



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Soukromá ordinace alergologie a klinické imunologie Trutnov

Zuzana Kaňková

**Sledování závislosti výskytu asthma bronchiale na
alergizaci vaječným bílkem v dětském věku**

*(Monitoring dependency incidence of bronchial asthma on getting allergic
to eggwhite in children's age)*

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Praha, květen 2009

Autor práce: Zuzana Kaňková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Blanka Nováková

Pracoviště vedoucího práce: Soukromá ordinace alergologie a klinické imunologie Trutnov

Datum a rok obhajoby: 9. června 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 21. května 2009

Zuzana Kaňková

Poděkování

Dovoluji si poděkovat své konzultantce MUDr. Blance Novákové za odborné vedení.

OBSAH

1. ÚVOD	7
2. ALERGIE A ATOPIE.....	8
2.1 VLIV GENETICKÉ VÝBAVY NA ROZVOJ ALERGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ	8
2.2 VLIV ZEVNÍHO PROSTŘEDÍ NA ROZVOJ ALERGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ	10
2.2.1 <i>Infekce</i>	10
2.2.2 <i>Vnější prostředí – exteriérové</i>	11
2.2.3 <i>Vnitřní prostředí – interiérové</i>	11
3. ALERGICKÁ REAKCE	12
3.1 ČASNÁ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE	13
3.2 POZDNÍ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE	15
4. DĚLENÍ ALERGENŮ	17
4.1 POTRAVINOVÉ ALERGENY	18
5. ASTHMA BRONCHIALE	26
5.1 PREVALENCE ASTMA BRONCHIALE	28
5.2 DIAGNOSTIKA ASTMA BRONCHIALE U NESPOLUPRACUJÍCÍCH DĚTÍ.....	31
5.2.1 <i>Anamnéza</i>	32
5.2.2 <i>Fyzikální vyšetření</i>	33
5.2.3 <i>Funkční vyšetření plic</i>	34
5.2.3.1 Spirometrie	34
5.2.3.3 Vyšetřování NO ve vydechaném vzduchu (FeNO)	35
5.2.3.4 Další vyšetření	35
5.2.4 <i>Alergologické testy</i>	36
5.3 Klasifikace astmatu.....	37
5.4 LÉČBA ASTMATU.....	39
5.4.1 <i>Režimová opatření</i>	39
5.4.2 <i>Farmakoterapie</i>	39
5.5 MOŽNOSTI PREVENCE ASTMA BRONCHIALE	40
5.5.1 <i>Primární prevence</i>	40
5.5.2 <i>Sekundární prevence</i>	41
5.5.3 <i>Terciární prevence</i>	41
6. STUDIE	42
6.1 MYŠLENKA STUDIE	42
6.1.1 <i>Proč se zajímat o astma u malých dětí?</i>	42
6.1.2 <i>Proč se snažit najít vztah mezi astmatem a alergizací na vaječný bílek?</i>	43
6.2 METODIKA.....	43
6.3 PROBANDI.....	44
6.3.1 <i>Výběr probandů do studie</i>	44

6.3.3.1	1. skupina dětí	44
6.3.3.2	2. skupina dětí	45
6.4	STATISTICKÁ ANALÝZA DAT TÝKAJÍCÍCH SE VÝSKYTU ASTMATU U DĚTÍ VE VĚKU 1-3 LET	47
7.	ZÁVĚR.....	49
8.	SOUHRN - SUMMARY.....	50
9.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52
10.	PŘÍLOHY	54

1. ÚVOD

Téma své diplomové práce „Sledování závislosti výskytu asthma bronchiale na alergizaci vaječným bílkem v dětském věku“ jsem zvolila z důvodu aktuálnosti a závažnosti tohoto onemocnění a také na základě svého osobního zájmu o alergologii a klinickou imunologii.

Asthma (astma) bronchiale, které vzniká na podkladě alergického zánětu, je onemocnění, jehož incidence stále stoupá, a to jak v dětské tak i dospělé populaci. V České republice stoupla incidence astmatu u dětí za posledních 10 let na dvojnásobek (z 4% na 8%). Je známo, že asi 2/3 všech astmatiků mají své první příznaky v období do tří let věku a většina případů těžkého astmatu začíná v časném dětství. Proto je tato práce zaměřena na děti batolecího věku s následnou kontrolou v předškolním věku. Správná a včasná diagnostika je pro následný vývoj choroby stěžejní, ale kvůli špatné spolupráci takto malých dětí je také velmi obtížná. Snahou této práce je zjistit na vybrané skupině dětí, zda má vliv alergizace vaječným bílkem v dětském (batolecím) věku na výskyt asthma bronchiale a zda by tento jednoduše vyšetřitelný marker mohl být pomocným při diagnostice astmatu u nespolupracujících dětí.

2. ALERGIE A ATOPIE

Základní definice pojmů podle doporučení EAACI (2001) a zpracované prof. MUDr. Václavem Špičákem, CSc. ^{(1), (11)}

Atopie je geneticky determinovaný sklon k tvorbě protilátek třídy IgE jako odpověď na expozici alergenům spojenou se zvýšením tvorby Th2 T lymfocytů. Výsledkem je, že se u těchto jedinců mohou vyvinout typické příznaky alergického onemocnění (astma bronchiale, rinokonjunktivitida, atopický ekzém a další). Tyto reakce lze u atopického jedince označit za atopické. Potvrzení se děje průkazem pozitivních kožních testů s alergeny nebo průkazem protilátek IgE (samostatně k označení atopie nestačí).

Alergie je reakce přecitlivělosti (hypersenzitivity) navozená imunologickými mechanismy buď humorálními (imunopatologická reakce I. typu – IgE a III. typu – IgG), nebo buněčnými (imunopatologická reakce IV. typu).

Alergeny jsou definovány jako antigeny (obvykle proteiny), které reagují se specifickými protilátkami IgE u geneticky predisponovaných jedinců s abnormální imunitní reaktivitou (atopiků).

Hypersenzitivitou se rozumí přecitlivělost. Jedná se o termín pro objektivně reprodukovatelné příznaky nebo projevy vyvolané expozicí definovanému podnětu v dávce, která je normálními jedinci tolerována.

2.1 VLIV GENETICKÉ VÝBAVY NA ROZVOJ ALERGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ

Poprvé v roce 1920 Robert Cooke použil termín atopie a všiml si z klinického pozorování a hodnocení rodinné anamnézy, že se alergická onemocnění více vyskytují v rodinách. Cílem určování genetické predispozice je označení rizikových osob a odhad progresu onemocnění. Pro atopii a alergická onemocnění bylo jednoznačně potvrzeno, že jde o stavy s polygenní dědičností. Pomocí genetických metod byly zjištěny některé konkrétní geny a genové oblasti, které jsou disponující

pro atopickou reaktivitu. Jedná se o zhruba 18 oblastí genomu rozložených na řadě chromozomů, které jsou příčinou této abnormální reaktivity.

