtnosti nesouvisí s výskytem nemoci, ale spíše s kvalitou a dostup-

ností zdravotní péče. Vysoká úmrtnost je především v Číně a v zemích na území bývalého Sovětského svazu a to přesto, že celková prevalence astmatu je v těchto zemích relativně nízká.(www.cipa.cz;2)

Celosvětově je stále ještě pozorována významná mortalita na astma odhadovaná na 170 000 až 190 000 osob ročně. V České republice je prognóza poměrně příznivá, zaznamenáno je asi 130 úmrtí za rok. Pozitivním faktem je, že dětská úmrtnost je celkem ojedinělá, v některých letech dokonce i nulová. Ale jak již bylo řečeno, úmrtnost na astma je dána především pozdní a nesprávnou diagnostikou či neadekvátně vedenou léčbou (Pohunek, 2007)

2.3 Etiopatogeneze

Definitivní příčiny astmatu nejsou stále známy, hovoří se především o rizikových faktorech přispívajících ke vzniku astmatu. Astma bronchiale je výsledkem působení širokého spektra faktorů, nikoliv pouze jedné příčiny. Jeden z hlavních faktorů je atopie, geneticky předurčená. Genetická predispozice je ovlivněna množstvím nepříznivých zevních faktorů a to již od 22. týdne nitroděložního vývoje.

Fenotypickým projevem astmatu je chronický eozinofilní zánět dýchacích cest s poškozením epitelu a rozvojem strukturálních změn, které se projeví bronchiální hyperreaktivitou. Na těchto projevech se podílí i dysfunkce hladkých svalů průdušek. Kontakt se spouštěčem (specifickým i nespecifickým) následně vede k akutním příznakům astmatu s typickou bronchiální konstrikcí, produkcí hlenu a edému způsobeným zvýšenou cévní permeabilitou. Pacient pociťuje ztížené dýchání především v expiriu, pískoty a vrzoty na hrudi a kašel. Důsledkem pozdní diagnostiky či neadekvátně vedené léčby je strukturální přestavba dýchacích cest s proliferací buněk, zbytnění a zmnožení extracelulární matrix, změna funkce hladkého svalu. Tyto strukturální změny tak zafixují původně reverzibilní obstrukci. (www.cls.cz)

Buňky účastníci se chronického zánětu dýchacích cest:

- mastocyty
- makrofágy
- eozinofily

- T - lymfocyty
- epiteliální buňky
- fibroblasty
- neutrofilny
- trombocyty
- bazofily

Mediátory účastnicích se buněk:

- histamin
- leukotrieny
- prostaglandiny
- tromboxany
- PAF
- bradykininy
- tachykininy
- radikály kyslíku
- adenosin
- anafylatoxiny
- endoteliny
- NO₂
- cytokiny
- růstové faktory

Efektý účastnicích se buněk a jejich působků:

- bronchokonstrikce
- exsudace plasmy
- hypersekrece hlenu

- strukturální změny (fibróza, hyperplazie hladkých svalů, angiogeneze, hyperplazie hlenových žlázek)
- bronchiální hyperreaktivita (Kopřiva, 2003)

2.3.1 Příčiny astmatu

2.3.1.1 Genetická predispozice

Zděděná predispozice k atopii je nejsilnějším rizikovým faktorem při rozvoji astmatu. Atopie patří mezi imunopatologické reakce 1. typu. Za atopického jedince označujeme pacienta se schopností reagovat alergicky (stav, kdy „abnormální jedinec“ reaguje nepřiměřeně na běžný podmět). U těchto jedinců dochází k vystupňované tvorbě IgE celkového i specifického v séru, kožní test na jeden či více alergenů je pozitivní. Existuje zde zvýšená reaktivita kůže, nosu, bronchů, střev, cév a nervů. Důležitý je také proces sensibilizace. Můžeme tedy konstatovat, že všichni alergici jsou atopiky, ovšem ne všichni atopici jsou alergici (v případě absence kontaktu s daným alergenem). Počet atopiků v populaci se odhaduje na přibližně 30-50%, z čehož vyplývá, že ne každý atopik se stane v průběhu života alergikem (nesetká se s daným alergenem). Nejvíce onemocnění přibývá v dětství, přičemž první příznaky se posunuly již do období kojeneckého a batolecího.

Imunopatologická reakce 1. typu neboli přecitlivělost časného typu je podmíněna kontaktem antigenu (alergenu) s receptorem příslušného lymfocytu B. Ten po obdržení druhého signálu začne produkovat protilátky, nejprve třídy IgM. Následuje izotopový přesmyk, který u atopiků produkuje ve zvýšené míře protilátky třídy IgE. Na podpoře tvorby těchto protilátek se významnou měrou podílí cytokin IL-4, produkt pomocných lymfocytů Th2. K zánětlivé reakci přispívá také růstový faktor eozinofilů, IL-5. Řada studií proto hovoří o nerovnováze mezi Th1 a Th2 buňkami ve směru převahy Th2 buněk. Tato převaha je důsledkem genetických vlivů, ale také nedostatečnou podporou Th1 větve imunity. Její funkci následně přebírá Th2 větev, která samozřejmě reaguje neadekvátně. Vývojově vznikla Th1 větev na ochranu organismu proti bakteriím, virům a houbovým, zatímco Th2 větev je součástí imunity zaměřené proti vícebuněčným parazitům. Na snížené funkci Th1 systému se může podílet nedostatečná aktivace

infekčními onemocněními, kterým byla populace v minulosti vystavena a dnes je proti nim chráněna očkováním, antibiotiky, antivirotiky,...

Efaktorovými buňkami atopické reakce jsou mastocyty (žírné buňky). Ty se nacházejí hlavně v oblasti sliznic, podslizničním pojivu, v kůži a podkoží. Na svém povrchu nesou řadu receptorů, pro reakci atopickou je stěžejní hlavně receptor pro Fc fragment IgE a receptory pro fragmenty komplementu C3a a C5a (anafylatoxiny). Aktivace žírné buňky nastává po navázání IgE protilátek přemostěných alergenem na příslušný receptor. Po přemostění IgE dochází rychle k degranulaci a vylití obsahu granul do okolí. V granulách je obsaženo množství biologicky aktivních látek jako je histamin, serotonin a leukotrieny. Tyto látky se uvolní za 10s-10min po aktivaci žírné buňky. Hovoříme zde o časně reakci. Uvolněný histamin působí výrazně na hladkou svalovinu cév. Ta se dilataje a zvyšuje svoji permeabilitu, což vede ke vzniku edému, erytému a poklesu krevního tlaku. V oblasti bronchů pak dochází k bronchokonstrikci, vzniku edému a zvýšené tvorbě hlenu, což zhoršuje ventilaci. V oblasti kůže způsobuje histamin kopřivku, svědění a exantém. Žlázy v nose či spojivky tvoří velké množství tekutiny, což se projeví jako alergická rýma či konjunktivitida. Dochází ke zvýšení motility střev. Při systémovém působení histaminu může dojít k anafylaktickému šoku nebo astmatickému záchvatu.

Po časně reakci nastává pozdní fáze atopické reakce, kdy se spouští syntéza prostaglandinů a leukotrienů chemickou přeměnou kyseliny arachidonové. Klíčovou roli zde opět hrají žírné buňky. Tyto vzniklé látky jsou obdobně jako histamin biologicky aktivní a mají obdobné efekty. Jejich syntéza vrcholí zhruba za 5 hodin po degranulaci žírné buňky. Pro pacienta představuje další nebezpečí, proto je důležité, aby byl s touto situací obeznámen.

Atopie je geneticky determinovaná, na jejím vzniku se spolupodílí množství genů, není proto determinována pouze jedním genem. Geneticky se jedná o polygenní autosomálně recesivní přenos, v kterém se uplatňují geny na 3.,4.,5.,6.,7.,11.,12.,13.,14. a 16. chromozomu. Na 11. chromozomu tak můžeme najít geny, které ovlivňují alergickou odpověď na antigen, stejně jako geny hlavního histokompatibilního systému na 6. chromozomu. Na 3. chromozomu se nacházejí geny, které ovlivňují infiltraci alergického zánětu zánětovými buňkami, a sice T-lymfocyty a mastocyty. Na 5. chromozomu jsou lokalizovány ge-

ny pro syntézu cytokinů, jako jsou IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 i GM-CSF. Na 12. chromozomu pak gen pro INF γ . (Kopřiva, 2003)

Stejný zdroj uvádí také procentuální pravděpodobnost výskytu atopických onemocnění v rodině s vyskytující se atopií:

- sourozenec alergik riziko 30%
- jeden rodič alergik riziko 40%
- oba rodiče alergici riziko 50%
- oba rodiče trpí stejnou formou alergie riziko 70%

Mezi faktory geneticky predisponované můžeme zařadit také nízkou porodní hmotnost dítěte. To především proto, že dýchací cesty nejsou ještě plně vyvinuty a mnohdy je u těchto dětí nutno provádět kříšení a léčbu kyslíkem či podporu dýchání. Tyto faktory mohou následně vést k poškození průdušek a rozvoji průduškové hyperreaktivity. Zdá se ovšem, že tyto stavy nevedou k rozvoji klasického astmatu, neboť mnohdy chybí právě složka alergické sensibilizace. (Kašák et al., 2003)

2.3.1.2 Faktory zevního prostředí

Vedle atopické predispozice je pro rozvoj atopického onemocnění důležitá časná sensibilizace antigenem, která může probíhat již od 22. týdne nitroděložního života. Mimořádně rizikový je především první rok života, ale sensibilizace může být prodělána kdykoliv v průběhu dalšího života. Mezi nejrizikovější patří vdechované alergen.

Vlivy zevního prostředí ovlivňují základní proces zánětu a imunologickou odpověď a jsou také schopny přispět k akutní exacerbaci onemocnění a zhoršení celkového stavu pacienta. Kromě již zmíněných alergenů sem patří také různé infekce, především dýchacího traktu (RSV infekce). Důležitý je kontakt s alergeny v prvním půl roce života dítěte, kdy dochází k nastavení základního imunologického profilu. V této souvislosti jsou jako stěžejní uváděny především alergen roztoče domácího prachu (*Dermatophagoides pteronissinus*), kočky domácí (*Felis domesticus*) a některé alergen pylové. U atopicky predisponovaného jedince může vést kontakt s těmito alergeny k nastavení imunitního profilu ve směru eozinofilní reakce. (Pohunek et al., 2007)

Poměrně zajímavé výsledky přinesly studie zabývající se dětmi vyrůstajícími ve farmářském prostředí (v našich podmínkách lze přirovnat k malým vesnicím). Tyto děti byly vystaveny již od narození kontaktu s prostředím stáje a hospodářskými zvířaty, což mělo za následek sníženou prevalenci pozdějšího rozvoje astmatu a alergií. Bylo zjištěno, že nejvýznamnějším faktorem farmářského prostředí je lipopolysacharidový endotoxin, který má mohutný stimulační účinek na Th1 typ imunitní odpovědi. Tyto děti jsou tedy vystaveny účinku faktoru, který pomáhá navodit rovnováhu Th1 a Th2 systému, posunutou ve směru převahy Th2, s kterou se člověk narodí. (Ridler et al, 2001) Objevují se také studie zdůrazňující význam vystavení matky v průběhu těhotenství farmářskému prostředí. Expozice mateřského imunitního systému vlivům prostředí má následně význam pro rozvoj imunitního systému dítěte. (Ege et al., 2006)

Vliv faktorů zevního prostředí působí na několika různých úrovních:

- faktory uplatňující se v období dozrávání imunitního systému a mající spolu s genomem vliv na nastavení imunologického profilu jedince
- faktory působící na atopicky predisponovaného jedince, ovlivňující míru sensibilizace a charakter atopického onemocnění
- faktory působící jako spouštěče obtíží u onemocnění, které se již projevilo (Kašák et al., 2003)

Mezi nejčastější faktory zevního prostředí patří alergeny. Alergeny jsou látky, schopné vyvolat tvorbu IgE protilátek popř. až alergickou reakci u atopických pacientů. Pro nealergiky nepředstavují nebezpečí. Lze je definovat jako látky mající schopnost sensibilizovat. Obsahují na svém povrchu velký počet vlastních epitopů – alergizujících struktur, jejich prostorové uspořádání podmiňuje schopnost alergizovat. Vzniklá IgE protilátka potom reaguje specificky pouze s alergenem, který sensibilizaci vyvolal nebo s alergenem s velmi podobnou strukturou – poté hovoříme o zkřížené reaktivitě. Alergie je nejčastěji polyvalentní – způsobená více alergeny než pouze jedním. Alergeny vstupují do organismu různými cestami: inhalací, požitím, kontaktem s kůží, vbodnutím apod. (Kašák et al., 2003).

2.3.1.2.1 Inhalované alergeny (aeroalergeny):

-patří mezi skupinu látek, s kterými se běžně setkává každý člověk:

Domácí prach – je složen z prachových částic pocházejících z peří, vlasů vlny, prachu z nábytku, šupin kůže obyvatelů domácnosti i domácích zvířat, z bakterií,...

Roztoči – jedním nejzávažnějších alergenů v lidském obydlí je roztoč *Dermatophagoides pteronyssinus*. Plně charakterizováno bylo několik alergenů tohoto roztoče a jsou označovány např. Der p 1, Der p 2, atd.

Plísně – vyskytují se v půdě, ovzduší, vlhkých bytech. Patří mezi velice silné alergeny (Kašák et al., 2003)

Tyto inhalační alergeny mají obvyklou velikost mezi 2-60 μ m a jejich průnik do dýchacích cest je podmíněn právě jejich velikostí. Až do dolních dýchacích cest proniknou částice menší než 10 μ m, větší se zachytí s horních částech dýchacího traktu. Částice menší jak 0,5 μ m jsou zpětně vydechnuty. Optimální velikost částic pro zachycení v dolních cestách dýchacích je 3-5 μ m. (Kašák et al., 2003)

Roztoči jsou součástí domácího prachu, který obsahuje další složky jako jsou chemické sloučeniny, mikroorganismy, bakterie, plísně, lupy, srst domácích zvířat, části pokožky a hmyz. Nejvýznamnější alergen představuje druh *Dermatophagoides pteronissinus*. (Kašák et al., 2003) Nejvíce roztočů se vyskytuje v ložnicích a v místech, kde spí domácí zvířata. Jejich výskyt je sezónní a kolísá, začínají se vyvíjet a rozmnožovat začátkem teplého a vlhkého počasí v jarních měsících. Poté jich přibývá a maximálního počtu dosahují v létě a v pozdních letních dnech, kdy je vysoká vlhkost vzduchu a relativně vysoká teplota. V říjnu až listopadu začíná topná sezóna a snižuje se i relativní vlhkost vzduchu pod 60%. Tímto se snižuje také intenzita rozmnožování roztočů. Většina jich umírá, vajíčka a protonymfy mají sníženou aktivitu metabolismu. V tomto stavu vyčkávají na vhodné podmínky. Výjimku tvoří právě postele a polstrovaný nábytek, kde se stálým užíváním udržuje trvalá teplota a vlhkost a proto zde roztoči přežívají. (www.alergolouny.cz)

Hlavním alergenem roztočů jsou jejich výkaly bohaté na střevní enzymy. Výskyt roztočů lze zredukovat vhodnými úpravami interiéru bytu. Žádné kober-

ce a čalouněný nábytek, časté praní lůžkovin (zde je nevhodná náplň z peří vyměněna za duté vlákno), závěsy a záclony vyměnit za žaluzie. Častým zdrojem jsou také plyšové hračky. (Kašák et al., 2003)

Plísně jsou alergenem jak vnějšího tak i vnitřního prostředí. Mezi nejzávažnější alergenem vnějšího prostředí řadíme plísně *Alternaria*, *Cladosporium* a *Aspergillus*. Nejlépe se jim daří v teplém a vlhkém prostředí. Mohou vyvolávat jak infekční onemocnění tak i výrazně alergizovat. Při celoročních astmatických potížích může být vyvolávajícím faktorem právě plíseň. Hlavně pokud jsou astmatické potíže zhoršeny při pobytu ve vlhkých prostorech. Významným zdrojem plísní mohou být i špatně udržovaná ventilační a klimatizační zařízení. Také po požití určitých druhů potravin obsahujících určité množství plísní (zrající sýry, víno) se mohou objevit astmatické potíže. (Kašák et al., 2003)

2.3.1.2.2 Alergeny rostlinného původu

Pyly jako hlavní rostlinné alergenem jsou příčinou pylové přecitlivělosti (polinózy). Šíří se poměrně vysokou rychlostí vzduchem při zachované schopnosti vyvolat alergické potíže. Často se u pylů setkáváme se zkříženou reaktivitou, kdy jedinec reagující na pyl jedné rostliny reaguje obdobně i na pyly ostatních druhů rostlin. Výskyt pylové sezóny se se změnou vegetačního typu krajiny mění, v současné době začíná již od února až do září, října, výjimečně listopadu. Dochází k vzestupu projevů polinózy i pylového sezónního astmatu. Častým zdrojem jsou četné nekultivované plochy hlavně v oblasti sídlišť, kde se daří především plevelným rostlinám. Pacient mající alergii na pyly by se měl v pylové sezóně vyhnout kontaktu s alergenem, především omezit pobyt venku za slunného a větrného počasí. Monitoringem pylového stavu se u nás zabývá od roku 1992 Pylová informační služba – PIS, propojená s celoevropskou sítí. (Kašák et al., 2003)

2.3.1.2.3 Alergeny živočišného původu

Alergenem z domácích zvířat mohou vyvolávat akutní projevy astmatu, ale mohou se také podílet na dlouhodobě se vyskytujícím zánětu v dýchacích cestách. Mezi nejzávažnější patří kočičí alergen, který je přítomen ve slinách a kůži kočky a je trvale přítomen v ovzduší. Nachází se ještě 5 hodin v místnosti poté, co kočka projde místností a po odstranění zvířete přetrvává v domácnosti dalších 6 měsíců. Psí alergen pocházející ze slin, kožních šupin a moče psa je

poněkud méně alergizující, přesto také významný. Dalšími zvířecími alergeny v domácnosti mohou být alergeny drobných hlodavců jako jsou křečci, morčata, myši, krysy a ptáci. Stále ještě existuje množství domácností s astmatiky, kteří jsou v kontaktu s některým tímto domácím zvířetem. Ve světových studiích je často zmiňována alergizace šváby. U nás není příliš významná a můžeme se s ní setkat spíše v případě kontaminace v potravinářském průmyslu (Kašák et al., 2003)

2.3.1.2.4 Potravinové alergeny

Alergické projevy jsou vázány i na četné potraviny, které se mohou uplatňovat jako spouštěče alergických reakcí. Tyto alergie je důležité odlišit od tzv. reakce pseudoalergické, která vzniká po požití potravin bohatých na histamin (sója, některé zralé sýry, ryby). Alergické projevy vyvolávají především bílkoviny a polysacharidy obsažené v potravě. Mezi nejvíce alergizující patří kravské mléko, vaječný bílek, káva, kakao, pomeranče, citróny, jahody, arašidy a ořechy, mák, ryby, sýry,... Přecitlivělost se může vyvinout také na některé přísady v potravinách – různé konzervanty, barviva, aroma, stabilizátory, kterých je v dnešních potravinách velké množství. U některých alergenů potraviny existuje tzv. termolabilita, což znamená, že vyvolávají alergické obtíže pouze v syrovém stavu, nikoli po tepelné úpravě (ovoce, zelenina). (Kašák et al., 2003)

Zvláštním typem potravinové alergie je tzv. orální alergický syndrom, který můžeme pozorovat u pacientů přecitlivělých na pyly ihned po kontaktu daného alergenu se sliznicí úst (jablka, lískové ořechy, peckové ovoce, kořenová zelenina). Mohou se vyskytnout pouze mírné potíže jako je svědění úst, ale může se objevit i dušnost či anafylaktický šok. Potravinové alergeny mohou obecně vyvolat akutní alergické projevy jako je kopřivka, otoky a zažívací potíže (kolikovitě bolesti břicha, zvracení, průjem), ale také přispět k celkovému zhoršení astmatu a ekzému. Často se zde setkáváme se zkříženou alergií, např. u některých typů náhrad kravského mléka (sójové, kozí mléko,...). (Kašák et al., 2003) V této souvislosti se můžeme také zmínit o doporučené prospěšnosti kojení ve vztahu k prevenci alergie a astmatu. Studie se ovšem ve svých výsledcích značně rozcházejí, proto pozitivní efekt nebyl definitivně potvrzen. Některá data ukazují na možnost kladného ovlivnění výskytu astmatu některými potravinovými doplňky (ω – 3 polynenasycené mastné kyseliny), zde je ovšem

nutné dodržovat další postupy jako je snížená expozice ostatním potravinovým alergenům. Ridler et al. ve své studii poukazuje na protektivní účinek čerstvého neupraveného mléka u dětí žijících na farmách. Tento efekt je dáván do souvislosti s vlivem mléčné bakteriální flóry na imunitní systém střeva. (Ridler et al., 2001).

Některé studie uvádějí do kontextu astma a obezitu. Ovšem ani tento vztah není definitivní, neboť je možné, že některé faktory podmiňující astma zároveň nezávisle podmiňují i vznik dětské obezity. Můžeme zde jmenovat špatné stravovací návyky, pobyt spíše uvnitř budov než na čerstvém vzduchu a nedostatek pohybu. (Pohunek et al., 2007)

2.3.1.2.5 Profesionální alergeny

Jedná se o alergizující látky, které mohou způsobit senzitivizaci a následné obtíže v prostředí výkonu zaměstnání. Jedná se o rozmanité chemické látky, které se využívají v množství různých oborů se vzrůstající tendencí a proto přibývá těchto pracovních alergií. Mezi důležité profesionální alergeny patří p- fenylendiamin, plasty a jejich monomery, izokyanáty, epoxidy, farmaceutické výrobky – antibiotika, kyselina acetylsalicylová, barvy, laky,... Mezi tradiční alergeny lze zařadit organické prachy – mouka, bavlna, juta, koření, rostlinný prach a textilní vlákna. Tyto alergeny můžeme zařadit mezi aeroalergeny. (Kašák et al., 2003).

2.3.1.2.6 Infekce, očkování a léčba antibiotiky

Z četných světových studií vycházejí závěry ohledně vztahu expozice infekcím v raném věku a následnou sníženou prevalencí alergie a astmatu. Proto vyšší expozice infekčním nemocem v rodinách s více staršími sourozenci a expozice respiračním infekcím v dětském kolektivu školek vede ke sníženému výskytu atopických onemocnění. Byly určeny i typy infekcí, které mají tento protektivní vliv – virus hepatitidy A nebo spalničky či některé mykobakteriální infekce a parazitární onemocnění. Určitý problém představují ovšem výsledky studií, kdy jedna označí dané agens za protektivní, zatímco v další studii jeho účinek není prokázán. Proto tyto závěry platí pouze teoreticky a je příliš brzo na to, aby vedly k určitým postupům v prevenci atopie v praxi. (Pohunek et al., 2007)

Jiné zdroje uvádějí virové infekce v dětském věku jako rizikové faktory pro následný vznik astmatu. Při každé virové infekci dochází k poškození epite-

lu dýchacích cest, tím je porušena ochranná bariéra a alergeny mohou snadněji pronikat ze zevního prostředí. Proti některým typům virů mohou vznikat i protilátky. Opakované záněty navíc zvyšují hyperreaktivitu dýchacích cest. (Kašák et al., 2003)

Obdobné kontroverzní výsledky pocházejí i ze studií zabývajících se vakcinací BCG vakcínou proti tuberkulóze.

Studie se také zabývají užíváním antibiotik v raném dětství a vlivu prodělaných kúr na výskytu astmatu. Ze závěrů vyplývá, že častější expozice antibiotikům v prvních letech života vede k vyššímu výskytu astmatu v pozdějším věku. Můžeme zde uvažovat o možnosti potlačení infekcí, na které byl po dlouhou dobu lidský organismus přizpůsoben a byl jimi aktivován (především Th1 složka). Uvažujeme o antibioticích tedy jako o příčině, ale na druhou stranu mohou být dítěti také nasazena pro obstrukční příznaky a kašel (jsou tedy následkem atopických problémů). Toto dilema nebylo zatím spolehlivě vyřešeno. (Pohunek et al., 2007)

2.3.1.2.7 Léky jako alergeny

Velmi často se setkáváme s nežádoucími účinky léků, některé práce uvádějí, že se jakékoliv nežádoucí účinky u hospitalizovaných pacientů objevují až v 15-30%, přičemž alergické reakce z toho tvoří 6-10%. Nejčastěji alergické reakce vyvolávají antibiotika a sulfonamidy. (Litzman et al., 2001)

Charakteristika lékové alergie:

1. Objevuje se jen u malé části pacientů.
2. Může být vyvolána velmi malou dávkou léku
3. Vymizí do několika dnů po vysazení léku.
4. Projevy se liší od známých farmakologických účinků.
5. Nástup projevů je většinou po několika dnech, maximálně do několika měsíců po podání léku. (Litzman et al., 2001)

Alergické reakce nejčastěji způsobuje kyselina acetylsalicylová a nebo nesteroidní antirevmatika (NSAID). Intolerance na kyselinu acetylsalicylovou se objevuje u 0,6-2,5% populace, 3-11% astmatiků. U těchto pacientů se po požití kyseliny acetylsalicylové do hodiny objevuje dušnost spojená s rýmou, zarudnu-

tí očních spojivek, někdy také zarudnutí kůže a krku. Reakce může proběhnout poměrně mírně nebo naopak vyústit v anafylaktický šok a ohrozit život. Tato reakce se může objevit i po podání velmi malé dávky a následně přetrvává po celý život. (Kašák et al., 2003; Hlinka et al., 2006)

Alergická reakce se také vyskytuje častěji po parenterálním podání léků než po perorálním. Penicilinová antibiotika jsou zodpovědná za 75% všech fatálních polékových anafylaktických reakcí. Navíc zde v důsledku podobnosti struktury (beta-laktámový kruh) existuje možnost zkřížené reakce s cefalosporiny. Vedle antibiotik se na rozvoji alergie po podání léků podílejí také sulfonamidy a antituberkulotika, antimalarika, barbituráty, antihypertenziva, séra a vakcíny, hormonální extrakty, těžké kovy, enzymy. Většina léků získává schopnost alergizovat až v okamžiku navázání na vysokomolekulární strukturu (obvykle bílkovinu) a stává se z nich kompletní alergen – haptén. (Litzman et al., 2001)

2.3.1.2.8 Znečištění ovzduší

Zde hovoříme především o znečištění ovzduší prachem, oxidy síry a oxidy dusíku, které nevedou přímo ke vzniku přecitlivělosti, ale působí svým dráždivým účinkem na sliznici dýchacích cest, kterou také poškozují. Proto se znečištění životního prostředí spolupodílí na vývoji astmatu a vyvolávání astmatických záchvatů.

Z hlediska znečištění můžeme rozlišovat dva typy. 1. typ znečištění je způsoben především oxidy síry a byl spíše typický pro východní Evropu. Způsobil onemocnění dýchacích cest a vleklé záněty průdušek. Naproti tomu 2. typ znečištění je typický pro západní Evropu a obsahuje látky způsobující přecitlivělost a vznik astmatu. V České republice se pomalu snižuje znečištění vzdušným aerosolem a oxidem siřičitým. Ovšem dochází k vzestupu oxidů dusíku a ozónu vzhledem k stoupající automobilové dopravě. (Kašák et al., 2003)

Můžeme zde zdůraznit také problematiku pasivního kouření v domácím prostředí. Tento faktor se výraznou měrou spolupodílí na rozvoji astmatu v časném věku. Dochází zde k poškození sliznice dýchacích cest a může vzniknout také přecitlivělost na některé látky obsažené v kouři. Velice nebezpečné je kouření matky během těhotenství, kdy dochází k ovlivnění vývoje dý-

chacích cest plodu i jeho imunitního systému. Aktivní kouření vede k progresivnímu poškození plicních funkcí a je rizikovým faktorem pro rozvoj mnoha plicních onemocnění. (Kašák et al., 2003)

2.3.1.2.9 Gastroezofageální reflux

Jedná se o situaci, kdy netěsnost svěrače mezi žaludkem a jícnem umožňuje zpětné navrácení kyselého žaludečního obsahu do jícnu. To způsobuje poškození sliznice jícnu až zánět a tupou bolest v oblasti za hrudní kostí. U astmatu má reflux zvláštní význam. Výsledky výzkumů ukazují, že časté dráždění sliznice jícnu může samo vést k reflexnímu bronchospasmu a akutním astmatickým potížím. V závažnějších případech dochází k návratu žaludečního obsahu až do hltanu a následnému vdechnutí, což opět vede k dráždění dýchacích cest a zhoršení astmatu. Při potvrzení přítomnosti refluxu rentgenovou či ultrazvukovou metodou je následně vhodné upravit jídelníček s omezením tekutin a větším podílem hustší stravy, většinou se však podávají léky zabraňující tomuto stavu. (Kašák et al., 2003)

2.3.2 Patogeneze astmatu bronchiale

U pacientů s typickým atopickým astmatem vzniká onemocnění na základě eozinofilního zánětu, je tedy součástí systémového alergického onemocnění. Alergické potíže postihují jedince predisponované k abnormální reakci imunitního systému ve smyslu vystupňované tvorby protilátek IgE. Alergická reakce má poté charakter zánětu, řízeného Th2 lymfocyty a zprostředkovaného eozinofilními granulocyty a žírnými buňkami. (Pohunek et al., 2007)

Nastolená nerovnováha Th1 a Th2 systému u astmatiků je podrobně studována. Původ zvýšené aktivity Th2 buněk spadá do doby gravidity, kdy dochází k potlačení Th1 imunitního typu odpovědi k navození tolerance antigenně odlišného typu prostředí matčina těla. Je umožněno přežití antigenně odlišného plodu. Novorozenci přicházejí na svět s převahou Th2, která se v postnatálním období normalizuje za přispění některých cytokinů a faktorů zevního prostředí. Porucha tvorby těchto cytokinů či nedostatečné působení zevních faktorů vede ke zvýšenému výskytu alergií. Th2 převaha vede následně k alergické sensibilizaci a je potencována také nezralostí antigen prezentujících dendritických buněk v dětském organismu. (Akbari et al., 2003)

Epitelové buňky bronchů jsou bezprostředně vystaveny vnějším faktorům. Přičemž epitelové buňky neplní pouze funkci fyzikální bariéry, ale účastní se obranných mechanismů tvorbou hlenu a pohybem řasinek. Vlivem různých podnětů dochází k aktivaci epiteliálních buněk, které se stávají součástí zánětlivé reakce, především tvorbou cytokinů. Produkují například IL-8, kterým epitelové buňky ovlivňují migraci neutrofilních granulocytů do místa zánětu. Cytokin eotaxin zase odpovídá za migraci některých typů eozinofilů. Tvorbou GM – CSF a IL-5 ovlivňují diferenciaci a přežívání eozinofilních granulocytů. Je tedy zřejmé, že epitelové buňky produkují množství prozánětlivých cytokinů účastnících se zánětlivé reakce. (Krejsek et al., 2004)

Po inhalaci antigenu a jeho expozici epitelu dýchacích cest, dochází k prezentaci antigenu T a B lymfocytům a následné produkci řady cytokinů typických pro Th2 typ imunitní odpovědi – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Významný je především IL-4, který spolu s IL-6 a IL-13 podporují přeměnu B-lymfocytů na plazmatické buňky a v nich dochází k izotopovému přesmyku, který vede k produkci protilátek třídy IgE. Immunoglobulin E se váže na povrchové receptory žírných a dalších buněk účastnících se alergického zánětu. IL-5 se podílí na aktivaci eozinofilů, jejich produkty (hl. bazické proteiny) poškozují epiteliální sliznici, podporují depozici kolagenu do bazální membrány, s dalšími faktory vytváří subepiteliární fibrózu a přestavbu hladkého svalstva bronchů. Hovoříme o remodelačních změnách, které způsobují bronchiální hyperreaktivitu. (Bureš et al. 2003)

Při opětovném setkání s antigenem se rozvíjí časná alergická reakce, kdy se IgE protilátky přemostěné antigenem váží na žírné buňky a bazofily. Dochází k uvolnění mediátorů časně reakce jako je histamin, leukotrieny a další. Tyto mediátory způsobí zvýšení mikrovaskulární permeability, aktivaci mucinózních žlázek a podráždění nervových zakončení. Výsledkem je tedy bronchospasmus, edém a sekrece hlenu, vedoucí k bronchiální obstrukci a následnému ztížení dýchání a pískotu na hrudi a časté expektoraci hlenu. (Bureš et al., 2003)

Následuje pozdní fáze alergické reakce, na níž se podílejí látky vzniklé metabolizací kyseliny arachidonové (prostaglandiny, tromboxany, leukotrieny). Tato fáze nastává až po 5-8 hodinách po časně fázi a představuje další nebez-

pečí pro pacienta. Na jejím vzniku se podílí hlavně eozinofilní granulocyty. Eozinofilní granula obsažená v jejich cytoplazmě obsahují agresivní bazické proteiny, které po uvolnění poškozují bronchiální epitel. Mezi tyto působky patří hlavně eozinofilní kationický protein (ECP), hlavní bazický protein (MBP), eozinofilní neurotoxin (EDN), eozinofilní peroxidáza (EPO) a faktor aktivující destičky (PAF). Tyto bazické proteiny mají schopnost narušovat pevné spoje bronchiálního epitelu, čímž se odloučí buňky směrem do lumina a obnaží se spodní vrstvy přilehlé k bazální membráně. Také podporují depozici strukturálních proteinů do bazální membrány a zmnožení vaziva hmoty v hladkém svalstvu bronchů. Prodělané změny přispívají ke změně mechanických vlastností bronchiálního epitelu (remodelace) a zvyšují bronchiální hyperreaktivitu. (Pohunek et al., 2007)

V patogenezi astmatu se uplatňuje i neurogenní systém. Byl již zmíněn proces, při kterém dochází k obnažení spodních vrstev epitelu a tedy i nervových zakončení. Podrážděním těchto nervových zakončení dochází k vagovému reflexu a následné bronchokonstrikci či po uvolnění mediátorů k lokálnímu axonovému reflexu vedoucímu též k bronchokonstrikci. Tyto pochody bývají označovány za „neurogenní záněť“. (Bureš et al., 2003)

Bronchiální hyperreaktivita je jedním ze základních dějů provázejících bronchiální astma. Chápeme ji jako snazší vyvolání bronchokonstrikce při expozici alergenům, které u zdravého jedince spasmus dýchacích cest nevyvolávají. Na jejím vzniku se účastní množství mechanismů – např. zvýšená cévní propustnost vedoucí k edému, zvýšená reaktivita nervových vláken. Predispozice k bronchiální hyperreaktivitě je dána geneticky, nezávisle na predispozici k atopii, ovšem podmiňují ji také faktory zevního prostředí. Zatím byl detekován gen ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) 33, u kterého je předpokládán vliv na vznik astmatu a bronchiální hyperreaktivitu. Bronchiální hyperreaktivita se může vyskytovat i bez známek alergického zánětu a může doprovázet různá onemocnění jako je cystická fibróza. (Pohunek et al., 2007)

U části astmatiků nelze zjistit atopii (normální hodnoty IgE, normální kožní testy). Hovoříme zde o neatopickém astmatu – tzv. intrinsic astma. Může vzniknout až v dospělosti, často po infekci dýchacích cest. Často bývá také způsobeno stresem, námahou chladem,...a pravděpodobně stimulací dráždi-

vých receptorů. V souvislosti s pozátěžovým astmatem se hovoří o vyvolávajícím faktoru – hyperventilaci při tělesné námaze, kdy je vdechovaný vzduch ohříván a zvlhčován. Podstatou může být náhlé ochlazení sliznice vdechovaným vzduchem a jeho následné zahřátí změnou v plicní cirkulaci. Plicní kapiláry jsou velmi citlivé na změny teplot a proto náhlé ochlazení vyvolává překrvení a edém bronchiální sliznice a následnou obstrukci dýchacích cest. Jiná teorie hovoří o ztrátě tekutiny v bronchiální sliznici během fyzické aktivity. Dochází ke zvýšení osmolarity, která vede k uvolnění mediátorů z žírných buněk a aktivaci sensitivních nervů. To má za následek bronchokonstrikci a edém bronchiální sliznice. (Kopřiva, 2003)

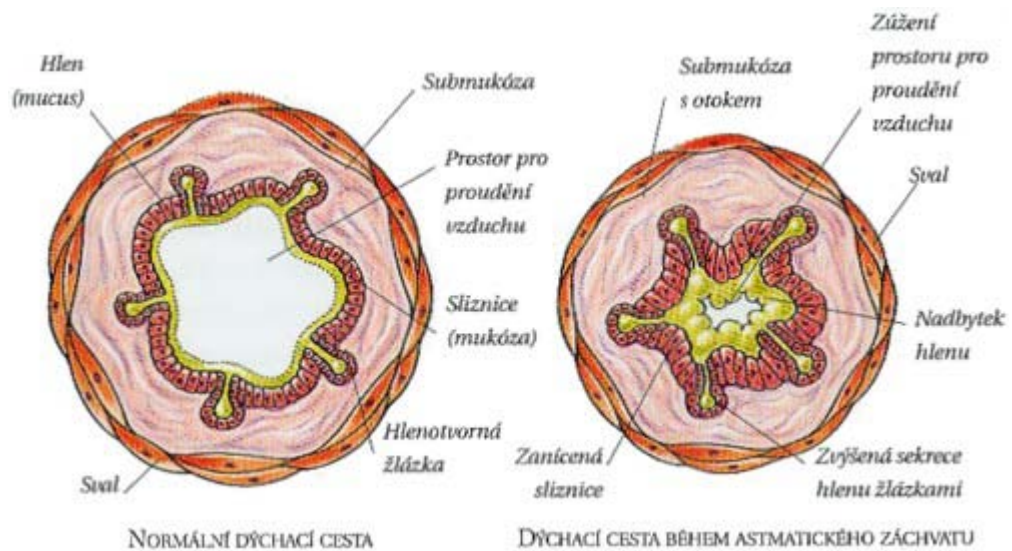
2.4 Klinický obraz

Astma bronchiale se může vyskytnout v kterémkoli věku. Klinický obraz je značně variabilní, závislí na věku pacienta, tíži onemocnění a celkovém způsobu života.

Typickými příznaky jsou opakované stavy dušnosti, pískoty na hrudi, slyšitelné především v expiriu, dráždivý kašel někdy doprovázený expektorací hlenu. Zhoršuje se především v noci nebo po námaze. Pocity tíhy a sevření na hrudi, neschopnost dostatečně provést výměnu vzduchu. Tyto potíže často budí nemocného ze spánku nebo přicházejí po provokujícím vyvolávajícím podnětu – kontakt se spouštěčem, infekce dýchacích cest, námaha, chemické látky, emocionální vypětí. I u pacienta s lehkým průběhem onemocnění se může objevit život ohrožující astmatický záchvat. Odklad protizánětlivé léčby zase vede k remodelaci dýchacích cest a vzniku ireverzibilní obstrukce. Tyto změny mohou následně vyústit v komplikace typu chronického plicního srdce či chronické respirační nedostatečnosti s invalidizací nemocného. Rizikovým predispozičním stavem je výskyt alergické rhinitidy u dětí a atopická dermatitida. (www.cls.cz)

Hlavní příčinou obtíží je zúžení dýchacích cest způsobené těmito faktory:

- Akutní stah hladkého svalu (bronchokonstrikce)
- Otok stěny dýchacích cest
- Chronická produkce vazkého hlenu s ucpáváním dýchacích cest
- Přestavba stěny dýchacích cest (Kašák et al., 2003)



Průduška u zdravého jedince (vlevo) a u pacientů trpících astmatem (www.zdravcentra.cz)

Astmatická dušnost bývá typicky výdechová, doprovázená pískoty. Při nádechu nastává roztažení plic a také roztažení průdušek, při výdechu se dýchací cesty zužují. U astmatiků jsou průdušky navíc zúženy astmatickou reakcí a při výdechu slyšíme charakteristický pískot. Doba výdechu se prodlužuje a výdech není úplný. V plicích zůstává určité množství vzduchu, které zvětšuje plicní objem. Pokud je stav obstrukce dlouhodobý, dochází neustále k překonávání odporu dýchacích cest a objemové zvýšení přetrvává. Především u starších pacientů, kdy plicní tkáň již ztrácí svou pružnost, může vlivem těchto procesů dojít k popraskání přepážek mezi plicními sklípky a vzniká plicní emfyzém. V těžších případech, kdy dušnost přetrvává, si pacienti stěžují na nedostatek vzduchu i při nádechu. (Kašák et al., 2003)

Klasifikace astmatu je postavena na klinických příznacích a hodnocení plicních funkcí (Krejsek et al., 2004):

	Denní příznaky	Noční příznaky
Stupeň 1 Intermitentní	méně než 1x týdně, asymptomatictí pacienti	méně nebo maximálně 2x měsíčně
Stupeň 2 Lehké perzistující	více než 1x týdně, ale méně než 1x denně, záchvaty mohou omezovat běžnou činnost	více než 2x měsíčně
Stupeň 3 Středně těžké perzistující	každý den, záchvaty omezují běžnou činnost	více než 1x týdně
Stupeň 4 Těžké perzistující	trvalé, omezená tělesná aktivita	časté

- Určení závažnosti astmatu je třeba provést před zahájením léčby.
- Přítomnost i jednoho příznaku opravňuje k zařazení nemocného do daného stupně závažnosti.
- U léčených pacientů je závažnost hodnocena dle klinických příznaků a potřeby pravidelné léčby.
- Závažnost astmatu určuje typ potřebné léčby.
- Při změně klinických příznaků nebo úprav léčby je nutné provést překlasifikování.
- Nemocní s intermitentním astmatem, ale s těžkými záchvaty, by měli být považováni za středně těžké astma. (Krejsek et al., 2004)

Klasifikace astmatu dle stupně kontroly

Pokud je astma pod kontrolou, rozumíme takový stav, kdy nemoc neinterferuje s běžnými aktivitami nemocného, neobjevují se žádné významné příznaky ani exacerbace astmatu. Dosažení tohoto stavu je tedy hlavním cílem všech postupů. Dle stupně kontroly se řídí další léčebný plán. Pokud je astma pod kontrolou po dostatečně dlouhou dobu (min. 3 měsíce, lze uvažovat o redukci dávek léků. Pokud je pod částečnou kontrolou, je třeba hledat další možnosti, jak zabránit zhoršujícím se faktorům či upravit léčbu. Astma pod nedostatečnou kontrolou vyžaduje rázné zavedení či přehodnocení dosavadní léčby. (Pohunek et al., 2007)

	Pod kontrolou	Pod částečnou kontrolou	Pod nedosta- tečnou kontro- lou
Denní příznaky	žádné (max. 2x týdně)	více než 2x týdně	tři nebo více znaků částeč- né kontroly v týdnu
Omezení aktivity	žádné	jakékoli	
Noční příznaky, buzení	žádné	jakékoli	
Potřeba úlevo- vých léků	žádná (max. 2x týdně)	více než 2x týdně	
Funkce plic	normální	nižší než 80%	
Exacerbace	žádné	jedna nebo více za rok	jedna v kterémkoli týdnu v roce

(Pohunek et al., 2007)

Mezi závažný projev astmatu patří akutní astmatický záchvat. Neobjevuje se zcela nenadále, ale je předcházen mnoha varovnými příznaky:

- občasné pocity tlaku na hrudi
- občasný pocit hvízdání na hrudi
- zhoršená tolerance námahy
- kašel bez souvislosti s nachlazením
- spánek rušený kašlem nebo dušností
- zvýšené kolísání hodnot změřených výdechoměrem a jejich celkové snížení
- zvýšená potřeba bronchodilatačních léků (Kašák et al., 2003)

Astmatický záchvat se objevuje většinou v noci či k ránu. Nemocný většinou sedí nebo se opírá rukama o podložku, hlasitě sípavě dýchá, dochází k vykašlávání hlenů a je patrný prodloužený výdech. Znakem výdechové dušnosti je zatahování mezižebních prostor a prohlubující se jamky nad a pod klíčkovou kostí. Nemocný špatně mluví a může být lehce promodralý jako důsledek nedostatečného zásobování organismu kyslíkem. Status astmaticus se projevuje dlouhodobě trvajícím astmatickým záchvatem, který se nedaří obvyklými prostředky zmírnit ani utišit. (Petrů et al., 1994)

V případě astmatického záchvatu se doporučuje nemocného uklidnit, vyhnout se panice. Pacient by měl zaujmout polohu v sedě, tělo naklonit dopředu a ruce opřít o stehna. Je možno použít i kyslíkovou masku. Nemocný by se měl snažit nekašlat silně a nadechovat se nosem. (Geisler, 1994) Standardním postupem v případě astmatického záchvatu je podat úlevové bronchodilatační léky, většinou ve formě spreje či práškové formy. Pokud nedojde k úlevě, je možno dávku opakovat po 20 minutách. Podávání dále pokračuje 24-48 hodin po 4-6 hodinách. Vedle úlevových léků je v případě potřeby nutné podat i perorální kortikosteroidy, popř. injekce. Jejich nasazení se řídí závažností astmatického záchvatu. Zatímco lehké astmatické záchvaty jsou zvládnutelné samotným pacientem, u těžších případů je nutno pacienta hospitalizovat. (Kašák et al., 2003)

2.5 Komplikace astmatu bronchiale

- vývoj těžkého astmatu z lehkého
- život ohrožující astmatický záchvat
- prodleva v zahájení dlouhodobé protizánětlivé léčby vede ke vzniku strukturálních změn a vzniku ireverzibilní obstrukční ventilační poruchy; tyto změny mohou následně vyústit ve vývoj chronického plicního srdce (cor pulmonare) či chronické respirační nedostatečnosti s invalidizací nemocného (Vlček, 2006)
- akutní ataka může vyústit v pneumotorax, tachyarytmii a srdeční selhání
- bronchiektázie je řídkou komplikací, vzniká hlavně při obstrukci hlenem kontaminovaným infekcí (Bureš et al., 2003)

2.6 Diagnóza

V rámci stanovení diagnózy je důležité se zaměřit na anamnézu rodinou i osobní. U rodinné anamnézy si všímáme výskytu astmatu a dalších alergických onemocnění typu dermatitidy nebo rhinitidy u příbuzných. V osobní anamnéze jsou údaje o vyvolávajících podnětech, chronickém kašli, stavech dušnosti projevujících se pískotem na hrudi a pocitech dechové tísně. Nesmíme také vyne-

chat anamnézu profesní zahrnující alergeny hlavně potravinářského a chemického průmyslu. (Krejsek et al., 2004; Bureš et al., 2003)

Aktivitu onemocnění můžeme určit na základě sledování vybraných parametrů:

- symptomy (sevření hrudníku v záchvatu, wheezing)
- plicní funkce (zhodnocení variability obstrukce dýchacích cest)
- vyšetření hyperreaktivity dýchacích cest
- vyšetření patologie dýchacích cest
- změny aktivity buněk (Kopřiva, 2003)

2.6.1 Fyzikální nález

Při vyšetření pacienta s akutním astmatickým záchvatem je hrudník v inspiračním postavení, slyšitelné jsou pískoty na hrudi a zřejmé je i prodloužené expirium. Pacient při dýchání zapojuje pomocné dýchací svaly. (Krejsek et al., 2004) Poslechový nález v období mimo záchvaty je normální, k diagnóze příliš nepřispívá, ale je cenný pro stanovení diferenciální diagnózy. (Pohunek et al., 2007)

2.6.2 Funkční vyšetření plic

Vyšetření plicních funkcí je rozhodující pro stanovení diagnózy. Jednoduchá vyšetření se provádí opakovaně, což umožňuje lepší monitoring pacienta než vyšetření provedené jednorázově. Řadíme sem vyšetření spirometrií, která umožňuje vyšetření plicních funkcí a stanovení obstrukce dýchacích cest – vitální kapacita plic, objem vzduchu vydechnutý za 1 sekundu (FEV1), bronchodilatační testy, bronchokonstrikční testy. (Bureš et al., 2003; Kopřiva, 2003)

Spirometrie umožňuje určit odezvu variability astmatu v plicních funkcích. V klinické praxi se nejčastěji využívá k hodnocení vitální kapacity plic, metodou usilovného výdechu a následného výstupu v podobě křivky průtok-objem. Podmínkou je provést úplný nádech na úroveň celkové plicní kapacity a následně úplný a usilovný výdech až na úroveň reziduálního objemu. Takto provedený výdech skutečně odráží průchodnost dýchacích cest a nikoli úsilí pacienta. Výstupem je tedy nejenom informace o velikosti vitální kapacity plic (ovlivněné

obstrukcí), ale i výdechová rychlost na různých objemových hladinách. Tvar křivky poté poukazuje na možné poruchy funkce plic. Nejpoužívanější parametr pro hodnocení stupně obstrukce je FEV₁, který při obstrukci dosahuje hodnoty nižší než 80% náležité hodnoty. Podrobnější vyšetření umožní určit i velikost reziduálního objemu, který je při obstrukci zvýšen na úkor vitální kapacity plic. (Pohunek et al., 2007; Salajka et al., 2005)

Vyšetření PEF – vrcholové výdechové rychlosti (nejvyšší rychlost vzduchového proudu, kterého je dosaženo obvykle v prvních milisekundách usilovného výdechu) je vhodné k self-monitoringu plicních funkcí pacienta v domácím prostředí. Vhodné je pravidelné měření výdecheměrem minimálně 2x denně a zjištěné výsledky zapisovat, novější přístroje již umožňují automatické zapisování dat. Výsledky poté slouží k racionální úpravě léčby. Variabilita větší jak 20% v průběhu 24 hodin svědčí pro astma. (Kopřiva, 2003).

Obstrukce může být hodnocena též pomocí maximální střední výdechové rychlosti, což je výdechový proud měřený při vydechnutí 50% vitální kapacity plic (PEF 50). Tato hodnota může být patologická, i když jsou hodnoty FEV₁ a PEF normální. (Bureš et al., 2003)

Pozitivní bronchoprovokační test svědčí o bronchiální hyperreaktivitě. Bronchodilatační test se provádí standardně inhalací 400mg salbutamolu nejlépe přes inhalační nástavec a po 30 minutách se hodnotí spirometricky. Výsledky jsou srovnávány s prebronchodilatačními hodnotami. Za pozitivní výsledek je považováno zvýšení hodnoty FEV₁ \geq 12% zároveň o 200 ml nebo zlepšení hodnoty PEF \geq 15%. Vyšetření plicních funkcí v klidovém období může přinést zcela normální hodnoty, proto v tomto případě provádíme bronchokonstrikční testy pomocí nesespecifického agens, obvykle histaminem či metacholinem nebo zátěž na bicyklovém ergometru. U profesního astmatu využíváme specifické agens pro dané prostředí. Následně hodnotíme spirometricky hodnotu FEV₁, její pokles o 20% svědčí o pozitivní bronchiální hyperreaktivitě. (Salajka et al., 2005)

2.6.3 Alergologické vyšetření

Astma souvisí ve většině případů s atopií a alergickou senzibilizací, proto je alergologické vyšetření významné. Alergolog zjišťuje rodinnou a osobní anamnézu pacienta všechny možné faktory prostředí, které způsobují nemocnému potíže. Následně je zvolen způsob prokázání specifických protilátek proti vytipovaným alergenům, buď provedením kožních (prick) testů nebo stanovením IgE in vitro. (Pohunek et al.,2007)

Kožní testy představují velice jednoduchou a ekonomickou možnost k detekci specifických IgE protilátek. Provádějí se téměř výhradně metodou prick, kdy jsou jednotlivé alergeny či jejich směsi aplikovány po jemném narušení pokožky na předloktí. Nejčastěji jsou aplikovány alergeny travin, plevelů, stromů, plísní, roztočů a zvířecí alergeny. Výsledek testu je hodnocen za 15 až 20 minut po provedení, hodnotí se velikost erytému. Pozitivní výsledek představuje pupen velikosti $\geq 3\text{mm}$. K zajištění správných výsledků musí sada obsahovat také pozitivní a negativní kontrolu. Tyto testy lze provádět nezávisle na věku pacienta. Měly by být u astmatického pacienta pravidelně opakovány a sice 1x ročně pro kontinuální sledování vývoje alergické sensibilizace. Kožní testy není vhodné provádět u pacientů s anamnézou anafylaktické reakce, při kožním onemocnění či exacerbaci astmatu. V těchto případech se provádí stanovení IgE protilátek metodou in vitro. Zde se používá řada laboratorních metod, v současnosti je asi nejpřesnější metoda CAP s vysokou specifikou a selektivitou. (Pohunek et al., 2007)

2.6.4 Vyšetření vydechovaného vzduchu

Zde se zájem zaměřil na množství NO ve vydechovaném vzduchu. Jeho množství se zvyšuje po expozici alergenu a reaguje na množství podaných kortikoidů. Za jeho tvorbu odpovídá NO-syntáza. Dalšími potenciálními mediátory by mohly být leukotrieny nebo cytokiny. Toto vyšetření by představovalo ideální neinvazivní metodu, zvláště u dětí, u nichž je mnohdy obtížné získat indukované sputum. (Kopřiva, 2003).

2.6.5 Bronchoskopie

Při bronchoskopickém vyšetření můžeme provést tyto zásahy:

- bronchiální biopsii – zjistíme mimo jiné rozsah remodelingu

- bronchiální oplach (wash)
- bronchoalveolární laváž (průkaz množství a typu zánětlivých faktorů, hodnoty eozinofilie korelují se závažností astmatu)
- transbronchiální biopsie (Kopřiva, 2003)

Provedení bronchoskopie a bronchoalveolární laváže pomůže také odlišit jinou patologii v rámci diferenciální diagnózy. Ale také získat materiál pro další vyšetření – imunologické, histologické, cytologické a biochemické rozborů. Tato vyšetření ovšem nejsou rutinní, jejich provedení záleží na zvážení odborníkem. (Bureš et al., 2003)

2.6.6 Indukované sputum

Metoda získání a hodnocení indukovaného sputa patří mezi neinvazivní metody. Sputum odráží specifické změny v dýchacích cestách, lze ho proto užít k hodnocení zánětu v dýchacích cestách. Jeho získání je provedeno inhalací hypertonického roztoku chloridu sodného, který přispívá ke ztekucení hlenu s jeho vykašláním. Je zdrojem buněk i cytokinů. Hodnotí se samozřejmě také množství, vzhled, barva, biochemický rozbor a další faktory u indukovaného sputa. (Kopřiva, 2003)

2.6.7 Další možná vyšetření

- Stanovení eozinofilie v krevním obraze.
- Vyšetření moči se zaměřuje hlavně na průkaz leukotrienu E4, prokazatelném po expozici alergenu.
- ORL vyšetření, především z důvodu průkazu alergické rýmy, která představuje rizikový faktor pro následný rozvoj astmatu.
- Rentgenový snímek hrudníku, kdy hledáme především známky možných anomálií či útlaku dýchacích cest a rozdílů ve vzdušnosti.
- CT plic je užito k odlišení jiných patologických stavů spojených s obstrukcí.
- Vyšetření na průkaz gastroezofageálního reflexu, který v některých případech může vyvolávat konstrikci bronchů. Je nutno provést vyšetření

pH v jícnu po dobu 24 hodin. (Kopřiva, 2003; Pohunek et al., 2007; Bureš et al., 2003)

2.6.8 Diferenciální diagnóza

Slouží ke stanovení správné diagnózy a vyloučení nemocí s obdobnými symptomy. Je nutno vyloučit tyto stavy:

- chronická obstrukční plicní nemoc
- plicní emfyzém
- aspirace cizího tělesa
- plicní embolizace
- vaskulitida
- srdeční onemocnění
- cystická fibróza
- kašel z jiných příčin – podávání ACE inhibitorů, rakovina plic
- vrozené odchylky dýchacích cest, srdce a velkých cév
- gastroezofageální reflux
- astma cardiale (Krejsek et al., 2004; Kašák et al., 2003)

2.7 Cíl a strategie léčby

Cílem je dosažení plně kontrolovaného astmatu. To znamená žádné nebo minimální chronické příznaky a to ani noční, minimální akutní potíže, žádné akutní stavy, které by vyžadovaly urgentní lékařskou péči, minimální potřeba úlevových bronchodilatačních léků. Pacient je schopen vykonávat fyzickou aktivitu bez omezení, funkce plic je normální a variabilita vrcholové výdechové rychlosti dosahuje hodnot pod 20%. Neprojevují se ani vedlejší účinky léčby. (www.cls.cz)

Strategie léčby by měla být nastavena tak, aby došlo k včasnému rozpoznání příznaků nemoci a následnému určení a účinnému odstranění spouštěčů astmatických symptomů. Zásadní je také individuální výběr vhodné medikace (protizánětlivá, úlevová) a včasné rozpoznání akutních stavů a jejich účelné

potlačení. Tyto zásady jsou podmíněny také výchovou nemocných k porozumění jejich onemocnění a jejich aktivní a účinné zapojení do péče. Významné je průběžné monitorování stavu a dynamická úprava péče o astma. (www.cls.cz)

Každý nemocný s astmatem má být sledován pneumologem či alergologem. Tito odborníci stanovují na počátku léčby diagnózu. Pacienti by měli docházet na pravidelné prohlídky, dle závažnosti svého stavu. Průběžnou lékařskou péči a dohled nad dodržováním léčebných plánů vykonává praktický lékař. Specializovanou péči vyžadují pacienti s obtížně léčitelným astmatem, což je astma plně nekontrolované standardní léčbou. V naší populaci se vyskytuje asi 5% těchto pacientů. (www.cls.cz)

2.8 Terapie

Léky užívané k léčbě bronchiálního astmatu a k předcházení příznaků a obstrukce dýchacích cest zahrnují kontrolory (controllers) a uvolňovače (relievers).

- Kontrolory jsou léky podávané pravidelně ve stanoveném režimu za účelem udržení astmatu pod kontrolou (dlouhodobá preventivní léčba). Řadíme sem protizánětlivé léky a dlouhodobě působící bronchodilatancia. Protizánětlivé léky, hlavně kortikoidy, patří zatím k nejefektivnějším kontrolorům. Protizánětlivé léky zasahují a ovlivňují zánět, působí také supresivně a profylakticky. Bronchodilatancia rozšiřují zúžené dýchací cesty, nemají však vliv na zánět. (FI 7-8/2004)
- Uvolňovače (rychle působící léčiva) zahrnují krátkodobě působící bronchodilatancia, která ovlivňují bronchospasmus a doprovodné příznaky jako je tíha na hrudi a pískoty. (FI 7-8/2004)
- Preferovaný způsob podání léků je v současnosti inhalační. Umožňuje dosáhnout vysokých terapeutických koncentrací v cílovém místě. Léky se dostávají do dýchacích cest, kde mají velký léčebný účinek a minimální nežádoucí účinky. Takto lze podat jak léky preventivní tak i úlevové. U každého pacienta musí dojít k individuálnímu výběru léčivé látky a vhodného inhalačního systému. Důležitý je správný způsob

inhalace, který výraznou měrou ovlivňuje léčebné úspěchy.
(www.cipa.cz;3)

Stupně léčby u dětí a dospělých

Stupeň	Dlouhodobá preventivní léčba	Rychle působící léčba
4. těžké perzistující	IKS 800-2000 µg nebo více (> 1000 µg) v kombinované léčbě ev. dlouhodobá léčba orálními kortikosteroidy	bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby, ne více než 3-4x denně
3. středně těžké perzistující	IKS ≥ 500 µg (400-800 µg) nebo kombinovaná léčba	bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby, ne více než 3-4x denně
2. lehké perzistující	IKS 200 – 500 µg (200-400 µg) nebo kromon nebo antileukotrien po dobu 1-3 měsíců - není-li léčba účinná, není monoterapie dále vhodná	bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby, ne více než 3-4x denně
1. intermitentní	není třeba	bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby méně než 3x týdně

Poznámka: IKS – inhalační kortikosteroid. Kombinovaná léčba – IKS + inhalační beta2-mimetikum s prodlouženým účinkem nebo IKS + theofyllin s dlouhodobým účinkem nebo IKS + antileukotrien. Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem – beta2-mimetikum nebo anticholinergikum, nebo jejich kombinace. (www.cls.cz)

2.8.1 Preventivní protizánětlivá léčba

2.8.1.1 Kortikosteroidy (KS)

Jsou v léčbě astmatu nejúčinnější léčbou. Používají se dlouhodobě u všech typů perzistujícího astmatu, nejsou určeny k okamžité pomoci při obtížích. Preferováno je inhalační podání. Jsou to lipofilní látky, které snadno pronikají cytoplazmatickou membránou do cytoplazmy a zde se váží na jaderný receptor pro glukokortikoidy regulovaný ligandem. Po jeho obsazení se část receptoru přesouvá do jádra buňky. Zde se KS naváže na sekvence jaderné DNA (GRE-

Glucocorticoid Response Elements), které způsobí aktivaci transkripce genů. Jedním z těchto genů je gen kódující lipokortin, který inhibuje fosfolipázu A. Důsledkem je utlumení tvorby kys. arachidonové, jejíž metabolizací následně vznikají prozáněťové působky prostaglandiny a leukotrieny. KS dále zesilují transkripci pro β_2 receptory a receptor pro IL-1 II. typu, který tlumí prozáněťové účinky IL-1. Diskutuje ale také vliv KS na negativní přepis genů s prozáněťovými produkty. Jejich přepis je regulován faktory NF κ B a AP -1, s nimiž právě KS interagují a tím zabrání jejich transkripci. (Krejsek et al., 2004)

Hlavní účinky KS jsou protizánětlivé, protialergické, imunosupresivní a antiproliferativní. Je snížena produkce eozinofilů, prozánětlivých cytokinů, mastocytů a dendritických buněk. Propustnost epitelárních buněk je snížena a tím i rozvoj edému a sekrece hlenu. KS podporují také tvorbu β_2 receptorů a tím zvyšují odpověď hladkého svalu na podání β_2 mimetika. (Kopřiva, 2003)

2.8.1.1.1 Inhalační kortikosteroidy

V inhalačním podání mají KS vysokou protizánětlivou účinnost již ve velmi malých dávkách a při správné aplikaci. Indikovány jsou již u 2. stupně lehkého perzistujícího astmatu. K ovlivnění zánětu musí být podávány dlouhodobě. Při úplném vysazení se zánět může znovu aktivovat a může se projevit akutní nadledvinková nedostatečnost plynoucí z atrofie kůry nadledvin. Proto vysazování KS musí být vždy postupné a pod dohledem lékaře.

Inhalační KS dokáží velmi významně potlačit eozinofilní zánět ve sliznici, snížit bronchiální hyperreaktivitu a zřejmě i zastavit či částečně obnovit remodelační procesy ve stěně průdušek. Nicméně jsou důkazy, že inhalační KS nedovedou astma zcela vyléčit a po jejich vysazení u velké části astmatiků onemocnění znovu vzplane. (Guilbert et al., 2006)

Ideální inhalační kortikosteroid by měl mít tyto vlastnosti:

- zvýšenou lipofilitu
- selektivitu pro glukokortikoidní receptory a receptorovou afinitu
- lokální účinnost
- zvýšený terapeutický index
- zvýšenou systémovou clearance

- compliance u nemocných (Kopřiva, 2003)

Od doby zavedení inhalačních KS výrazně ubylo množství těžkých stavů a hospitalizací. K dispozici jsou dnes hlavně tři substance – budesonid, fluticason a beclomethason, nově se přidal k této skupině i ciclesonid. Tato nová substance se od těch již zavedených liší tím, že je v neaktivním stavu a aktivuje se až po podání v cílovém místě (hydrolyzou na desisobutyryl ciclesonidu. Tím látka získává schopnost vysoké vazebnosti na bílkoviny, a tím minimální možnost systémového účinku. Je přitom zachována vazebnost na kortikosteroidní receptory v plicích. Významné je, že nebyl prokázán supresivní vliv na osu hypothalamus-hypofýza-nadledvinky. (Szeffler et al., 2005)

Při aplikaci inhalačních KS se mohou vyskytnout místní nežádoucí účinky jako je chrapot a orofaryngeální kandidóza. Jejich výskytu lze zamezit používáním speciálního nástavce a vypláchnutím úst po aplikaci. Systémové nežádoucí účinky se vyskytují při dávkách nad 800 až 1200 µg, ale ani po dlouhodobém podávání vysokých dávek nejsou klinicky významné. Může se vyskytnout ztenčení a snadná zranitelnost kůže. Hlavně je ovšem sledována suprese osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin, ovlivnění kostního metabolismu a růstu dětí. Výsledky studie GINA, která sledovala více než 3500 dětí neprokázala při trvalém užívání inhalačních KS vliv na jejich růst. V průběhu prvního roku léčby může být ovlivněna růstová rychlost, nicméně konečná výška v dospělosti není ovlivněna. (Kopřiva, 2003).

2.8.1.1.2 Systémově podávané kortikosteroidy

Perorální dlouhodobé podávání KS je indikováno u velmi těžkých forem astmatu, kdy se nedaří dosáhnout kontroly nad astmatem podáváním vysokých dávek inhalačních KS v kombinaci s léčbou bronchodilatační. Na zahájení léčby je nutno podat dostatečně vysoké dávky KS, obvykle methylprednisolonu. Výhoda intravenózního podání nebyla studii jednoznačně prokázána. Terapie trvající kratší dobu než 10 dní může být ukončena náhle. Systémové podání KS je samozřejmě spojeno s vyšším rizikem vzniku nežádoucích účinků než inhalační léčba. (Kopřiva, 2003)

2.8.1.2 Nesteroidní protizánětlivé léky

2.8.1.2.1 Látky stabilizující žírné buňky

Do této skupina řadíme kromoglykát sodný a nedokromil sodný. Jedná se o představitele preventivní léčby, tyto látky stabilizují membrány žírných buněk, tlumí aktivaci sensorických nervů a působí přímo protizánětlivě. Zabraňují uvolňování mediátorů z žírných buněk a tím rozvoji zánětlivé reakce zprostředkované IgE protilátkami. Nevýhoda spočívá v nutnosti dlouhodobého podávání čtyřikrát denně k dosažení optimálního účinku, což významně snižuje compliance nemocného. V současné době se používají k léčbě dětského lehkého a středně těžkého astmatu bronchiale, pokud do třech měsíců nedojde ke stabilizaci, jsou nahrazeny jinými léky. (Kopřiva, 2003)

2.8.1.2.2 Antileukotrieny

Tyto léky působí na jiném mechanismu než KS, opakovaně však byl potvrzen jejich protizánětlivý účinek. Mohou být aplikovány jako prevence pozátěžových stavů, účinné jsou i u astmatu z přecitlivělosti na kyselinu acetylsalicylovou a jiné NSAID. Používány jsou u lehkých forem perzistujícího astmatu, či jako přídatná léčba u pacientů užívajících kortikosteroidy. S výhodou je lze použít u astmatu kombinovaného s dalšími alergickými obtížemi jako je alergická rýma nebo dermatitida. (Pohunek et al., 2007).

V terapii se využívají látky zabraňující syntéze leukotrienů (inhibitory 5-lipoxygenázy) jako je zileuton, či antagonisté specifických receptorů pro leukotrieny – pranlukast, montelukast, zafirlukast. Potlačují influx eozinofilů a jejich celkový počet v periferní krvi. Ovlivňují zánětlivé procesy i bronchiální hyperreaktivitu, upravují také plicní funkce. (Kopřiva, 2003)

2.8.1.2.3 Methylxanthiny s prodlouženým účinkem

Jedná se o perorální bronchodilatancia s řadou mimoplicních účinků. Uvažuje se o inhibici fosfodiesterázy a antagonismu adenosinových receptorů jako mechanismu účinku. Jejich imunomodulační respektive protizánětlivé účinky jsou stále předmětem zkoumání. Prokázán byl ovšem jejich pozitivní vliv při dlouhodobém podávání na zlepšení kontroly nad astmatem a zlepšení plicních funkcí. Terapeuticky využívané jsou hlavně theofyllin, aminofyllin a etofyllin a to ve formě retardované. (Barnes et al., 1994)

2.8.2 Bronchodilatační léčba

2.8.2.1 β 2-sympatomimetika

V současné době jsou užívány výhradně selektivní beta agonisté, s výhodným poměrem účinku na bronchiální hladký sval proti účinku na receptory na jiných orgánech. Vedle bronchodilatačního účinku vykazují také účinek antialergický, snižují uvolňování mediátorů z žírných buněk a snižují také cévní permeabilitu. Jsou lékem volby pro řešení akutních problémů a exacerbací astmatu. Podávají se také jako preventivní lék před zátěží u nemocných s pozátěžovou reakcí, samostatně jako kontroloři a dále v kombinační terapii. Preferováno je jejich inhalační podání, kdy vykazují vysoký stupeň bezpečnosti. V případě časté aplikace je ovšem nutné se zaměřit na úpravu terapie, především preventivní léčby. (Pohunek et al., 2007)

2.8.2.1.1 Krátkodobě účinná β 2-sympatomimetika (SABA)

Jsou indikovány k léčbě akutní ataky bronchiálního astmatu a k podání před zátěží u pacientů s pozátěžovou reakcí. V monoterapii se využívají u intermitentního astmatu, kdy se podávají dle potřeby, v kombinační terapii se aplikují u perzistujícího astmatu. Řadíme sem fenoterol, salbutamol, terbutalin, hexoprenalin. Jejich zvýšená frekvence podání a nedostatečná odpověď poukazuje na zhoršenou kontrolu nad onemocněním a vede k nasazení protizánětlivé terapie či zvýšení dávek. Nežádoucí účinky se vyskytují pouze při podávání vysokých dávek a souvisejí s aktivací β buněk v jiných orgánech, jelikož není dosaženo stoprocentní selektivity. (FI 7-8/2004)

2.8.2.1.2 Dlouhodobě účinná β 2-sympatomimetika (LABA)

Doba účinku těchto bronchodilatancií trvá alespoň 12 hodin. Bylo prokázáno, že zlepšují skóre příznaků (denních i nočních) a hodnoty plicních funkcí a snižují potřebu podávání krátkodobě působících bronchodilatancií. Pokud jsou podávány dlouhodobě, měly by být kombinovány s protizánětlivou terapií (u perzistujícího astmatu). Využívají se také proti noční dušnosti. Systémové nežádoucí účinky jsou způsobené aktivací beta-2-receptorů, ovšem po čase na ně vzniká tolerance. Řadíme sem salmeterol, formoterol, clenbuterol, procaterol a bambuterol. (FI 7-8/2004)

2.8.2.2 Parasympatolytika

Hlavní zástupce je bromid ipratropia. Jedná se o antagonistu všech muskarinových receptorů. Antagonizací M₃ receptorů v dýchacích cestách způsobuje bronchodilataci. Podává se pouze inhalačním způsobem a jeho bronchodilatační účinek je ve srovnání s beta-2- mimetiky menší. Velice často je s nimi kombinován. Používá se při akutním záchvatu i v profylaxi. Nežádoucí účinky jsou téměř nulové, lze je proto podat i pacientům trpícím kardiovaskulárním onemocněním, sklonem k arytmiím či s vysokým krevním tlakem. (Pohunek et al, 2007)

2.8.2.3 Methylxanthiny

Jak již bylo řečeno, mechanismus xanthinových derivátů spočívá v inhibici fosfodiesterázy, což vede k intracelulárnímu vzestupu cAMP, antagonismu adenosinových receptorů a k potlačení aktivity a sekrece zánětových mediátorů. Potlačuje také migraci eozinofilů a podporuje vznik protizánětlivého IL-10. Protizánětlivého mechanismu je využíváno hlavně u retardovaných forem. Bronchodilatační účinek methylxanthinů je nižší v porovnání s beta-2-mimetiky. Se zavedením kortikosteroidů do terapie astmatu význam neretardovaných forem poklesl. Využívány jsou retardované formy theofyllinu, aminofyllinu a etofyllinu. (Kopřiva, 2003)

2.8.2.4 Antileukotrieny

Vykazují bronchodilatační, ale hlavně protizánětlivý účinek a bylo o nich již pojednáno v rámci protizánětlivé léčby.