Tab. 1: Přehled genů se vztahem k alergickým onemocněním

5. chromozom	znaky pro dominanci IgE, zejména geny pro IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, receptor pro glukokortikoidy
6. chromozom	geny pro HLA molekuly, pro IgE reakce specifické hlavně HLA-DR
11. chromozom	β řetězec receptoru pro IgE FcϵRIβ , jehož polymorfismus je spojen s rozvojem astmatu, bronchiální hyperreaktivity a atopického ekzému
12. chromozom	IFN- γ , transkripční faktor STAT-6
13. chromozom	geny pro regulaci tvorby leukotrienů
14. chromozom	α řetězec receptoru buněk T (TCR- α) – důležité pro specifickou IgE odpověď a gen pro transkripční faktor NF κ B – regulace exprese iNOS, COX-2, chemokinů a cytokinů
16. chromozom	α řetězec receptoru pro IL-4, který je spojen s atopickou dermatitidou a zvýšením celkového i specifického IgE
17. chromozom	chemokiny RANTES spojené s rozvojem eozinofilního zánětu
19. chromozom	TGF- β_1 , pro regulaci prozánětlivých cytokinů a také zvyšuje tvorbu IgE
20. chromozom	gen pro ADAM-33 (membránová metaloproteináza modulující buněčnou adhezi) se vztahem k astmatu a bronchiální hyperreaktivitě

Zdroj: Špičák, V., Panzner, P. *Alegologie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2004. str 49-53. ISBN 80-7262-265-X

Tyto znalosti jsou bohužel v klinické praxi nevyužitelné hlavně pro finanční náročnost. Proto zůstává zlatým standardem k posouzení genetického rizika rodinná anamnéza.

Podle posledních genetických studií má téměř 60% populace genetické vlohy pro alergickou reakci (kongres EAACI 2008 Barcelona), přitom k manifestaci této predispozice nedochází u všech takto disponovaných jedinců. Podle jedné z teorií je rozvoj alergického onemocnění podmíněn nedostatečnou adaptační schopností na rychle se měnící zevní prostředí. Což poukazuje na výrazný vliv zevního prostředí na geneticky senzitivního jedince. ^{(2), (3)}

Významný je také zdroj a míra dědění. Pokud je pouze jeden rodič alergik, tak je riziko pro dítě 20-30%. Pokud oba rodiče jsou alergici tak je to 40-60% a v případě, že trpí stejným typem alergického onemocnění (např. astmatem), tak riziko vzrůstá až na 80%. Zároveň byla prokázána i vyšší rizikovost genetické predispozice děděné ze strany matky. U sezónních typů alergie je vyšší pravděpodobnost alergického onemocnění, pokud tato sezóna zasáhne do II. trimestru a období porodu. ⁽¹⁶⁾

2.2 VLIV ZEVNÍHO PROSTŘEDÍ NA ROZVOJ ALERGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ

Vznik alergického onemocnění je závislý na genetické výbavě, zevním prostředí, agresivitě a koncentraci alergenů a na ochranných bariérách organismu. Změny podmínek zevního prostředí jsou hlavní příčinou nárůstu počtu alergicky reagujících jedinců. Alergeny se uplatňují v převážné většině případů jako podněty ze zevního prostředí, se kterými se organismus setkává na sliznicích a kůži a reaguje na ně pomocí imunitního systému.

2.2.1 Infekce

Infekce má na alergii dvojitý vliv. Jednak projektivní – základem je hygienická teorie nárůstu alergických onemocnění (propagátorka Erika von Mutius), podle které se předpokládá zvýšený rozvoj alergického onemocnění na podkladě nedostatečné antigenní stimulace imunitního systému v časném poporodním a kojeneckém věku. Negativně působí nedostatečná délka kojení, nadměrná sterilizace potravy, nedostatečná kolonizace střeva běžnou mikroflórou a nadměrné užívání antibiotik. Pozitivně působí vícečlenné rodiny, nižší socioekonomická úroveň rodiny, rozumná hygiena, časný kontakt s tbc, život na venkově a raný kontakt s domácími zvířaty. Nepříznivá souhra může vyústit v nedostatečné přeladění imunitního systému z intrauterinní dominance Th2 lymfocytů v rovnováhu Th1 a Th2 a setrvání na dominanci Th2.

Zároveň však mohou infekce organismu - zvláště opakované a dlouhodobé - způsobit chronické zánětlivé změny sliznice, které působí destruktivně na slizniční buňky a podslizniční tkáň, což narušuje přirozenou slizniční bariéru a usnadňuje průnik alergenům. Destrukce buněk také způsobuje odhalení nervových zakončení (větve n. vagus) a vede k degranulaci žírných buněk a v plicích k bronchokonstrikci.

Lze říci, že RSV, rinoviry, virus chřipky a parainfluenzy zvyšují riziko alergie a astmatu bronchiálního. Naproti tomu běžné bakteriální infekce horních cest dýchacích riziko astmatu spíše snižují, jelikož indukují tvorbu Th1 lymfocytů. Toto působí tlumivě na tvorbu Th2 lymfocytů a vede tak k snížení přesmyku do alergie.

Kontakt s infekcí má pro děti počínaje narozením významný vliv na vývoj a dozrávání imunitního systému.

2.2.2 Vnější prostředí – exteriérové

Oxidy síry, dusíku, uhlíku, ozón a další látky působí agresivně a uplatňují se jako narušitelé ochranné slizniční bariéry. Tento mechanismus může podporovat vstup alergenů. Zároveň však chemicky modifikují vzduchem přenášená pylová zrna, což může zvyšovat jejich agresivitu a v konečném důsledku podporovat snadnější senzibilizaci. Četné studie prokázaly vyšší výskyt alergií a astmatu u lidí žijících blízko komunikací s intenzivním automobilovým provozem. ⁽³⁾