2.8.3 Fixní kombinace

Aby bylo možno ještě snížit dávku inhalačních kortikosteroidů a přitom zvýšit klinický efekt léčby, byla vyvinuta fixní kombinace inhalačních kortikosteroidů s dlouhodobě působícími beta-2-sympatomimetiky. Synergistické působení obou látek umožňuje snížení dávky na polovinu přitom je dosaženo lepšího klinického efektu. K dispozici je např. přípravek Seretide discus (fluticason a formoterol) nebo Symbicort turbohaler (budesonid a salmeterol). Tyto přípravky je nutno podávat pravidelně a dlouhodobě, poté výrazně ovlivňují kvalitu života astmatiků. (FI 12/2004)

2.8.4 Nové možnosti terapie

- Monoklonální protilátky anti IgE získané od myši imunizované lidským IgE. Tyto protilátky se váží na povrch IgE, tvoří s nimi komplexy a zabráňují tak navázání protilátek na žírné buňky a následné uvolnění mediátorů.
- Inhibitory prozáněťových cytokinů – př. anti IL-5, anti IL-4, antagonist IL-1 receptoru,...
- Protizánětlivé cytokiny – IFN γ a IL-10, IL-12
- Inhibitory chemokinů – nadějný je vývoj protilátky proti receptoru CCR-3 na povrchu eozinofilů
- Inhibitory fosfodiesterázy 4, jejíž isoenzymy byly prokázány v dýchacích cestách astmatiků
- Inhibitory transkripčních faktorů, např. inhibitor NF κ B (Kopřiva, 2003)

2.8.5 Inhalační systémy pro léčbu astmatu

V současné době se preferuje inhalační podání léků jak protizánětlivých, tak bronchodilatačních v terapii astmatu. Umožňuje to dosažení vyšší koncentrace v cílovém místě v dýchacích cestách a minimální nežádoucí účinky. Pro každého pacienta vybíráme individuálně vhodný inhalační systém, s jehož správným použitím musí být pacient seznámen, neboť nesprávná inhalační technika může být příčinou léčebných neúspěchů. (www.cipa.cz;3)

V terapii se využívají tyto inhalační systémy:

- Aerosolové dávkovače – koloidní směsi částic v bezfreonové hnací plynné fázi. K dispozici jsou dávkovače s inhalačními nástavci (buď zabudované nebo přídatné) (Jet Inhaler, Synchroner Inhaler) nebo dechem aktivované dávkovače (Easi-breathe) (www.cipa.cz;3)
- Inhalátory pro práškovou formu léku – jednodávkové, kdy dochází k inhalaci prášku po desintegraci kapsle (Aerolizer, HandiHaler) nebo systémy vícedávkové, se zásobníkem jednotlivých dávek (Diskhaler, Diskus, Turbohaler) (www.cipa.cz;3)

- Nebulizátory kompresové či ultrazvukové, využívané hlavně ve zdravotnických zařízeních, ale určené i domácímu použití. Léky určené k nebulizaci je nutné ředit fyziologickým roztokem nebo Vincentkou. Nejčastěji se využívá nebulizace k inhalaci bronchodilatačních léků. (www.cipa.cz;3)

2.8.6 Další léčebné postupy

Z alternativních léčebných metod můžeme jmenovat akupunkturu, homeopatii a léčitelství pomocí různých rostlinných přípravků. Nelze jednoznačně prokázat efektivitu akupunktury, přesto se hovoří často o jejím pozitivním efektu u pacientů s polinózou. (Kleijnen et al., 1991). Stejně tak nebyl prokázán jednoznačný účinek u homeopatie, terapie astmatu pouze těmito přípravky nemůže zaručit kontrolu nad astmatem. Stejně zkušenosti jsou i s léčitelstvími metodami. Musíme mít na mysli, že se jedná pouze o doplňkové postupy, které nemohou zcela nahradit farmakoterapii astmatu. Po určitou dobu po vysazení léků přetrvává jejich účinek, uvádí se 6 – 12 měsíců, poté se ovšem bronchiální reaktivita vrací na původní úroveň. (Pohunek et al., 2007)

Jako doplňkové postupy se poměrně osvědčila balneoterapie, klimatoterapie, speleoterapie a přímořská léčba. Příznivý vliv spočívá v odstranění alergenů (jeskyně, hory, přímořské oblasti), působí zde změna prostředí, rehabilitace, edukace pacientů. Příznivé účinky této léčby se projevují po dlouhou dobu po návratu do původního prostředí. (Bureš et al., 2003)

2.9 Prevence

2.9.1 Primární prevence

Řadíme sem taková opatření, která zabraňují vzniku astmatu a sice především u dětí, které mají riziko vzniku astmatu (matky atopičky nebo astmatičky). Dědičnost zatím ovlivnit nelze, proto se zaměřujeme na ovlivnění časně sensibilizace. Hlavním obdobím pro vznik sensibilizace je prvních šest měsíců života na hlavní alergeny. Matkám se doporučuje omezit styk s alergeny již během těhotenství. Některé alergeny mají totiž schopnost pronikat placentou do plodové vody a polykáním se dostat do zažívacího traktu již predisponovaného jedince a vést k časně sensibilizaci. Jedná se hlavně o alergeny okolního prostředí jako jsou domácí roztoči, prach, zvířecí alergeny, ale i potravinové –

hlavně bílkoviny kravského mléka a vejce. Hlavním obdobím pro uplatnění těchto zásad je ale bezprostřední doba po porodu a první měsíce života dítěte. Doporučuje se co nejdéle doba kojení za účelem oddálení kontaktu s kravskou bílkovinou a dalšími potravinovými alergeny. Měl by se také zajistit protiprachový režim, to znamená časté luxování, praní textilií, otírání prachu,... Platí zákaz kontaktu s domácími zvířaty a to hlavně s kočkou. (Kašák et al., 2003)

Tato opatření vedou dle studií ke skutečnému snížení vzniku sensibilizace a průduškového astmatu. Na druhou stranu se objevují i názory, že kontakt dítěte s některými alergeny může vyvolat i opačnou reakci – toleranci daného alergenu v období časného zrání imunitního systému u geneticky nepredisponovaných dětí. Nelze z toho ovšem vyvodit přesné závěry pro praxi, jedná se i o množství alergenů a přesném načasování jejich působení. (Kašák et al., 2003)

Obdobně se hovoří i o pozitivním vlivu některých infekcí v dětském věku, které aktivují imunitní systém ve směru Th1 a o negativním vlivu užívání antibiotik v dětském věku. Neznamená to ovšem, že by se dětské infekce neměly léčit, každopádně je třeba postupovat racionálně při předepisování antibiotik a neužívat je v případě virových infekcí. (Kašák et al., 2003)

2.9.2 Sekundární prevence

Sekundární prevenci můžeme rozdělit na farmakologickou, která spočívá v dlouhodobém podávání protizánětlivých léků a nefarmakologickou. Ta zahrnuje opatření, která u již vzniklého stavu astmatu zabraňují zhoršení stavu nebo vzniku akutních problémů. Patří sem mnohá režimová opatření jako je omezení styku s příčinnými alergeny. Nejvíce se to týká alergenu roztoče domácího prachu, alergenů zvířat (především kočky) a alergenů pylových. V indikovaných případech lze také doporučit zahájení alergenové imunoterapie. Nejčastěji se jedná o formu injekční, ale účinnost byla prokázána i u formy sublinguální. Musí se vždy jednat o alergeny standardizované a přesně zvolené dle individuálních symptomů pacienta. Jedná se o léčbu dlouhodobou, minimální délka je tři roky. (Pohunek et al., 2007)

Striktním požadavkem v rámci sekundární prevence je vyloučení kontaktu pacienta s tabákovým kouřem. Zakázáno by mělo být aktivní kouření, ovšem i pasivní kouření vykazuje nežádoucí účinky. Před pasivním kouřem by měly být

chráněny především děti a vyloučeno by mělo být kouření matky v těhotenství. (Pohunek et al., 2007)

2.10 Prognóza

Včasně diagnostikované a včasně a racionálně léčené astma má poměrně dobrou prognózu. Dosahuje se kontroly nad astmatem, onemocnění neomezuje pacienta při výkonu běžných aktivit. Podmínkou je samozřejmě i compliance nemocného. Výjimku tvoří obtížně léčitelné astma, jedná se o stav, kdy pacient nereaguje na standardní terapii. (www.cls.cz)

Je ovšem důležité si uvědomit, že se jedná o stav, který nelze nikdy zcela kompletně vyléčit, lze dosáhnout pouze kontroly nad astmatem. Z epidemiologických studií lze odvodit, že asi jedna třetina astmatických dětí trpí astmatem i v dospělosti. Čím bylo astma v dětství těžší, tím je větší pravděpodobnost, že bude přetrvávat i do dospělosti. V dospělosti je dle statistik asi pouze 37% pacientů, které astma v běžném životě nijak neomezuje, naopak asi 27% pacientů je výrazně omezeno v běžných aktivitách. Asi 5% pacientů spadá do kategorie obtížně kontrolovatelného astmatu, které vyžaduje časté hospitalizace. (Bureš et al., 2003)

2.11 Okolnosti ovlivňující vznik alergií a astmatických obtíží

Jak již bylo řečeno, na vzniku astmatu se podílí množství faktorů (genetické a zevního prostředí). Genetické faktory ovšem nemohou vysvětlit prudký nárůst alergií v posledních desetiletích. Faktory zevního prostředí jsou proto považovány za hlavní příčinu vzrůstající prevalence alergií a astmatu. Je studován vliv znečištěného životního prostředí, expozice tabákovému kouři, působení částic vznikajících při spalování v dieselových motorech, oxidy síry a dusíku, pevné částice. Zajisté zde působí i faktory spojené se změnou životního stylu celé populace, expozice alergenům, socioekonomické vlivy a infekce v ranném dětství. Mnohé studie potvrzují preventivní úlohu infekční zátěže pro vznik alergických onemocnění (hygienická hypotéza) (www.tigis.cz;1)

2.11.1 Těhotenství

2.11.1.1 Fyziologické procesy

Fyziologický průběh těhotenství podmiňují imunitní mechanismy ve smyslu imunosuprese, kdy převažují reakce Th2 typu a jsou potlačeny cytotoxické reakce. Vše je nastaveno ve smyslu imunitní tolerance plodu. Za tyto změny jsou odpovědné molekuly HLA-G. Tyto buňky se nalézají výhradně na materno-fetálním rozhraní na povrchu buněk trofoblastu. Během těhotenství je výrazně podporována Th2 větev imunity, která zabezpečuje vznik alloprotilátek proti paternálním buňkám plodu a zabezpečuje tak udržení těhotenství. Tento stav podporuje také produkce široké sítě cytokinů. Potlačena je produkce cytokinů, které podporují Th1 větev imunity a to především INF γ . Na opak produkce IL-4, IL-10 a prostaglandinu E stimuluje Th2 větev imunity. Je snížen počet NK buněk. Procesy zajišťující imunologickou toleranci plodu jsou udržovány až do porodu (www.tigis.cz;2)

Vývoj imunitního systému plodu je spjat s vývojem hematopoetického systému, z kterého jsou imunitní buňky odvozeny a s vývojem centrálních a periferních imunitních orgánů. S postupným růstem plodu přebírá kostní dřeň hematopoézu ze žloutkového vaku plodu a z jater plodu. Tento proces se odehrává od 4.-6. měsíce těhotenství. Dochází k vývoji buněčné imunity, počet lymfocytů T stoupá od 15.-16. týdne těhotenství a mění se postupně z nativních buněk na buňky rozpoznávající antigeny. Plod nemá za běžných podmínek žádné imunoglobuliny, teprve až poslední týdny těhotenství dochází k přestupu IgG protilátek placentou. Další izotypy protilátek se vyvíjejí až po kontaktu s antigenem. Plod je schopen reagovat na antigeny, s kterými se dostává do styku prostřednictvím matky. S narozením dítěte je vývoj imunitního systému ovlivněn kontaktem s antigeny vnějšího prostředí. (www.tigis.cz;2)

2.11.1.2 Prenatální sensibilizace

Je známo, že kontakt s vysokými koncentracemi alergenů v prvních měsících života je spojen se zvýšeným rizikem vzniku alergie. Mnohé studie se zabývaly vlivem expozice alergenům v průběhu těhotenství na následný vznik alergie. Bylo zjištěno, že záleží nejen na množství alergenů, ale především na načasování expozice. Jako rizikové období byla označena doba od 22. týdne těhotenství, tedy 5.-7. měsíc, jedná se o kritickou periodu pro počáteční aktivaci

T lymfocytů. Tuto dobu nazýváme „oknem“, jelikož expozice alergenům v tomto období vede k vytvoření sensibilizace u predisponovaných atopických jedinců. U jedinců bez této predispozice dochází k toleranci alergenu. Kontakt s alergenem před touto dobou nevede k vytvoření sensibilizace, jelikož imunitní systém plodu ještě není dostatečně vyvinut. Studie zkoumající expozici alergenům ve třetím trimestru nezjistili výrazné rozdíly vlivu alergenů na následný vznik alergie mezi matkami exponovanými a těmi, jenž se s alergeny nesetkaly. Jako kritický pro in utero sensibilizaci byl tedy označen druhý trimestr. Imunologická podstata tohoto děje spočívá v převaze dějů Th2 v těle matky, po antigení stimulaci (zvláště u alergických matek) se Th2 ještě více aktivuje, což ovlivňuje plod. K sensibilizaci plodu může také dojít stykem přímo s alergeny, které přestupují placentou ve formě komplexu s IgG protilátkami. (www.tigis.cz;2)

2.11.2 Léky užívané v těhotenství

2.11.2.1 Antibiotika

Jak již bylo řečeno, mikrobiální mikroflóra se významně podílí na funkci imunitního systému. Imunitní systém plodu se vyvíjí již během prenatálního života a jakékoliv vlivy, které vedou k narušení mikroflóry mohou významně ovlivnit imunologický profil dítěte. Užívání antibiotik vede k takovému narušení mikroflóry a jejich užívání během těhotenství je spojeno se zvýšeným rizikem astmatu, ekzému a polinózy. (www.tigis.cz;3)

2.11.2.2 Paracetamol v pozdním těhotenství (20.-32. týden)

Paracetamol je kontraindikován v prvním trimestru těhotenství. Jeho užívání je spojeno s rizikem oxidativního stresu způsobeného produkcí reaktivních metabolitů paracetamolu. Na zvířecích modelech bylo zjištěno, že tyto reaktivní metabolity poškozují epitel dýchacích cest. U žen, které užívají paracetamol během pozdního těhotenství stoupano riziko pískotů u dětí ve 30.-42. měsíci života v porovnání s matkami, které paracetamol neužívaly. (www.tigis.cz;3)

2.11.3 Probiotika v těhotenství

Zvýšený výskyt alergických onemocnění je dle hygienické hypotézy připisován nedostatečné mikrobiální zátěži v prvních měsících života dítěte. Probiotika jsou bezpečné kmeny získané ze zdravé střevní mikroflóry. Jejich podávání

je účinné v léčbě alergického zánětu a potravinové alergie. Podporuje u dětí produkci IL-10 a TGF, které významně působí v prevenci atopických onemocnění. Na toto téma byly provedeny četné studie, kdy matkám během těhotenství a následně dětem v prvních měsících života byla podávána probiotika. U pozorovaných dětí se snížil výskyt atopické dermatitidy, byl také zvýšen imunoprotektivní potenciál mateřského mléka, ve kterém bylo sledováno zastoupení TGF významně podporující vznik IgA a rozvoj slizniční imunity. (www.tigis.cz;3)

2.11.4 Porod

Počet porodů vedených sekci se za posledních 20 let zdvojnásobil. Porod císařským řezem zasahuje do fyziologických a imunologických dějů. Především je oddáleno ustanovení normální střevní mikroflóry u dítěte, je snížen i počet fetálních neutrofilů a NK buněk. Právě nastolení střevní mikroflóry je pro imunitní systém velice důležité, neboť specifické kmeny produkují protizánětlivé cytokiny IL-10 a TGF, které stimulují Th1 větev imunitní odpovědi. To je velmi významné, protože imunologický profil dítěte je ještě z prenatálního období nastaven ve směru dominance Th2 systému. U dětí narozených sekci, kde je oddáleno vytvoření střevní mikroflóry se udržuje převaha Th2 typu odpovědi, která stimuluje B lymfocyty k produkci IgE protilátek. (www.tigis.cz;3)

2.11.5 Vaginální mikroflóra

Porod přirozenou cestou je důležitý z toho hlediska, že se dítě setkává s vaginálními mikroorganismy matky a ty pak osidlují jeho gastrointestinální trakt a podporují správnou funkci imunitního systému. Za několik dní je složení tzv. fekální flóry dobře ustanoveno. Složení matčiny vaginální mikroflóry, zejména její narušení může velmi výrazně ovlivnit imunologický profil dítěte a vést k narušení jeho mikroflóry. V této souvislosti se hovoří o pohlavně přenosném patogenu *Ureoplasma urealyticum*. Bývá nalezeno na cervixu nebo pochvě a to až u 40-80% žen v reprodukčním věku. Přenáší se na plod, lze jej izolovat z dýchacího systému dítěte. Výskyt tohoto patogenu u těhotných alergických matek byl spojen s pískotem u dětí v 5 letech věku (nikoli astmatem) a se zvýšenou hospitalizací pro astmatické potíže u dětí věku 0-3 roky v porovnání s nealergickými matkami. Také osídlení matky stafylokoky bylo spojeno s výskytem astmatu v 5 letech věku dítěte. (www.tigis.cz;3)

2.11.6 Postnatální sensibilizace

Jak již bylo řečeno, pro intrauterinní sensibilizaci je rozhodující druhý trimestr těhotenství. Nicméně i po porodu dochází k sensibilizaci stykem s alergeny a to u dětí, jež jsou geneticky predisponované. U dětí neatopických vede expozice k navození tolerance. Proto je důležité, snížit v období po porodu a v prvních měsících života styk s alergeny u atopických dětí. U těchto dětí přetrvává aktivovaný Th2 systém, který je dále stimulován stykem s alergeny. Alergeny se přenášejí i kojením. Byla provedena studie, která se zaměřila na zjištění výskytu alergie u atopických dětí, které měly omezený kontakt s alergeny po porodu a v prvních měsících života. Skutečně zde byl prokázán snížený výskyt alergie. Nicméně do 7 let věku se setřely rozdíly ve výskytu alergií mezi dětmi, které měly omezený styk s alergeny a těmi, které žily v běžném prostředí. Protilátky třídy IgE jsou produkovány dětmi atopickými i neatopickými. U dětí bez genetické predispozice dochází nicméně k imunologickým procesům, které navodí toleranci alergenu a sníží alergickou odpověď. Byl prokázán rozdíl v polarizaci imunitního systému mezi dětmi atopickými a neatopickými. U dětí atopických docházelo k zvýšené produkci IL-4, zatímco syntéza TNF γ byla snížena. Tím je opožděno vyžívání imunitního systému ve směru Th1 a zvýšené riziko vzniku alergie. (www.tigis.cz;2)

2.11.7 Vlivy prostředí na rozvoj postnatální sensibilizace

Za zvýšený nárůst alergických onemocnění vedle genetické predispozice jsou odpovědné také vlivy zevního prostředí a to zejména jejich působení v období po porodu a v ranném dětství. V této souvislosti je diskutován vliv časných dětských infekcí, které umožňují aktivaci Th1 systému. Expozice těmto infekcím je v současné době snížena, než tomu bylo dříve, což je považováno za možný rizikový faktor napomáhající vzniku alergií. Často byl zdůrazňován vliv vakcinace proti TBC a její stimulace Th1 systému. Nicméně tento fakt je některými studii zpochybňován. Mezi další významné faktory zevního prostředí patří expozice tabákovému kouři, expozice alergenům v obytných prostorech, znečištěné životní prostředí a změny ve výživě. Změny ve výživě mohou působit na vznik alergií prostřednictvím slizničního imunitního systému, hlavně v oblasti gastrointestinálního traktu. Častější výskyt alergií je také viděn u vyspělých společností více než v rozvojových zemích. Tímto faktem se zabývá

hygienická hypotéza, zdůrazňující pozitivní vliv kontaktu s alergeny přirozeného prostředí, obzvláště na farmách. (www.tigis.cz;2)

2.11.8 Infekce

2.11.8.1 Virové infekce

Virové infekce horních cest dýchacích jsou příčinou exacerbace astmatu. Přičemž u dětí do dvou let převažuje RS virus, u dětí starších to bývá spíše rhinovirus. Byla nalezena pozitivní asociace mezi nálezem rhinoviru a bronchiální obstrukcí s pískoty, které vedly k hospitalizaci. Viry negativně působí na epitel dýchacích cest, poškozují ho, navozují zánět, bronchiální reaktivitu a jsou významné pro rozvoj a exacerbaci astmatu. K replikaci virů dochází právě v buňkách dýchacích cest. Zánětlivá odpověď respiračními viry je přítomna jak u atopiků tak i u neatopiků. Je studována také otázka, zda atopické děti nemají narušenou odpověď na respirační viry. (www.tigis.cz; 4)

2.11.8.2 Bakteriální infekce

Zde je situace poněkud obtížnější. K dispozici jsou údaje o ambivalentním působení bakterií v roli u průduškového astmatu. Někdy působí jako protektivní faktor jindy zase jako spouštěcí faktor. Ochranný vliv některých bakterií je způsoben zásahem do rovnováhy Th1 a Th2 systému. Vlivem bakteriální infekce na rozvoj alergií se zabývá hygienická hypotéza, ta zdůrazňuje především vliv gramnegativních bakterií. Expozice endotoxinu může mít ochranný vliv na rozvoj alergií a astmatu, ovšem pouze v rámci primární prevence astmatu a alergií v raném věku. Tedy v období intrauterinního a postnatálního vývoje imunitního systému. Hlavním zdrojem endotoxinu jsou gramnegativní bakterie osidlující domácí zvířectvo, proto je můžeme nalézt hlavně v na farmách, jsou ovšem i běžnou součástí domácího prachu a jsou též součástí intestinální flóry člověka. Na druhou stranu byl také prokázán prozánětlivý vliv endotoxinu, může zvyšovat nosní zánět i bronchiální hyperreaktivitu u astmatu. (www.tigis.cz; 4)

2.11.9 Znečištění životního prostředí

Významný vzestup alergií za posledních několik desítek let nemůže být přičítán změně v genetické informaci. Na takovou změnu by bylo potřeba několik generací. Studie z roku 2005 přikládá význam vzestupu alergií především znečištěnému životnímu prostředí jak zevnímu, tak uvnitř obytných prostor. Ná-

růst alergií je způsoben urbanizací, emisemi z dopravních prostředků a západním způsobem života. Významné jsou i klimatické faktory jako je teplota, rychlost větru, vlhkost a bouřky. Bouřky během pylové sezóny jsou odpovědné za vyvolávání astmatických záchvatů u polinotiků, kdy poletující pylová zrna uvolňují část svého cytoplazmatického obsahu a tyto částice jsou následně inhalovány a způsobují alergické obtíže. Klimatické jevy mohou tedy modifikovat nejen morfologii antigenů, ale i jejich alergický potenciál. Tato studie tedy potvrdila souvislost mezi zvýšeným výskytem dýchacích alergických potíží a znečištěným ovzduším. (D'Amato et al., 2005)

2.11.10 Cigaretový kouř

Studie provedená v Oslu na 2531 dětech potvrdila, že genetická predispozice společně s expozicí tabákovému kouři mají společně větší vliv na vývoj dětského astmatu než jednotlivé faktory odděleně. Byla sbírána data ohledně zdravotního stavu a expozice tabákovému kouři při narození, v 6., 12., 18. a 24. měsíci a ve 4 letech věku. Zájem byl zaměřen na bronchiální obstrukci v prvních dvou letech života a astma ve 4 letech. Ukázalo se, že pokud byli rodiče dítěte sami atopičtí, vliv tabákového kouře se projevil zvýšeným rizikem bronchiální obstrukce a vzniku astmatu, zatímco pokud dítě mělo rodiče neatopické, byl vliv tabákového kouře na bronchiální obstrukci velmi malý. Tento jev si můžeme vysvětlit tím, že atopičtí rodiče předávají svému dítěti geny, které ho předurčují k zvýšené citlivosti na environmentální vlivy (tabákový kouř, plíseň, roztoči,...). Atopie u matky se přitom považuje za nejsilnější rizikový faktor. Tato studie prokázala vliv atopie rodičů (astma matky, otce, alergická rhinitida) a expozice tabákovému kouři na bronchiální obstrukci a na vznik astmatu. (Jaakkola et al., 2001)

Velice závažným jevem je kouření matky během těhotenství. Kouření je odpovědné za předčasné porody, perinatální mortalitu a redukci porodní váhy dítěte. Navíc je u dětí zjišťována redukce průchodnosti dýchacích cest, pravděpodobně z nedostatečného vývoje plic a dýchacích cest. U dětí kuřaček byla také prokázána vyšší prevalence výskytu astmatu a pískotů v porovnání s nekuřačkami. Patogeneze tabákovým kouřem nemění atopický profil dítěte, nepodílí se na zvyšování hladin IgE v séru, pouze sensitizuje predisponované jedince ke spouštěčům astmatu jako je virová infekce. (www.tigis.cz;3)

2.11.11 Hygienická hypotéza (antigen deprivace hypotéza)

ISAAC – mezinárodní standardizovaná srovnatelná epidemiologická studie se zabývá prevalencí astmatu v zemích po celém světě. Nejvyšší prevalence je nalezena v anglicky mluvících zemích, které patří mezi nejvyspělejší na světě. V Evropě by prokázán rozdíl ve výskytu mezi severozápadní a jihovýchodní částí. Nejnižší prevalence je nalezena mezi rozvojovými Evropou, Asií a Afrikou. (Aster et al., 1995)

I důvodem rozdílného výskytu astmatu se zabývá hygienická hypotéza. Jako hlavní příčinu nárůstu alergií uvádí nedostatečné množství stimulů, především infekční povahy. Teorie se zabývá např. protektivním vlivem vícečetné rodiny a většího množství sourozenců. Vliv zde má nehygienický kontakt se staršími sourozenci či infekce získané od matky nakažené svými staršími dětmi. Studie ukazují, že tento vztah platí spíše pro rodiny s vyšším počtem starších sourozenců. (www.tigis.cz;1)

Další výsledky naznačují pozitivní vliv potravinových a orofekálních infekcí, které stimulací střevního lymfatického systému podporují Th1 typ odpovědi a přispívají tak k ochraně před vznikem atopické choroby, tak jak se předpokládá v rozvojových zemích. Protektivní vliv zdůrazňují některé studie u vakcinace BCG vakcínou proti tuberkulóze. U očkovaných dětí byl následně zjištěn nižší výskyt atopie, astmatu a nižší hladiny IgE. Výsledky studií se zde ovšem rozcházejí. Studie se též zaměřují na prodělané infekce horních cest dýchacích, výsledky naznačují, že čím více infekcí horních cest dýchacích dítě prodělalo do 1. roku života, tím více bylo sníženo riziko vzniku astmatu a bronchiální hyperreaktivita v 7. roce života. Zařazení dětí do jeslí a předškolních zařízení působí také jako protektivní faktor vzniku astmatu. Podstata je ve zvýšené expozici infekcím. (www.tigis.cz;1)

Nižší výskyt alergií a astmatu byl zjištěn u dětí, žijících v zemědělských oblastech, kde je zachován kontakt s hospodářskými zvířaty a tím i s bakteriemi, které stimulují imunitní funkce. Endotoxin ve stěně gramnegativních bakterií podporuje Th1 imunitu. Nezastupitelnou úlohu ve vývoji imunitního systému má osídlení zažívacího traktu střevní mikroflórou. Je to místo s největší expozicí bakteriím, osídlení G-bakteriemi je důležité pro rozvoj Th1 imunitních odpovědí. Je důležitá také pro navození orální tolerance. Jako nebezpečné se jeví podání

antibiotik, zvláště v ranném období věku, kdy dochází k narušení střevní mikroflóry. Jako pozitivní se jeví podávání probiotik, bezpečných kmenů zdravé střevní flóry matkám před porodem a po porodu. U dětí byl následně prokázán snížený výskyt atopické dermatitidy. (www.tigis.cz;1)

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Cíle diplomové práce

Cílem této diplomové práce je zjistit protektivní a rizikové faktory přispívající ke vzniku alergií a astmatu a jejich porovnání s výsledky zahraničních studií. Jedná se o komplexní soubor faktorů, který jsme analyzovali v podmínkách České republiky a snažili se určit jejich vliv na vznik alergických onemocnění. Zaměřili jsme se především na tyto vlivy:

- Průběh těhotenství (výživa matky a její hmotnostní přírůstek během těhotenství, výskyt onemocnění a jejich léčba, užívání léků, fyzická aktivita nastávající matky a také kouření)
- Samotný průběh porodu, porodní váha dítěte
- Vliv rodiny tj. sourozenci mladší i starší

3.2 Metody

Pro získání potřebných údajů nám posloužila dotazníková studie, která navázala na již proběhlou obdobnou studii z roku 2002, kterou také organizovala farmaceutická fakulta. Dotazy jsme se snažili upravit tak, abychom získali co nejpresnější odpovědi.

Dotazníky byly zaslány do škol a následně předány rodičům přibližně 4000 dětí narozených v první polovině 90. let (převážná většina ve školním roce 1992/93). Místa byla opět vybrána stejná jako ve studii z roku 2002 z důvodu možného porovnání vlivu působících faktorů (stav ovzduší, velikost sídla,...) Po navrácení dotazníků jsme provedli jejich zpracování a získaná data jsme vyhodnotili.

3.3 Použitý materiál

Dotazníky – rozesláno 3845, návratnost činila 53,3%

Dopisy vybraným školám s žádostí o spolupráci

Štítky s adresou

Obálky (také pro zpětné zaslání vyplněných dotazníků)

PC programy Microsoft Word a Microsoft Excel

PC Program Fine Reader 4

Skener HP Scanner 7450 C

Záznamová média – kompaktní disky, flesh disky

3.4 Pracovní postup

3.4.1 Struktura dotazníků

Dotazníky byly strukturované, polozavřené a anonymní. Odpovědi vyplňovali za děti rodiče, přičemž měli volbu mezi několika typy odpovědí. Ty vyznačovali pomocí křížku v příslušném řádku a sloupci. V případě nejasností zde byla možnost odpovědi „nevím, nemohu určit“, či rodiče odpověď nevyplňovali. U některých otázek byla i možnost vlastní odpovědi. Otázky byly dobrovolné a každá strana dotazníku byla označena šestimístným kódem, aby nedošlo při zpracování k záměně.

Každý dotazník byl tvořen devíti stranami. První strana obsahovala návod na vyplnění dotazníku. Další listy již byly zaměřeny na jednotlivé sledované faktory, popřípadě zde ještě bylo dovysvětlení určitých problémů. Řádky obsahovaly kvalitativní a kvantitativní údaje, sloupce poté jednotlivé časové úseky. Převážná část otázek byla zaměřena na tři časové intervaly v životě dítěte:

- Období do dvou let věku
- Období během roků 1999 a 2000 (období mezi 6. a 7. rokem věku dítěte)
- Poslední dva roky (období mezi 12.-13. rokem věku dítěte)

Otázky v dotazníku se týkaly určitých faktorů ovlivňující nejenom dítě, ale také matku během těhotenství. Otázky byly zaměřeny na vlivy jako jsou:

- Typ obydli, velikost bydliště, plísně a vlhkost uvnitř obytných prostor, kouření v domácnosti
- Zdravotní obtíže u dítěte a příbuzných
- Těhotenství matky a faktory jej ovlivňující (výživa matky, farmakoterapie)
- Způsob porodu

- Výživa dítěte, způsob očisty, prodělaná onemocnění, užívání antibiotik
- Počet sourozenců, návštěvy dětských kolektivních zařízení
- Kontakt se zvířaty a další

3.4.2 Návratnost dotazníků

Rozesláno bylo 3845 dotazníků, z toho se vrátilo 2050. Návratnost tedy činí 53,3%. Dotazníky byly rozeslány školám, které je předaly dětem a odpovědi vyplňovali rodiče. Dotazníky následně odesílala zase škola. Spolupráci jsme označili za dobrou, i když se v jednotlivých případech samozřejmě lišila.

3.4.3 Zpracování dotazníků

Vracené dotazníky jsme rozdělili na jednotlivé strany a pomocí skeneru, počítačového programu Fine Reader verze 4 a šablon pro jednotlivé strany naskenovali do počítače. Data jsme převedli následně do programu Microsoft Excel.

Všechna data z dotazníků jsme zpracovali do tabulek. Jednotlivé řádky odpovídaly pořadovým číslům dotazníků a sloupce představovaly vždy daný dotaz či jeho část. Jednotlivé odpovědi byly číselně kódovány (1,2,3,...), pokud otázka nebyla zodpovězena, příslušela jí hodnota -1. Odpovědi z určitého důvodu nehodnotitelné (př. špatná čitelnost) obdržely hodnotu -2. Pokud to bylo možné, tyto odpovědi jsme ještě dodatečně opravili, jednalo se o případy, kdy např. odpověď nebyla skenerem přečtena, nebo naopak byla přečtena dvě políčka, v případech kdy jedno bylo opraveno. Doplnili jsme také odpovědi na dotazy, kdy mohli rodiče vytvořit vlastní odpověď. Tyto odpovědi byly zaznamenány podle číselného klíče.

3.4.4 Zpracování získaných údajů

Pro účely zpracování dotazníku jsme si nejprve probandy rozdělili na základě informací získaných od rodičů na jednotlivé kategorie – „alergik 1“, „alergik 2“, „alergik jasný“, „nealergik 1“, „nealergik 2“, „nealergik jasný“ a „astmatik“. K tomuto rozdělení jsme dospěli na základě informací týkajících se :

- zdravotních potíží u dítěte (rýma, kopřivka, ekzém, astma, alergie na léky)
- návštěv u lékaře z důvodu alergie

- léčby dítěte
- druhů léčiv užívaných dětmi (jako doplňující otázka)
- typu alergenů zjištěných testy (jako doplňující otázka)
- léků užívaných inhalačně (jako doplňující otázka)
- dotaz, zda sami rodiče považují dítě za alergika

Následně vznikly tyto kategorie:

alergik 1 – do této skupiny jsme zařadili děti, které měly aspoň v jednom z hodnocených období vyjmenované potíže (i jen jednu) a pro tyto obtíže byly léčeny

alergik 2 – tyto děti považují rodiče za alergika „určitě ano“, „spíše ano“ nebo „neví“, nebo měly alespoň jeden pozitivní test na alergeny, nebo užívaly alespoň jeden lék na alergii

alergik jasný – tuto skupinu jsme definovali pomocí dvou předchozích skupin a to jako jejich průnik. Patří sem tedy děti, které byly zařazeny do skupiny alergik 1 a zároveň do skupiny alergik 2

nealergik 1 – tito probandi nemají ani neměli v minulosti žádné potíže, také nebyli léčeni

nealergik 2 – tato skupina obsahuje děti, které v minulosti ani nyní neužívají žádné léky proti alergiím, nemají pozitivní testy na alergeny a hodnocení rodičů zda je dítě alergik znělo „určitě ne“, „asi ne“ nebo „nevím“

nealergik jasný – tato kategorie je opět průnikem skupin nealergik 1 a nealergik 2.

astmatik – tato skupina zahrnuje děti, které udávaly astmatické potíže, alespoň jednou během sledovaných období jako odpověď na otázku, kterými vybranými zdravotními obtížemi dítě trpí (astma). Dítě bylo zařazeno do skupiny pouze tehdy, pokud současně užívalo alespoň jeden lék určený k terapii astmatu – rodiče uváděli názvy léků. Děti, které měly astmatické potíže, ale léčeny nebyly, jsme do skupiny astmatik nezařadili.

V této diplomové práci jsme se zaměřili na porovnávání údajů mezi astmatiky a nealergiky jasnými.

3.4.5 Vyhodnocení dat

U každé otázky jsme vždy vytransformovali počet příslušných odpovědí zvlášť pro porovnávané kategorie (astmatici vs. nealergici) a pro jednotlivá sledovaná časová období. Od celkového počtu jsme odečetli odpovědi označené jako -1 a -2. Získané výsledky jsem následně mezi kategoriemi porovnali a určili relativní četnost a hladinu významnosti pomocí chí- kvadrát testu závislosti dvou kvalitativních znaků. (Klemera et al., 1997) ze získaných výsledků jsem následně sestrojili graf porovnávající sledované kategorie.

Vztah pro výpočet tohoto testu je:

$$\chi^2 = \left[\frac{(ad - bc)}{n_A + n_B} \right]^2 * \left(\frac{1}{a_0} + \frac{1}{b_0} + \frac{1}{c_0} + \frac{1}{d_0} \right)$$

$a = k_A$	$a_0 = (k_A + k_B) * n_A / (n_A + n_B)$
$b = k_B$	$b_0 = a + b - a_0$
$c = n_A - k_A$	$c_0 = n_A - a_0$
$d = n_B - k_B$	$d_0 = n_B - b_0$

k_A, k_B počet výskytu sledovaného znaku

n_A, n_B počet pokusů náhodného jevu A, B

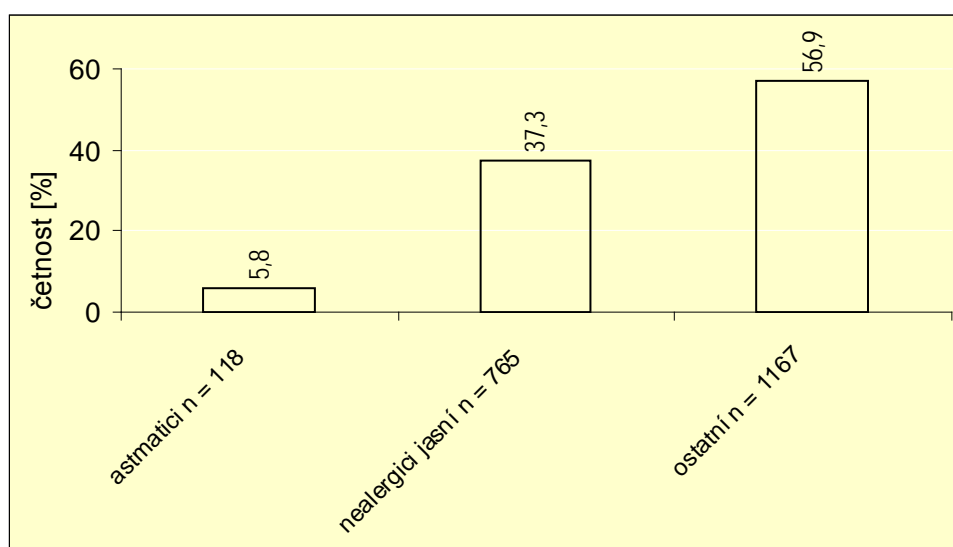
Statisticky významný rozdíl dvou kvalitativních znaků byl se spolehlivostí p prokázán, pokud byla splněna nerovnost $\chi^2 > \chi^2_p$.

Pro naši práci jsme používali šablonu Chikvadr v programu MS Excel v síti FaF a T-test diskretních hodnot v programu MS Excel (Klemera)

4 VÝSLEDKY

Počet navrácených relevantních dotazníků byl 2050. Z tohoto souboru jsme vyhodnotili podle výše uvedených kritérií „astmatiky“ a „nealergiky jasné“. Z celkového počtu 2050 jsme 118 dětí zařadili do skupiny „astmaticí“, což je 5,8% a 765 dětí do skupiny „nealergici jasní“, což je 37,3%. Data jsou uvedena v tabulce č.1.

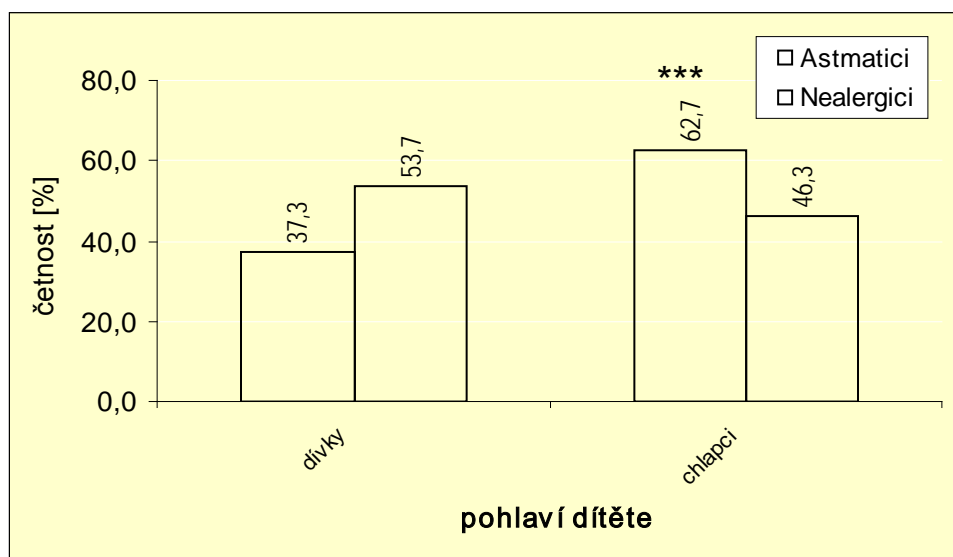
Graf č.1: Vyjádření zastoupení astmatiků a nealergiků jasných ve sledovaném souboru



4.1 Pohlaví dítěte

Při sledování vlivu pohlaví dítěte na riziko vzniku astmatu jsme zařadili do skupiny astmaticek 37,3% (n = 44) dívek a do skupiny nealergiček jasných 53,7% (n = 411) dívek. Do skupiny astmatiků jsme zařadili 62,7 % (n = 74) chlapců a do skupiny nealergiků jasných 46,3 % (n = 354) chlapců. Chlapců – astmatiků bylo tedy statisticky významně více. Hladina významnosti byla $p = 0,0009$. Data k tomuto tématu jsou obsažena v tabulkách č. 2-3.

Graf č.2: Vyjádření počtu dívek a chlapců v souborech astmatici a nealergici jasní



4.2 Rizikové těhotenství

Z celkového počtu respondentů nám odpovědělo 1779 rodičů. Neodpovědělo tedy 271 rodičů, z nichž 19 mělo dítě astmatika a 86 jasného nealergika. Počet dětí, které se narodily po rizikovém těhotenství jakkoli dlouhém byl 698, což je 39,2%. Z tohoto množství tvořilo skupinu astmatiků 44 dětí a skupinu nealergiků jasných 252 dětí. Otázky ohledně rizikového těhotenství jsme rozdělili na 5 podtypů – podle počtu měsíců – 0; 1-2; 3-4; 5-6 a 7-8 měsíců.

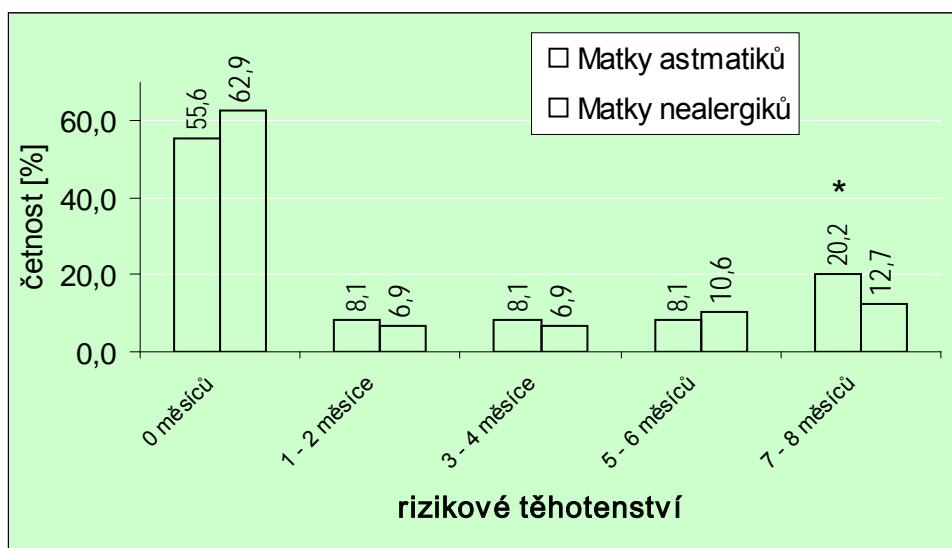
Statisticky významné nám vyšly výsledky u dětí, jejichž matky byly na rizikovém těhotenství 7-8 měsíců. V této skupině bylo zjištěno 20,2 % (n = 20) matek astmatiků a 12,7 % (n = 86) matek nealergiků jasných. Důležité je také, že ve skupině matek, které rizikové těhotenství neměly, převažoval počet matek nealergiků (n = 427) nad matkami astmatiků (n = 55).

Nejčastější délka rizikového těhotenství byla 7-8 měsíců. Ve skupině rizikového těhotenství trvající 5-6 měsíců bylo 184 matek. Z této skupiny jsme označili 8,1 % (n = 8) jako matky astmatiků a 10,6 % (n = 72) matky nealergiků jasných. Ve skupině 3-4 měsíců rizikového těhotenství bylo 120 matek, z toho 8,1 % (n = 8) matek astmatiků a 6,9 % (n = 47) matek nealergiků. Skupinu rizikového těhotenství trvající 1-2 měsíce tvořilo 111 matek. 8,1 % (n = 24) tvořily matky astmatiků a 6,9 % (n = 47) matky nealergiků. Průměrná doba trvání rizi-

kového těhotenství byla u matek nealergiků kratší, (1,9 měsíce) než u matek astmatiků (2,4 měsíce)

Statisticky významně více bylo matek astmatiků, jejichž rizikové těhotenství trvalo 7-8 měsíců ($p = 0,0411$). Údaje zahrnující riziková těhotenství jsou obsažena v tabulkách č.4-12.

Graf č.3: Vliv délky rizikového těhotenství na rozvoj astmatu u dětí

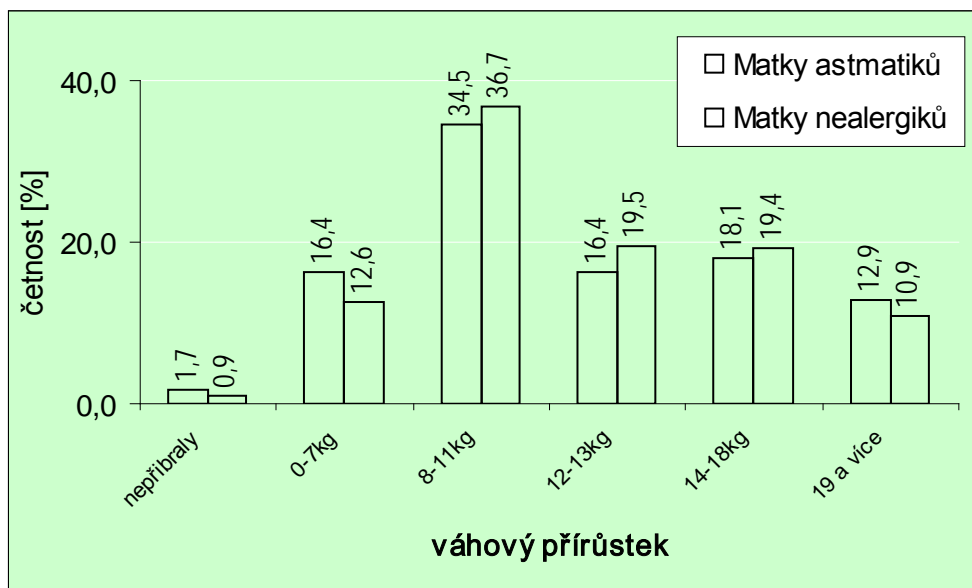


4.3 Váhový přírůstek matky v těhotenství

Na otázku váhového přírůstku v těhotenství nám neodpovědělo 53 matek. Odpovědi jsme rozdělili na 6 možností. Možnost „nepřibrala jsem“ vyplnilo 1,7 % ($n = 2$) matek astmatiků a 0,9 % ($n = 7$) matek nealergiků jasných. Do skupiny matek, které přibraly 0-7 kg jsme zařadili 16,4 % ($n = 19$) matek astmatiků a 12,6% ($n = 95$) matek nealergiků. Nejvíce matek označilo skupinu váhového přírůstku 8-11 kg. Matek astmatiků zde bylo 34,5 % ($n = 40$) a matek nealergiků 36,7 % ($n = 277$). Další skupinu tvořily matky s váhovým přírůstkem 12-13 kg. Matek astmatiků v této skupině bylo 16,4 % ($n = 19$) a matek nealergiků 19,5% ($n = 147$). Váhový přírůstek 14-18 kg označilo 18,1% ($n = 21$) matek astmatiků a 19,4% ($n = 146$) matek nealergiků. Poslední skupinu – váhový přírůstek 19 a více kg tvořilo 12,9% ($n = 15$) matek astmatiků a 10,9% ($n = 82$) matek nealergiků.

Statisticky významný rozdíl nevyšel ani v jedné skupině hmotnostních přírůstků. Průměrný váhový přírůstek matek astmatiků byl 11,6 kg, u matek nealergiků byl 11,9 kg. Tyto rozdíly nebyly ovšem statisticky významné. Změny hmotnosti v těhotenství nemají, zdá se, vliv na vznik astmatu u dítěte. Výsledky shrnují tabulky č.13-21.

Graf č. 4: Váhový přírůstek matky během těhotenství



4.4 Hmotnost matky před otěhotněním

Dále nás zajímala hmotnost matek před otěhotněním. Na tento dotaz neodpovědělo 14 respondentů, z nichž byla 1 matka astmatika a 13 matek nealergiků jasných.

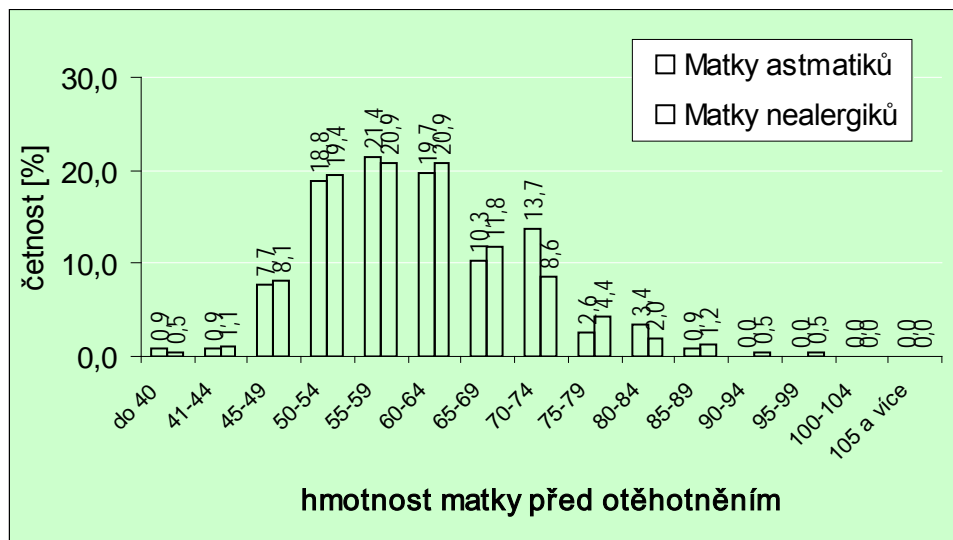
Otázka byla opět rozdělena na 15 možných odpovědí, kde matky odhadem zaškrtovaly svoji hmotnost před otěhotněním. Nejvíce matek bylo ve skupinách 50-54 kg (n = 413); 55-59 kg (n = 409) a 60-64 kg (n = 431).

Ve skupině 50-54 kg jsme označili jako matky astmatiků 18,8% (n = 22) matek a jako matky nealergiků 19,4 % (n = 146). Ve skupině 55-59 kg bylo 21,4 % (n = 25) matek astmatiků a 20,9 % (n = 157) matek nealergiků. Skupinu 60-64 kg tvořilo 19,7 % (n = 23) matek astmatiků a 20,9 % (n = 157) matek nealergiků.

Větší procento matek astmatiků než matek nealergiků jasných nám vyšlo ve skupinách matek, které vážily před otěhotněním do 40 kg; 55 - 59 kg; 70 – 74 kg a 80 – 84 kg. Průměrná hmotnost matek astmatiků před otěhotněním byla

60,25 kg, u matek nealergiků byla 60,15 kg. Statisticky jsou tyto výsledky nevýznamné. Přesné hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č.22-37.

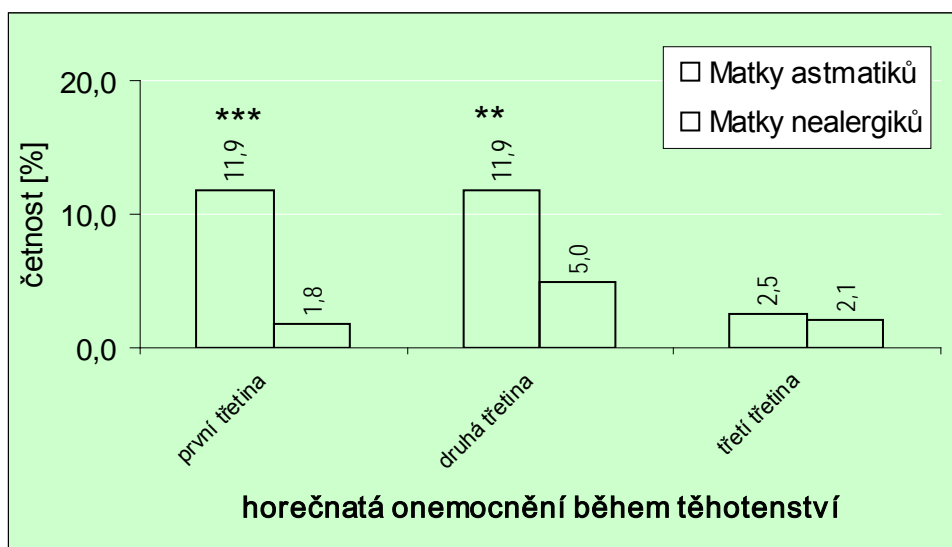
Graf č. 5: Hmotnost matek před otěhotněním



4.5 Horečnatá onemocnění v těhotenství

Horečnatá onemocnění během těhotenství uvedlo 266 matek. V prvním trimestru to bylo 11,9% (n = 14) matek astmatiků a 1,8% (n = 14) matek nealergiků. Tento rozdíl nám vyšel statisticky významný (p = 7,04E-09). Ve druhém trimestru uvedlo horečnaté onemocnění 11,9% (n = 14) matek astmatiků a 5,0% (n = 38) matek nealergiků. Tento rozdíl je také statisticky významný (p = 0,0031). Matek astmatiků, které prodělaly horečnaté onemocnění ve třetím trimestru bylo 2,5% (n = 3) a 2,1% (n = 16) matek nealergiků. Data k tomuto tématu jsou uvedena v tabulkách č. 38-42.

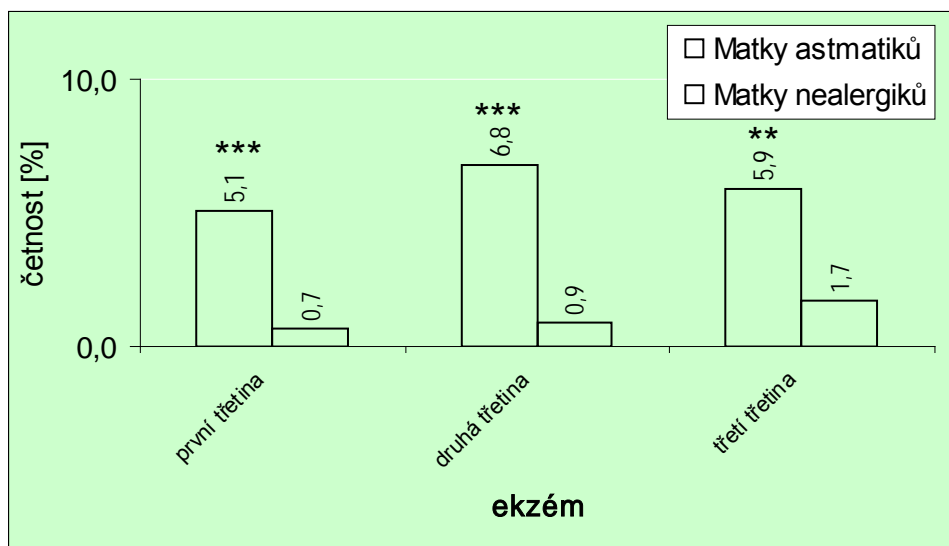
Graf č. 6: Horečnatá onemocnění během těhotenství



4.6 Ekzém v těhotenství

Ekzém trvající déle než 3 dny uvedlo v prvním trimestru 35 matek. Z nich tvořilo 5,1% (n = 6) matky astmatiků a 0,7% (n = 5) matky nealergiků.

Graf č. 7: Ekzém trvající déle než tři dny během těhotenství



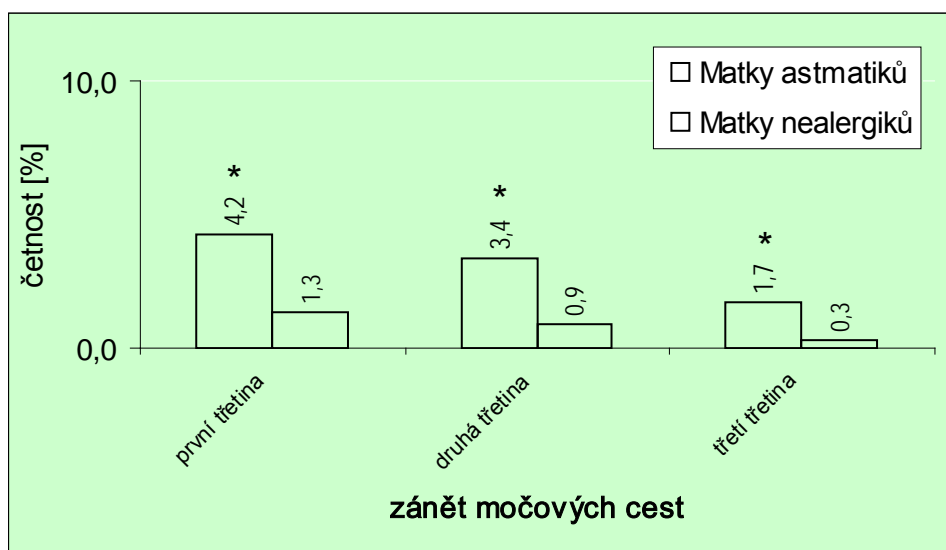
Potvrdila se statistická významnost rozdílu u této skupiny ($p = 5,36E-05$). Ve druhém trimestru trpělo ekzémem trvajícím déle než 3 dny 40 matek. Z nich bylo 6,8% (n = 8) matek astmatiků a 0,9% (n = 7) matek nealergiků. Statistická významnost byla opět potvrzena ($p = 4,46E-06$). Ve třetím trimestru uvedlo ekzém 41 matek. Z nich tvořilo 5,9% (n = 7) matky astmatiků a 1,7% (n = 13)

matky nealergiků. I v této skupině byla potvrzena statistická významnost ($p = 0,0040$). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 43-47.

4.7 Urologický zánět v těhotenství

I tato otázka byla rozdělena do tří trimestrů. V prvním trimestru prodělalo zánět močových cest 45 matek. Z toho bylo 4,2% ($n = 5$) matek astmatiků a 1,3% ($n = 10$) matek nealergiků. Byla zde potvrzena statistická významnost ($p = 0,0219$). Ve druhém trimestru prodělalo gynekologický zánět 30 matek. Matky astmatiků z toho tvořily 3,4% ($n = 4$) a matky nealergiků 0,9% ($n = 7$). I zde byla potvrzena statistická významnost ($p = 0,0241$). Na otázku ve třetím trimestru odpovědělo 20 matek. Matky astmatiků tvořily 1,7% ($n = 2$) a matky nealergiků 0,3% ($n = 2$). Byla potvrzena statistická významnost ($p = 0,0309$). Výsledky jsou zpracovány v tabulkách č. 48-52.

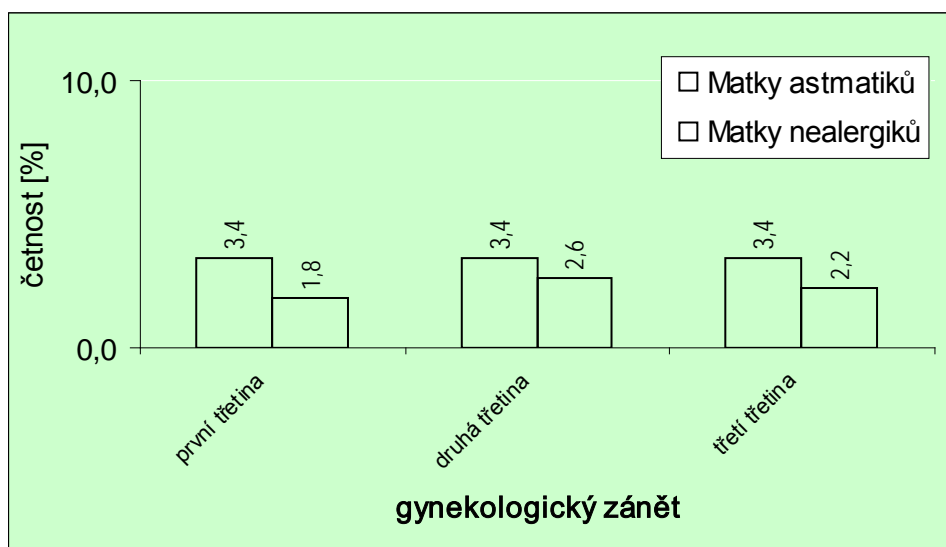
Graf č. 8: Zánět močových cest během těhotenství



4.8 „Gynekologický“ zánět v těhotenství

Počet matek, které v prvním trimestru prodělaly gynekologický zánět bylo 55. 3,4% ($n = 4$) tvořily matky astmatiků a 1,8% ($n = 14$) matky nealergiků. Ve druhém trimestru odpovědělo na otázku 62 matek. Matky astmatiků tvořily 3,4% ($n = 4$) a matky nealergiků 2,6% ($n = 20$). Do skupiny, která prodělala gynekologický zánět ve třetím trimestru jsme zařadili 54 matek. Matky astmatiků tvořily 3,4% ($n = 4$) a matky nealergiků 2,2% ($n = 17$). V žádné z těchto skupin jsme nenalezli statistickou významnost. Výsledky uvádějí tabulky č. 53-57.

Graf. č 9: Gynekologický zánět během těhotenství



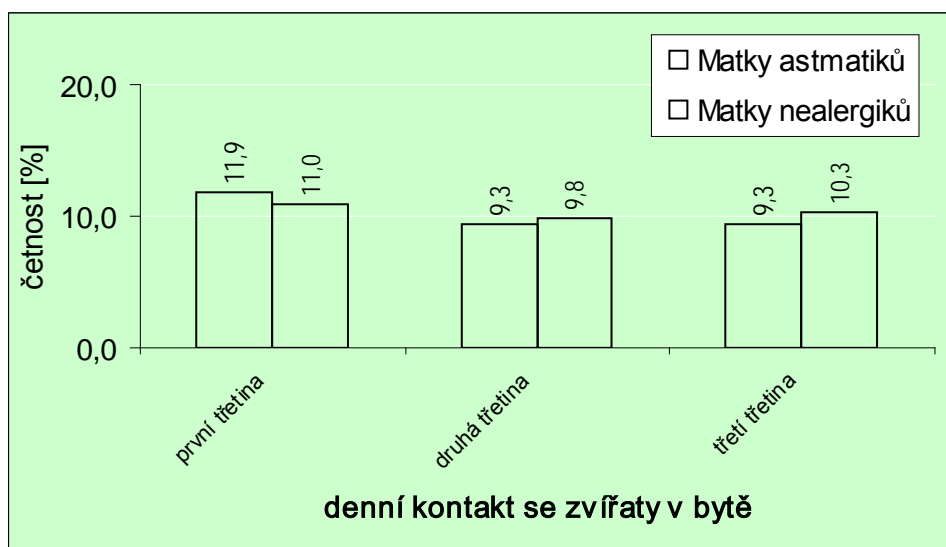
4.9 Kontakty se zvířaty v těhotenství

Tuto kategorii jsme rozdělili na denní kontakt s domácími zvířaty v bytě a hospodářskými zvířaty a to v jednotlivých trimestrech.

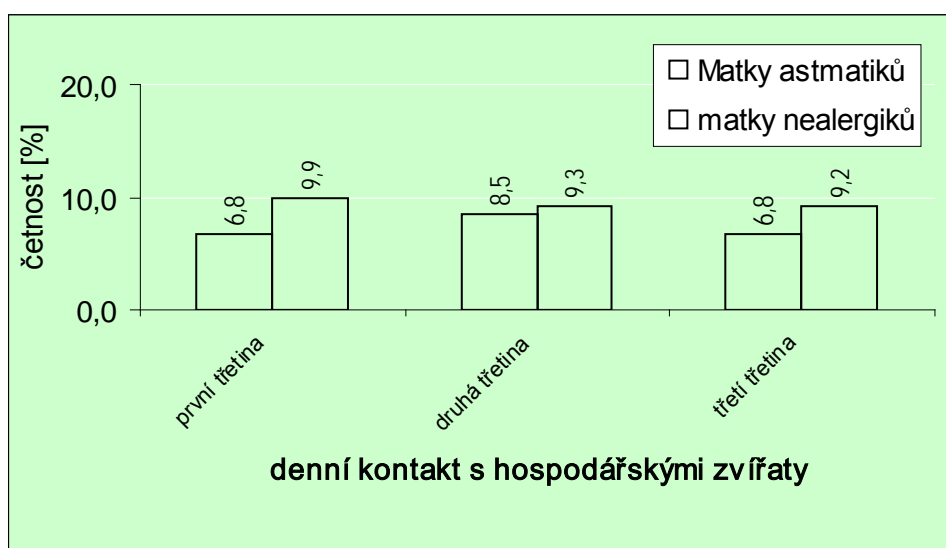
Denní kontakt s domácími zvířaty uvedlo v 1. trimestru 11,9 % (n = 14) matek astmatiků a 11,0 % (n = 84) matek nealergiků jasných. Ve 2. trimestru denní kontakt s domácím zvířetem potvrdilo 9,3 % (n = 11) matek astmatiků a 9,8 % (n = 75) matek nealergiků. Ve 3. trimestru odpovědělo kladně na kontakt s domácím zvířetem 9,3 % (n = 11) matek astmatiků a 10,3 % (n = 79) matek nealergiků. Statistická významnost nebyla zjištěna ani v jednom trimestru, ačkoli v druhé a třetí třetině těhotenství je vyšší procento matek, jejichž děti jsme označili za nealergiky jasné.

S hospodářskými zvířaty uvedlo denní kontakt v 1. trimestru 6,8 % (n = 8) matek astmatiků a 9,9 % (n = 76) matek nealergiků, ve druhém trimestru 8,5 % (n = 10) matek astmatiků a 9,3 % (n = 71) nealergiků a ve 3. trimestru 6,8 % (n = 8) matek astmatiků a 9,2 % (n = 70) matek nealergiků. Statisticky významné se nepotvrdily rozdíly ani v jednom trimestru. Přesto bylo ve všech trimestrech vyšší procento matek, jejichž děti jsme označili za nealergiky jasné. Přesná data jsou uvedena v tabulkách č.58-67.

Graf č. 10: Denní kontakt se zvířaty v bytě během těhotenství



Graf č. 11: Denní kontakt s hospodářskými zvířaty během těhotenství



4.10 Kouření v těhotenství

Jedním z dalších rizikových faktorů, který může přispívat k rozvoji alergických onemocnění u dětí je kouření matky v průběhu těhotenství.

Kouření více než pěti cigaret během 1. trimestru přiznalo 3,4 % (n = 4) matek astmatiků a 2,9 % (n = 22) matek alergiků jasných, ve 2. trimestru 1,7 % (n = 2) matek astmatiků a 2,2 % (n = 17) matek nealergiků. Ve 3. trimestru 0,8 % (n = 1) matek astmatiků kouřilo více než pět cigaret denně a matek nealergiků 2,2 % (n = 17). Ani v jednom trimestru nebyla nalezena statistická významnost. Výsledky udávají tabulky č. 68-72.

4.11 Antibiotika v těhotenství

Dalším rizikovým faktorem, který může ovlivnit vznik alergie u dětí, je užívání antibiotik v průběhu těhotenství. Možné odpovědi jsme rozdělili na tři trimestry a zajímal nás také počet kúr (za jednu kúru jsme označili užívání 3-10 dnů). Respondenti mohli také využít možnosti „nevím, nevzpomínám si“. Ty jsme později z celkového souboru odečetli.

Do hlavního souboru 1. trimestru jsme zařadili 93 matek astmatiků a 595 matek nealergiků jasných. Z této množiny žádnou kúru neprodělalo 87,1 % (n = 81) matek astmatiků a 96,8 % (n = 576) matek nealergiků. Jednu kúru prodělalo 10,8 % (n = 10) matek astmatiků a 3,2 % (n = 19) matek nealergiků. 2-4 kúry mělo během těhotenství 2,2 % (n = 2) matek astmatiků a žádná matka nealergika. Více antibiotických kúr neměla žádná matka astmatika ani nealergika.

Statisticky významné nám vyšly rozdíly u matek, které neprodělaly žádnou kúru ($p = 2,69E-05$), prodělaly jednu léčebnou kúru ($p = 0,0007$) a které prodělaly 2-4 kúry ($p = 0,0003$).

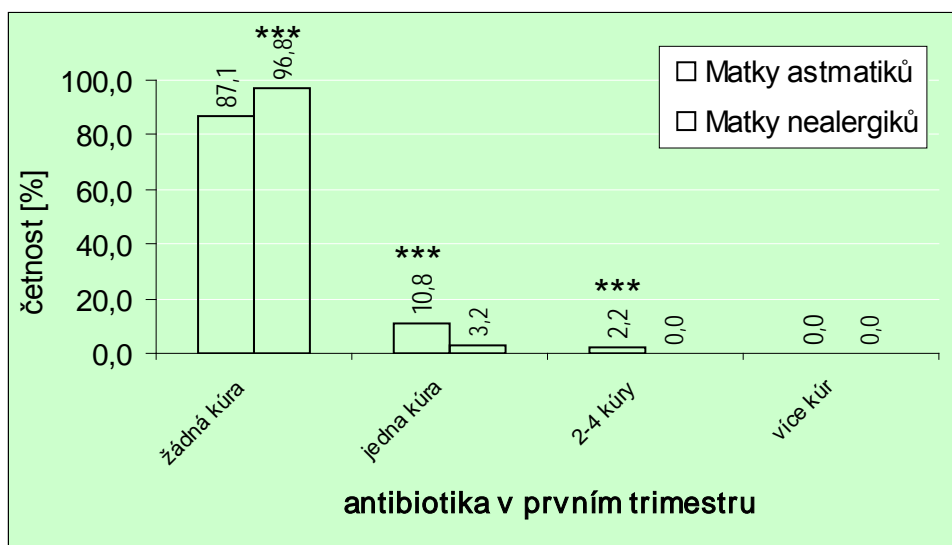
Ve 2. trimestru tvořilo základní soubor 89 matek astmatiků a 597 matek nealergiků jasných. Žádnou kúru neprodělalo 88,8 % (n = 79) matek astmatiků a 95,1 % (n = 568) matek nealergiků. Jednu antibiotickou kúru uvedlo 7,9 % (n = 7) matek astmatiků a 4,5 % (n = 27) matek nealergiků. 2-4 kúry uvedlo 2,2 % (n = 2) matek astmatiků a 0,2 % (n = 1) matek nealergiků. Více antibiotických kúr prodělala jedna matka astmatika 1,1% (n = 1) a jedna matka nealergika 0,2% (n = 1).

Statisticky významné byly rozdíly u matek bez antibiotické kúry ($p = 0,0153$) a matek, které užívaly 2-4 kúry ($p = 0,0055$).

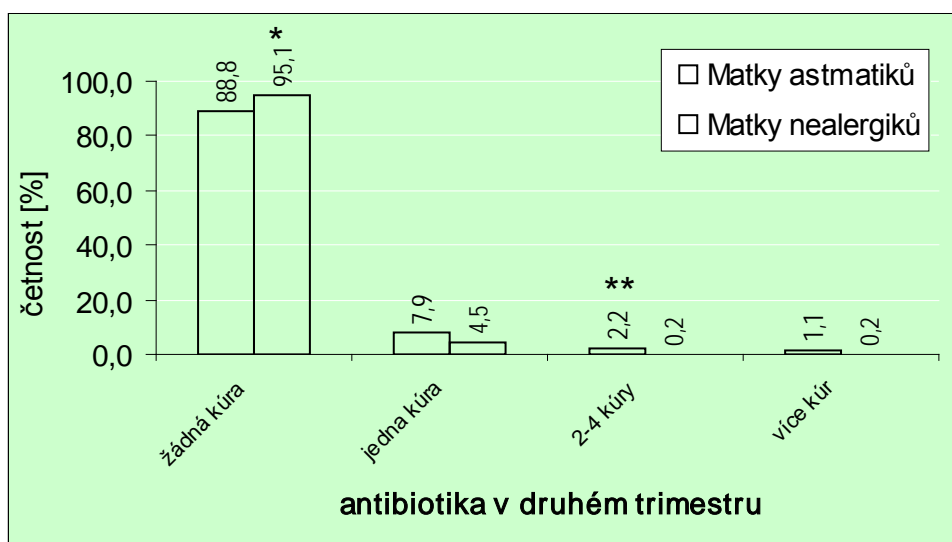
Matek astmatiků, které tvořily základní soubor ve 3. trimestru, bylo 86 a matek nealergiků jasných 594. Z této skupiny 93,0 % (n = 80) matek astmatiků a 97,1 % (n = 577) matek nealergiků antibiotika neužívalo, jednu kúru uvedlo 4,7 % (n = 4) matek astmatiků a 2,5 % (n = 15) matek nealergiků. 2,3 % (n = 2) matek astmatiků potvrdilo 2-4 kúry a žádná matka nealergika. Více kúr antibiotiky neprodělala žádná matka astmatiků a 0,3 % (n = 2) matek nealergiků.

Statisticky významné vyšly rozdíly u matek, které neměly během těhotenství žádnou antibiotickou kúru ($p = 0,0485$) a u matek, které prodělaly 2–4 antibiotické kúry ($p = 0,0002$). Průměrný počet antibiotických kúr byl u matek astmatiků statisticky významně vyšší ve všech trimestrech těhotenství než u matek nealergiků. Konkrétní údaje ohledně užívání antibiotik během jednotlivých trimestrů jsou uvedeny v tabulkách č.73-92.

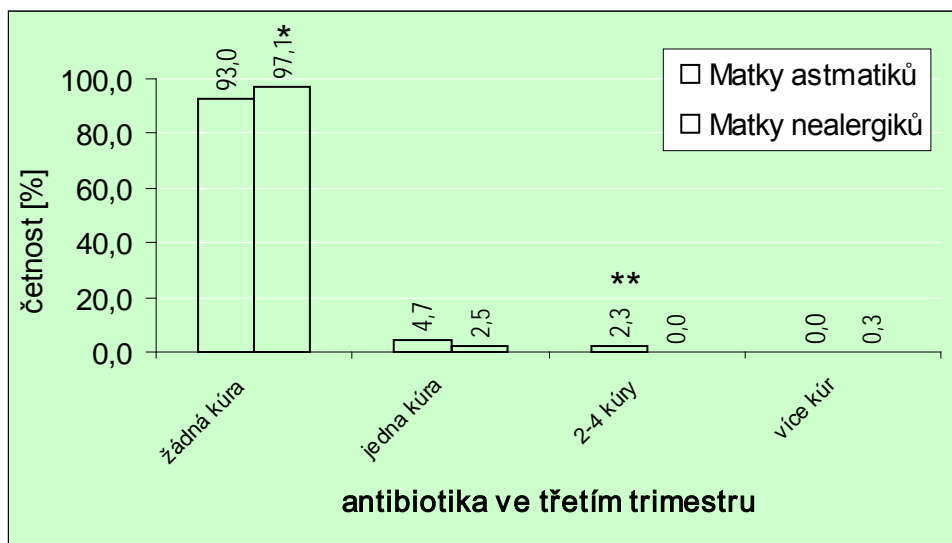
Graf č.12: Vliv užívání antibiotik v 1. trimestru těhotenství



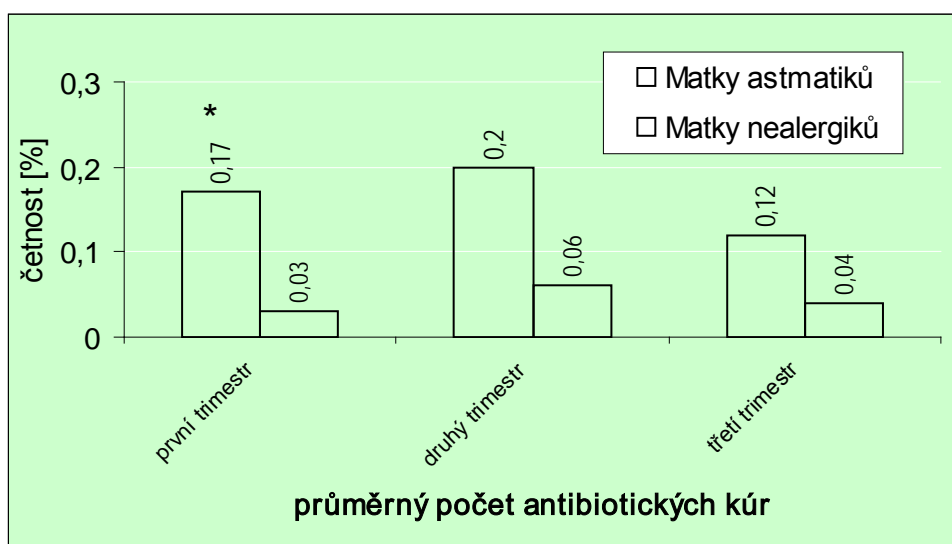
Graf č. 13: Vliv užívání antibiotik ve druhém trimestru těhotenství



Graf č. 14: Vliv užívání antibiotik ve třetím trimestru těhotenství



Graf č. 15: Průměrný počet antibiotických kúr během těhotenství



4.12 Paracetamol v těhotenství

Rovněž jsme hodnotili vliv léků užívaných běžně proti horečce a bolesti, které obsahují paracetamol: Acifein, Ataralgin, Calpol, Coldrex, Daleron, Efferalgan, Korylan, Mexalen, Mexavit, Panadol, Paracetamol, Paralen, Tomapyrin.

Možné odpovědi jsme rozdělili na jednotlivé trimestry a také nás zajímal počet balení. I zde byla možnost odpovědi „nevím, nevzpomínám si“. Tato skupina odpovědí byla opět odečtena.

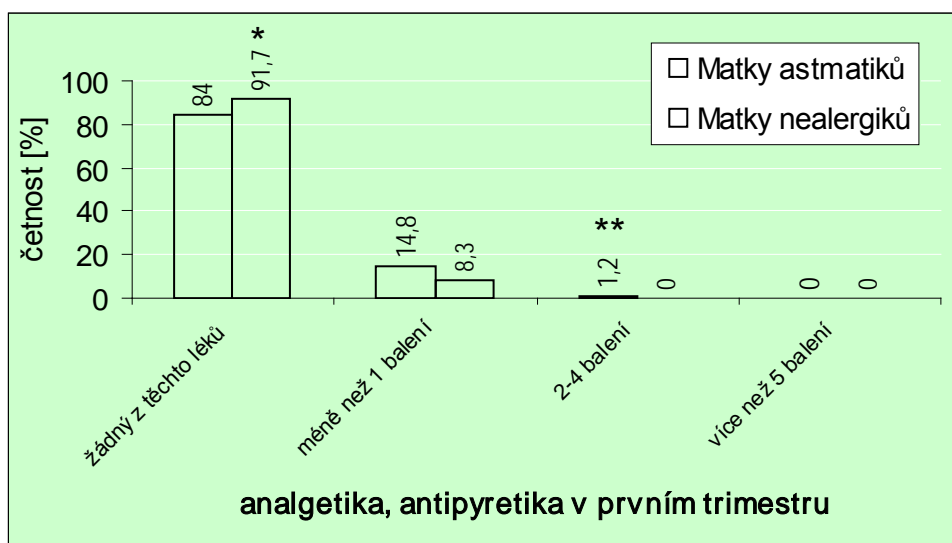
V 1. trimestru žádný z těchto léků neužívalo 84,0 % (n = 68) matek astmatiků a 91,7 % (n = 528) matek nealergiků. Méně než jedno balení uvedlo

14,8 % (n = 12) matek astmatiků a 8,3 % (n = 48) matek nealergiků a 2-4 balení 1,2 % (n = 1) matek astmatiků a žádná matka nealergika. Více než 5 balení ne-
užívala žádná matka z daného souboru. Statistickou významnost potvrdily sku-
piny neužívající žádné balení a skupiny užívající 2-4 balení. Pro skupinu matek,
které neužívaly tyto léky $p = 0,0251$, pro matky užívající 2-4 balení
 $p = 0,0076$.

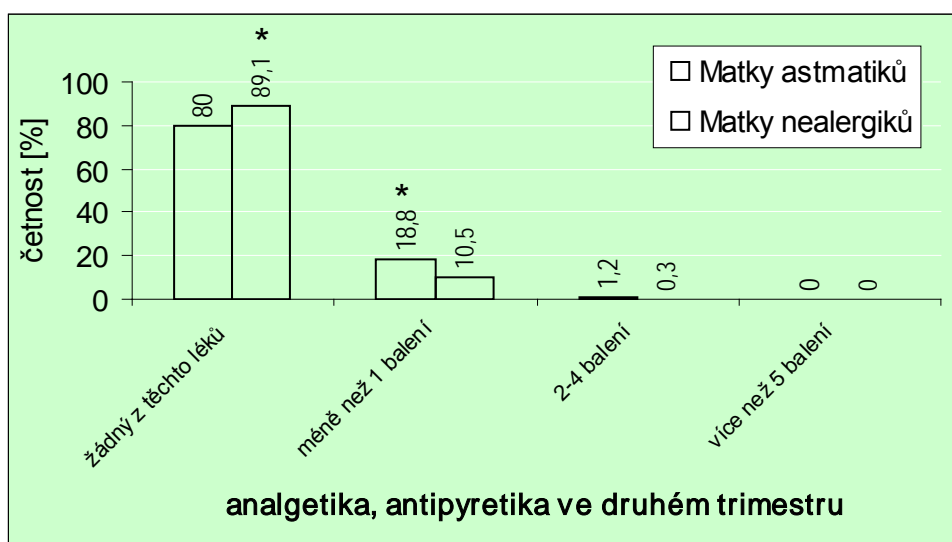
Ve 2. trimestru neužívalo léky s paracetamolem 80,0 % (n = 68) matek
astmatiků a 89,1 % (n = 517) matek nealergiků, méně než jedno balení 18,8 %
(n = 16) matek astmatiků a 10,5 % (n = 61) matek nealergiků. 2-4 balení využí-
valo 1,2 % matek astmatiků (n = 1) a 0,3 % (n = 2) matek nealergiků. Více než
5 balení opět neuvedl žádný respondent. Statistickou významnost měly výsled-
ky u skupin neužívající žádné léky s paracetamolem ($p = 0,0156$) a skupin uží-
vajících méně než jednoho balení ($p = 0,0254$).