2.2.3 Vnitřní prostředí – interiérové

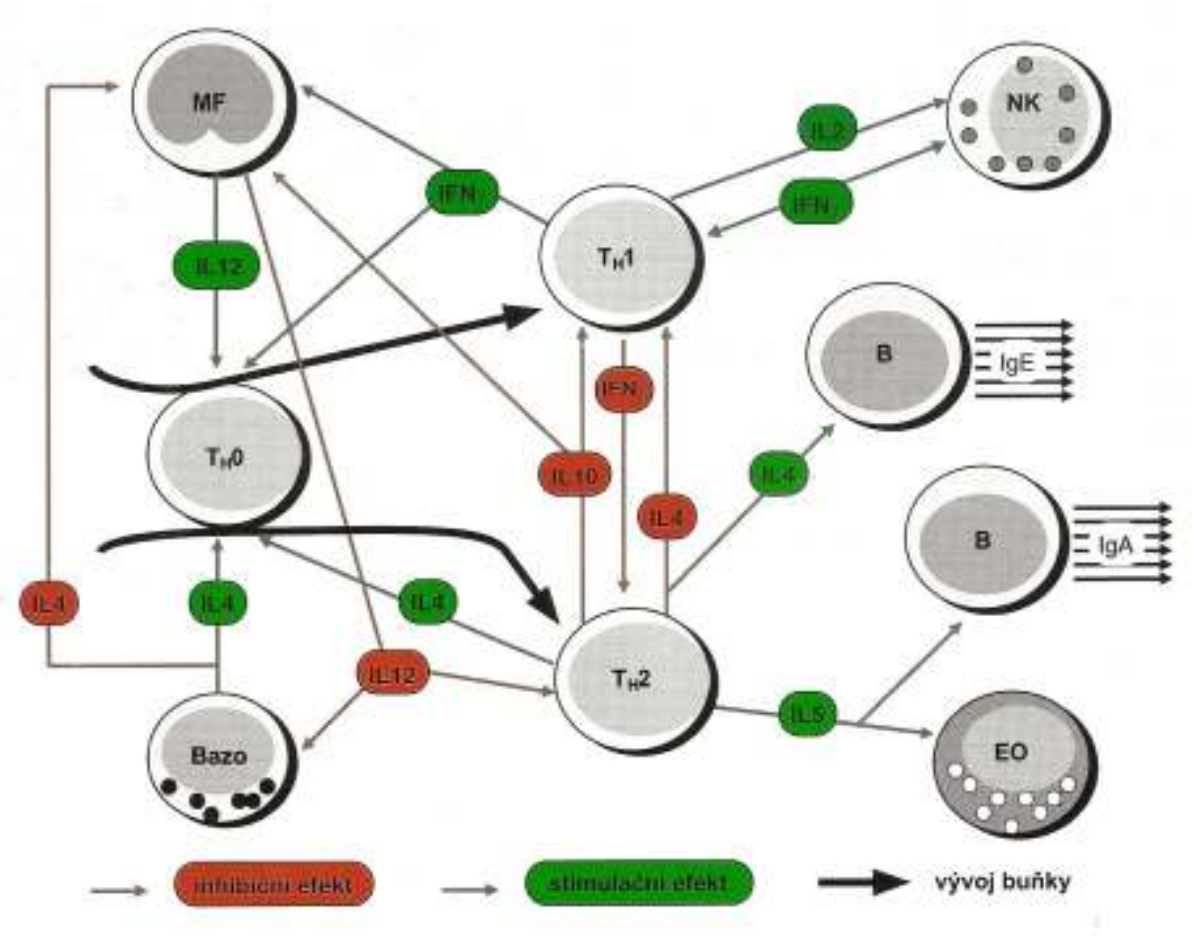
Vliv prostředí bytového a domovního je vyšší, než faktorů z vnějšího prostředí, protože zde člověk tráví větší část svého času. Hlavním problémem je cigaretový kouř (zvyšuje NO₂, CO, formaldehyd aj.), který spolu s SO₂ (vznikajícím spalováním fosilních paliv) způsobuje zvýšení bronchiální hyperreakivity a poškození epitelu.

Mezi faktory, které se podílejí na rozvoji alergického onemocnění, je nejspíše i nedostatek pohybu a zvýšení stresu. Někteří označují alergii za civilizační chorobu. ⁽³⁾

3. ALERGICKÁ REAKCE

U osob s atopickou reaktivitou dochází k patologickým reakcím (hypersenzitivní reakce), které jsou vyprodukovány kontaktem se specifickým antigenem, jehož potenciál se rozvíjí až po počátečním kontaktu – tzv. senzibilizaci. Základem senzibilizace je průnik (např. v dýchacích cestách nutný přestup hlenovou vrstvou), pohlcení (pomocí fagocytózy) a zpracování antigenu pomocí antigen prezentujících buněk (=APC, tj. makrofágy nebo dendritické buňky). Stejně tak jako jiné antigeny jsou fragmenty alergenů prezentovány pomocí HLA II. třídy na povrchu APC. Tyto buňky putují s pohlceným antigenem do spádových uzlin, kde dojde ke kontaktu s TCR receptorem T lymfocytů k jejich aktivaci a diferenciaci v T lymfocyty $CD4^+$ = T lymfocyty pomocné (Th). Pro atopii je typická preferenční aktivace subtypu lymfocytů Th2, který secernuje IL-3, IL-4, IL-5, IL-6. Tyto cytokiny hrají zásadní roli ve vývoji alergického zánětu. IL-3 a IL-4 ovlivňují funkci bazofilů, IL-4 je zodpovědný za izotopový přesmyk plazmatických buněk na syntézu IgE (předchází mu aktivace diferenciaci B lymfocytů v plazmatické buňky) a zároveň podporuje přeměnu lymfocytu Th0 do populace Th2, IL-5 je důležitý pro vyšší produkci, diferenciaci a aktivaci eozinofilů. V následné fázi alergické reakce dochází k nahromadění Th2 buněk v příslušné tkáni (např. v dýchacích cestách), které jsou částečně zodpovědné za rozvoj alergického zánětu. Postup diferenciaci a produkce cytokinů je znázorněn na obr. 1.

Obr. 1: Vztahy mezi některými buňkami imunitního systému zprostředkované cytokinovou sítí



Zdroj: Jílek, P. Základy imunologie. 1.vyd. Praha:Ewopharma s.r.o., 1999, s. 48

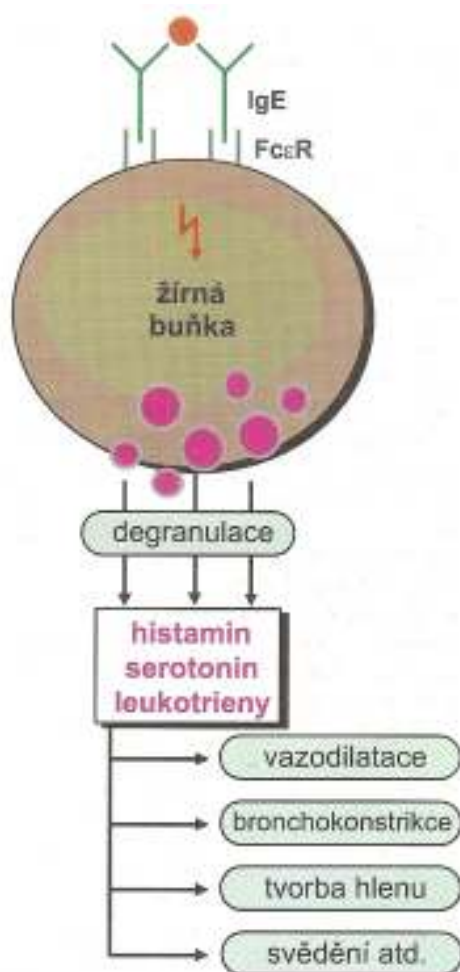
Alergická reakce probíhá ve dvou fázích – **časně** (do 30 minut po kontaktu s alergenem) a **pozdní** (s odstupem několika hodin).

3.1 ČASNÁ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

Časná fáze je závislá na aktivaci žírných buněk (mastocyty), které na sebe vážou IgE protilátky pomocí vysokoafinního receptoru FcεRI (pro Fc fragment IgE). IgE poté slouží jako specifický receptor pro alergen, který reaguje pouze s antigenem, jež jeho tvorbu vyvolal. Pokud alergen přemostí alespoň dvě molekuly IgE, tak dojde k přenosu signálu do žírné buňky a uvolnění jejich granul, které obsahují spoustu látek (viz obr. 2), z nichž nejdůležitější jsou histamin a leukotrieny.

Uvolněný histamin působí na hladkou svalovinu cév, což má za následek dilataci cév a zvýšení jejich permeability. Tento mechanismus se projeví vazoaktivními (vodová sekrece, tvorba hlenu atd.) a spazmogenními (spazmy hladkých svalů – bronchus a střevo) účinky. V bronších dochází působením histaminu k bronchokonstrikci, edému epitelu a zvýšené tvorbě hlenu, což celkově výrazně zmenšuje průsvit bronchů a ztěžuje ventilaci. Na kůži vyvolává kopřivku, svědění a exantém, na nosní sliznici a spojivkách dochází ke zvýšené produkci tekutiny (rýma a konjunktivitida), a pokud působí systémově, tak může vyvolat anafylaktický šok.