Ve 3. trimestru neužívalo léky s paracetamolem 82,6 % (n = 71) matek
astmatiků a 93,1 % (n = 528) matek nealergiků, méně než 1 balení uvedlo
14,0 % (n = 12) matek astmatiků a 6,5 % (n = 37) matek nealergiků. 3,5 %
(n = 3) matek astmatiků a 0,4 % (n = 2) matek nealergiků využívalo 2-4 balení.
Skupina více než 5 balení byla opět prázdná. Statisticky významné byly výsled-
ky skupiny matek, které neužívaly během těhotenství léky s paracetamolem
($p = 0,0009$), matky, které využívaly méně než jedno balení ($p = 0,0148$) a
matky, které využívaly 2-4 balení s paracetamolem ($p = 0,0019$). Průměrný
počet balení léků s obsahem paracetamolu byl statisticky významně vyšší po
celé těhotenství u matek astmatiků. Přesné údaje vyjadřující užívání léků
s paracetamolem během těhotenství uvádějí tabulky č.93-110.

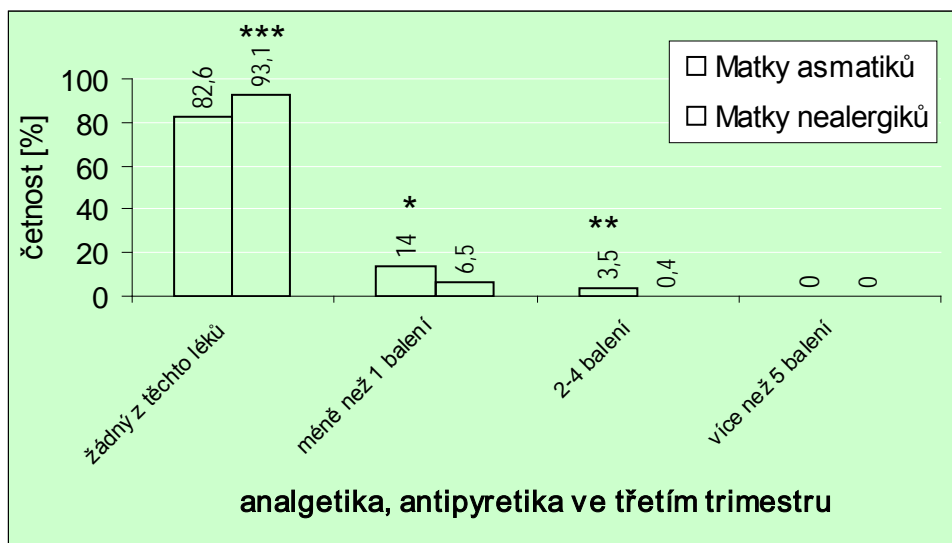
Graf č. 16: Vliv užívání léků s paracetamolem v prvním trimestru



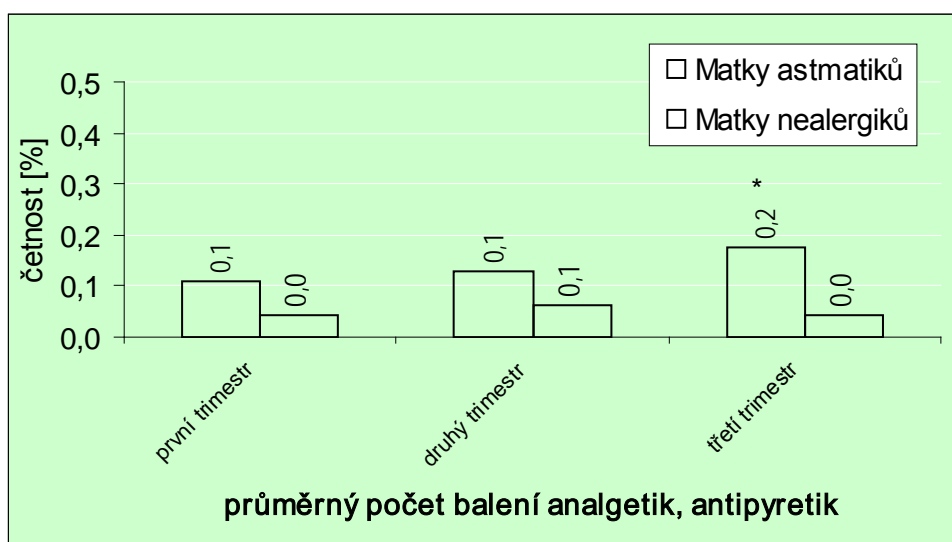
Graf č. 17: Vliv užívání léků s paracetamolem ve druhém trimestru



Graf č. 18: Vliv užívání léků s paracetamolem ve třetím trimestru



Graf č. 19: Průměrný počet balení léků obsahujících paracetamol v těhotenství



4.13 Zvracení během těhotenství

V další dotazníkové otázce nás zajímalo, zda matka během těhotenství zvracela, pokud ano, zda pouze ráno, nebo nejen ráno a zda zvracení vyvolávaly vůně a pachy nebo chuťové podněty. Pro jednotlivé trimestry jsme zjistili soubor matek, které uvedly kladnou odpověď na otázku, zda-li zvracely (zvracení převážně ráno nebo zvracení nejen ráno) nebo zvracely v důsledku vůní a pachů nebo zvracení vyvolávaly chuťové podněty.

V 1. trimestru zvracelo 39,0% (n = 46) matek astmatiků a 35,3% (n = 270) matek nealergiků, ve 2. trimestru 15,3% (n = 18) matek astmatiků a

12,0% (n = 92) matek nealergiků a ve 3. trimestru 7,6% (n = 9) matek astmatiků a 5,8% (n = 44) matek nealergiků. Výsledky statisticky významné nevyšly ani v jednom trimestru, přesto v každém trimestru tvořilo vyšší procento matek, které zvracely, matky astmatiků.

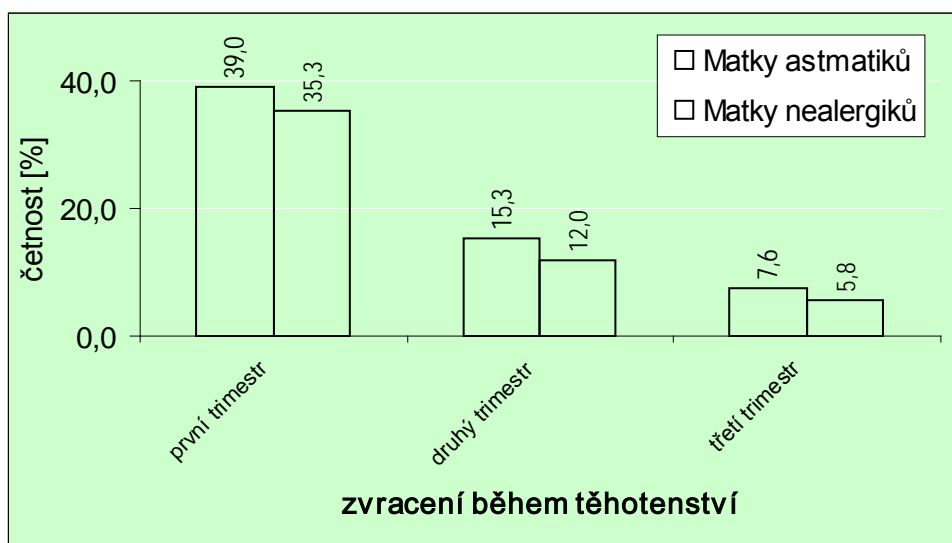
Mezi matkami, které zvracely v 1. trimestru převážně ráno jsme zjistili 24,1 % (n = 26) matek astmatiků a 21,1 % (n = 148) matek nealergiků. Nejen ráno zvracelo 14,8 % (n = 16) matek astmatiků a 12,0 % (n = 84) matek nealergiků. Ve 2. trimestru uvedlo ranní zvracení 7,3 % (n = 6) matek astmatiků a 4,5 % (n = 25) matek nealergiků a nejen ranní zvracení 8,5 % (n = 7) matek astmatiků a 6,4 % (n = 36) matek nealergiků. Ve 3. trimestru ranní zvracení potvrdilo 1,2 % (n = 1) matek astmatiků a 1,8 % (n = 10) matek nealergiků, nejen ranní zvracení 6,2 % (n = 5) matek astmatiků a 3,5 % (n = 19) matek nealergiků. Statistická významnost nebyla potvrzena ani v jedné skupině.

Zvracení, které vyvolávaly pachy a vůně uvedlo v 1. trimestru 14,4 % (n = 17) matek astmatiků a 11,4 % (n = 87) matek nealergiků, 5,9 % (n = 7) matek astmatiků a 5,5 % (n = 42) matek nealergiků ve 2. trimestru a ve 3. trimestru 2,5 % (n = 3) matek astmatiků a 2,2 % (n = 17) matek nealergiků.

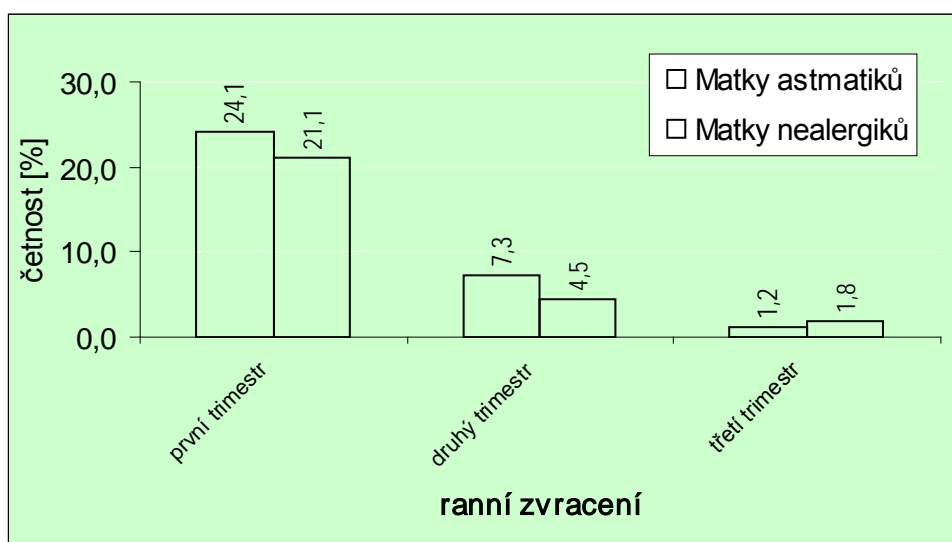
Zvracení, které vyvolávaly chuťové podněty potvrdilo 4,2 % (n = 5) matek astmatiků a 3,5 % (n = 27) matek nealergiků v 1. trimestru, 1,7 % (n = 2) matek astmatiků a 1,2 % (n = 9) matek nealergiků ve 2. trimestru a 0,8 % (n = 1) matek astmatiků a 0,5 % (n = 4) matek nealergiků ve 3. trimestru.

Statistickou významnost jsme nepotvrdili ani v jednom sledovaném faktoru. Přesné údaje, které uvádí vliv zvracení matky během těhotenství na vývoj astmatu u dítěte jsou uvedeny v tabulkách č.111-139.

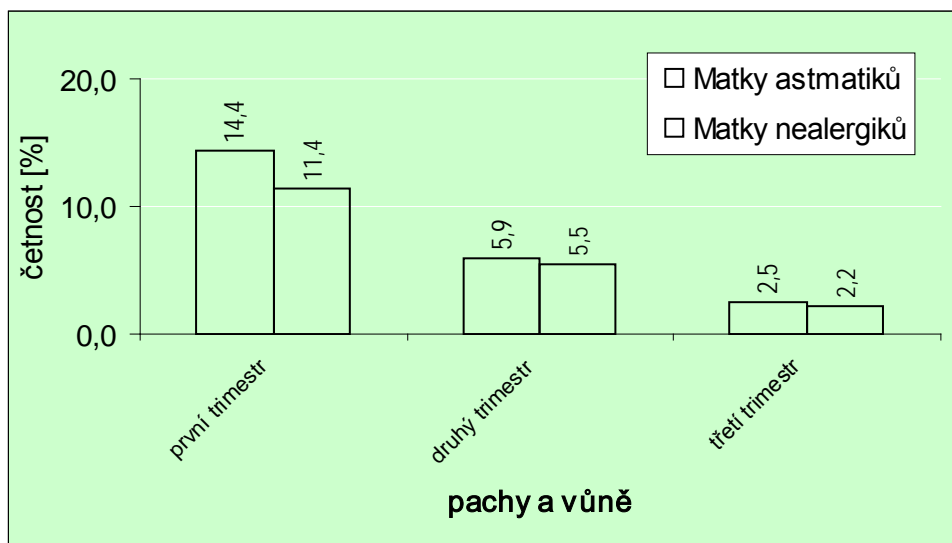
Graf č. 20: Vliv zvracení během jednotlivých trimestrů



Graf č. 21: Vliv ranního zvracení v průběhu těhotenství



Graf č. 22: Vliv pachů a vůní vyvolávajících zvracení během těhotenství

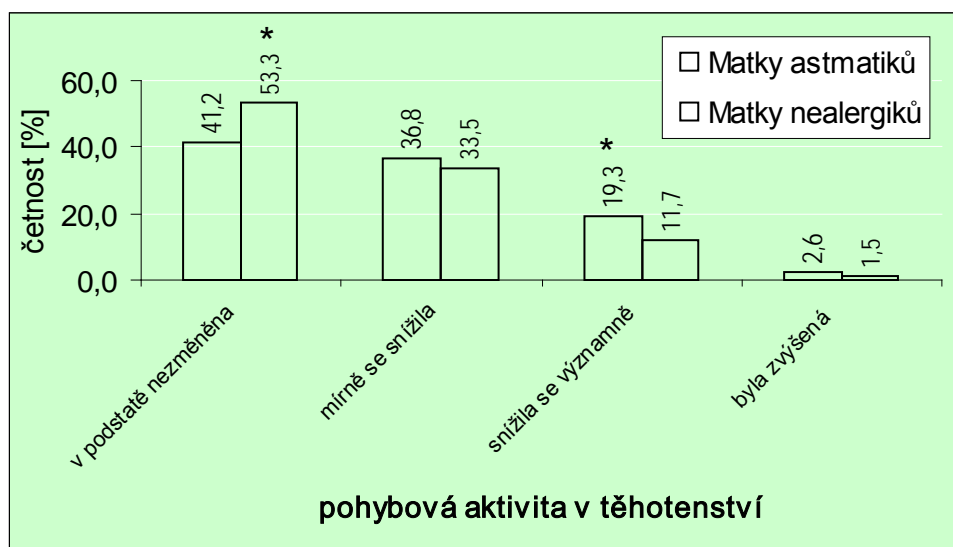


4.14 Fyzická zátěž během těhotenství

Porovnávali jsme výskyt astmatu u dětí ve vztahu k změnám pohybové aktivity (fyzické zátěže) u matky v době těhotenství oproti době před otěhotněním.

Nezměněnou zátěž uvedlo 41,2% (n = 47) matek astmatiků a 53,3 % (n = 391) matek nealergiků, mírně sníženou zátěž 36,8 % (n = 42) matek astmatiků a 33,5 % (n = 246) matek nealergiků. 19,3 % (n = 22) matek astmatiků a 11,7 % (n = 86) matek nealergiků označilo výrazně sníženou zátěž. Zvýšenou fyzickou zátěž vyplnilo 2,6 % (n = 3) matek astmatiků a 1,5 % (n = 11) matek nealergiků. Statistickou významnost měly výsledky u matek, které nezměnily fyzickou aktivitu ($p = 0,0167$) a výrazně ji snížily ($p = 0,0239$). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.140-145.

Graf č. 23: Vliv změny pohybové aktivity v těhotenství



4.15 Výživa matky během těhotenství

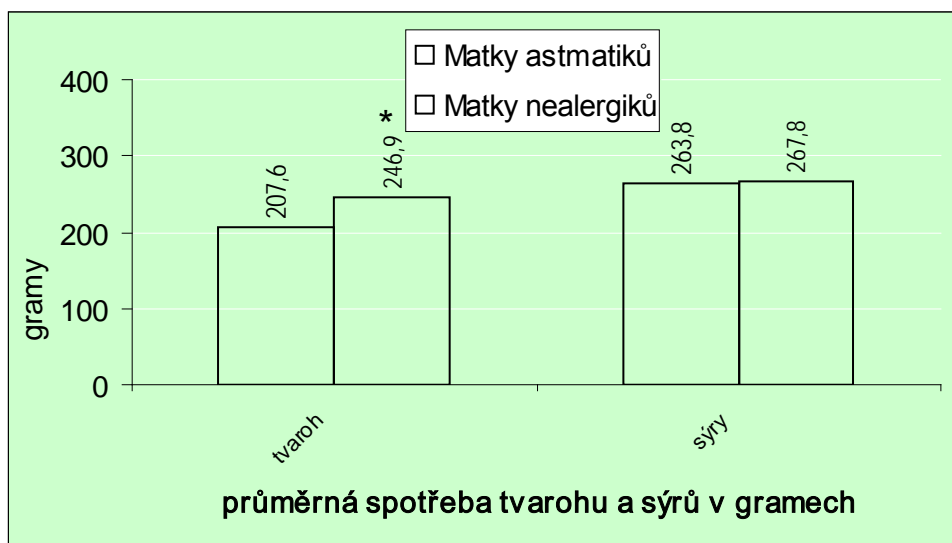
Ve výživě matky během těhotenství jsme se nejprve zaměřili na konzumaci mléčných výrobků (mléka, podmáslí, kefíru, tvarohu, sýrů a jogurtů ovocných i bílých).

V případě mléka, podmáslí a kefíru vybírali respondenti z nabízených možností- „žádné“, „do 0,5 l týdně“, „0,5-1 l týdně“, „více než 1 l týdně“. U tvarohu a sýrů byly odpovědi rozděleny na „žádné“, „do 200g týdně“, „200-400g týdně“, a „více než 500g týdně“.

Statistickou významnost jsme zjistili pouze u průměrné spotřeby tvarohu, která byla vyšší u matek nealergiků. Zdá se, že konzumace mléčných výrobků neovlivňuje astmatický status dítěte.

Možné odpovědi, které se nabízely u konzumace jogurtů, byly: „žádné“, „1-2 kelímky“, „3-5 kelímků“, „6 a více kelímků“ a všechny tyto odpovědi byly vztaženy na týden. Ani zde jsme v žádné skupině statistickou významnost nezjistili. Přesné hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č.146-194.

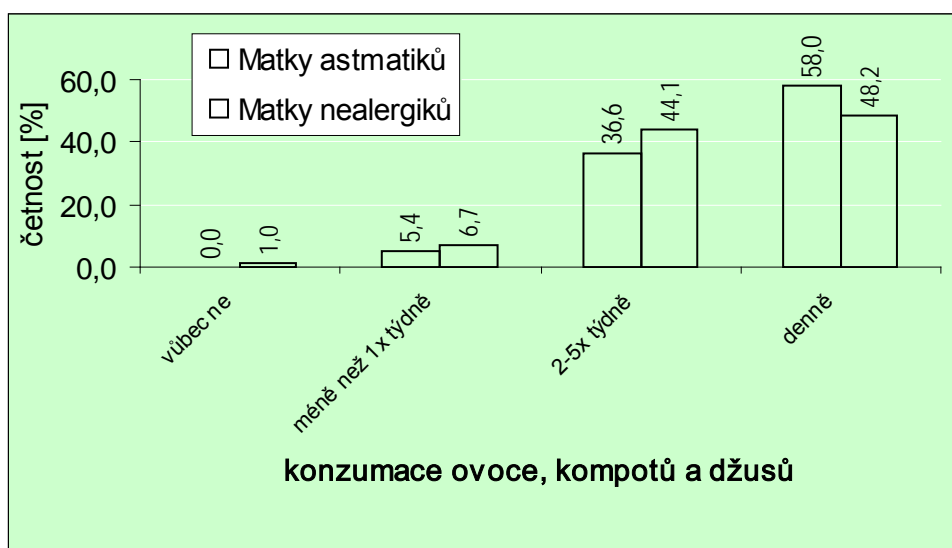
Graf č.24: Vliv průměrné spotřeby tvarohu a sýrů v gramech za týden během těhotenství



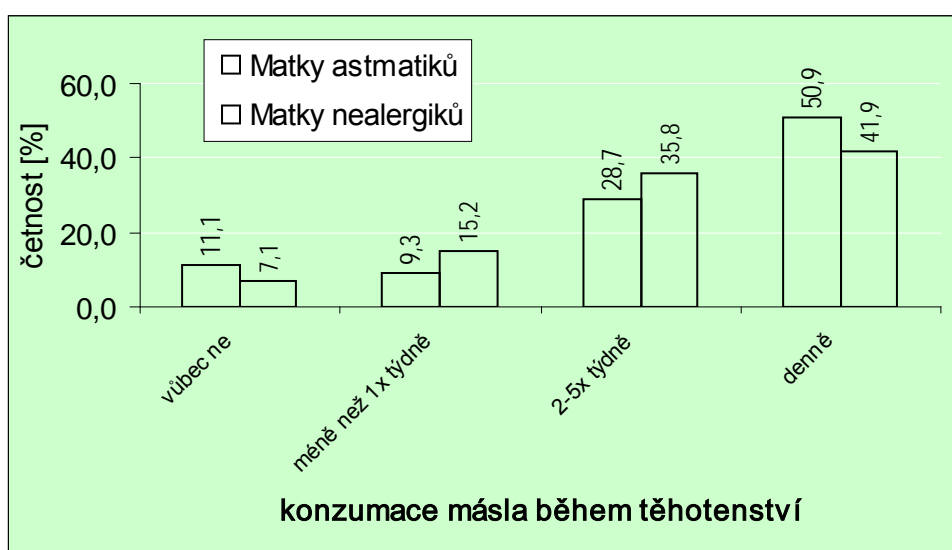
Kromě mléčných výrobků jsme se snažili zjistit konzumaci masa, zeleniny, ovoce, másla, rostlinných tuků, arašídů, umělých sladidel a ryb. Nabízené možnosti o konzumaci byly: „vůbec ne“, „méně než 1x týdně“, „2-5x týdně“ a „denně“.

Statistickou významnost výsledků jsme neprokázali ani v jednom případě, ale hladině významnosti $p < 0,05$ se přiblížily hodnoty pro denní konzumaci ovoce, kompotů a džusů ($p = 0,0530$) a denní konzumaci másla ($p = 0,0773$). V případě denní konzumace ovoce, kompotů a džusů bylo 58,0% ($n = 65$) matek astmatiků a 48,2 % ($n = 352$) matek nealergiků a u denní konzumace másla matek astmatiků bylo 50,9% ($n = 55$) a matek nealergiků 41,9 % ($n = 297$). Konkrétní údaje shrnují tabulky č.195-242.

Graf č.25: Vliv konzumace ovoce, kompotů a džusů během těhotenství



Graf č.26: Vliv konzumace másla během těhotenství



4.16 Doba narození dítěte

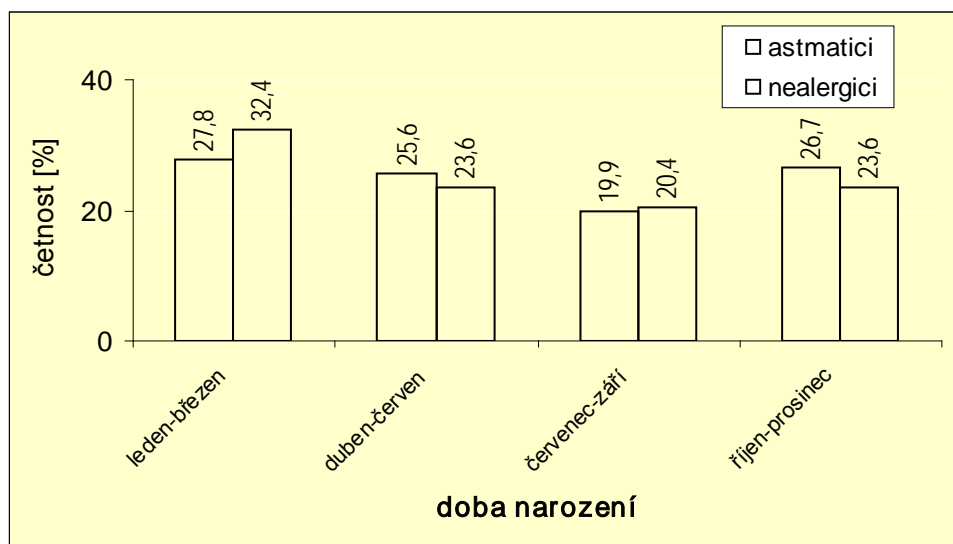
Zajímal nás měsíc narození dítěte a zda-li doba narození ovlivňuje následný astmatický status dítěte. Jednotlivé měsíce jsme sloučili do čtvrtletí. Na tuto otázku nám odpovědělo 2017 respondentů, tedy 98,4 % a nás zajímalo, zda se nám potvrdí ochranný vliv některých měsíců narození.

Ve čtvrtletí leden-březen se narodilo 27,8% (n = 24) astmatických dětí a 32,4% (n = 201) dětí nealergických. V dubnu-červnu to bylo 25,6% (n = 23) astmatických dětí a 23,6% (n = 146) nealergických dětí. V červenci-září se narodilo 19,9% (n = 18) astmatických dětí a 20,4 (n = 127) nealergických dětí.

V říjnu-prosinci to bylo 26,7% (n = 24) astmatiků a 23,6% (n = 147) nealergiků. Ve čtvrtletí duben-červen a říjen-prosinec se tedy rodilo více astmatických dětí, statistická významnost však nebyla nalezena ani v jednom čtvrtletí.

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.243 - 248.

Graf č.27: Vliv měsíce narození

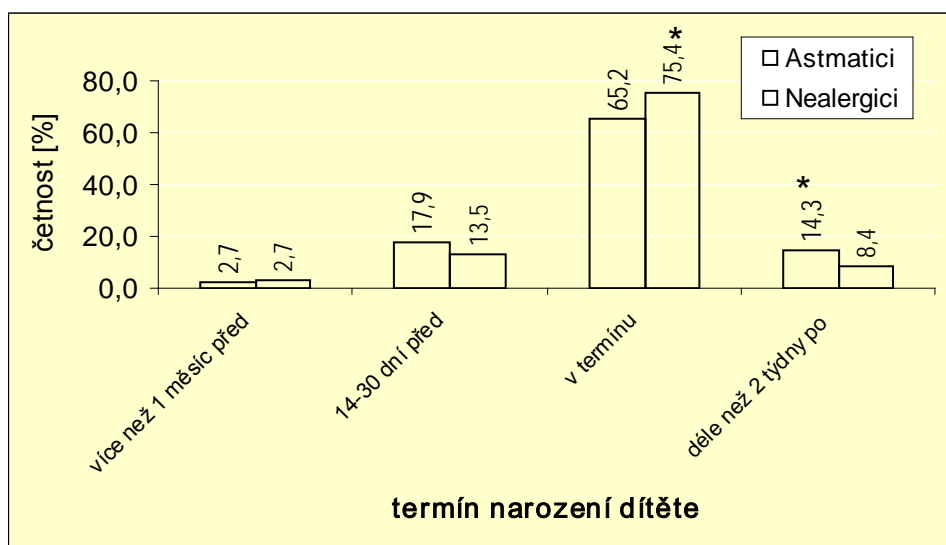


4.17 Délka těhotenství

Dalším rizikovým faktorem, kterým jsme se zabývali je předčasné narození, nebo naopak narození po termínu porodu, který stanovil lékař. Odpovědi na tuto otázku jsme rozdělili na narození „více než měsíc před termínem“, „14 dní až měsíc před termínem“, „v termínu“, „déle než 2 týdny po termínu“. Odpověď „správný termín nebylo možné určit“ jsme odečetli od celkového počtu respondentů, kteří odpověděli na tuto otázku. Více než měsíc před termínem se narodilo 2,7 % (n = 3) astmatiků a 2,7 % (n = 20) nealergiků, 14 dní až měsíc před termínem 17,9 % (n = 20) astmatiků a 13,5 % (n = 98) nealergiků. V termínu se narodilo 65,2 % (n = 73) astmatiků a 75,4 % (n = 549) nealergiků. Déle než 2 týdny po termínu to bylo 14,3 % (n = 16) astmatiků a 8,4 % (n = 61) nealergiků.

Ve skupinách, kde byly děti narozené 14 dní až měsíc před termínem nebo se narodily déle než 2 týdny po termínu jsme zjistili větší procento astmatiků než nealergiků, ovšem statistickou významnost jsme dokázali pouze u dětí, které se narodily v termínu (p = 0,0215) a více než 2 týdny po termínu (p = 0,0437). Výsledky uvádí tabulky č.249-254.

Graf č.28: Vliv termínu porodu



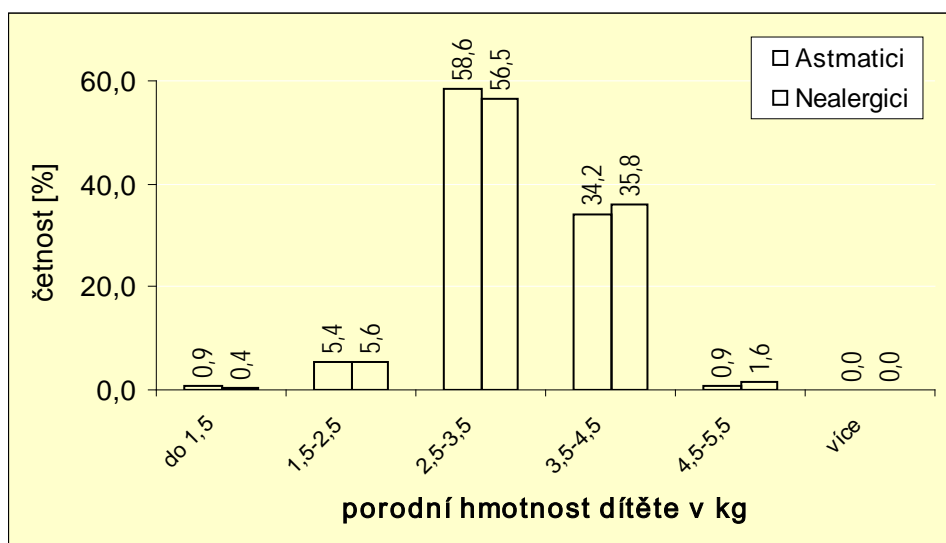
4.18 Porodní hmotnost

Dále jsme se zaměřili na sledování porodní hmotnosti dítěte vzhledem k rozvoji astmatu. Na tuto otázku nám odpovědělo 1930 dotázaných. V dotazníku jsme otázku rozdělili do šesti skupin podle dosažených kilogramů v době porodu.

Ve skupině do 1,5 kg jsme označili 0,9% (n = 1) dětí jako astmatiky, 0,4 % (n = 3) za nealergiky, ve skupině od 1,5 do 2,5 kg to bylo 5,4 % (n = 6) astmatiků a 5,6 % (n = 41) nealergiků. 58,6 % (n = 65) astmatiků a 56,5 % (n = 415) nealergiků jsme zařadili do skupiny 2,5-3,5 kg, 34,2 % (n = 38) astmatiků a 35,8 % (n = 263) nealergiků do skupiny 3,5-4,5 kg. 4,5-5,5 kg uvedlo jako porodní hmotnost 0,9 % (n = 1) astmatiků a 1,6 % (n = 12) nealergiků. Ve skupině dětí, které měly při narození hmotnost větší než 5,5 kg nebyl žádný astmatik ani nealergik. Statistickou významnost jsme nenalezli ani v jedné skupině. Průměrná porodní hmotnost dětí se mezi skupinami statisticky významně nelišila.

Podrobné údaje uvádí tabulky č.255-262.

Graf č. 29: Vliv porodní hmotnosti dítěte

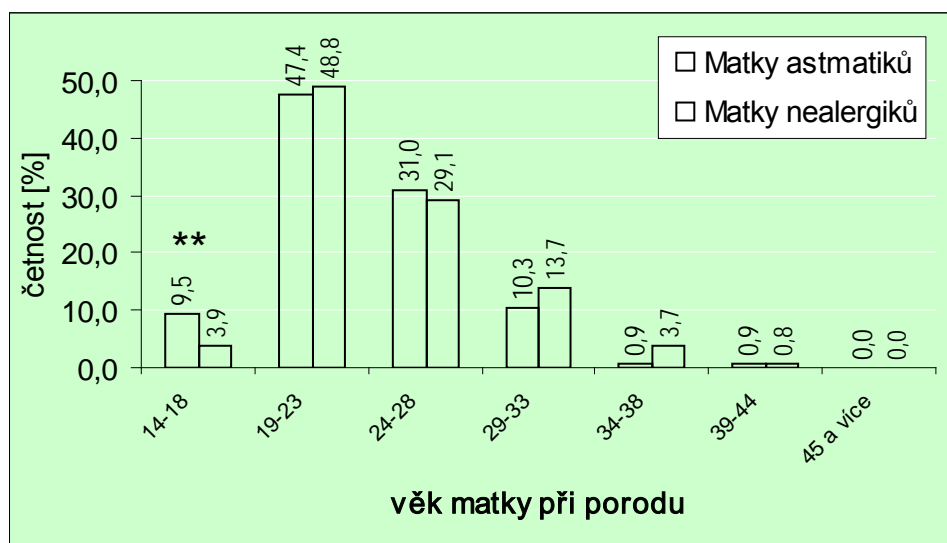


4.19 Věk matky při porodu

Také nás zajímal věk matky při porodu dítěte, protože i tento faktor by mohl být jedním z těch, které ovlivňují vznik astmatických obtíží. Na tuto otázku nám odpovědělo 1994 respondentů, tedy 97,27 %. Možné odpovědi jsme rozdělili na 7 skupin podle věku. Ve skupině matek, kterým bylo při porodu 14-18 let jsme označili 9,5 % (n = 11) matek astmatiků a 3,9 % (n = 29) matek nealergiků. Matky astmatiků, kterým bylo při porodu 19-23 let tvořily 47,4% (n = 55) a matek nealergiků bylo 48,8% (n = 366). Ve věku 24-28 let rodilo 31,0% (n = 36) matek astmatiků a 29,1% (n = 218) matek nealergiků, ve věku 29-33 let to bylo 10,3% (n = 12) matek astmatiků a 13,7% (n = 103) matek nealergiků. Ve skupině matek, které rodily ve věku 34-38 let bylo 0,9% (n = 1) matek astmatiků a 3,7% (n = 28) matek nealergiků. Ve věku 39-44 let rodilo 0,9% (n = 1) matek astmatiků a 0,8% (n = 6) matek nealergiků. Průměrný věk matek astmatiků při porodu byl 23,4 roku, u matek nealergiků činil 24,4 roku.

Jako statisticky významný se jevil rozdíl ve skupině matek, které rodily ve věku 14-18 let ($p = 0,0073$). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.263-271.

Graf č. 30: Vliv věku matky při porodu



4.20 Pořadí porodu

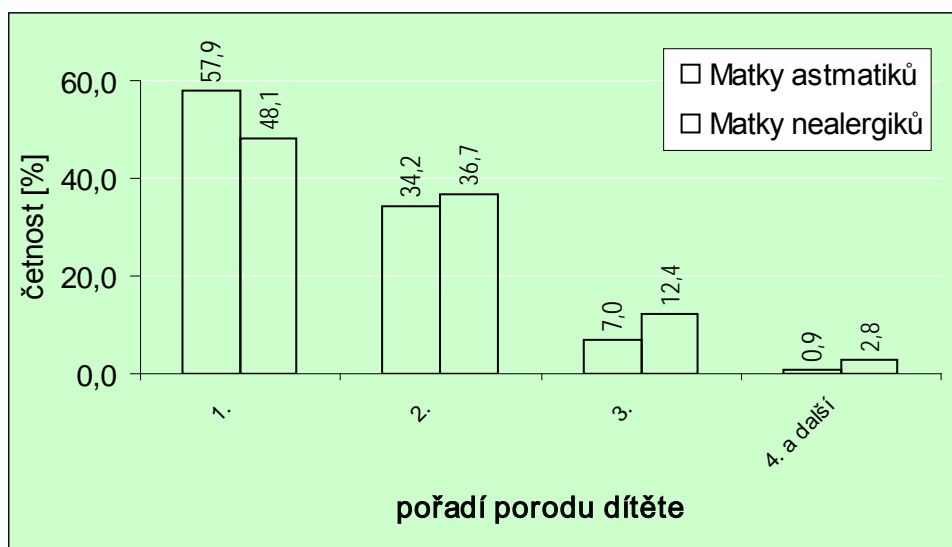
Dále jsme se zabývali vlivem pořadí porodu na rozvoj astmatického onemocnění u dítěte. Na tento dotaz nám odpovědělo 1957, což je 95,46% respondentů, kteří vybírali ze 4 nabízených možností.

57,9 % (n = 66) matek astmatiků a 48,1 % (357) matek nealergiků rodilo poprvé. 34,2 % (n = 39) matek astmatiků a 36,7 % (n = 272) matek nealergiků rodilo v pořadí druhým porodem. Mezi matkami, které rodily 3. porodem jsme označili 7,0 % (n = 8) matek astmatiků a 12,4 % (n = 92) matek nealergiků. V poslední skupině (4. a další porod) bylo 0,9 % (n = 1) matek astmatiků a 2,8 % (n = 21) matek nealergiků. Výsledky potvrdily hypotézu, že výskyt astmatu s rostoucím pořadím porodu klesá.

Statistickou významnost jsme nepotvrdili v žádné skupině, přesto se výsledky skupiny, v které matky rodily poprvé, blíží statistické významnosti ($p = 0,0518$).

Podrobné výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.272-277.

Graf č. 31: Vyjádření vlivu pořadí porodu na rozvoj astmatu

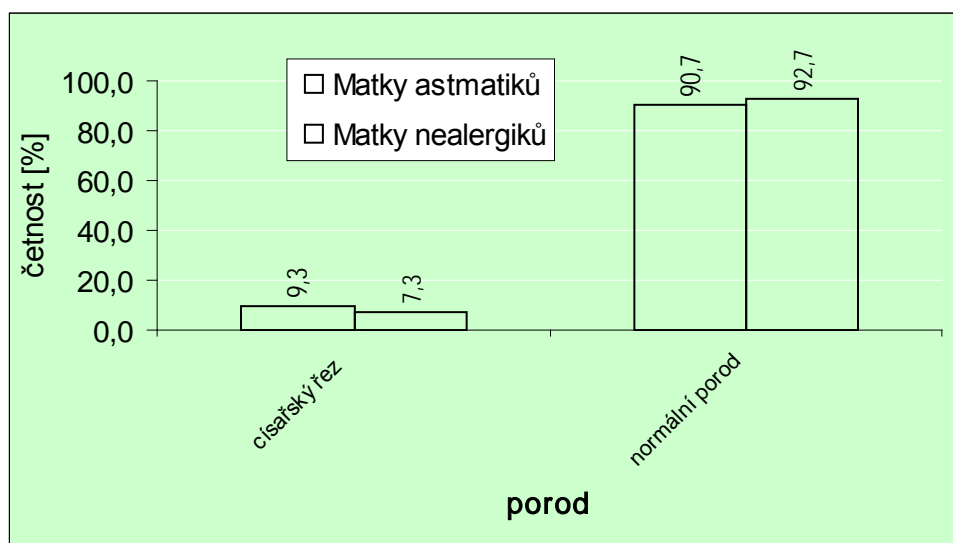


4.21 Císařský řez

Vzhledem ke studiím, které uvádí jako velmi rizikový faktor porod císařským řezem, i my jsme tento dotaz zařadili do našeho dotazníku. Odpovědělo nám na něj kladně 175 dotazovaných, což je 8,5 % ze všech vrácených dotazníků.

9,3% (n = 11) tvořily matky astmatiků a 7,3 % (n = 56) matky nealergiků, ale statistickou významnost se nám u tohoto výsledku nepodařilo potvrdit. Výsledky uvádí tabulka č.278.

Graf č. 32: Vyjádření vlivu porodu císařským řezem



4.22 Počet sourozenců

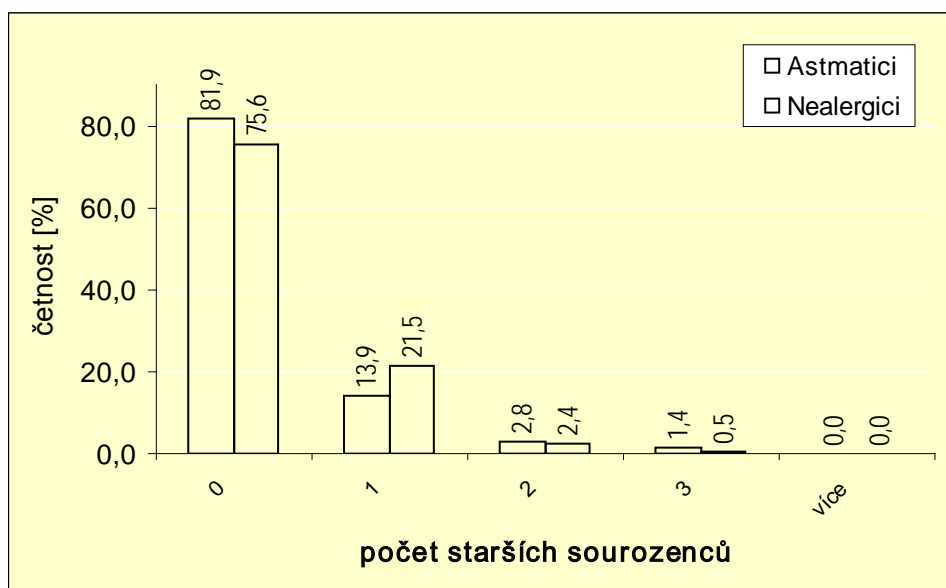
Ve mnoha studiích se uvádí ochranný vliv starších sourozenců na rozvoj astmatu u dětí, tak i nás zajímalo, zda se nám tento vliv potvrdí. Snažili jsme se zjistit, kolik sourozenců starších a kolik mladších sledované děti měly.

Starší sourozenci

Alespoň jednoho staršího sourozence nám uvedlo 284 dotázaných, tedy 25,1 % z 1132 respondentů, kteří nám na tuto otázku odpověděli. Alespoň jednoho staršího sourozence z tohoto počtu uvedlo 4,6% (n = 13) dětí, které jsme označili jako astmatiky a 35,6 % (n = 101) dětí, které jsme označili jako nealergiky jasné. Jednoho staršího sourozence uvedlo 13,9 % (n = 10) astmatiků a 21,5 % (n = 89) nealergiků, 2 sourozence starší 2,8 % (n = 2) astmatiků a 2,4 % (n = 10) nealergiků. Tři starší sourozence uvedlo 1,4 % (n = 1) astmatiků a 0,5 % (n = 2) nealergiků. Více starších sourozenců neuvedl ani jeden astmatik či nealergik. Statistickou významnost nepotvrdil ani jeden z výsledků. Průměrný počet starších sourozenců byl u astmatiků 0,24, u nealergiků 0,28.

Výsledky vlivu starších sourozenců jsou uvedeny v tabulkách č.279-285.

Graf č.33: Vyjádření vlivu starších sourozenců

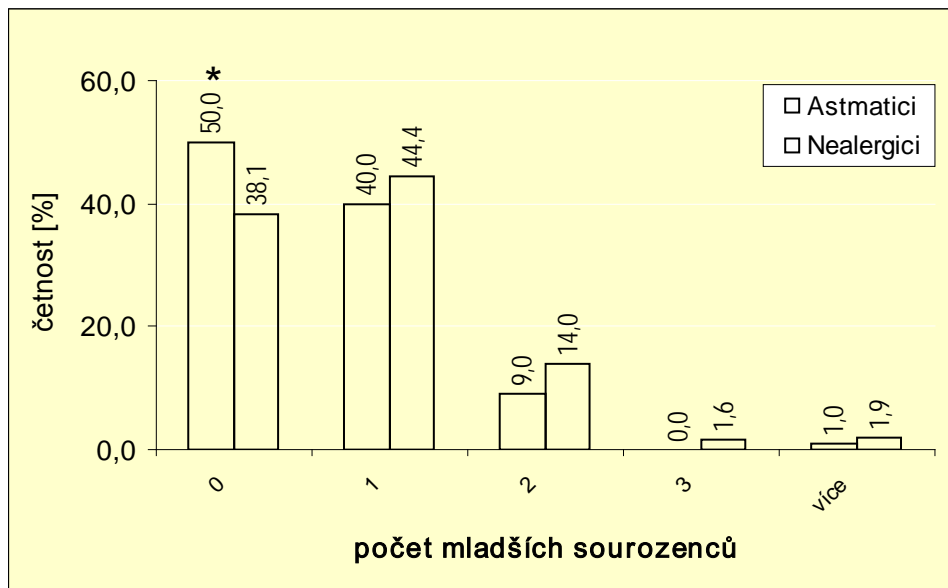


Mladší sourozenci

Na otázku mladšího sourozence nám odpovědělo 1674 respondentů a alespoň jednoho mladšího sourozence uvedlo 1011 , tedy 60,4 %. Z tohoto souboru jsme 4,95 % (n = 50) dětí označili jako astmatiky a 38,9 % (n = 393) jako nealergiky jasné.

Jednoho mladšího sourozence uvedlo 40,0 % (n = 40) astmatiků a 44,4 % (n = 282) nealergiků, dva mladší sourozence 9,0 % (n = 9) astmatiků a 14,0 % (n = 89) nealergiků , tři mladší sourozence 0,0 % (n = 0) astmatiků a 1,6 % (n = 10) nealergiků a více než tři 1,0 % (n = 1) astmatiků a 1,9 % (n = 12) nealergiků. Statistickou významnost jsme dokázali pouze pro skupinu dětí, která nemá žádného mladšího sourozence (p = 0,0239). Průměrný počet mladších sourozenců byl u astmatických dětí 0,63, u nealergických to bylo 0,87. Tento rozdíl se jevil statisticky významným. Přesné výsledky uvádí tabulky č.286-293.

Graf č.34: Vyjádření vlivu mladších sourozenců



5 DISKUSE

5.1 Hodnocené faktory

Z řady potenciálních predisponujících faktorů sledovaných v dotazníkové studii jsme se v této práci zaměřili na okolnosti související s těhotenstvím a porodem probanda.

5.2 Pohlaví dítěte

Statisticky významné výsledky jsme prokázali ve skupině chlapců ($p = 0,0009$). Mužské pohlaví představuje tedy významný rizikový faktor pro rozvoj astmatu v dětství.

Chlapci se zdají být více citliví na dušnost v dětském věku, zatímco dívky jsou citlivější až v pozdějším věku. Tato rozdílnost může souviset s faktory genetickými ale i environmentálními. V ranném dětství mají chlapci menší dýchací cesty vzhledem k velikosti plic než dívky a mohou být proto citlivější na iritanty dýchacích cest než dívky. Vlivem mužského pohlaví dítěte a rodičovské atopie na rozvoj dušnosti v dětství se zabýval ve své studii Melén et al. 4089 dětí bylo rozděleno do skupin podle fenotypu dušnosti (opakující se, přechodná, perzistující s brzkým vznikem a dušnost se vznikem v pozdějším věku). Ve všech těchto skupinách převažovali chlapci. Zároveň se projevil i vliv rodičovské alergie, i když dominantní vliv alergie matky byl potvrzen pouze u skupiny s perzistující dušností. Výsledky této studie naznačují souvislost mezi rodičovskou alergií a mužským pohlavím dítěte jako pohlavně specifický genetický rizikový faktor. (Melén et al., 2004)

Vlivem pohlaví se zabývala i studie na švédských dvojčatech ve věku 8-9 let, kdy chlapci jeví vyšší incidenci astmatu než dívky. Rozdíl se ovšem smývá s postupem let, jelikož dívky jsou náchylnější k dušnosti v pozdějším věku. (Liechtenstein et al., 1997).

5.3 Rizikové těhotenství

Statisticky významné výsledky jsme prokázali ve skupině, kde byly matky na rizikovém těhotenství 7-8 měsíců ($p = 0,0411$). Ve skupině matek, které nebyly na rizikovém těhotenství převažovaly matky nealergiků, i když statistickou významnost tyto výsledky neměly. Delší dobu (7-8 měsíců) trvající rizikové tě-

hotenství můžeme tedy označit za rizikový faktor pro rozvoj astmatu u dítěte. Předpokládáme, že rizikové těhotenství představuje výraznou změnu v režimu matky, především sníženou fyzickou aktivitu a větší izolovanost během pracovní neschopnosti. V neposlední řadě nelze opominout vyšší psychickou zátěž žen, které se více obávají o svůj plod, tedy negativní vliv stresu. Z výsledků tedy vyplývá, že fyziologicky probíhané těhotenství bez komplikací má protektivní vliv na vznik astmatických problémů.

Souvislost komplikací v těhotenství se zvýšeným rizikem vzniku astmatu potvrdila i studie provedená na dětech narozených v Norsku v letech 1967-1993. (Nafstad et al., 2003) Obdobné výsledky poskytla i studie provedená na 15 609 dětech ve věku 6-7 let, která potvrdila vliv prodělaných stavů a komplikací na následný vznik různých fenotypů dušnosti (Rusconi et al., 2007)

5.4 Váhový přírůstek matky v těhotenství

Tato otázka byla v našem dotazníku rozdělena na 6 kategorií („žádný“, „0 -7 kg“, „8-11 kg“, „12-13 kg“, „14-18 kg“, „19 a více“) a ani v jedné jsme významné rozdíly nepotvrdily. Procentuální zastoupení alergiků a nealergiků u matek s danými přírůstky se téměř shodovalo. Statistickou významnost jsme nepotvrdili ani v jedné skupině. Průměrný váhový přírůstek matky během těhotenství byl obdobný u obou sledovaných skupin, u matek astmatiků 11,6kg a u matek nealergiků 11,9kg. Zdá se tedy, že hmotnostní přírůstek matky během těhotenství nemá vliv na následný astmatický status dítěte. Toto potvrzuje i studie provedená Rusconim et al., kdy nebyl prokázán váhový přírůstek matky v těhotenství za rizikový pro rozvoj dušnosti. (Rusconi et al., 2007)

5.5 Hmotnost matky před otěhotněním

Ani u této otázky jsme nezjistili žádné statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami matek. Průměrná hmotnost matek před otěhotněním se opět u obou skupin téměř shodovala, u matek astmatiků činila 60,25kg a u matek nealergiků 60,15kg. Zdá se, že hmotnost matky před otěhotněním nemá vliv na následný astmatický status dítěte.

5.6 Horečnatá onemocnění v těhotenství

Matky uváděly výskyt horečnatých onemocnění v jednotlivých trimestrech. Statisticky významné výsledky jsme zjistili v prvním ($p = 7,04E-09$) a ve druhém trimestru ($p = 0,0031$), kdy matky astmatiků uváděly vyšší výskyt horečnatých onemocnění než matky nealergiků. Ve třetím trimestru bylo procento matek astmatiků, které podělaly horečnaté onemocnění také vyšší, ovšem ne statisticky významně. Z těchto výsledků je zřejmé, že horečnaté onemocnění v kterémkoli trimestru, ale hlavně v prvním a druhém, může být rizikovým faktorem pro následný vznik astmatických obtíží i dítěte.

Vztah mezi výskytem horečnatých onemocnění a chřipky v těhotenství na následný rozvoj astmatu u dítěte zkoumal ve své studii Calvani et al. Do studie bylo zahrnuto 338 dětí s astmatem a 467 zdravých dětí jako kontrola. Průměrný věk činil 6,9 roku. Výsledky studie naznačují, že epizodu chřipky v těhotenství prodělaly častěji matky astmatiků, což výrazně zvýšilo riziko vzniku astmatu u dítěte. Zvláště významný se jevil výskyt chřipky ve 3. trimestru těhotenství, kdy bylo riziko pro astma zvýšeno dokonce 6x. Obdobný vztah se projevil i pro epizody horečky v těhotenství a opět velmi významně ve 3. trimestru. (Calvani, 2004)

Studie provedená na 8088 dětech narozených ve Finsku v letech 1985-1986 zkoumala vliv prodělaných infekčních horečnatých onemocnění na vznik astmatu u dětí. Astma bylo častější mezi dětmi matek, které samy trpěly astmatickými onemocněními a prodělaly v těhotenství infekční horečnaté onemocnění. Projevil se zde i vliv načasování horečnatého onemocnění, čím dříve v těhotenství prodělaly matky horečnaté onemocnění, tím vyšší riziko vzniku astmatu by děti měly mít. (Xu et al., 1999)

5.7 Ekzém v těhotenství

Statistickou významnost jsme potvrdili ve všech třech trimestrech. V prvním trimestru ($p = 5,36E-05$), ve druhém ($p = 4,46E-06$) a ve třetím ($p = 0,0040$). Z těchto výsledků můžeme výskyt ekzému během těhotenství označit jako další rizikový faktor. Ekzém v těhotenství je příznakem převahy Th2 větve imunitní odezvy a lze předpokládat její dopad na vyvíjející se plod. Výskyt ekzému svědčí o atopických obtížích matky, můžeme proto uvažovat

genetický předpoklad vzniku atopie dítěte, ale také vlivy prostředí (Xu et al., 1999) Obdobný vztah prokázal ve studii také Melén, kdy atopické onemocnění u matky zvyšuje riziko perzistující dušnosti u dítěte. (Melén et al., 2004) Forastiere zdůrazňuje význam mateřské atopie jako rizikového faktoru následného vzniku dětského astmatu a senné rýmy. Dle výsledků studií, atopie u matky ovlivňuje výsledek těhotenství, byl ovšem zjištěn i vliv těhotenství na atopický status matky. (Forastiere et al., 2005)

5.8 Urologický zánět v těhotenství

Statistickou významnost se nám podařilo prokázat pro všechny trimestry těhotenství, kdy matky udávaly prodělaný zánět močových cest. V prvním trimestru ($p = 0,0219$), ve druhém ($p = 0,0241$) a ve třetím trimestru ($p = 0,0309$). Urologický zánět během alespoň jednoho trimestru gravidity tedy můžeme označit za další možný rizikový faktor, ovšem otázkou zůstává, zda na následný vznik astmatu nemají vyšší podíl léky (hlavně antibiotika), které matky mohly užívat v souvislosti s tímto onemocněním.

Rusconi F. prokázal ve studii 15 609 dětí ve věku 6-7 let vliv antibiotik užívaných k terapii urinárních infekcí matkou během těhotenství na rozvoj ranné dušnosti u dětí. (Rusconi et al., 2007)

Vlivem antibiotik na vznik astmatických onemocnění u dítěte se zabývá celá řada studií. Zdůrazňují negativní vliv antibiotik na vývoj intestinální flóry, která hraje významnou roli v rozvoji imunitních funkcí dítěte.

5.9 „Gynekologický zánět“ v těhotenství

Statisticky významné výsledky jsme nezjistili ani v jednom trimestru, ovšem ve všech trimestrech tvořily vyšší procento matky astmatiků, které prodělaly toto onemocnění. Jako rizikové se může jevit samo onemocnění nebo opět, obdobně jako u urologických zánětů, vliv léků užívaných k terapii onemocnění.

Ve studii 8088 dětí narozených ve Finsku byl jako rizikový faktor pro vznik astmatu u dětí označen výskyt vaginitidy u matek během těhotenství. Hlavním původcem vaginitid u většiny matek byla *Candida albicans*, což naznačuje souvislost jejího výskytu s rozvojem atopického astmatu. (Xu et al., 1999)

5.10 Kontakty se zvířaty v těhotenství

Otázku týkající se denního kontaktu s domácími a hospodářskými zvířaty jsme zařadili, protože jsme očekávali jeho ochranný vliv na vznik astmatu a to zejména na podkladě hygienické hypotézy.

Ačkoli nám podle odpovědí matek ohledně kontaktů se zvířaty vyšlo vyšší procento matek nealergiků než matek astmatiků, statisticky nebyly rozdíly významné (denní kontakt s domácími zvířaty byl vyšší u matek nealergiků ve 2. a 3. trimestru, denní kontakt s hospodářskými zvířaty byl vyšší u matek nealergiků ve všech třech trimestrech). Znamená to, že kontakt se zvířaty během těhotenství nemá zřetelný ochranný vliv na dítě, nemá ovšem ani vliv negativní, takže kontaktu se zvířaty během těhotenství se není třeba obávat (s vědomím např. rizika toxoplazmózy nebo listeriózy).

Mnoho studií zabývajících se vlivem prostředí farem prokazují protektivní vliv na vznik atopické senzitivace, senné rýmy a v určitém rozsahu i na astma. Expozice dobytku a konzumace nepasterizovaného mléka jsou významnými zdroji protektivních faktorů. Mezi ně patří především endotoxin z gramnegativních bakterií, který stimuluje Th1 typ imunitní odpovědi. (von Mutius, 2007)

5.11 Kouření v těhotenství

Ačkoli se dnes kouření matek během těhotenství považuje za jeden z rizikových faktorů, naše výsledky toto riziko statisticky nepotvrdily. V současné době je kouření v těhotenství prezentováno jako velmi nevhodné na zdraví dítěte, což je možným důvodem toho, že matky vědomy si své „viny“ neodpovídaly upřímně, což platí patrně více pro matky astmatiků.

Vlivem kouření matky během těhotenství na vznik astmatu a dušnosti u dítěte bylo zkoumáno na 5762 školních dětí. Expozice plodu cigaretovému kouři byla spojena se zvýšeným počtem diagnostikovaného astmatu a dušností. Expozice kouři in utero ovlivňuje vývoj dýchacích cest – zpomaluje růst plic, zvyšuje riziko respiračních infekcí a symptomů dušnosti a exacerbace astmatu. Tato expozice dále zvyšuje bronchiální hyperreaktivitu a exponuje fetus karcinogenům a ostatním toxinům. Dítě se rodí s deficitem plicních funkcí, což může perzistovat až do dospělosti. In utero expozice může ovlivnit vývoj a zralost pulmonárního imunitního systému. Přetrvávající dominance Th2 systému může vést

po expozici alergenu k senzitivaci. Ta se v souvislosti s výše zmíněnými obtížemi může podílet na patogenezi dušnosti a astmatu. (Gilliand, 2001)

Obdobný vliv byl prokázán ve studii na 11144 dětech, ovšem pouze v souvislosti s dušností, nikoli s astmatem. V těhotenství kouřily spíše mladší ženy z nižší socioekonomické třídy. Negativní vliv byl prokázán v pozdním těhotenství (Magnuson et al., 2005) Sadeghnejad se ve své studii zaměřil na otázku, zda-li je zde kombinovaný vliv kouření matky v těhotenství a polymorfismu genu pro IL-13. Zatímco kouření v těhotenství bylo spjato s genotypem dušnosti v raném věku, polymorfismus genu nikoli. (Sadeghnejad et al., 2008) Studie, která se zabývala otázkou, zda-li jsou dívky citlivější na expozici prenatálního kouření tuto možnost nepotvrdila. (Jaakkola et al., 2007)

5.12 Antibiotika v těhotenství

Ve všech trimestrech gravidity jsme potvrdili užívání antibiotik jako možný faktor související s následným vznikem astmatických obtíží u dětí.

V 1. trimestru významně více matek nealergiků než matek astmatiků neužívalo antibiotika vůbec ($p = 2,69E-05$). Statisticky významně více bylo matek astmatiků, které užívaly jednu kúru ($p = 0,0007$) a 2-4 kúry ($p = 0,0003$).

Ve 2. trimestru se statistická významnost ($p = 0,0153$) opět potvrdila u skupiny, která antibiotika neužívala vůbec, i u matek, které užívaly 2-4 kúry antibiotik a to s hladinou významnosti $p = 0,0055$.

Ve 3. trimestru bylo opět statisticky významně více matek nealergiků, které neužívaly žádná antibiotika ($p = 0,0485$) a statisticky významně více bylo matek astmatiků, které užívaly 2-4 kúry během těhotenství.

Vysvětlit tento fakt je možno několika způsoby. Na jedné straně může být aplikace ATB důsledkem vyšší náchylnosti matky k infekcím, to znamená nedostatečné funkce imunitního systému. Na druhé straně může podání ATB zasáhnout do mikrobiálního osídlení těla matky. Oba tyto efekty ATB mohou negativně zapůsobit na vývoj imunitních funkcí plodu.

Antibiotika mohou negativním způsobem ovlivnit složení střevní mikroflóry matky. Ta má významný vliv na vývoj a postupné osidlování střevní mikroflóry dítěte po narození. Střevní mikroflóra hraje roli v rozvoji střevního imunitního systému, tedy existuje úzký vztah mezi alergickou senzitivací a vývojem střevní mikroflóry v dětství. Mikroorganismy obývající střevní trakt snižují alergický zá-

nět tím, že vyvažují dominující typ Th2 imunitní odpovědi a zvyšují antigenní vyloučení skrze IgA odpověď. (Kirjavainen et al., 1999) Vliv užívání antibiotik v těhotenství na následný rozvoj časně dušnosti u dětí potvrdily i další studie. (Rusconi et al.,2007; Calvani et al.,2004)

5.13 Paracetamol v těhotenství

Snažili jsme se porovnat vliv užívání léků s obsahem paracetamolu během těhotenství na počet astmatiků a nealergiků v námi sledované skupině dětí.

Ve všech trimestrech jsme dokázali méně alergických dětí u matek, které neužívaly paracetamol po celé těhotenství. Pro 1. trimestr $p = 0,0251$, 2. trimestr $p = 0,0156$ a 3. trimestr $p = 0,0009$. Nealergické děti se rodily matkám, které neužívaly paracetamol ani v jednom trimestru těhotenství.

Statistickou významnost ($p = 0,0076$) jsme potvrdili pro užívání 2-4 balení léků obsahujících paracetamol v prvním trimestru pro matky astmatiků. V druhém trimestru se potvrdila významnost pro užívání méně než jednoho balení u matek astmatiků ($p = 0,0254$), totéž se potvrdilo i pro matky astmatiků ve třetím trimestru ($p = 0,0148$). Ve třetím trimestru byla statistická významnost potvrzena také pro užívání 2-4 balení léků u matek astmatiků ($p = 0,0019$). Průměrný počet užívaných balení léků s paracetamolem během těhotenství byl vyšší u matek astmatiků.

Z těchto výsledků můžeme užívání léků s obsahem paracetamolu označit také jako rizikový faktor, čímž můžeme potvrdit výsledky podobné jako Shaheen et al., který sledoval užívání paracetamolu ženami během těhotenství, šest měsíců po porodu a poté v ročních intervalech. Časté užívání paracetamolu v pozdním těhotenství (20.-32. týden) a nikoli v časném těhotenství (méně než 18.-20. týden) bylo spojeno se zvýšeným rizikem dušnosti u potomků (zvláště u té, která začala do 6 měsíců věku) v porovnání s ženami, které paracetamol neužívaly. Přesto, že je tento vliv významný, může vysvětlovat dušnost v raném dětství pouze u 1% populace. (Shaheen et al., 2002)

Ve své pozdější studii objasňuje stejný autor negativní vliv paracetamolu v těhotenství. Ten vede k produkci toxického metabolitu N-acetyl-P- benzo- chinoniminu (NAPQI), který prostupuje placentou, a ztrátám glutathionu. Tento proces může způsobit oxidativní stres a poškození epitelu dýchacích cest a zvýšit zranitelnost dýchacích cest k oxidativnímu poškození po porodu. To vede

k rozvoji postnatální bronchiální hyperreaktivity. Autoři studie také předpokládají, že užití paracetamolu v pozdním těhotenství ovlivňuje diferenciaci buněk vedoucí k vyšší produkci IgE po porodu. Paracetamol může také vyčerpávat glutathion v plicních makrofázích, což vede k podpoře Th2 typu imunitní odpovědi. (Shaheen et al., 2005)

5.14 Zvracení během těhotenství

Další charakteristikou, na kterou jsme se v dotaznících ptali, je zvracení během jednotlivých trimestrů těhotenství. Významné rozdíly ve frekvenci zvracení jsme nepotvrdili ani v jednom trimestru a to ani pro jeden sledovaný faktor (zvracení ráno a nejen ráno, zvracení vyvolané vůněmi a pachy nebo chuťovými podněty). Ve všech trimestrech ovšem zvracely častěji matky astmatiků než nealergiků.

Z daných výsledků lze usoudit, že zvracení matky v průběhu těhotenství a vznik astmatu u dítěte spolu mohou souviset, i když ne významně. Zvracení v těhotenství může představovat jeden z mnoha faktorů přispívajících ke vzniku astmatického statusu dítěte. Otázkou ovšem zůstává, zda-li je zde rizikovým faktorem zvracení samo nebo jeho příčina či nedostatečná výživa plodu způsobená zvracením. Zvracení představuje obranný mechanismus těla proti proniknutí toxinů do organismu. Matka může takto chránit plod před toxickými noxami, kterým je vystavena nebo se může jednat o přecitlivělost organismu. Paradoxně se těmto matkám rodí větší počet astmatických dětí. Nafstad et al. ve své studii označil hyperemesis gravidarum za možná rizikový faktor pro vznik astmatu (Nafstad et al., 2003), přesto je v této oblasti nutné provést další studie.

5.15 Fyzická zátěž během těhotenství

Zejména v dnešní době je kladen velký důraz zdravý životní styl a s tím související pohybovou aktivitu. Zajímalo nás tedy, zda matka během těhotenství nějakým způsobem změnila fyzickou zátěž (pohybovou aktivitu) a zda to mělo nějaký vliv na astmatický status jejího dítěte.

Statisticky významné výsledky jevila skupina matek nealergiků, které fyzickou aktivitu v době těhotenství nezměnily ($p = 0,0167$) Statisticky významné byly také výsledky u matek astmatiků, které výrazně snížily fyzickou zátěž ($p = 0,0239$). Stejně tak bylo více matek astmatiků, které fyzickou zátěž snížily

pouze mírně, a které naopak fyzickou zátěž zvýšily. Výsledky ovšem nebyly statisticky významné.

Vzhledem k těmto výsledkům, můžeme říci, že jakékoli výrazné změny fyzické zátěže během těhotenství mohou přinášet určité riziko vzniku astmatu u potomka. Výrazné snížení fyzické aktivity během těhotenství u matek astmatiků může také souviset s vyšší frekvencí rizikových těhotenství mezi matkami astmatiků, jak jsme prokázali výše. Zdá se tedy, že těhotenství, které probíhá bez jakýchkoliv výrazných změn a omezení může jevit protektivní vliv.

5.16 Výživa matky během těhotenství

V souvislosti s výživou matky v těhotenství můžeme konstatovat, že jsme nenašli významné vlivy potravy na astmatický status dítěte. Statisticky významný ochranný faktor jsme zjistili pouze u průměrné spotřeby konzumovaného tvarohu. U ostatních mléčných výrobků jsme statistickou významnost nenašli, stejně tak u ostatních zkoumaných potravin (maso, uzeniny, zelenina, ovoce, máslo a margaríny, arašídy, umělá sladidla a ryby). Hladině významnosti se přiblížily výsledky u matek astmatiků, které denně konzumovaly ovoce, kompoty a džusy ($p = 0,0530$) a u matek astmatiků, které denně konzumovaly máslo ($p = 0,0773$). Absence prokazatelných vlivů výživy během těhotenství je poněkud překvapivá, předpokládali jsem určitý ochranný vliv např. mléčných výrobků obsahujících probiotickou mikroflóru.

Studie zabývající se touto problematikou zdůrazňují většinou pozitivní vliv příjmu ryb během těhotenství. Romeu et al. ve své studii zahrnuli 462 těhotných žen a následně sledovali jejich potomky až do věku 6 let. Konzumace ryb se jevila jako protektivní na riziko ekzému v 1. roce života, na pozitivitu kožních testů na domácí roztoče ve věku 6 let a na dušnost ve věku 6 let. Zvýšením příjmu ryb z 1x týdně na 2,5x týdně snížilo riziko vzniku ekzému v prvním roce života o 37% a riziko positivity kožního testu v šesti letech života o 35%. Konzumace ryb byla spjata se snížením rizika perzistující dušnosti u nekojených dětí. Byl tedy prokázán protektivní vliv příjmu ryb v těhotenství na rozvoj atopie u dětí (Romeu et al., 2007). K obdobným výsledkům dospěl i Calvani et al., který prokázal, že častý příjem ryb (2-3x týdně) během těhotenství snížil riziko senzitivace na potravinové alergenů až o jednu třetinu. (Calvani et al., 2006)

Další studie se zabývala dietou matek v posledních čtyřech týdnech těhotenství. Vysoký příjem margarínů a rostlinného oleje byl pozitivně spjat s výskytem ekzému v prvních dvou letech života dítěte, častý příjem ryb jevil naopak protektivní účinky. Riziko senzitivace na aeroalergeny zvyšovala častá konzumace syrových sladkých paprik a citrusových plodů. (Sausenthaler et al., 2007). Willers. et al. se zabýval vlivem příjmu ovoce, zeleniny, ovocných šťáv, celozrnných produktů, ryb, mléčných výrobků a tuků v těhotenství na rozvoj astmatu, respiračních a alergických onemocnění u dětí. Nebyl nalezen žádný vztah pro většinu přijímaných potravin, mimo ryby a jablka, které jevili protektivní účinky. (Willers et al., 2007)

5.17 Doba narození dítěte

Jednotlivé měsíce jsme rozdělili na čtvrtletí. Statistická významnost pro ně nebyla prokázána, přesto se více astmatických dětí rodilo ve čtvrtletí duben-červen a říjen-prosinec. Děti narozené v měsících duben-červen se v průběhu těhotenství a to během druhého trimestru, kdy je již umožněn průnik alergenů přes placentu a možnost sensibilizace predisponovaných jedinců, s alergeny nesetkaly. Děti se ovšem narodily do probíhající pylové sezóny, kdy kontakt s velkým množstvím alergenů mohl způsobit senzitivaci dítěte.

Děti narozené v měsících říjen až prosinec měly situaci opačnou. Během druhého trimestru těhotenství, který probíhal během pylové sezóny mohlo dojít k alergické senzitivaci. Děti se rodily mimo pylovou sezónu a kontakt s alergeny proběhl až v jarních měsících, kdy už děti neměly ochranné protilátky od matky. Třebaže tyto výsledky nejsou zcela jednoznačné, lze předpokládat vliv doby porodu, resp. okolností provázející těhotenství na astmatický status dítěte.

Studie Wjsta et al., zabývající se touto problematikou studovala 6535 desetiletých dětí na území Německa. Prokázala srpen jako rizikový měsíc narození pro rozvoj astmatu. Souvisí to s vrcholem koncentrace domácího prachu. Byl prokázán protektivní vliv měsíce září pro alergickou senzitivaci a měsíců října a listopadu pro sennou rýmu. (Wjst et al., 1992)

Studie z Jižní Koreje zkoumala 2225 astmatických dětí ve věku 10-16 let a rozdělila je na skupinu senzitivovanou pouze na domácí roztoče a skupinu senzitivovanou také na ostatní alergeny. Jako rizikový měsíc narození pro astmatiku senzitivované pouze na domácí roztoče se jevily měsíce srpen a září,

kdy jsou koncentrace těchto alergenů nejvyšší. Setkání se s velkým množstvím alergenu v prvních měsících života může způsobit právě senzitivaci. (Yoo et al., 2005)

5.18 Délka těhotenství

Vedle měsíce narození nás zajímalo to, zda předčasný, nebo naopak pozdní porod vzhledem k datu určenému lékařem má vztah k rozvoji astmatu u dětí.

Více bylo matek astmatiků, které porodily dítě 14 dní až měsíc před termínem než matek nealergiků, ovšem statisticky významné byly až výsledky u matek nealergiků, kdy se dítě narodilo v termínu ($p = 0,0215$) a u matek astmatiků, které porodily dítě 2 týdny po termínu ($p = 0,0437$). Z výsledků vyplývá, že přenášení dítěte je výrazným rizikovým faktorem rozvoje astmatu, určitý negativní vliv jeví také předčasné porození dítěte, zatímco porod v termínu představuje ochranný faktor.

Předčasný porod jako rizikový faktor rozvoje astmatu některé studie potvrzují, jiné nikoli. Obdobně tak pro přenášení plodu. Bernsen et al. ve své studii označil těhotenství trávající kratší dobu než 36 týdnů za rizikové pro vznik astmatu, naopak děti narozené po 41. týdnu těhotenství jeví riziko nižší. (Bernsen et al., 2005) Braback a Hedberg zjistili vztah mezi délkou těhotenství a prevalencí alergické rhinitidy, ovšem nikoli ve vztahu k astmatu. (Braback et al., 1998) Předčasný porod byl nalezen jako rizikový pro rozvoj dušnosti během dětství (von Mutius et al., 1993)

Pekkanen et al. se zabývali délkou těhotenství ve vztahu k výskytu atopie ve věku 31 let. Zjistili, že riziko atopie se lineárně zvyšuje s delší dobou těhotenství. Těhotenství trávající déle než 40 týdnů tvořilo rizikový faktor pro rozvoj atopie než těhotenství trávající dobu kratší než 36. týdnů. (Pekkanen et al., 2001)

5.19 Porodní hmotnost

S délkou těhotenství souvisí i porodní hmotnost dítěte.

Ve skupinách dětí, které měly do 1,5 kg a 2,5 – 3,5 kg jsme našli více astmatiků než nealergiků. Více nealergiků bylo ve skupinách dětí s porodní váhou 3,5-5,5kg než astmatiků. Statistickou významnost jsme sice neprokázali, ale opět se ukazuje, že jak abnormální délka těhotenství tak i abnormální po-

rodní hmotnost (trend zde byl pro nízkou porodní hmotnost, pro abnormálně vysokou hmotnost nelze posoudit, jelikož počet probandů v této skupině byl nulový) představují rizikový proastmatický faktor. Tyto faktory je však téměř nemožné ovlivnit.

Obdobně jako u délky těhotenství, některé studie potvrdily rizikový vliv nízké porodní váhy na rozvoj astmatu, jiné ne. Studie Bernsena et al. prokazuje pro děti s nízkou porodní váhou nižší riziko alergie, i když statisticky nevýznamně. (Bernsen et al., 2005) Xu et al., ve své studii naopak označuje nízkou porodní váhu dítěte (do 2500g), alergické onemocnění matky a mužské pohlaví jako rizikové pro rozvoj astmatu. (Xu, et al., 1999)

5.20 Věk matky při porodu

Další faktor, který jsme chtěli prověřit ve vztahu ke zvýšenému riziku vzniku astmatu byl věk matky při porodu. Většina matek, které na otázku odpověděly, byly zařazeny do skupiny 19-23 let. Statisticky významné výsledky jsme však zaznamenali pouze ve skupině matek astmatiků, kterým bylo 14-18 let ($p = 0,0073$). U ostatních souborů jsme statistickou významnost neprokázali.

Některé studie poukazují na nízký věk matky při porodu a výskyt astmatu v dětství a v dospělosti. Není jasné, zda-li se jedná o efekt věku nebo chybějící efekt sourozenců. Studie provedená v Norsku ohledně vlivu věku matky při porodu na riziko astmatu a senné rýmy prokázala, že senná rýma byla častější u jedinců s mladšími, ale také staršími matkami. Astma bylo méně časté s rostoucím věkem matky při porodu (Laerum et al., 2007)

Další studie prokázala, že menší velikost plic či dýchacích cest u dětí může být spjata s nízkým věkem matky při porodu a být proto rizikovým faktorem pro dušnost a astma potomků. (Braback et al., 1998) Nízká, ale statistická významnost byla prokázána ve švédské studii ohledně nízkého porodního věku matky a následnou hospitalizací dítěte s diagnózou astmatu bronchiale. (Hakansson et al., 2003)

5.21 Pořadí porodu

Při sledování vlivu pořadí porodu na vznik astmatu u dětí jsme potvrdili původní hypotézu opřenou o výsledky jiných studií, že s rostoucím pořadím porodu riziko vzniku astmatu klesá. Statistickou významnost jsme sice nepotvrdili ani

v jedné skupině, přesto se ve skupině matek, které rodily poprvé, rodilo více astmatiků. Počínaje druhým a dalšími porody byl vždy narozen větší počet nealergických dětí. Znamená to potvrzení hypotézy o ochranném vlivu starších sourozenců resp. o předpokládaném vlivu změny péče o další děti v rodině, např. snížená intenzita „hygienických“ opatření způsobená vytížením matky pečující o více dětí. Některé studie ovšem poukazují i na možnost ovlivnění alergického stavu matky každým následným porodem.