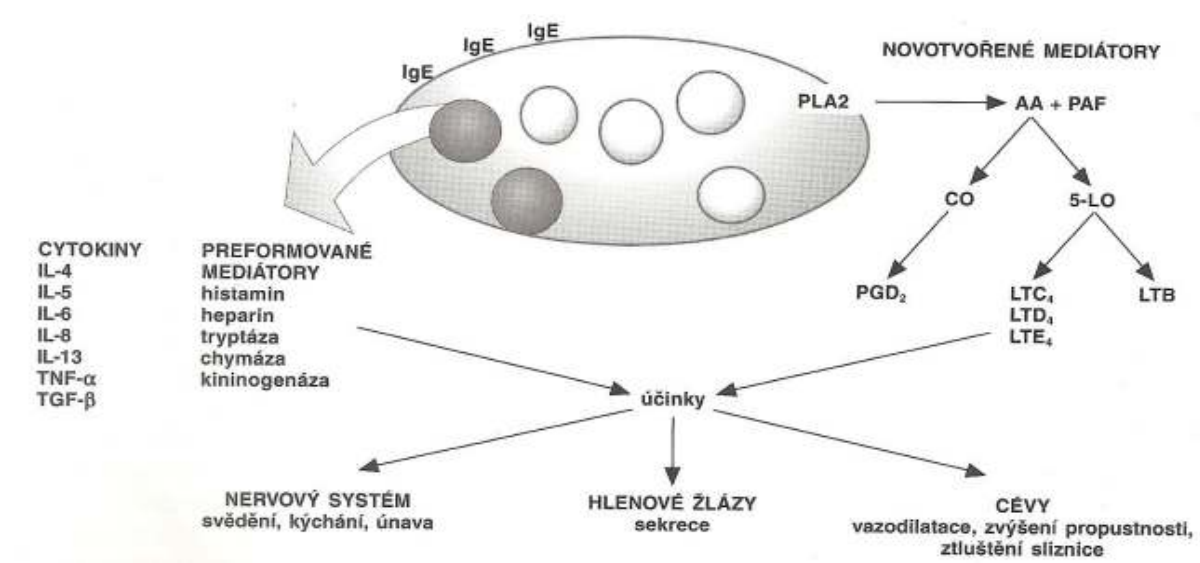
Obr. 2: Imunopatologická reakce I. typu – atopická



Zdroj: Jílek, P. Základy imunologie. 1.vyd. Praha:Ewopharma s.r.o., 1999, s. 67

Podrobný výčet působků mastocytů ukazuje obr. 3.

Obr. 3: Uvolnění mediátorů a cytokinů mastocytem po stimulaci alergenem



Zdroj: Špičák, V., Panzner, P. *Alegologie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2004. s. 38. ISBN 80-7262-265-X

3.2 POZDNÍ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

Pozdní fázi pacient nevnímá. Je charakterizována nahromaděním zánětlivých buněk ve sliznicích a tkáních. Jedná se především o eozinofily, ale i neutrofilů, bazofilů a lymfocytů. Eozinofily jsou hlavní buňky zodpovědné za rozvoj alergického zánětu. Jsou u atopiků ve zvýšené míře produkovány v kostní dřeni pod vlivem IL-3, IL-5 a GM-CSF. Tyto cytokiny zároveň inhibují apoptózu eozinofilů ve tkáni a způsobují jejich aktivaci. Z krve jsou eozinofily přiváděny pomocí adhezních molekul endotelu do tkání, čemuž předchází přitahování do místa reakce pomocí chemokinů (eotaxin a RANTES). Granula eozinofilů obsahují celou řadu cytotoxických proteinů, které způsobují poškození tkání a devastaci sliznic. Zároveň vyvolávají neinfekční zánět sliznice, který způsobuje strukturální přestavbu kůže, nosní sliznice, bronchů a střevní stěny. Podkladem této přestavby je aktivace fibroblastů spolu s ukládáním kolagenu a poškození bazální membrány způsobující devastaci epitelu. Velmi pravděpodobné je také poškození neuronů, které se mohou přímo podílet na rozvoji bronchiální hyperreakivity u astmatu. Mezi tyto proteiny patří: hlavní bazický protein (MBP), eozinofilní kationický protein (ECP), eozinofilní neurotoxin (EDN), eozinofilní peroxidáza (EPO) a další.

Tato pozdní fáze je charakterizována rozvojem chronického eozinofilního zánětu, jehož míra rozhoduje o prognóze alergického onemocnění. Při jeho nezvládnutí dochází k rozvoji klinických příznaků, kterými jsou např.: hyperkeratotické změny na kůži, ztráta čichu u alergické rýmy, ztráta reverzibility bronchiální obstrukce u astmatu s neodpovídavostí na bronchodilatancia atd. Proto hlavním cílem všech léčebných a preventivních opatření je zabránit rozvoji alergického eozinofilního zánětu a jeho ireverzibilitě.^{(2), (4)}

4. DĚLENÍ ALERGENŮ

Hlavní roli v patogenezi alergických onemocnění hrají alergeny – bez alergenů není alergická reakce. Spouštějí celý mechanismus popsáný v předchozí kapitole.

Tab. 2: Dělení alergenů podle významu ⁽¹⁾

hlavní alergeny	vedlejší alergeny	Panalergeny
reaguje na ně většina vnímavých osob (50-90%)	reaguje na ně menšina vnímavých osob (<10%)	alergeny různého původu s vysoce homologní strukturou
jsou východiskem pro standardizaci alergenových extraktů (jsou povinnou součástí dg. a léčebných preparátů)	nejsou povinnou součástí dg. a léčebných preparátů	jsou podkladem pro zkříženou reakci (např. zkřížené reakce mezi alergií pylovou a potravinou)

Zdroj: Krejsek, J., Kopecký, O. Klinická imunologie. 1. vyd. Hradec Králové: NUCLEUS HK, 2004. s. 652. ISBN 80-86225-50-X

Tab. 3: Dělení alergenů podle původu ⁽²⁾

alergeny bytového a domovního prostředí	zvířecí alergeny	pylové alergeny	houby (plísně)	potravinové alergeny	alergeny jedu blanokřídlého hmyzu
roztoci	kočka domácí	líška	alternaria alternata	bílkoviny kravského mléka	včela medonosná
švábi	pes domácí	olše	aspergillus fumigatus	bílkoviny vaječného bílku	vosa útočná
	hlodavci	bříza	cladosporium herbarum	bílkoviny luštěnin	vosa obecná
	králík domácí	habr	candida albicans	ořechy	sršeň obecná
	tur domácí	srha	penicilium notatum	obiloviny	Vosík
	kůň domácí	jílek		ovoce, zelenina	čmelák
	ovce domácí	bojínek		koření	
	ptáci	lipnice		ryby, koryši, měkkýši	
		pelyněk		maso	
		ambrozie		aditiva	

		a další méně významné			
--	--	-----------------------	--	--	--

Zdroj: Špičák, V., Panzner, P. Alergologie. 1.vyd. Praha: Galén, 2004. s. 55-81. ISBN 80-7262-265-X

Jelikož se tato práce zabývá alergizací na bílkoviny vaječného bílku, tak se budu podrobněji zabývat pouze skupinou potravinových alergenů.