Studie provedená ve Velké Británii se zaměřila na zjišťování pořadí porodu u matek 1456 dětí ve vztahu k celkové hladině IgE. Bylo zjištěno významné snížení hladiny IgE u matek s každým následujícím porodem. Tato reakce byla významná hlavně u matek trpících atopií. Mateřská imunitní tolerance na alergeny se zvyšuje se zvyšujícím se počtem potomků a proto přenáší nižší riziko atopie u dětí s vyšším pořadím porodu. Mateřské protilátky typu IgE sice neprostupují placentou, ale jejich prostup je možný přes amniovou membránu do amniové tekutiny. Pokud plod spolkne tuto tekutinu je jeho imunitní systém exponován informací o reaktivitě mateřského imunitního systému. (Karmaus et al., 2004)

5.22 Císařský řez

Vliv porodu císařským řezem na vznik astmatu u takto narozených dětí uvádí některé studie, proto jsme se také snažili zjistit rozdíly v incidenci astmatu mezi dětmi narozenými císařským řezem a jiným typem porodu. Statistickou významnost se nám sice potvrdit nepodařilo, přesto bylo více matek astmatiků, které rodily císařským řezem .

Tento výsledek poukazuje na určitou možnost zvýšeného rizika vzniku astmatu pro děti, které se narodily císařským řezem, ovšem pro důkaz tohoto tvrzení bychom potřebovali větší skupinu takto narozených dětí. V současné době se navíc trend porodu císařským řezem neustále zvyšuje.

V USA byla provedena studie na 8953 dětech trpících alergickými obtížemi. Bylo zjištěno, že děti narozené císařským řezem měli následně častěji diagnostikováno astma. Během normálně vedeného porodu se dítě v porodních cestách setkává s vaginální mikroflórou matky, která reflektuje složení její intestinální mikroflóry a je důležitá pro ovlivnění Th1/Th2 systému a následného vývoje imunitního systému dítěte. Během porodu císařským řezem získávají dě-

ti tuto mikroflóru skrze kontakt s pokožkou matky a okolních povrchů. Výsledkem je kvalitativně a kvantitativně odlišná mikroflóra dítěte se sníženým výskytem bifidobakterií a laktobacilů. Některé studie uvádějí, že toto složení může přetrvávat až do věku 7 let. Tato studie zjistila, že děti narozené císařským řezem měly často vyšší hmotnost a byly spíše mužského pohlaví, jejich matky byly vyššího věku, děti často obdržely po porodu antibiotika, jejich rodiče pocházeli z vyšších socioekonomických tříd, pořadí porodu těchto dětí bylo nižší a samy matky často užívaly léky na alergickou rhinokonjunktivitidu. Tyto děti následně trpěly častěji alergickými obtížemi. Vedle absence vlivu vaginální mikroflóry je možno diskutovat i otázku biologické kompromitace plodu a z toho plynoucí determinaci k rozvoji alergických onemocnění. (Renz-Polster et al., 2005)

Spojitost císařského řezu a následného rozvoje astmatu potvrdily i další studie (Xu. et al., 2001; Hakansson et al., 2003)

5.23 Počet sourozenců

Při sledování vlivu počtu sourozenců na vznik astmatu jsme vycházeli z hygienické hypotézy a očekávali jsme ochranný vliv starších sourozenců.

Méně astmatiků než nealergiků uvedlo v našem dotazníku alespoň jednoho staršího sourozence. Jednoho staršího sourozence mělo více nealergiků než astmatiků, vyšší počet starších sourozenců uvedlo pouze malé množství probandů, proto výsledky nejsou hodnotitelné. Vyšší procento dětí bez žádného staršího sourozence tvořili astmatici. Statistickou významnost jsme nepotvrdili ani v jedné skupině.

Nealergici uváděli vždy vyšší procento mladších sourozenců než astmatici a to v případě 1, 2, 3 i více mladších sourozenců. Statisticky významné výsledky jsme zaznamenali pouze ve skupině astmatických dětí, které neměly žádného mladšího sourozence ($p = 0,0239$). Podle těchto výsledků tedy i mladší sourozenci mohou mít ochranný vliv na incidenci astmatu. Zde je pochopitelná shoda s výsledky popisujícími pořadí porodů. Vliv mladších sourozenců zde opět naznačuje fakt, že vícečetné rodiny redukují riziko astmatu. Jako jedno z možných vysvětlení lze opět uvést vyšší možnost infekcí a jejich vzájemné předávání mezi sourozenci s aktivací imunitního systému a možná také nižší intenzitu hygienické úrovně v domácnosti s více členy a více vytíženou matkou.

Studie provedená na 700 rodinách s dětmi narozenými v letech 1988-1990 zjistila vztah, i když statisticky nevýznamný, pro prvorozené děti s nízkým počtem příbuzenstva a vyšším rizikem vzniku astmatu. Mechanismus vysvětluje hygienická hypotéza, tedy snížená možnost infekce v dětském věku. (Bernsen et al., 2003)

Vyšší počet členů rodiny a nízký socioekonomický status rodiny je spjat se sníženým výskytem alergické sensitizace a senné rýmy v 1.-4. roce života dítěte. O všem jak již bylo zmíněno výše, efekt protektivního vlivu sourozenců může být vysvětlen i těhotenstvím s vyšším pořadovým číslem, kdy dochází k ovlivnění mateřské atopie. Hladina IgE se snižuje s následnými porody, proto efekt sourozenců nastává již v období vývoje in utero. (Forastiere et al., 2005)

6 ZÁVĚR

Tato diplomová práce je jedním z výstupů dotazníkové studie zabývající se vztahem mezi predispozičními faktory a následným vznikem astmatu u dětí. Spolupráci škol i rodičů, které jsme oslovili, můžeme považovat za dobrou.

V naší skupině 2050 dětí, jejichž vyplněné dotazníky jsme hodnotili, jsme zařadili 5,8 % mezi astmatiky a 37,3 % mezi nealergiky jasné. Zjistili jsme také statisticky významně vyšší procento astmatických chlapců než dívek.

Statisticky významné rozdíly jsme zaznamenali u výskytu astmatu u dětí, jejichž matky byly na rizikovém těhotenství po delší dobu (7-8 měsíců), v průběhu těhotenství (zejména v 1. a 2. trimestru) prodělaly horečnaté onemocnění, urologický zánět (ve všech trimestrech) či trpěly ekzémem (ve všech trimestrech). Výraznější výskyt astmatu jsme také pozorovali mezi matkami, které užívaly antibiotika, nebo léky s obsahem paracetamolu a těmi, které v průběhu těhotenství výrazně snížily svoji pohybovou aktivitu. Matky nealergiků také statisticky významně více konzumovaly tvaroh během těhotenství. Ve vztahu k porodu se nám jako rizikové faktory jeví zejména přenášení plodu (narození déle než dva týdny po termínu) a věk matky pod 18 let.

Nepodařilo se nám prokázat vliv císařského řezu (i když takto rodilo více matek astmatiků), porodní hmotnosti, ostatní výživy mimo tvaroh, kouření matky v těhotenství (nedostatečný počet odpovědí), gynekologického zánětu (i když jimi více trpěly matky astmatiků), hmotnosti matky ani váhového přírůstku v těhotenství.

Ochranný vliv kontaktu matky s domácími a hospodářskými zvířaty v těhotenství jsme také nepotvrdili, ovšem počet matek nealergiků byl v obou skupinách vyšší než počet matek astmatiků, takže nemůžeme tento faktor jako ochranný úplně vyloučit. Nepotvrdili jsme ani ochranný vliv sourozenců, i když vyšší počet sourozenců udávali nealergici a astmatici častěji neměli žádného sourozence. Ochranný efekt proto také nelze zcela vyloučit. S tím související pořadí porodu nebylo také prokázáno jako významné, přestože se matkám s vyšším pořadím porodu rodilo více nealergiků. Významnost doby narození nebyla prokázána, i když jako rizikové se jevíly měsíce říjen-prosinec a duben červen. Matky astmatiků také během těhotenství více zvracely.

7 LITERATURA

- Akbari O., Stock P., Dekruyff RH. At al., Mucosal tolerance and immunity: regulating the development of allergic disease and asthma, *Int Arch Allergy Immunol* 2003, 130 (2):108-118
- Aster MI., Keil U., Anderson HR., Beasley R., Crane J., Martinez F., Mitchell EA., Pearce N., Sibbald B., Stewart AW., International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods, *Eur Respir J* 1995, 8 (3): 483-91
- Barnes PJ., Pauwels RA., Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal?, *Eur Resp J* 1994, 7:579-91
- Bernsen RM., de Jongste JC., Koes BW., Aardoom HA., van der Wouden JC., Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years, *Clin Exp Allergy*. 2005, 35(9):1135-40
- Bernsen RM., de Jongste JC., van der Wouden JC., Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema, *Pediatr Allergy Immunol*. 2003, 14(6):464-9.
- Braback L., Hedberg A., Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts, *Clin Exp Allergy* 1998, 28: 936-42
- Bureš J. et al., *Základy vnitřního lékařství*, Galén, Praha, 2003, 92-100
- Calvani M., Alessandri C., Sopo SM., Panetta V., Pingitore G., Tripodi S., Zappalà D., Zicari AM., Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group, Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy, *Pediatr Allergy Immunol*. 2006, 17(2):94-102
- Calvani M., Alessandri C., Sopo SM., Panetta V., Tripodi S., Torre A., Pingitore G., Frediani T., Volterrani A., The Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group, Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children, *Allergy*. 2004, 59(1):99-106
- D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M., Golgate S., Environmental risk factors and allergic bronchial asthma, *Clin Exp Allergy*, 2005, 35 (9):1113-24
- Ege MJ., Bieli C., Frei R. et al., Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children, *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117 (4):817-23
- FI 12/2004: Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi, *Farmakoterapeutické informace* 12, 2004
- FI 7-8/2004: Farmakoterapie bronchiálního astmatu, *Farmakoterapeutické informace* 7-8, 2004
- Forastiere F., Sunyer J., Farchi S., Corbo G., Pistelli R., Baldacci S., Simoni M., Agabiti N., Perucci CA., Viegi G., Number of offspring and maternal allergy, *Allergy*. 2005, 60(4):510-4

- Geisler L., Život s astmatem, bronchitidou a plicní rozedmou, DONA, České Budějovice, 1994
- Gilliland FD., Li YF., Peters JM., Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 163(2):429-36
- Guilbert TW., Mrgan WJ., Zeiger RS. et al., Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma, *N Engl J Med* 2006, 354 (19):1985-97
- Hakansson S., Kallén K., Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis, *Clin Exp Allergy.* 2003, 33(6):757-64
- Hlinka I., Hlinková B., Precitlivelosť na kyselinu acetylsalicylovú – význam a možnosti diagnostiky v ambulantnej praxi, *Alergie, Suppl 2,* 2006
- Jaakkola JJ., Gissler M., Are girls more susceptible to the effects of prenatal exposure to tobacco smoke on asthma?, *Epidemiology.* 2007, 18(5):573-6
- Jaakkola JJ., Nafstad P. Magnus P., Environmental tobacco smoke, parental atopy, and childhood asthma, *Environ Health Perspect* 2001, 109 (6):579-82
- Jílek P., Základy imunologie, Ewopharma, Praha, 2002, 75s.
- Karmaus W., Arshad SH., Sadeghnejad A., Twiselton R., Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of live offspring? Investigation into maternal immune tolerance, *Clin Exp Allergy.* 2004, 34(6):853-9
- Kašák V., Pohunek P., Seberová E., Překonejte své asma, Maxdorf, Praha, 2003, 239s.
- Kirjavainen PV., Gibson GR., Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota, *Ann Med.* 1999, 31(4):288-92
- Kleijnen J., Ter Riet G., Knipschild P., Acupuncture and asthma: a review of controlled trials, *Torax* 1991, 46 (11):799-802
- Klemra P., Klemrová V., Základy aplikované statistiky pro studující farmacie, Karoinum, Praha, 1997:29-36, 40-41
- Kopřiva F., Chronický eozinofilní zánět a astma bronchiale, Maxdorf, Praha, 2003, 224s.
- Kratěnová J., Alergická onemocnění v dětské populaci v ČR v roce 2001, *Alergie* 2003, 5 (Suppl 2):8-10
- Krejsek J., Kopecký O., Klinická imunologie, NUCLEUC HK, 2004, 649-679
- Laerum BN., Svanes C., Wentzel-Larsen T., Gulsvik A., Torén K., Norrman E., Gíslason T., Janson C., Omenaas E., Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring, *Respir Med.* 2007, 101(7):1431-8
- Lichtenstein P., Svartengren M., Genes, environments, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9 year old Swedish twins, *Allergy* 1997, 52 (11):1079-86
- Litzman J., Kuklínek P., Rybníček O., Alergie a klinická imunologie, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 2001, 144s.

- Melén E., Kere J., Pershagen G., Svartengren M., Wickman M., Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions, *Clin Exp Allergy* 2004, 34 (6):839-44
- Nafstad P., Samuelsen SO., Irgens LM., Bjerkedal T., Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993, *Eur J Epidemiol.* 2003;18(8):755-61
- Pekkanen J., Xu B., Järvelin MR., Gestational age and occurrence of atopy at age 31--a prospective birth cohort study in Finland, *Clin Exp Allergy.* 2001, 31(1):95-102
- Petrů V. et al., *Alergie u dětí*, Grada Avicenum, Praha, 1994
- Pohunek P., Slámová A., Zvárová J. et al., Prevalence průduškového astmatu, ekzému a alergické rýmy u školních dětí v České republice, *Československá pediatrie* 1999, 54 (2):60-8
- Pohunek P., Svobodová T., *Průduškové astma v dětském věku*, Maxdorf, Praha, 2007, 112s.
- Renz-Polster H., David MR., Buist AS., Vollmer WM., O'Connor EA., Frazier EA., Wall MA., Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood *Clin Exp Allergy.* 2005, 35(11):1466-72
- Ridler J., Braun Fahrländer C., Eder W. et al., Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey, *Lancet* 2001, 358 (9288):1129-33
- Romieu I., Torrent M., Garcia-Esteban R., Ferrer C., Ribas-Fitó N., Antó JM., Sunyer J., Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy, *Clin Exp Allergy.* 2007, 37(4):518-25
- Rusconi F., Galassi C., Forastiere F., Bellasio M., De Sario M., Ciccone G., Brunetti L., Chellini E., Corbo G., La Grutta S., Lombardi E., Piffer S., Tassili F., Biggeri A., Pearce N., Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children, *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, 175(1):16-21.
- Sadeghnejad A., Karmaus W., Arshad SH., Kurukulaaratchy R., Huebner M., Ewart S., IL13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study, *Respir Res.* 2008, 10;9:2.
- Salajka F., Konštický S., Kašák V., Dindoš J., *Astma bronchiale, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře*, 2005
- Sausenthaler S., Koletzko S., Schaaf B., Lehmann I., Borte M., Herbarth O., von Berg A., Wichmann HE., Heinrich J.; the LISA Study Group, Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age, *Am J Clin Nutr.* 2007, 85(2):530-7
- Shaheen SO., Newson RB., Henderson AJ., Headley JE., Stratton FD., Jones RW., Strachan DP., ALSPAC Study Team, Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood, *Clin Exp Allergy* 2005, 35(1):18-25

- Shaheen SO., Newson RB., Sherriff A., Henderson AJ., Heron JE., Burney PG., Golding J., ALSPAC Study Team, Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood, *Thorax*. 2002, 57(11):958-63
- Szeffler S., Rohatagi S., Williams J. et al., Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma, *Chest* 2005, 128 (3):1104-14
- Vlček J., *Astma bronchiale, CHOPN, přednáška z klinické farmakologie, FaF UK HK, 2006*
- von Mutius E., Astma and Allergies in Rural Areas of Europe, *Proc Am Thorac Soc* 2007, 4 (3):212-6
- von Mutius E., Nicolain T., Martinez FD., Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children, *J pediatr* 1993, 123: 223-7
- Willers SM., Devereux G., Craig LC., McNeill G., Wijga AH., Abou El-Magd W., Turner SW., Helms PJ., Seaton A., Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children, *Thorax*. 2007, 62(9):773-9
- Wjst M., Dold S., Reitmeir P., Stiepel E., Von Mutius E., Month of birth and allergic disease at the age of 10, *Clin Exp Allergy*. 1992, 22(11):1026-31
- www.tigis.cz;1: Režný J., Alergická choroba – hygienická hypotéza?
<http://www.tigis.cz/alergie/Supl0201/05.htm>
- www.alergolouny.cz: Žídková A., Kde žijí roztoči
<http://www.alergolouny.cz/roztoci.html>
- www.cipa.cz;1: Pohunek P., Průduškové astma 1.
díl <http://www.cipa.cz/informace-o-astmatu?id=50>
- www.cipa.cz;2: Pohunek P., Jak a proč se umírá na ma
<http://www.cipa.cz/informace-o-astmatu?id=75>
- www.cipa.cz;3: Feketová E., Inhalační systémy pro léčbu astmatu
<http://www.cipa.cz/informace-o-astmatu?id=65>
- www.cls.cz: Kašák V., Astma bronchiale
<http://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/t244.rtf>
- www.tigis.cz;2: Šedivá A., Bartůňková J., Imunologie těhotenství a rizika senzibilizace, <http://www.tigis.cz/alergie/ALERG200/06sedativa.htm>
- www.tigis.cz;3: Novotná B., Těhotenství a astma
<http://www.tigis.cz/alergie/alersup104/11.htm>
- www.tigis.cz;4: Novák J., Astma, infekce a alergie – vzájemné souvislosti v teorii a praxi, <http://www.tigis.cz/alergie/aler303/12.htm>
- www.zdravcentra.cz:
http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_1616.html
- Xu B., Pekkanen J., Hartikainen AL., Järvelin MR., Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood, *J Allergy Clin Immunol*. 2001, 107(4):732-3

Xu B., Pekkanen J., Järvelin MR., Olsen P., Hartikainen AL., Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring, *Int J Epidemiol.* 1999, 28(4):723-7

Yoo Y., Yu J., Kang H., Kim DK., Koh YY., Kim CK., Birth month and sensitization to house dust mites in asthmatic children, *Allergy.* 2005, 60(10):1327-30

8 PŘÍLOHY

Tab č. 1 – zastoupení astmatiků a nealergiků

skupiny	Astmatici n = 118	Nealergici jasní n = 765	ostatní n = 1167
procenta	5,8	37,3	56,9

Tab č. 2 – pohlaví dítěte

pohlaví	dívky	chlapci	celkem
Astmatici	44	74	118
Nealergici	411	354	765

Tab č. 3 – pohlaví dítěte

	Astmatici	Nealergici
dívky	37,3	53,7
chlapci	62,7	46,3
celkem	118,0	765,0
počet výskytů	44,0	411,0
význam- nost	0,0009	xxx

Tab č. 4 – rizikové těhotenství u všech matek

neodpo- vědělo	0 měsíců	1 - 2 mě- síce	3 - 4 mě- síce	5 - 6 mě- síců	7 - 8 mě- síců	celkem
271	1081	111	120	184	283	2050

Tab č. 5 – délka trvání rizikového těhotenství

měsíce	0	1 až 2	3 až 4	5 až 6	7 až 8	celkem
Matky ast- matiků	55	8	8	8	20	99
Matky nea- lergiků	427	47	47	72	86	679

Tab č. 6 – délka trvání rizikového těhotenství (procenta)

	0 mě- síců	1 - 2 mě- síce	3 - 4 mě- síce	5 - 6 mě- síců	7 - 8 mě- síců	celkem
Matky ast- matiků	55,6	8,1	8,1	8,1	20,2	100,0
Matky nea- lergiků	62,9	6,9	6,9	10,6	12,7	100,0

Tab č. 7 – rizikové těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergi- ků
nula mě- síců	55,55556	62,8866
ostatní	44,44444	37,1134
celkem	99	679
počet výskytů	55	427
význam- nost	0,160443	

Tab č. 8 - rizikové těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergi- ků
1 až 2 měsíce	8,080808	6,921944
ostatní	91,91919	93,07806
celkem	99	679
počet výskytů	8	47
význam- nost	0,674291	

Tab č. 9 - rizikové těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
3 až 4 měsíce	8,080808	6,921944
ostatní	91,91919	93,07806
celkem	99	679
počet výskytů	8	47
významnost	0,674291	

Tab č. 10 - rizikové těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
5 až 6 měsíců	8,080808	10,60383
ostatní	91,91919	89,39617
celkem	99	679
počet výskytů	8	72
významnost	0,440037	

Tab č. 11 - rizikové těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
7 - 8 měsíců	20,2	12,7
ostatní	79,8	87,3
celkem	99	679
počet výskytů	20	86
významnost	0,041147	x

Tab č. 12 - rizikové těhotenství

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	679	99	průměrů
průměr	1,879234	2,363636	0,484402
Sn-1	2,795671	3,080401	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 13 – váhový přírůstek v těhotenství

	nepřibraly	0-7kg	8-11kg	12-13kg	14-18kg	19kg a více	celkem
Matky astmatiků	2	19	40	19	21	15	116
Matky nealergiků	7	95	277	147	146	82	754

Tab č. 14 – váhový přírůstek v těhotenství (procenta)

	nepřibraly	0-7kg	8-11kg	12-13kg	14-18kg	19kg a více	celkem
Matky astmatiků	1,7	16,4	34,5	16,4	18,1	12,9	100,0
Matky nealergiků	0,9	12,6	36,7	19,5	19,4	10,9	100,0

Tab č. 15 – váhový přírůstek v těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
nepřibraly	1,724138	0,928382
ostatní	98,27586	99,07162
celkem	116	754
počet výskytů	2	7
významnost	0,430373	

Tab č. 16 – váhový přírůstek v těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
0-7kg	16,37931	12,59947
ostatní	83,62069	87,40053
celkem	116	754
počet výskytů	19	95
významnost	0,261378	

Tab č. 17 – váhový přírůstek v těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
8-11kg	34,48276	36,7374
ostatní	65,51724	63,2626
celkem	116	754
počet výskytů	40	277
významnost	0,638539	

Tab č. 18 – váhový přírůstek v těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
12-13kg	16,37931	19,49602
ostatní	83,62069	80,50398
celkem	116	754
počet výskytů	19	147
významnost	0,42644	

Tab č. 19 – váhový přírůstek v těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
14-18kg	18,10345	19,3634
ostatní	81,89655	80,6366
celkem	116	754
počet výskytů	21	146
významnost	0,748386	

Tab č. 20 – váhový přírůstek v těhotenství

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více než 19kg	12,93103	10,87533
ostatní	87,06897	89,12467
celkem	116	754
počet výskytů	15	82
významnost	0,512548	

Tab č. 21 – váhový přírůstek v těhotenství

	Matky Neal.	Matky ast.	rozdíl
n	754	116	průměrů
průměr	11,9	11,6	0,482346
Sn-1	4,581747	5,064093	
	Spolehlivost 0,95		

Tab č. 22– hmotnost před otěhotněním

kg	do 40	41-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74
Matky astmatiků	1	1	9	22	25	23	12	16
Matky nealergiků	4	8	61	146	157	157	89	65

kg	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	100-104	105 a více	celkem
Matky astmatiků	3	4	1	0	0	0	0	117
Matky nealergiků	33	15	9	4	4	0	0	752

Tab č. 23– hmotnost před otěhotněním (procenta)

kg	do 40	41-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74
Matky astmatiků	0,9	0,9	7,7	18,8	21,4	19,7	10,3	13,7
Matky nealergiků	0,5	1,1	8,1	19,4	20,9	20,9	11,8	8,6

kg	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	100-104	105 a více	celkem
Matky astmatiků	2,6	3,4	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Matky nealergiků	4,4	2,0	1,2	0,5	0,5	0,0	0,0	100,0

Tab č. 24 – hmotnost před otěhotněním

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
do 40 kg	0,854701	0,531915
ostatní	99,1453	99,46809
celkem	117	752
počet výskytů	1	4
významnost	0,667616	

Tab č. 25 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
41-44kg	0,854701	1,06383
ostatní	99,1453	98,93617
celkem	117	752
počet výskytů	1	8
významnost	0,835344	

Tab č. 26 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
45-49kg	7,692308	8,111702
ostatní	92,30769	91,8883
celkem	117	752
počet výskytů	9	61
významnost	0,876771	

Tab č. 27 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
50-54kg	18,80342	19,41489
ostatní	81,19658	80,58511
celkem	117	752
počet výskytů	22	146
významnost	0,876188	

Tab č. 28 – hmotnost před otěhotněním

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
55 - 59 kg	21,36752	20,87766
ostatní	78,63248	79,12234
celkem	117	752
počet výskytů	25	157
významnost	0,903584	

Tab č. 29 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
60-64kg	19,65812	20,87766
ostatní	80,34188	79,12234
celkem	117	752
počet výskytů	23	157
významnost	0,762039	

Tab č. 30 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
65-69kg	10,25641	11,83511
ostatní	89,74359	88,16489
celkem	117	752
počet výskytů	12	89
významnost	0,620146	

Tab č. 31 – hmotnost před otěhotněním

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
70 - 74 kg	13,67521	8,643617
ostatní	86,32479	91,35638
celkem	117	752
počet výskytů	16	65
významnost	0,081604	

Tab č. 32 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
75-79kg	2,564103	4,388298
ostatní	97,4359	95,6117
celkem	117	752
počet výskytů	3	33
významnost	0,356995	

Tab č. 33 – hmotnost před otěhotněním

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
80 - 84 kg	3,418803	1,994681
ostatní	96,5812	98,00532
celkem	117	752
počet výskytů	4	15
významnost	0,327145	

Tab č. 34 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
85-89kg	0,854701	1,196809
ostatní	99,1453	98,80319
celkem	117	752
počet výskytů	1	9
významnost	0,746878	

Tab č. 35 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
90-94kg	0	0,531915
ostatní	100	99,46809
celkem	117	752
počet výskytů	0	4
významnost	0,429115	

Tab č. 36 – hmotnost před otěhotněním

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
95-99kg	0	0,531915
ostatní	100	99,46809
celkem	117	752
počet výskytů	0	4
významnost	0,429115	

Tab č. 37 – hmotnost před otěhotněním

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	752	117	průměrů
průměr	60,14628	60,25641	0,110134
Sn-1	9,831328	9,550369	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 38 – horečnatá onemocnění

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	14	14	3	118
Matky nealergiků	14	38	16	765

Tab č. 39 – horečnatá onemocnění (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	11,9	11,9	2,5	26,3
Matky nealergiků	1,8	5,0	2,1	8,9

Tab č. 40 – horečnatá onemocnění (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
horečnatá onemocnění	11,86441	1,830065
ostatní okolnosti	88,13559	98,16993
celkem	118	765
počet výskytů	14	14
významnost	7,04E-09	xxx

Tab č. 41 – horečnatá onemocnění (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
horečnatá onemocnění	11,86441	4,96732
ostatní okolnosti	88,13559	95,03268
celkem	118	765
počet výskytů	14	38
významnost	0,003054	xx

Tab č. 42 – horečnatá onemocnění (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
horečnatá onemocnění	2,542373	2,091503
ostatní okolnosti	97,45763	97,9085
celkem	118	765
počet výskytů	3	16
významnost	0,753389	

Tab č. 43 – ekzém

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	6	8	7	118
Matky nealergiků	5	7	13	765

Tab č. 44 – ekzém (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	5,1	6,8	5,9	17,8
Matky nealergiků	0,7	0,9	1,7	3,3

Tab č. 45 – ekzém (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
ekzém	5,084746	0,653595
ostatní okolnosti	94,91525	99,34641
celkem	118	765
počet výskytů	6	5
Významnost	5,36E-05	xxx

Tab č. 46 – ekzém (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
ekzém	6,779661	0,915033
ostatní okolnosti	93,22034	99,08497
celkem	118	765
počet výskytů	8	7
významnost	4,46E-06	xxx

Tab č. 47 – ekzém (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
ekzém	5,932203	1,699346
ostatní okolnosti	94,0678	98,30065
celkem	118	765
počet výskytů	7	13
významnost	0,004021	xx

Tab č. 48 – urolog. zánět

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	5	4	2	118
Matky nealergiků	10	7	2	765

Tab č. 49 – urolog. zánět (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	4,2	3,4	1,7	9,3
Matky nealergiků	1,3	0,9	0,3	2,5

Tab č. 50 – urolog. zánět (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zánět moč. cest	4,237288	1,30719
ostatní okolnosti	95,76271	98,69281
celkem	118	765
počet výskytů	5	10
významnost	0,021871	x

Tab č. 51 – urolog. zánět (2. trimestr)

soubory	Matky astmatiků	Matky nealergiků
záněty moč. cest	3,389831	0,915033
ostatní okolnosti	96,61017	99,08497
celkem	118	765
počet výskytů	4	7
významnost	0,024071	x

Tab č. 52 – urolog. zánět (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zánět moč. cest	1,694915	0,261438
ostatní okolnosti	98,30508	99,73856
celkem	118	765
počet výskytů	2	2
významnost	0,030902	x

Tab č. 53 – gynekologický zánět

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	4	4	4	118
Matky nealergiků	14	20	17	765

Tab č. 54 – gynekologický zánět (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	3,4	3,4	3,4	10,2
Matky nealergiků	1,8	2,6	2,2	6,7

Tab č. 55 – gynekologický zánět (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
gyn. zánět	3,389831	1,830065
ostatní okolnosti	96,61017	98,16993
celkem	118	765
počet výskytů	4	14
významnost	0,264419	

Tab č. 56 – gynekologický zánět (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
gyn. zánět	3,389831	2,614379
ostatní okolnosti	96,61017	97,38562
celkem	118	765
počet výskytů	4	20
významnost	0,629682	

Tab č. 57 – gynekologický zánět (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
gyn. zánět	3,389831	2,222222
ostatní okolnosti	96,61017	97,77778
celkem	118	765
počet výskytů	4	17
významnost	0,438462	

Tab č. 58 – kontakt s domácími zvířaty

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	14	11	11	118
Matky nealergiků	84	75	79	765

Tab č. 59 – kontakt s domácími zvířaty (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	11,9	9,3	9,3	30,5
Matky nealergiků	11,0	9,8	10,3	31,1

Tab. č. 60 – kontakt s domácími zvířaty (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denní kontakt se zvířaty v bytě	11,86441	10,98039
ostatní okolnosti	88,13559	89,01961
celkem	118	765
počet výskytů	14	84
významnost	0,775986	

Tab. č. 61 – kontakt s domácími zvířaty (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denní kontakt se zvířaty v bytě	9,322034	9,803922
ostatní okolnosti	90,67797	90,19608
celkem	118	765
počet výskytů	11	75
významnost	0,869471	

Tab. č. 62 – kontakt s domácími zvířaty (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denní kontakt se zvířaty v bytě	9,322034	10,3268
ostatní okolnosti	90,67797	89,6732
celkem	118	765
počet výskytů	11	79
významnost	0,737035	

Tab. č. 63 – kontakt s hospod. zvířaty

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	8	10	8	118
matky nealergiků	76	71	70	765

Tab. č. 64 – kontakt s hospod. zvířaty (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	6,8	8,5	6,8	22,0
matky nealergiků	9,9	9,3	9,2	28,4

Tab č. 65 – kontakt s hospod. zvířaty (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denní kontakt s hospodářskými zvířaty	6,779661	9,934641
ostatní okolnosti	93,22034	90,06536
celkem	118	765
počet výskytů	8	76
významnost	0,27692	

Tab č. 66 – kontakt s hospod. zvířaty (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denní kontakt s hospodářskými zvířaty	8,474576	9,281046
ostatní okolnosti	91,52542	90,71895
celkem	118	765
počet výskytů	10	71
významnost	0,777564	

Tab č. 67 – kontakt s hospod. zvířaty (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denní kontakt s hospodářskými zvířaty	6,779661	9,150327
ostatní okolnosti	93,22034	90,84967
celkem	118	765
počet výskytů	8	70
významnost	0,398306	

Tab č. 68 – kouření

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky nealergiků	4	2	1	118
Matky nealergiků	22	17	17	765

Tab č. 69 – kouření (procenta)

těhotenství	první třetina	druhá třetina	třetí třetina	celkem
Matky astmatiků	3,4	1,7	0,8	5,9
Matky nealergiků	2,9	2,2	2,2	7,3

Tab č. 70 – kouření (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více jak 5 cigaret denně	3,389831	2,875817
ostatní okolnosti	96,61017	97,12418
celkem	118	765
počet výskytů	4	22
významnost	0,758514	

Tab č. 71 – kouření (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
kouření více jak 5 cigaret denně	1,694915	2,222222
ostatní okolnosti	98,30508	97,77778
celkem	118	765
počet výskytů	2	17
významnost	0,713294	

Tab č. 72 – kouření (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více jak 5 cigaret denně	0,847458	2,222222
ostatní okolnosti	99,15254	97,77778
celkem	118	765
počet výskytů	1	17
významnost	0,325293	

Tab č. 73 – antibiotika (1. trimestr)

Počet kúr	žádná kúra	jedna kúra	2-4 kúry	více kúr	celkem
Matky astmatiků	81	10	2	0	93
Matky nealergiků	576	19	0	0	595

Tab č. 74 – antibiotika (1. trimestr, procenta)

Počet kúr	žádná kúra	jedna kúra	2-4 kúry	více kúr	celkem
Matky astmatiků	87,1	10,8	2,2	0,0	100,0
Matky nealergiků	96,8	3,2	0,0	0,0	100,0

Tab č. 75 – antibiotika (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádná kúra	87,09677	96,80672
ostatní	12,90323	3,193277
celkem	93	595
počet výskytů	81	576
významnost	2,69E-05	xxx

Tab č. 76 – antibiotika (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
jedna kúra	10,75269	3,193277
ostatní	89,24731	96,80672
celkem	93	595
počet výskytů	10	19
významnost	7,41E-04	xxx

Tab č. 77 – antibiotika (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2 - 4 kúry	2,150538	0
ostatní	97,84946	100
celkem	93	595
počet výskytů	2	0
významnost	3,41E-04	xxx

Tab č. 78 – antibiotika (2. trimestr)

Počet kúr	žádná kúra	jedna kúra	2-4 kúry	více kúr	celkem
Matky astmatiků	79	7	2	1	89
Matky nealergiků	568	27	1	1	597

Tab č. 79 – antibiotika (2. trimestr, procenta)

Počet kúr	žádná kúra	jedna kúra	2-4 kúry	více kúr	celkem
Matky astmatiků	88,8	7,9	2,2	1,1	100,0
Matky nealergiků	95,1	4,5	0,2	0,2	100,0

Tab č. 80 – antibiotika (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádná kúra	88,76404	95,14238
ostatní	11,23596	4,857621
celkem	89	597
počet výskytů	79	568
významnost	0,015	x

Tab č. 81 – antibiotika (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
jedna kúra	7,865169	4,522613
ostatní	92,13483	95,47739
celkem	89	597
počet výskytů	7	27
významnost	0,175298	

Tab č. 82 – antibiotika (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2 - 4 kúry	2,247191	0,167504
ostatní	97,75281	99,8325
celkem	89	597
počet výskytů	2	1
významnost	5,54E-03	xx

Tab č. 83 – antibiotika (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více kúr	1,123596	0,167504
ostatní	98,8764	99,8325
celkem	89	597
počet výskytů	1	1
významnost	0,118611	

Tab č. 84 – antibiotika (3. trimestr)

Počet kúr	žádná kúra	jedna kúra	2-4 kúry	více kúr	celkem
Matky astmatiků	80	4	2	0	86
Matky nealergiků	577	15	0	2	594

Tab č. 85 – antibiotika (3. trimestr, procenta)

Počet kúr	žádná kúra	jedna kúra	2-4 kúry	více kúr	celkem
Matky astmatiků	93,0	4,7	2,3	0,0	100,0
Matky nealergiků	97,1	2,5	0,0	0,3	100,0

Tab č. 86 – antibiotika (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádná kúra	93,02326	97,13805
ostatní	6,976744	2,861953
celkem	86	594
počet výskytů	80	577
významnost	0,048511	x

Tab č. 87 – antibiotika (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
jedna kúra	4,651163	2,525253
ostatní	95,34884	97,47475
celkem	86	594
počet výskytů	4	15
významnost	0,263542	

Tab č. 88 – antibiotika (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2 - 4 kúry	2,325581	0
ostatní	97,67442	100
celkem	86	594
počet výskytů	2	0
významnost	0,000198	xxx

Tab č. 89 – antibiotika (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více kúr	0	0,3367
ostatní	100	99,6633
celkem	86	594
počet výskytů	0	2
významnost	0,589954	

Tab č. 90 – antibiotika (1. trimestr)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	595	93	průměrů
průměr	0,031933	0,172043	0,14011
Sn-1	0,175969	0,523858	
spolehlivost		0,95	*

Tab č. 91 – antibiotika (2. trimestr)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	597	89	průměrů
průměr	0,058626	0,202247	0,143621
Sn-1	0,314494	0,725819	
spolehlivost		0,95	*

Tab č. 92 – antibiotika (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků	rozdíl
n	594	86	průměrů
průměr	0,042088	0,116279	0,074192
Sn-1	0,328387	0,49512	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 93 – paracetamol (1. trimestr)

Počet balení	žádný z těchto léků	méně než jedno balení	2-4 balení	více než 5 balení	celkem
Matky astmatiků	68	12	1	0	81
Matky nealergiků	528	48	0	0	576

Tab č. 94 – paracetamol (1. trimestr, procenta)

Počet balení	žádný z těchto léků	méně než 1 balení	2-4 balení	více než 5 balení	celkem
Matky astmatiků	84,0	14,8	1,2	0,0	100,0
Matky nealergiků	91,7	8,3	0,0	0,0	100,0

Tab č. 95 – paracetamol (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné balení	83,95062	91,66667
ostatní	16,04938	8,333333
celkem	81	576
počet výskytů	68	528
významnost	0,025059	x

Tab č. 96 – paracetamol (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než jedno balení	14,81481	8,333333
ostatní	85,18519	91,66667
celkem	81	576
počet výskytů	12	48
významnost	0,057955	

Tab č. 97 – paracetamol (1. trimestr)

2-4 balení	Matky astmatiků	Matky nealergiků
ostatní	1,234568	0
% nevybraných	98,76543	100
celkem	81	576
počet výskytů	1	0
významnost	0,007615	xx

Tab č. 98 – paracetamol (2. trimestr)

Počet balení	žádný z těchto léků	méně než jedno balení	2-4 balení	více než 5 balení	celkem
Matky astmatiků	68	16	1	0	85
Matky nealergiků	517	61	2	0	580

Tab č. 99 – paracetamol (2. trimestr, procenta)