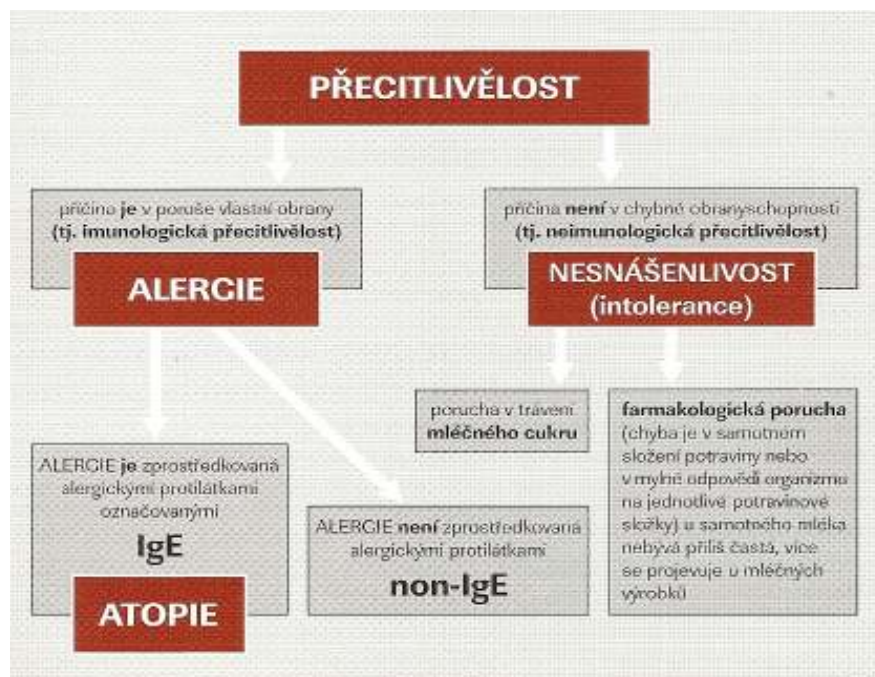
4.1 POTRAVINOVÉ ALERGENY⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Potravinovou alergií trpí po celém světě až 4 % populace, přičemž výskyt je rozdílný v různých věkových kategoriích. Zatímco v dospělosti se setkáme podle různých studií všech kontinentů s pravou potravinovou alergií mezi 2 % až 4 %, děti bývají potravinovou alergií postiženy častěji a ve věku do 3 let dokonce až v 8 % případů. ⁽⁹⁾ U takto malých dětí (batolat, které jsou cílenou populační skupinou diplomové práce) jsou některé bílkoviny z potravy pochopeny buňkami slizniční imunity trávicího traktu jako agresor-alergen a jsou zahájeny nepřiměřené obranné kroky, které ve svém důsledku poškodí sliznici střev i systém trávení. Poté dochází k šíření krví a nakonec ovlivní i celý organismus. Jedna potravin může vyvolávat celou řadu příznaků (nevolnost, zvracení, bolesti břicha, křeče, průjem, svědění, vyrážku, otoky, rýmu, dušnost, kolaps a mnoho dalších), stejně jako může jeden jediný příznak (např. vyrážka) být vyvolán nepřeberným množstvím potravin. U pravé potravinové alergie by měly být prokázány specifické alergické protilátky, což může hlavně u starších jedinců s různorodou stravou činit nemalý problém, kvůli složitosti určení o jakou potravinu se jedná. V některých případech můžeme prokázat tyto specifické IgE bez zjevných alergických projevů.

Celá řada neimunologických reakcí se velmi podobá pravé alergii. Jedna skupina je tvořena nedokonalostí nebo přímo neschopností trávit základních živin, (např. chybění nějakého enzymu – často se jedná o enzymy nutné k trávení cukrů, v případě malých dětí obvykle nedokonalé zpracování laktózy). V těchto případech mají pacienti hlavně potíže trávicí spojené s neprospíváním. Do další skupiny neimunologických reakcí můžeme zařadit konzumaci určitých dráždivých látek (farmakologická porucha). Typickým příkladem těchto potravin jsou kyselé okurky, jahody, uzených ryb, alkoholu, zrajících sýrů atd. Další možnou skupinou, která může

připomínat alergickou reakci, jsou potraviny obsahující „budivé aminy“ (např.: histamin, serotonin aj.). Nebo se také může jednat o infekci zažívacího traktu např. stafylokokový endotoxin z majonézových produktů.

Obr. 4: Schéma možné reakce po požití potravin



Zdroj: Teřl, M., Rybníček, O. Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech. 1.vyd. Praha:GEUM Praha, s.r.o., 2006. s. 20. ISBN 80-86256-45-6

Převážná většina potravinových alergií se manifestuje v dětském věku, přičemž nejvíce u kojenců a batolat - a to na ty nezákladnější potraviny (bílkoviny kravského mléka a bílkoviny vaječného bílku). Střevní imunita je později vesměs uzná za neškodné. Tento imunologický děj se nazývá orální tolerance. Odpovědnými jsou především lymfocyty s regulačními úkoly. Mezi tyto tolerantní lymfocyty patří kupříkladu imunokompetentní buňky označované jako Th3 lymfocyty, Tr lymfocyty, gama-delta lymfocyty, CD4+CD25+ lymfocyty a řada dalších. Tyto specifické bílé krvinky produkují speciální protizánětlivé působky - IL-10 nebo TGF- β , které tlumí nebo zastavují imunologickou odpověď a tím snižují reakci na bílkoviny z potravy. Tento jev je označován jako imunologická anergie. Alergie je vlastně omyl imunity - selhání orální tolerance. V případě potravinové alergie obranyschopnost dítěte - pacienta z nějakého důvodu nenastaví imunologickou toleranci ke zcela

konkrétním potravinovým bílkovinám. Hlavními důvody jsou genetická (vrozená) predispozice dítěte k alergickým reakcím (atopie) a faktory vnějšího prostředí.

Některé bílkoviny mají i po zpracování trávicími enzymy alergogenní potenciál, což je důležité také u dospělých žen, pokud se totiž tyto aktivní úseky bílkovin vstřebají do oběhu kojící matky, dostanou se snadno až do mateřského mléka. Imunita kojeného dítěte je tak prostřednictvím stravy matky velmi brzy vystavena bílkovinám syrovátky kravského mléka, ovalbuminu vaječného bílku, parvalbuminu rybího masa či agresivním 2S-albuminům arašídů. Je-li obranyschopnost dítěte v pořádku, dojde k správné imunologické toleranci těchto bílkovin záhy po narození. Jedná-li se však atopika, tak může dojít k rozvoji alergického zánětu a k manifestaci alergického onemocnění. Dojde k vyplavení proalergických působků - chemokinů, růstových faktorů, interleukinů IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23 aj. Tímto je započat tzv. atopického pochodu, který je charakterizován určitým postupem alergického onemocnění v průběhu stárnutí. Začátkem alergického onemocnění v časném dětství je hlavně atopická dermatitida. Přibližně u poloviny pacientů s tímto onemocněním se později rozvine astma bronchiale a u dvou třetin alergická rýma. Zároveň u dětského atopického ekzému byla prokázána senzibilizace na bílkoviny vaječného bílku až v 50% případů. Časná přecitlivělost k potravinovým alergenům je rizikovým faktorem také k pozdější senzibilizaci k inhalovaným alergenům. Tyto informace vedly k myšlence sepsání této diplomové práce. ⁽⁸⁾