Počet balení	žádný z těchto léků	méně než 1 balení	2-4 balení	více než 5 balení	celkem
Matky astmatiků	80,0	18,8	1,2	0,0	100,0
Matky nealergiků	89,1	10,5	0,3	0,0	100,0

Tab č. 100 – paracetamol (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné balení	80	89,13793
ostatní	20	10,86207
celkem	85	580
počet výskytů	68	517
významnost	0,015582	x

Tab č. 101 – paracetamol (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1 balení	18,82353	10,51724
ostatní	81,17647	89,48276
celkem	85	580
počet výskytů	16	61
významnost	0,025407	x

Tab č. 102 – paracetamol (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-4 balení	1,176471	0,344828
ostatní	98,82353	99,65517
celkem	85	580
počet výskytů	1	2
významnost	0,285287	

Tab č. 103 – paracetamol (3. trimestr)

Počet balení	žádný z těchto léků	méně než jedno balení	2-4 balení	více než 5 balení	celkem
Matky astmatiků	71	12	3	0	86
Matky nealergiků	528	37	2	0	567

Tab č. 104 – paracetamol (3. trimestr, procenta)

Počet balení	žádný z těchto léků	méně než jedno balení	2-4 balení	více než 5 balení	celkem
Matky astmatiků	82,6	14,0	3,5	0,0	100,0
Matky nealergiků	93,1	6,5	0,4	0,0	100,0

Tab č. 105 – paracetamol (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné balení	82,55814	93,12169
ostatní	17,44186	6,878307
celkem	86	567
počet výskytů	71	528
významnost	0,000919	xxx

Tab č. 106 – paracetamol (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než jedno balení	13,95349	6,525573
ostatní	86,04651	93,47443
celkem	86	567
počet výskytů	12	37
významnost	0,014834	x

Tab č. 107 – paracetamol (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-4 balení	3,488372	0,352734
ostatní	96,51163	99,64727
celkem	86	567
počet výskytů	3	2
významnost	0,001880	xx

Tab č. 108 – paracetamol (1. trimestr)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	576	81	průměrů
průměr	0,041667	0,111111	0,069444
Sn-1	0,138313	0,37081	
spolehlivost		0,95	*

Tab č. 109 – paracetamol (2. trimestr)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	580	85	průměrů
průměr	0,062931	0,129412	0,066481
Sn-1	0,231213	0,371235	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 110 – paracetamol (3. trimestr)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	567	86	průměrů
průměr	0,04321	0,174419	0,131209
Sn-1	0,215115	0,567593	
spolehlivost		0,95	*

Tab č. 111 – zvracení v těhotenství

Těhotenství	první trimestr	druhý trimestr	třetí trimestr	celkem
Matky astmatiků	46	18	9	118
Matky nealergiků	270	92	44	765

Tab č. 112 – zvracení v těhotenství (procenta)

Těhotenství	první trimestr	druhý trimestr	třetí trimestr	celkem
Matky astmatiků	39,0	15,3	7,6	61,9
Matky nealergiků	35,3	12,0	5,8	53,1

Tab č. 113 – zvracení v těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
první trimestr	38,98305	35,29412
nezvrace-lo	61,01695	64,70588
celkem	118	765
počet výskytů	46	270
význam-nost	0,436529	

Tab č. 114 – zvracení v těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
druhý trimestr	15,25424	12,02614
nezvrace-lo	84,74576	87,97386
celkem	118	765
počet výskytů	18	92
význam-nost	0,32298	

Tab č. 115 – zvracení v těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
třetí tri-mestr	7,627119	5,751634
nezvrace-lo	92,37288	94,24837
celkem	118	765
počet výskytů	9	44
význam-nost	0,424672	

Tab č. 116 – zvracení (1. trimestr)

	pře-vážně ráno	nejen ráno	celkem
Matky ast-matiků	26	16	108
Matky nea-lergiků	148	84	701

Tab č. 117 – zvracení (1. trimestr, procenta)

	pře-vážně ráno	nejen ráno	celkem
Matky ast-matiků	24,1	14,8	38,9
Matky nea-lergiků	21,1	12,0	33,1

Tab č. 118 – zvracení (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zvracení ráno	24,07407	21,1127
ostatní	75,92593	78,8873
celkem	108	701
počet výskytů	26	148
význam-nost	0,485657	

Tab č. 119 – zvracení (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zvracení nejen ráno	14,81481	11,98288
ostatní	85,18519	88,01712
celkem	108	701
počet výskytů	16	84
význam-nost	0,405212	

Tab č. 120 – zvracení (2. trimestr)

	ráno	nejen ráno	celkem
Matky astmatiků	6	7	82
Matky nealergiků	25	36	559

Tab č. 121 – zvracení (2. trimestr, procenta)

	ráno	nejen ráno	celkem
Matky astmatiků	7,3	8,5	15,9
Matky nealergiků	4,5	6,4	10,9

Tab č. 122 – zvracení (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zvracení ráno	7,317073	4,472272
ostatní	92,68293	95,52773
celkem	82	559
počet výskytů	6	25
významnost	0,262132	

Tab č. 123 – zvracení (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zvracení nején ráno	8,536585	6,440072
ostatní	91,46341	93,55993
celkem	82	559
počet výskytů	7	36
významnost	0,478518	

Tab č. 124 – zvracení (3. trimestr)

	ráno	nejen ráno	celkem
Matky astmatiků	1	5	81
Matky nealergiků	10	19	547

Tab č. 125 – zvracení (3. trimestr, procenta)

	ráno	nejen ráno	celkem
Matky astmatiků	1,2	6,2	7,4
Matky nealergiků	1,8	3,5	5,3

Tab č. 126 – zvracení (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zvracení ráno	1,234568	1,828154
ostatní	98,76543	98,17185
celkem	81	547
počet výskytů	1	10
významnost	0,703895	

Tab č. 127 – zvracení (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
zvracení nején ráno	6,17284	3,473492
ostatní	93,82716	96,52651
celkem	81	547
počet výskytů	5	19
významnost	0,236954	

Tab č. 128 – zvracení (1. trimestr)

	vůně a pachy	chuťové podněty	celkem
Matky astmatiků	17	5	118
Matky nealergiků	87	27	765

Tab č. 129 – zvracení (1. trimestr, procenta)

	vůně a pachy	chuťové podněty	celkem
Matky astmatiků	14,4	4,2	18,6
Matky nealergiků	11,4	3,5	14,9

Tab č. 130 – zvracení (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůně a pachy	14,40678	11,37255
ostatní	85,59322	88,62745
celkem	118	765
počet výskytů	17	87
významnost	0,341232	

Tab č. 131 – zvracení (1. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
chuťové podněty	4,237288	3,529412
ostatní	95,76271	96,47059
celkem	118	765
počet výskytů	5	27
významnost	0,701739	

Tab č. 132 – zvracení (2. trimestr)

	vůně a pachy	chuťové podněty	celkem
Matky astmatiků	7	2	118
Matky nealergiků	42	9	765

Tab č. 133 – zvracení (2. trimestr, procenta)

	vůně a pachy	chuťové podněty	celkem
Matky astmatiků	5,9	1,7	7,6
Matky nealergiků	5,5	1,2	6,7

Tab č. 134 – zvracení (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůně a pachy	5,932203	5,490196
ostatní	94,0678	94,5098
celkem	118	765
počet výskytů	7	42
významnost	0,845229	

Tab č. 135 – zvracení (2. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
chuťové podněty	1,694915	1,176471
ostatní	98,30508	98,82353
celkem	118	765
počet výskytů	2	9
významnost	0,636494	

Tab č. 136 – zvracení (3. trimestr)

	vůně a pachy	chuťové podněty	celkem
Matky astmatiků	3	1	118
Matky nealergiků	17	4	765

Tab č. 137 – zvracení (3. trimestr, procenta)

	vůně a pachy	chuťové podněty	celkem
Matky astmatiků	2,5	0,8	3,4
Matky nealergiků	2,2	0,5	2,7

Tab č. 138 – zvracení (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůně a pachy	2,542373	2,222222
ostatní	97,45763	97,77778
celkem	118	765
počet výskytů	3	17
významnost	0,827769	

Tab č. 139 – zvracení (3. trimestr)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
chuťové podněty	0,847458	0,522876
ostatní	99,15254	99,47712
celkem	118	765
počet výskytů	1	4
významnost	0,661847	

Tab č. 140 – fyzická zátěž

	v podstatě nezměněna	mírně se snížila	snížila se významně	byla zvýšená	celkem
Matky astmatiků	47	42	22	3	114
Matky nealergiků	391	246	86	11	734

Tab č. 141 – fyzická zátěž (procenta)

	v podstatě nezměněna	mírně se snížila	snížila se významně	byla zvýšená	celkem
Matky astmatiků	41,2	36,8	19,3	2,6	100,0
Matky nealergiků	53,3	33,5	11,7	1,5	100,0

Tab č. 142 – fyzická zátěž

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
nezměněna	41,22807	53,26975
ostatní	58,77193	46,73025
celkem	114	734
počet výskytů	47	391
významnost	0,016683	x

Tab č. 143 – fyzická zátěž

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
mírně se snížila	36,84211	33,51499
ostatní	63,15789	66,48501
celkem	114	734
počet výskytů	42	246
významnost	0,485257	

Tab č. 144 – fyzická zátěž

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
snížila se výrazně	19,29825	11,71662
ostatní	80,70175	88,28338
celkem	114	734
počet výskytů	22	86
významnost	0,023878	x

Tab č. 145 – fyzická zátěž

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
byla zvýšená	2,631579	1,498638
ostatní	97,36842	98,50136
celkem	114	734
počet výskytů	3	11
významnost	0,377129	

Tab č. 146 – mléko (gravidita)

mléko	žádné	do 0,5 litru týdně	0,5 až 1 litr týdně	více než 1 litr týdně	celkem
Matky astmatiků	10	16	26	60	112
Matky nealergiků	43	110	178	397	728

Tab č. 147 – mléko (gravidita, procenta)

mléko	žádné	do 0,5 litru týdně	0,5 až 1 litr týdně	více než 1 litr týdně	celkem
Matky astmatiků	8,9	14,3	23,2	53,6	100,0
Matky nealergiků	5,9	15,1	24,5	54,5	100,0

Tab č. 148 – mléko (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné	8,928571	5,906593
ostatní	91,07143	94,09341
celkem	112	728
počet výskytů	10	43
významnost	0,220741	

Tab č. 149 – mléko (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
do půl litru	14,28571	15,10989
ostatní	85,71429	84,89011
celkem	112	728
počet výskytů	16	110
významnost	0,820109	

Tab č. 150 – mléko (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
půl až jeden litr	23,21429	24,45055
ostatní	76,78571	75,54945
celkem	112	728
počet výskytů	26	178
významnost	0,776379	

Tab č. 151 – mléko (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více než litr	53,57143	54,53297
ostatní	46,42857	45,46703
celkem	112	728
počet výskytů	60	397
významnost	0,849148	

Tab č. 152 – podmáslí (gravidita)

podmáslí	žádné	do 0,5 litru týdně	0,5 až 1 litr týdně	více než 1 litr týdně	celkem
Matky astmatiků	42	16	7	3	68
Matky nealergiků	319	76	46	23	464

Tab č. 153 – podmáslí (gravidita, procenta)

podmáslí	žádné	do 0,5 litru týdně	0,5 až 1 litr týdně	více než 1 litr týdně	celkem
Matky astmatiků	61,8	23,5	10,3	4,4	100,0
Matky nealergiků	68,8	16,4	9,9	5,0	100,0

Tab č. 154 – podmáslí (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné	61,76471	68,75
ostatní	38,23529	31,25
celkem	68	464
počet výskytů	42	319
významnost	0,249376	

Tab č. 155 – podmáslí (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
do půl litru	23,52941	16,37931
ostatní	76,47059	83,62069
celkem	68	464
počet výskytů	16	76
významnost	0,145393	

Tab č. 156 – podmáslí (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
půl až litr	10,29412	9,913793
ostatní	89,70588	90,08621
celkem	68	464
počet výskytů	7	46
významnost	0,922095	

Tab č. 157 – podmáslí (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více jak litr	4,411765	4,956897
ostatní	95,58824	95,0431
celkem	68	464
počet výskytů	3	23
významnost	0,845613	

Tab č. 158 – kefír apod. (gravidita)

kefír apod.	žádné	do 0,5 litru týdně	0,5 až 1 litr týdně	více než 1 litr týdně	celkem
Matky astmatiků	33	23	17	10	83
matky nealergiků	217	149	87	69	522

Tab č. 159 – kefír apod. (gravidita, procenta)

Kefír apod.	žádné	do 0,5 litru týdně	0,5 až 1 litr týdně	více než 1 litr týdně	celkem
Matky astmatiků	39,8	27,7	20,5	12,0	100,0
matky nealergiků	41,6	28,5	16,7	13,2	100,0

Tab č. 160 – kefír apod. (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádný	39,75904	41,57088
ostatní	60,24096	58,42912
celkem	83	522
počet výskytů	33	217

Tab č. 161 – kefír apod. (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
do půl litru	27,71084	28,54406
ostatní	72,28916	71,45594
celkem	83	522
počet výskytů	23	149
významnost	0,875784	

Tab č. 162 – kefír apod. (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
půl až litr	20,48193	16,66667
ostatní	79,51807	83,33333
celkem	83	522
počet výskytů	17	87
významnost	0,392143	

Tab č. 163 – kefír apod. (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více jak litr	12,04819	13,21839
ostatní	87,95181	86,78161
celkem	83	522
počet výskytů	10	69
významnost	0,768832	

Tab č. 164 – mléko (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků	rozdíl
n	112	728	průměrů
průměr	1,013393	1,039148	0,025755
Sn-1	0,566361	0,54272	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 165 – podmáslí (gravidita)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	464	68	průměrů
průměr	0,189655	0,202206	0,012551
Sn-1	0,376655	0,364613	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 166 – kefír (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků	rozdíl
n	522	83	průměrů
průměr	0,394636	0,403614	0,008978
Sn-1	0,503738	0,493604	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 167 – tvaroh (gravidita)

tvaroh a výrobky z něj	žádné	do 200g týdně	200 až 500g týdně	více než 500g týdně	celkem
Matky astmatiků	5	60	34	6	105
Matky nealergiků	38	331	238	83	690

Tab č. 168 – tvaroh (gravidita, procenta)

tvaroh a výrobky z něj	žádné	do 200g týdně	200 až 500g týdně	více než 500g týdně	celkem
Matky astmatiků	4,8	57,1	32,4	5,7	100
Matky nealergiků	5,5	48,0	34,5	12,0	100

Tab č. 169 – tvaroh (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádný	4,761905	5,507246
ostatní	95,2381	94,49275
celkem	105	690
počet výskytů	5	38
významnost	0,753089	

Tab č. 170 – tvaroh (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
do 200g	57,14286	47,97101
ostatní	42,85714	52,02899
celkem	105	690
počet výskytů	60	331
významnost	0,079881	

Tab č. 171 – tvaroh (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
200-500g	32,38095	34,49275
ostatní	67,61905	65,50725
celkem	105	690
počet výskytů	34	238
významnost	0,670885	

Tab č. 172 – tvaroh (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více než 500g	5,714286	12,02899
ostatní	94,28571	87,97101
celkem	105	690
počet výskytů	6	83
významnost	0,055893	

Tab č. 173 – tvaroh (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků	rozdíl
n	105	690	průměrů
průměr	207,619	246,8841	39,26501
Sn-1	163,3161	192,2889	
spolehlivost		0,95	*

Tab č. 174 – sýry (gravidita)

sýry	žádné	do 200g týdně	200 až 500g týdně	více než 500g týdně	175
Matky astmatiků	2	55	39	16	112
matky nealergiků	10	329	281	91	711

Tab č. 175 – sýry (gravidita, procenta)

sýry	žádné	do 200g týdně	200 až 500g týdně	více než 500g týdně	celkem
Matky astmatiků	1,8	49,1	34,8	14,3	100
matky nealergiků	1,4	46,3	39,5	12,8	100

Tab č. 176 – sýry (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné	1,785714	1,40647
ostatní	98,21429	98,59353
celkem	112	711
počet výskytů	2	10
významnost	0,755636	

Tab č. 177 – sýry (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
do 200g	49,10714	46,27286
ostatní	50,89286	53,72714
celkem	112	711
počet výskytů	55	329
významnost	0,576269	

Tab č. 178 - sýry (gravidita)

	Astmatici	Nealergici
200-500g	34,82143	39,5218
ostatní	65,17857	60,4782
celkem	112	711
počet výskytů	39	281
významnost	0,342898	

Tab č. 179 – sýry (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více jak 500g	14,28571	12,79887
ostatní	85,71429	87,20113
celkem	112	711
počet výskytů	16	91
významnost	0,663657	

Tab č. 180 – sýry (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků	rozdíl
n	112	711	průměrů
průměr	263,8393	267,7918	3,952557
Sn-1	196,6166	188,2927	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 181 – bílé jogurty (gravidita)

bílé jogurty	žádné	1-2 ke- límky týdně	3-5 ke- límků týdně	6 a více týdně	celkem
Matky astmatiků	26	30	11	3	70
Matky nealergiků	217	222	60	27	526

Tab č. 182 – bílé jogurty (gravidita, procenta)

bílé jogurty	žádné	1-2 ke- límky týdně	3-5 ke- límků týdně	6 a více týdně	celkem
Matky astmatiků	37,1	42,9	15,7	4,3	100
Matky nealergiků	41,3	42,2	11,4	5,1	100

Tab č. 183 – bílé jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné	37,14286	41,25475
ostatní	62,85714	58,74525
celkem	70	526
počet výskytů	26	217
významnost	0,510742	

Tab č. 184 – bílé jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
1-2 ke- límky	42,85714	42,20532
ostatní	57,14286	57,79468
celkem	70	526
počet výskytů	30	222
významnost	0,917401	

Tab č. 185 – bílé jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
3-5 kelímků	15,71429	11,40684
ostatní	84,28571	88,59316
celkem	70	526
počet výskytů	11	60
významnost	0,295957	

Tab č. 186 – bílé jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
6 a více kelímků	4,285714	5,13308
ostatní	95,71429	94,86692
celkem	70	526
počet výskytů	3	27
významnost	0,760651	

Tab č. 187 – bílé jogurty (gravidita)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	526	70	průměrů
průměr	1,448669	1,571429	0,122759
Sn-1	1,788116	1,776019	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 188 - ochucené jogurty (gravidita)

ochucené jogurty	žádné	1-2 kelímky týdně	3-5 kelímků týdně	6 a více týdně	celkem
Matky astmatiků	5	46	40	17	108
Matky nealergiků	42	294	291	76	703

Tab č. 189 - ochucené jogurty (gravidita, procenta)

Ochucené jogurty	žádné	1-2 kelímky týdně	3-5 kelímků týdně	6 a více týdně	celkem
Matky astmatiků	4,6	42,6	37,0	15,7	100
Matky nealergiků	6,0	41,8	41,4	10,8	100

Tab č. 190 - ochucené jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
žádné	4,62963	5,974395
ostatní	95,37037	94,0256
celkem	108	703
počet výskytů	5	42
významnost	0,577619	

Tab č. 191 - ochucené jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
1-2 kelímky	42,59259	41,82077
ostatní	57,40741	58,17923
celkem	108	703
počet výskytů	46	294
významnost	0,879703	

Tab č. 192 - ochucené jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
3-5 kelímků	37,03704	41,39403
ostatní	62,96296	58,60597
celkem	108	703
počet výskytů	40	291
významnost	0,39104	

Tab č. 193 - ochucené jogurty (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více jak 6 kelímků	15,74074	10,81081
ostatní	84,25926	89,18919
celkem	108	703
počet výskytů	17	76
významnost	0,13438	

Tab č. 194 - ochucené jogurty (gravidita)

	Matky nealergiků	Matky astmatiků	rozdíl
n	703	108	průměrů
průměr	3,039829	3,222222	0,182393
Sn-1	1,904181	2,062497	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 195 – maso (gravidita)

maso, uzeniny	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	3	12	83	14	112
Matky nealergiků	15	92	523	99	729

Tab č. 196 – maso (gravidita, procenta)

maso, uzeniny	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	2,7	10,7	74,1	12,5	100,0
Matky nealergiků	2,1	12,6	71,7	13,6	100,0

Tab č. 197 – maso (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	2,678571	2,057613
ostatní	97,32143	97,94239
celkem	112	729
počet výskytů	3	15
významnost	0,672468	

Tab č. 198 – maso (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	10,71429	12,62003
ostatní	89,28571	87,37997
celkem	112	729
počet výskytů	12	92
významnost	0,568402	

Tab č. 199 – maso (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	74,10714	71,74211
ostatní	25,89286	28,25789
celkem	112	729
počet výskytů	83	523
významnost	0,603536	

Tab č. 200 – maso (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	12,5	13,58025
ostatní	87,5	86,41975
celkem	112	729
počet výskytů	14	99
významnost	0,754967	

Tab č. 201 – zelenina (gravidita)

zelenina	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	0	6	47	61	114
Matky nealergiků	3	34	336	360	733

Tab č. 202 – zelenina (gravidita, procenta)

zelenina	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	0,0	5,3	41,2	53,5	100,0
Matky nealergiků	0,4	4,6	45,8	49,1	100,0

Tab č. 203 – zelenina (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	0	0,409277
ostatní	100	99,59072
celkem	114	733
počet výskytů	0	3
významnost	0,493801	

Tab č. 204 – zelenina (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	5,263158	4,638472
ostatní	94,73684	95,36153
celkem	114	733
počet výskytů	6	34
významnost	0,769897	

Tab č. 205 – zelenina (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	41,22807	45,83902
ostatní	58,77193	54,16098
celkem	114	733
počet výskytů	47	336
významnost	0,357473	

Tab č. 206 – zelenina (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	53,50877	49,11323
ostatní	46,49123	50,88677
celkem	114	733
počet výskytů	61	360
významnost	0,382556	

Tab č. 207 – ovoce, kompoty, džusy (gravidita)

ovoce, kompoty, džusy	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	0	6	41	65	112
Matky nealergiků	7	49	322	352	730

Tab č. 208 – ovoce, kompoty, džusy (gravidita, procenta)

ovoce, kompoty, džusy	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	0,0	5,4	36,6	58,0	100,0
Matky nealergiků	1,0	6,7	44,1	48,2	100,0

Tab č. 209 – ovoce, kompoty, džusy (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	0	0,958904
ostatní	100	99,0411
celkem	112	730
počet výskytů	0	7
významnost	0,298033	

Tab č. 210 – ovoce, kompoty, džusy (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	5,357143	6,712329
ostatní	94,64286	93,28767
celkem	112	730
počet výskytů	6	49
významnost	0,588886	

Tab č. 211 – ovoce, kompoty, džusy (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	36,60714	44,10959
ostatní	63,39286	55,89041
celkem	112	730
počet výskytů	41	322
významnost	0,135484	

Tab č. 212 – ovoce, kompoty, džusy (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	58,03571	48,21918
ostatní	41,96429	51,78082
celkem	112	730
počet výskytů	65	352
významnost	0,053022	

Tab č. 213 – máslo (gravidita)

máslo	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	12	10	31	55	108
Matky nealergiků	50	108	254	297	709

Tab č. 214 – máslo (gravidita, procenta)

máslo	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	11,1	9,3	28,7	50,9	100,0
Matky nealergiků	7,1	15,2	35,8	41,9	100,0

Tab č. 215 – máslo (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	11,11111	7,052186
ostatní	88,88889	92,94781
celkem	108	709
počet výskytů	12	50
významnost	0,137851	

Tab č. 216 – máslo (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	9,259259	15,23272
ostatní	90,74074	84,76728
celkem	108	709
počet výskytů	10	108
významnost	0,099949	

Tab č. 217 – máslo (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	28,7037	35,82511
ostatní	71,2963	64,17489
celkem	108	709
počet výskytů	31	254
významnost	0,148023	

Tab č. 218 – máslo (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	50,92593	41,88999
ostatní	49,07407	58,11001
celkem	108	709
počet výskytů	55	297
významnost	0,077307	

Tab č. 219 – rostlinné tuky (gravidita)

rostlinné tuky	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	9	25	44	23	101
Matky nealergiků	72	126	311	174	683

Tab č. 220 – rostlinné tuky (gravidita, procenta)

rostlinné tuky	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	8,9	24,8	43,6	22,8	100,0
Matky nealergiků	10,5	18,4	45,5	25,5	100,0

Tab č. 221 – rostlinné tuky (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	8,910891	10,54173
ostatní	91,08911	89,45827
celkem	101	683
počet výskytů	9	72
významnost	0,615248	

Tab č. 222 – rostlinné tuky (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	24,75248	18,44802
ostatní	75,24752	81,55198
celkem	101	683
počet výskytů	25	126
významnost	0,133709	

Tab č. 223 – rostlinné tuky (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	43,56436	45,53441
ostatní	56,43564	54,46559
celkem	101	683
počet výskytů	44	311
významnost	0,710453	

Tab č. 224 – rostlinné tuky (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	22,77228	25,47584
ostatní	77,22772	74,52416
celkem	101	683
počet výskytů	23	174
významnost	0,558767	

Tab č. 225 – arašidy (gravidita)

arašidy	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	53	44	1	0	98
Matky nealergiků	364	293	7	6	670

Tab č. 226 – arašidy (gravidita, procenta)

arašidy	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	54,1	44,9	1,0	0,0	100,0
Matky nealergiků	54,3	43,7	1,0	0,9	100,0

Tab č. 227 – arašidy (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	54,08163	54,32836
ostatní	45,91837	45,67164
celkem	98	670
počet výskytů	53	364
významnost	0,963473	

Tab č. 228 – arašidy (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	44,89796	43,73134
ostatní	55,10204	56,26866
celkem	98	670
počet výskytů	44	293
významnost	0,827918	

Tab č. 229– arašídý (gravidita)

	Astmatici	Nealergici
2-5x týdně	1,020408	1,044776
ostatní	98,97959	98,95522
celkem	98	670
počet výskytů	1	7
významnost	0,982295	

Tab č. 230– arašídý (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	0	0,895522
ostatní	100	99,10448
celkem	98	670
počet výskytů	0	6
významnost	0,346966	

Tab č. 231– umělá sladidla (gravidita)

umělá sladidla	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	96	2	2	0	100
Matky nealergiků	648	13	7	7	675

Tab č. 232– umělá sladidla (gravidita, procenta)

umělá sladidla	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	96,0	2,0	2,0	0,0	100,0
Matky nealergiků	96,0	1,9	1,0	1,0	100,0

Tab č. 233– umělá sladidla (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	96	96
ostatní	4	4
celkem	100	675
počet výskytů	96	648
významnost	1	

Tab č. 234– umělá sladidla (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	2	1,925926
ostatní	98	98,07407
celkem	100	675
počet výskytů	2	13
významnost	0,95998	

Tab č. 235– umělá sladidla (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	2	1,037037
ostatní	98	98,96296
celkem	100	675
počet výskytů	2	7
významnost	0,401562	

Tab č. 236– umělá sladidla (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	0	1,037037
ostatní	100	98,96296
celkem	100	675
počet výskytů	0	7
významnost	0,306317	

Tab č. 237– ryby (gravidita)

ryby a výrobky z nich	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	4	69	34	1	108
Matky nealergiků	48	438	218	17	721

Tab č. 238– ryby (gravidita, procenta)

ryby a výrobky z nich	vůbec ne	méně než 1x týdně	2-5x týdně	denně	celkem
Matky astmatiků	3,7	63,9	31,5	0,9	100,0
Matky nealergiků	6,7	60,7	30,2	2,4	100,0

Tab č. 239– ryby (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
vůbec ne	3,703704	6,65742
% nevybraných	96,2963	93,34258
celkem	108	721
počet výskytů	4	48
významnost	0,23775	

Tab č. 240– ryby (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
méně než 1x týdně	63,88889	60,74896
ostatní	36,11111	39,25104
celkem	108	721
počet výskytů	69	438
významnost	0,532382	

Tab č. 241– ryby (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
2-5x týdně	31,48148	30,23578
ostatní	68,51852	69,76422
celkem	108	721
počet výskytů	34	218
významnost	0,792958	

Tab č. 242– ryby (gravidita)

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
denně	0,925926	2,357836
ostatní	99,07407	97,64216
celkem	108	721
počet výskytů	1	17
významnost	0,340998	

Tab č. 243– doba narození

čtvrtletí	leden-březen	duben-červen	červenec-září	říjen-prosinec	celkem
Astmatici	25	23	18	24	90
Nealergici	201	146	127	147	621

Tab č. 244– doba narození (procenta)

čtvrtletí	leden- březen	duben- červen	červenec- září	říjen- prosinec	celkem
Astmatici	27,8	25,6	19,9	26,7	100
Nealergici	32,4	23,6	20,4	23,6	100

Tab č. 245– doba narození

	Astmatici	Nealergici
leden- březen	27,77778	32,36715
ostatní	72,22222	67,63285
celkem	90	621
počet výskytů	25	201
význam- nost	0,382207	

Tab č. 246– doba narození

	Astmatici	Nealergici
duben- červen	25,55556	23,51047
ostatní	74,44444	76,48953
celkem	90	621
počet výskytů	23	146
význam- nost	0,670135	

Tab č. 247– doba narození

	Astmatici	Nealergici
červenec- září	20	20,45089
ostatní	80	79,54911
celkem	90	621
počet výskytů	18	127
význam- nost	0,920968	

Tab č. 248– doba narození

	Astmatici	Nealergici
říjen- prosinec	26,66667	23,6715
ostatní	73,33333	76,3285
celkem	90	621
počet výskytů	24	147
význam- nost	0,534377	

Tab č. 249– délka těhotenství

	více než 1 měsíc před termínem	14 dní až měsíc před ter- mínem	v termí- nu	déle než 2 týdny po termínu	celkem
Matky ast- matiků	3	20	73	16	112
Matky nea- lergiků	20	98	549	61	728

Tab č. 250– délka těhotenství

	více než 1 měsíc před	14-30 dní před	v termínu	déle než 2 týdny po	celkem
Matky astmatiků	2,7	17,9	65,2	14,3	100,0
Matky nealergi- ků	2,7	13,5	75,4	8,4	100,0

Tab č. 251– délka těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
více než měsíc před termínem	2,678571	2,747253
ostatní	97,32143	97,25275
celkem	112	728
počet výskytů	3	20
významnost	0,966925	

Tab č. 252– délka těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
14 dní až měsíc před termínem	17,85714	13,46154
ostatní	82,14286	86,53846
celkem	112	728
počet výskytů	20	98
významnost	0,212654	

Tab č. 253– délka těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
v termínu	65,17857	75,41209
ostatní	34,82143	24,58791
celkem	112	728
počet výskytů	73	549
významnost	0,021452	x

Tab č. 254– délka těhotenství

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
déle než 2 týdny po term.	14,28571	8,379121
ostatní	85,71429	91,62088
celkem	112	728
počet výskytů	16	61
významnost	0,043726	x

Tab č. 255– porodní hmotnost

kg	do 1,5	1,5-2,5	2,5-3,5	3,5-4,5	4,5-5,5	více	celkem
Astmatici	1	6	65	38	1	0	111
Nealergici	3	41	415	263	12	0	734

Tab č. 256– porodní hmotnost (procenta)

kg	do 1,5	1,5-2,5	2,5-3,5	3,5-4,5	4,5-5,5	více	celkem
Astmatici	0,9	5,4	58,6	34,2	0,9	0,0	100,0
Nealergici	0,4	5,6	56,5	35,8	1,6	0,0	100,0

Tab č. 257– porodní hmotnost

	Astmatici	Nealergici
do 1,5 kg	0,900901	0,408719
ostatní	99,0991	99,59128
celkem	111	734
počet výskytů	1	3
významnost	0,48137	

Tab č. 258– porodní hmotnost

	Astmatici	Nealergici
1,5-2,5kg	5,405405	5,585831
ostatní	94,59459	94,41417
celkem	111	734
počet výskytů	6	41
významnost	0,938384	

Tab č. 259– porodní hmotnost

	Astmatici	Nealergici
2,5-3,5kg	58,55856	56,53951
ostatní	41,44144	43,46049
celkem	111	734
počet výskytů	65	415
významnost	0,688982	

Tab č. 260– porodní hmotnost

	Astmatici	Nealergici
3,5-4,5kg	34,23423	35,83106
ostatní	65,76577	64,16894
celkem	111	734
počet výskytů	38	263
významnost	0,743346	

Tab č. 261– porodní hmotnost

	Astmatici	Nealergici
4,5-5,5kg	0,900901	1,634877
ostatní	99,0991	98,36512
celkem	111	734
počet výskytů	1	12
významnost	0,558157	

Tab č. 262– porodní hmotnost

	Astmatici	Nealergici	rozdíl
n	111	734	průměrů
průměr	3,288288	3,326975	0,038687
Sn-1	0,623588	0,624124	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 263– věk matky při porodu

věk	14-18	19-23	24-28	29-33	34-38	39-44	45 a více	celkem
Matky astmatiků	11	55	36	12	1	1	0	116
Matky nealergiků	29	366	218	103	28	6	0	750

Tab č. 264– věk matky při porodu

věk	14-18	19-23	24-28	29-33	34-38	39-44	45 a více	celkem
Matky astmatiků	9,5	47,4	31,0	10,3	0,9	0,9	0,0	100,0
Matky nealergiků	3,9	48,8	29,1	13,7	3,7	0,8	0,0	100,0

Tab č. 265– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
14-18 let	9,482759	3,866667
ostatní	90,51724	96,13333
celkem	116	750
počet výskytů	11	29
významnost	0,007322	xx

Tab č. 266– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
19-23 let	47,41379	48,8
ostatní	52,58621	51,2
celkem	116	750
počet výskytů	55	366
významnost	0,781022	

Tab č. 267– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
24-28 let	31,03448	29,06667
ostatní	68,96552	70,93333
celkem	116	750
počet výskytů	36	218
významnost	0,664853	

Tab č. 268– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
29-33 let	10,34483	13,73333
ostatní	89,65517	86,26667
celkem	116	750
počet výskytů	12	103
významnost	0,316912	

Tab č. 269– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
34-38 let	0,862069	3,733333
ostatní	99,13793	96,26667
celkem	116	750
počet výskytů	1	28
významnost	0,109672	

Tab č. 270– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
39-44 let	0,862069	0,8
ostatní	99,13793	99,2
celkem	116	750
počet výskytů	1	6
významnost	0,944609	

Tab č. 271– věk matky při porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků	rozdíl
n	116	750	průměrů
průměr	23,41379	24,35333	0,93954
Sn-1	4,495542	4,72775	
spolehlivost		0,95	*

Tab č. 272– pořadí porodu

	1.	2.	3.	4. a další	celkem
Matky astmatiků	66	39	8	1	114
Matky nealergiků	357	272	92	21	742

Tab č. 273– pořadí porodu (procenta)

	1.	2.	3.	4. a další	celkem
Matky astmatiků	57,9	34,2	7,0	0,9	100,0
Matky nealergiků	48,1	36,7	12,4	2,8	100,0

Tab č. 274– pořadí porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
první porod	57,89474	48,11321
ostatní	42,10526	51,88679
celkem	114	742
počet výskytů	66	357
významnost	0,051794	

Tab č. 275– pořadí porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
druhý porod	34,21053	36,65768
ostatní	65,78947	63,34232
celkem	114	742
počet výskytů	39	272
významnost	0,613001	

Tab č. 276– pořadí porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
třetí porod	7,017544	12,39892
ostatní	92,98246	87,60108
celkem	114	742
počet výskytů	8	92
významnost	0,095829	

Tab č. 277– pořadí porodu

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
čtvrtý porod a další	0,877193	2,830189
ostatní	99,12281	97,16981
celkem	114	742
počet výskytů	1	21
významnost	0,219872	

Tab č. 278– císařský řez

	Matky astmatiků	Matky nealergiků
císařský řez	9,3	7,3
normální porod	90,7	92,7
celkem	118	765
počet výskytů	11	56
významnost	0,444667	

Tab č. 279– starší sourozenci

počet	0	1	2	3	více	celkem
Astmatici	59	10	2	1	0	72
Nealergici	313	89	10	2	0	414

Tab č. 280– starší sourozenci (procenta)

počet	0	1	2	3	více	celkem
Astmatici	81,9	13,9	2,8	1,4	0,0	100
Nealergici	75,6	21,5	2,4	0,5	0,0	100

Tab č. 281– starší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
žádný souroze- nec	81,94444	75,60386
ostatní	18,05556	24,39614
celkem	72	414
počet výskytů	59	313
význam- nost	0,241238	

Tab č. 282– starší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
jeden souroze- nec	13,88889	21,49758
ostatní	86,11111	78,50242
celkem	72	414
počet výskytů	10	89
význam- nost	0,139001	

Tab č. 283– starší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
jeden souroze- nec	2,777778	2,415459
ostatní	97,22222	97,58454
celkem	72	414
počet výskytů	2	10
význam- nost	0,854915	

Tab č. 284– starší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
tři souro- zenci	1,388889	0,483092
ostatní	98,61111	99,51691
celkem	72	414
počet výskytů	1	2
význam- nost	0,365098	

Tab č. 285– starší sourozenci

	Astmatici	Nealergici	rozdíl
n	72	414	průměrů
průměr	0,236111	0,277778	0,041667
Sn-1	0,568989	0,527811	
spolehlivost		0,95	

Tab č. 286– mladší sourozenci

počet	0	1	2	3	více	celkem
Astmatici	50	40	9	0	1	100
Nealergici	242	282	89	10	12	635

Tab č. 287– mladší sourozenci (procenta)

počet	0	1	2	3	více	celkem
Astmatici	50,0	40,0	9,0	0,0	1,0	100
Nealergici	38,1	44,4	14,0	1,6	1,9	100

Tab č. 288– mladší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
žádný souroze- nec	50	38,11024
ostatní	50	61,88976
celkem	100	635
počet výskytů	50	242
význam- nost	0,023918	x

Tab č. 289– mladší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
jeden souroze- nec	40	44,40945
ostatní	60	55,59055
celkem	100	635
počet výskytů	40	282
význam- nost	0,40877	

Tab č. 290– mladší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
dva sou- rozenci	9	14,01575
ostatní	91	85,98425
celkem	100	635
počet výskytů	9	89
význam- nost	0,170231	

Tab č. 291– mladší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
tři souro- zenci	0	1,574803
ostatní	100	98,4252
celkem	100	635
počet výskytů	0	10
význam- nost	0,206397	

Tab č. 292– mladší sourozenci

	Astmatici	Nealergici
více sou- rozenců	1	1,889764
ostatní	99	98,11024
celkem	100	635
počet výskytů	1	12
význam- nost	0,530378	

Tab č. 293– mladší sourozenci

	Astmatici	Nealergici	rozdíl
n	100	635	průměrů
průměr	0,63	0,866142	0,236142
Sn-1	0,786952	0,932773	
spolehlivost		0,95	**