U malých dětí je potravinová alergie způsobena složkami kojenecké a batolecí stravy. Potravinovým alergenem může být jakákoli bílkovina rostlinného i živočišného původu, lidské-mateřské bílkoviny z mléka nevyjímaje. Na prvním místě (až u 5% dětí do jednoho roku věku) najdeme alergii na bílkoviny kravského mléka - a to dokonce i u plně kojeného dítěte. Malé dávky mléčných bílkovin se dostanou z mateřské stravy do mateřského mléka a tak mohou u citlivých jedinců s alergologickou dispozicí vyvolávat alergické projevy. U dětí do tří let věku najdeme nejčastěji alergii na bílkoviny syrovátky - alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, což je způsobeno nezralostí trávicího systému. Ten dozrává až kolem třetího roku věku, kdy začnou být syrovátky dokonaleji štěpit, čímž se stávají nízkoalergenními a s tím mizí i projevy alergie a pozitivita specifických protilátek IgE. U alergie proti kaseinům, která je u malého dítěte méně častá, je častá spojitost s pozdějším nástupem jiné alergie - obvykle respirační (hovoříme o alergickém pochodu). Typickým projevem

alergie na bílkoviny kravského mléka jsou kojenecké koliky, provázené pláčem, kopáním či přitahováním nožek k břichu a zároveň se mohou ve stolici dítěte objevit nitky krve (na podkladě alergického zánětu dojde k poškození sliznice tračníku a konečníku). V delším intervalu můžeme pozorovat neprospívání a chudokrevnost. Později se mohou objevit i kožní (časné kožní reakce i atopický ekzém) a dechové symptomy. Řešením je přísné vysazení mléčné bílkoviny ze stravy matky a u dítěte nekojeného zavedení hypoalergenních (upravená mléka s takzvanou vysokou hydrolyzou kravských bílkovin - Alfaré, Nutrilon Pepti, aj.), rýžových nebo sójových kojeneckých mlék. U dětí školního věku můžeme jako projevy alergie na bílkovinu kravského mléka vidět reakce trávicího systému (zvracení, koliky), kožní (kopřivková vyrážka, otoky, později atopický ekzém), respiračním (astmatické dušnost) a nakonec projevy celkové (anafylaxe). Na rozdíl od dětí u dospělých představuje alergie na kravské bílkoviny pouze okrajovou problematiku (0,1 % populace). Daleko větší počet dospělých však nemůže pít kravské mléko (každý desátý) kvůli neschopnosti štěpit laktózu (nedostatek enzymu laktázy- často sekundární deficit po prodělání střevní infekce nebo po jiných onemocněních trávicího traktu (např. céliakie). Projevuje se pouze zažívacími obtížemi, nikdy však vyrážkou a vůbec ne celkovými příznaky (viz obr. 3). Tyto alergeny byly u všech pacientů zařazených do naší studie také testovány, ale pozitivní výsledky byly mizivé. Částečně proto se také náš zájem obrátil k bílkovinám vaječného bílku.

Druhá v pořadí četnosti u dětí po alergii na mléčné bílkoviny je alergie na vejce s převahou bílku (který je z 90% tvořen bílkoviny). Ve střední Evropě je touto alergií postiženo kolem 1% populace a u dětí jsou to 2,6% (přičemž u dětí s jiným alergickým onemocněním je prevalence ještě vyšší – až 40%).⁽⁷⁾ Rozdíly čísel jsou způsobeny tím, že alergie na bílkoviny vaječného bílku v 80% případů vyhasíná do 3 let věku (alergie na bílkoviny kravského mléka ještě dříve). Ukazuje se, že průkaz specifických protilátek proti vaječnému bílku v dětství je prognostický velmi nepříznivý a je podkladem pro pozdější vzplanutí jiného alergického onemocnění s důrazem na astma bronchiale.

Tab. 4: Nejdůležitější bílkoviny obsažené ve vejcích (slepice, kuře – gallus domesticus)

bílkoviny bílku	alergen	bílkovinná část – obsah v %
-----------------	---------	-----------------------------

ovomukoid	Gal d 1	9%
ovalbumin	Gal d 2	64%
ovotransferin	Gal d 3	14%
lysozym	Gal d 4	4%
ovoglobulin	Gal d IgY	9%
ovomucin	Gal d ovomucin	stopové množství
bílkovina bílku i žloutku		
alfa – livetin	Gal d 5	
bílkoviny žloutku		
apovitellin (apovitellenin)	Gal d Apo I, Gal d Apo VI	
kasein kináza	Gal d Phosvitin	

Zdroj: Fuchs, M. Alergie číhá v jídle. 2. rozšířené přepracované vydání. Plzeň:ADÉLA, 2007. s. 184. IBSN 80-902532-2-9

Velmi často se tento typ alergie (respektive nejčastěji proti ovalbuminu – dělení viz tab.4) objevuje u chronického kožního postižení – u atopického ekzému (jedná se o vzájemnou souvislost až v 50% případů). K rozvoji alergie na bílkoviny vaječného bílku dochází stejným způsobem jako u ostatních potravinových alergií, jejichž mechanismus byl popsán výše.

Velmi důležitý je fakt, že alergeny vaječného bílku mohou vyvolat zkříženou alergii s ostatními typy drůbežích vajec (husí, kachní, křepelčí, pštrosí), které je také nutné z potravy eliminovat při projevech alergie. Tento fakt je způsoben obsahem podobných typů bílkovin u těchto vajec.

Alfa – livetin (kuřecí sérový albumin), který potravinovou alergii způsobuje v podstatně menší míře, se dostává do svaloviny drůbeže a může způsobit reakci po požití drůbežního masa a to převážně po nedokonalé tepelné úpravě. Zároveň může být příčinou astmatických potíží po vdechnutí z peří.

U malých dětí je velmi diskutovaná především prevenci primární, popřípadě sekundární.

Primární prevencí se snažíme odvrátit samotný vznik imunologické přecitlivělosti a zabránit produkci specifických protilátek proti vaječným bílkovinám – a to hlavně bílku. Mělo by se jednat o preventivní eliminaci u gravidní ženy (pozor i na vmíchávání vajec do polévek a nedostatečně tepelně upravená vejce)(viz tab. 5). Tradičně by se vaječné bílkoviny neměly objevit ve stravě kojence (do jednoho

roku věku). U dětí s pozitivní alergickou anamnézou u prvostupňových příbuzných se doporučuje preventivní vynechání do ukončených dvou let věku dítěte. Nenabídneme-li plodu a později i narozenému dítěti tyto bílkoviny, nebude si moci proti nim vyrábět ani protilátky. Toto je zásadní před dokončením zrání trávicího systému. Jedním z hlavních preventivních opatření proti rozvoji prakticky všech alergií je plné kojení.

Sekundární prevence jsou opatření u těch senzibilizovaných dětí, které alergické protilátky již produkují. Hlavně u dětského ekzému, kdy je prokázána senzibilizace až v 50% případů, se vyvarujeme konzumace déle a to až do 3 let věku. U dospělých primární tak i sekundární prevence nemá prakticky žádný význam. Přichází v úvahu pouze **prevence terciární**, což není nic jiného než plná eliminační dieta u pacientů s příznaky po požití. Je nutné nejen vynechat samotná vejce, ale i výrobky z nich – viz tab. 5. Zároveň si musíme uvědomit, že vaječný bílek si svou alergenicitu zachovává i po tepelné úpravě, kdežto vaječný žloutek ji ztrácí.

Tab. 5: Potraviny s možným obsahem vajec

potraviny, které mohou obsahovat vaječné bílkoviny
těstoviny, noky, omelety, palačinky, samotná vejce, nebo vejce v polévkách
omáčky, majonézy, dresinky
obilné snídaně, pudinky
pekárenské výrobky, sušenky, lesklá glazura na pečivu
nádivky, lečo, karbanátky, sekaná, hamburgery, smažené výrobky v trojobalu
dorty, zmrzliny, čokolády (hlavně bílé), marcipán, polevy
výrobky z tvarohu, pizzy
koktejly, káva s pěnou (barový trik přidat kvůli pění bílek)
výrobky z náhrady krabího masa (treska s vejcem)
nutralipid (nitrožilní výživa s obsahem vaječného lecitinu), Diprivan (anestetikum s vaječným lecitinem), Pharmaton Geriavit (multivitamin)

Zdroj: Fuchs, M. Alergie číhá v jídle. 2. rozšířené přepracované vydání. Plzeň:ADÉLA, 2007. s. 187. IBSN 80-902532-2-9

U dětí s alergií na vaječné bílkoviny může být také problém s aplikací některých očkovacích látek (v příbalových letácích je na toto upozorněno). Je to způsobeno tím, že některé typy vakcín jsou kultivovány na vaječných embryích, nebo na kuřecích embryonálních fibroblastech (např. vakcíny proti chřipce, virové

encefalitidě a dalších). Bylo však prokázáno, že tyto typy vakcín musí být aplikovány na speciálním pracovišti pouze u jedinců se sklonem k anafylaktické reaktivitě a u astmatiků s perzistentní formou astmatu. V ostatních případech se nemusíme reakce obávat.⁽⁷⁾

Později se u dětí (starších kojenců a batolat) objevuje alergie na obilné bílkoviny – s převahou bílkoviny lepku, dále alergie na sóju, na běžné ovoce a na kořenovou zeleninu. Teprve později (nejdříve 2. rok věku) se mohou objevit alergie na ořechy, ryby, sýry, mák, celer, rajčata, luštěniny i aromatické ovoce aj. Ve vyšším věku se alergie na mléko, vejce a mouku vyskytuje naopak vzácně. Příčinou tohoto příznivého stavu je schopnost tzv. alergického vyhasínání, k čemuž dochází ještě v předškolním věku (v 80 % dokonce do tří let věku) díky vyzrávání trávicích procesů a důkladnějšímu zpracovávání bílkovinných antigenů. U adolescentů se vyskytuje potravinová alergie na arašídny, ořechy, korýše a měkkýše (raci, humři, langusty, mušle, ústřice, olivně aj.), exotické ovoce, celer, chřest, olivy, hořčici, mák, ryby (bez rozdílu mezi mořskými a sladkovodními rybami), pivo, víno, destiláty, ale jde i o alergii na luštěniny včetně sóji (Asie), koření a sezam. Pozor hlavně na silně rizikové potraviny pro možnou anafylaktickou reakci (ořechy, ryby, sezam, mák, hořčice, celer aj.). V následující tabulce (tab. 6) jsou výsledky studie rozložení a progresu potravinových alergií u dětí v prvních třech letech života z Velké Británie.

Tab. 6: Senzitizace na jednotlivé alergeny v prvních třech letech života ⁽¹⁰⁾

typ alergenu	1 rok [počet v %]	2rok [počet v %]	3 rok [počet v %]
Mléko	2	3	3
vejce	14	14	9
Mouka	0	1	8
ryby (treska)	2	3	3
Arašídny	3	13	13
Sezam	2	5	9
Prach	3	24	43
Trávy	4	22	21

Zdroj: Venter, C., Pereira, B., Voigt, K., Grundy, J., Clayton, C.B., Higgins, B., Arshad, S.H., Dean, T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy.[online].2008 Mar;63(3):354-9. Epub 2007 Dec 5.

[cit.2009-05-13]. Dostupné z:

<http://www3.interscience.wiley.com.onelog3.ruk.cuni.cz/journal/119398084/issue>

Tato data byla vyhodnocována vyšetřováním pomocí prick testu ve Velké Británii (2001 a 2002).

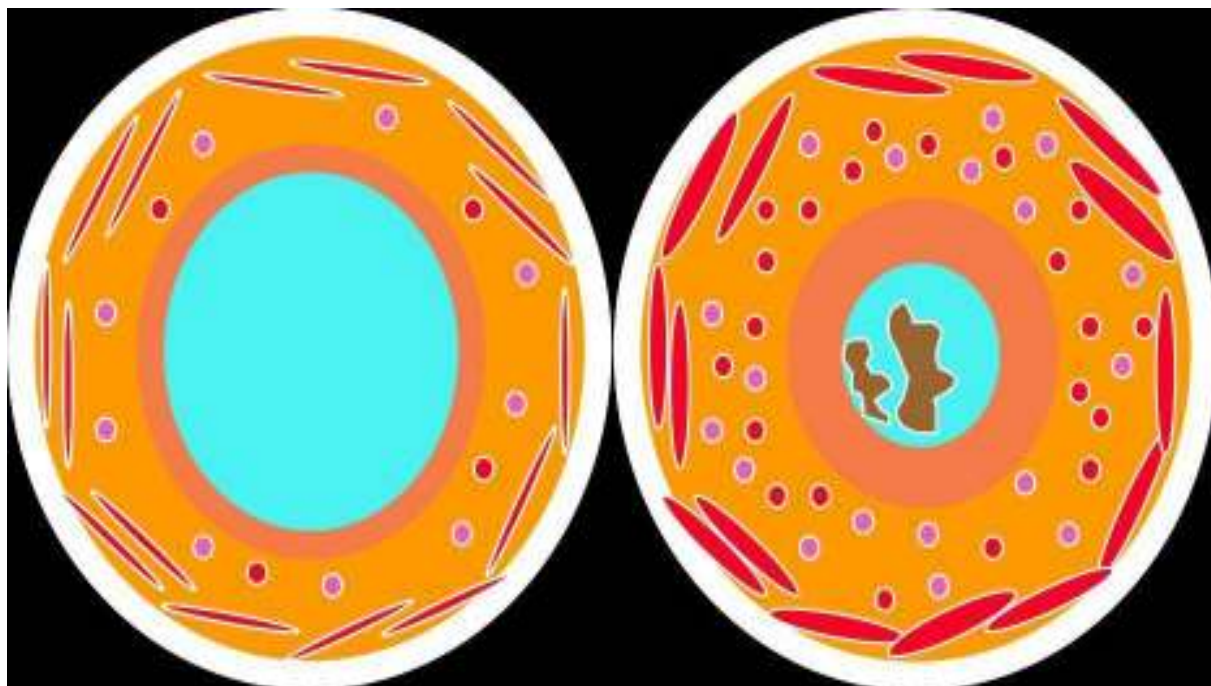
5. ASTHMA BRONCHIALE

Podle GINA (Global Initiative for asthma) zní definice astmatu takto:

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, na němž se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů. Chronický zánět je sdružen s bronchiální hyperreaktivitou, která vede k opakovaným epizodám hvízdavého dýchání, ztíženého dýchání či dušnosti, k pocitům tíhy na hrudníku a ke kašli. Tyto stavy vznikají většinou v noci nebo časně ráno a jsou spojeny s variabilní bronchiální obstrukcí, která je reverzibilní spontánně nebo po léčbě. ⁽¹³⁾

Astma bronchiale vzniká na podkladě alergického zánětu na sliznici průdušek, v němž hlavní roli hrají eozinofilní granulocyty, buňky endotelu, epitelu a hladkých svalů. Podstata alergického zánětu byla popsána v kap. 3. Časná fáze je po kontaktu s alergenem zprostředkována produkty žírných buněk (histamin, leukotrieny, prostaglandiny aj.), které způsobí edém stěny, spasmus hladké svaloviny a dyskrinii (= nadměrná produkce vazkého hlenu). V dalším průběhu dochází k migraci, adhezi a aktivaci eozinofilních granulocytů. Tyto změny způsobují bronchiální obstrukci, která je zpočátku reverzibilní, ale při dlouhodobém trvání může přejít v irreverzibilní stav podmíněný remodelací stěny se zbytněním hladké svaloviny a fibroprodukcí. Možnost remodelace průdušek zobrazuje obr. 5.

Obr. 5: Schéma zdravé (vlevo) a nemocné průdušky v průřezu ⁽⁶⁾



Zdroj: Česká iniciativa pro astma, o.p.s. <http://www.cipa.cz>

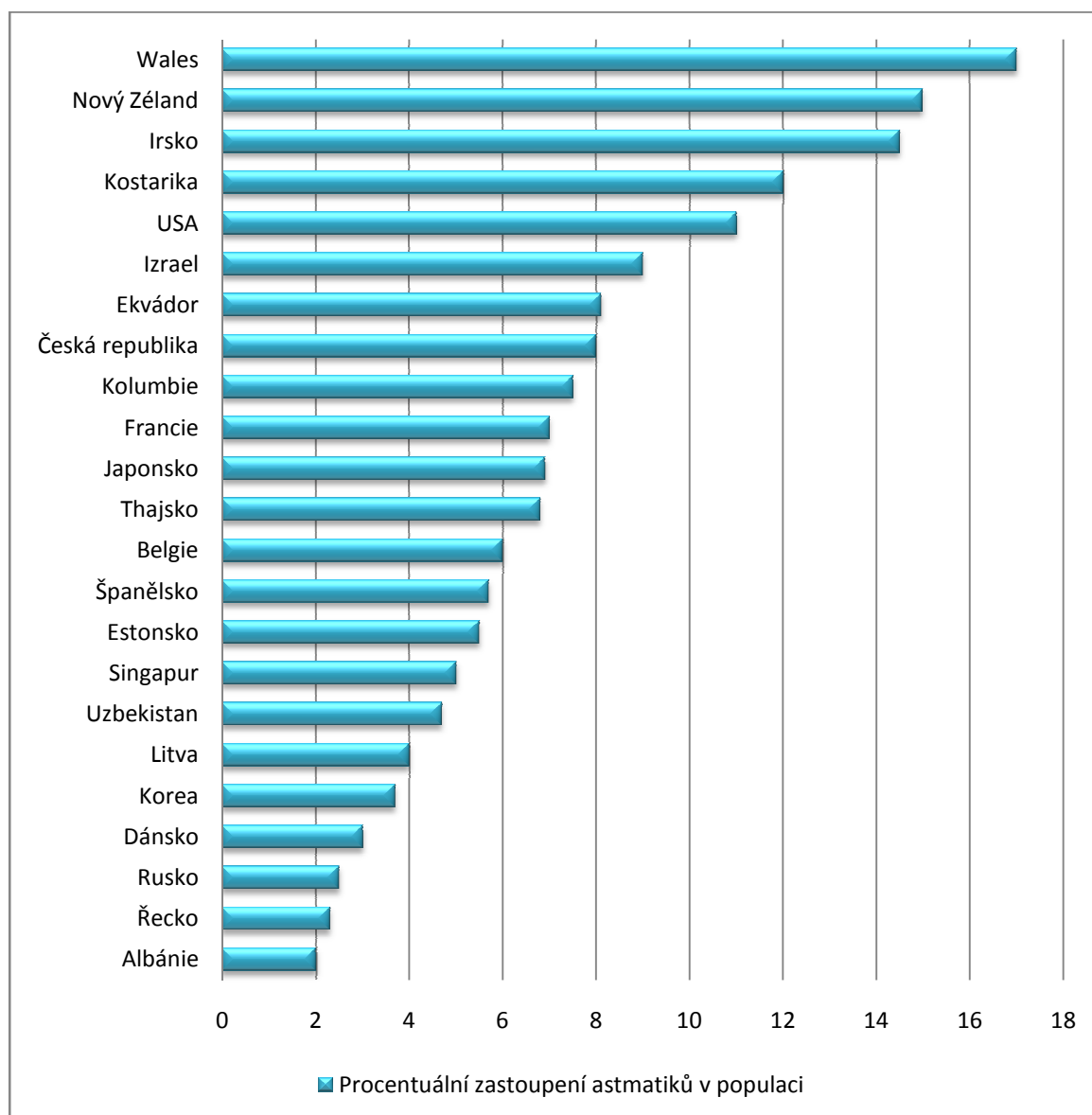
Astma vzniká u jedinců, kteří kromě alergické dispozice mají ještě zvýšenou reaktivitu průdušek (bronchiální hyperreaktivita). Jednak je způsobena vrozenou individuální odlišností, ale hlavním podkladem je eozinofilní zánět. Chronické zánětlivé změny sliznice průdušek působí destruktivně na slizniční buňky a podslizniční tkáň, což narušuje přirozenou slizniční bariéru a usnadňuje průnik alergenům. Zároveň destrukce buněk způsobuje odhalení nervových zakončení (větve n.vagus) a vede k bronchokonstrikci a degranulaci žírných buněk. Po kontaktu s alergenem dochází k obstrukci vnímané jako dušnost. Při nižším stupni reaktivity může pacient pociťovat dráždění ke kašli či projevy zahlenění. Při astmatickém záchvatu může při závažné obstrukci dojít až k těžké dušnosti s hypoxií ohrožující život pacienta. Kromě alergenů je nejčastějším spouštěčem akutních astmatických potíží virová infekce a některé viry (RSV, rinoviry, virus influenzy a parainfluenzy) také zvyšují riziko alergie a astmatu bronchiale. Dalšími neimunologickými spouštěči potíží mohou být chemikálie (např. chlor, laky, barvy, čisticí prostředky), studený vzduch, tělesná zátěž, psychický stres, znečištěné ovzduší, kouření a pobyt v zakouřené místnosti. Dalším faktorem, který může hrát roli hlavně u obtížně

kompenzovatelného astmatu je gastroezofageální reflux, který může bronchospasmus způsobovat přímou aspirací malého množství žaludečního obsahu, nebo reflexním mechanismem způsobeným podrážděním vagových zakončení. ⁽¹⁷⁾,
(18)

5.1 PREVALENCE ASTMA BRONCHIALE

Prevalence v jednotlivých zemích světa se pohybuje ve velmi širokém rozmezí od 1% až do 8%. Podle dokumentu GINA byla prevalence v České republice 8% populace. ⁽¹³⁾

Graf 1: Dokument GINA 2006 – prevalence astmatu ve světě ⁽¹³⁾

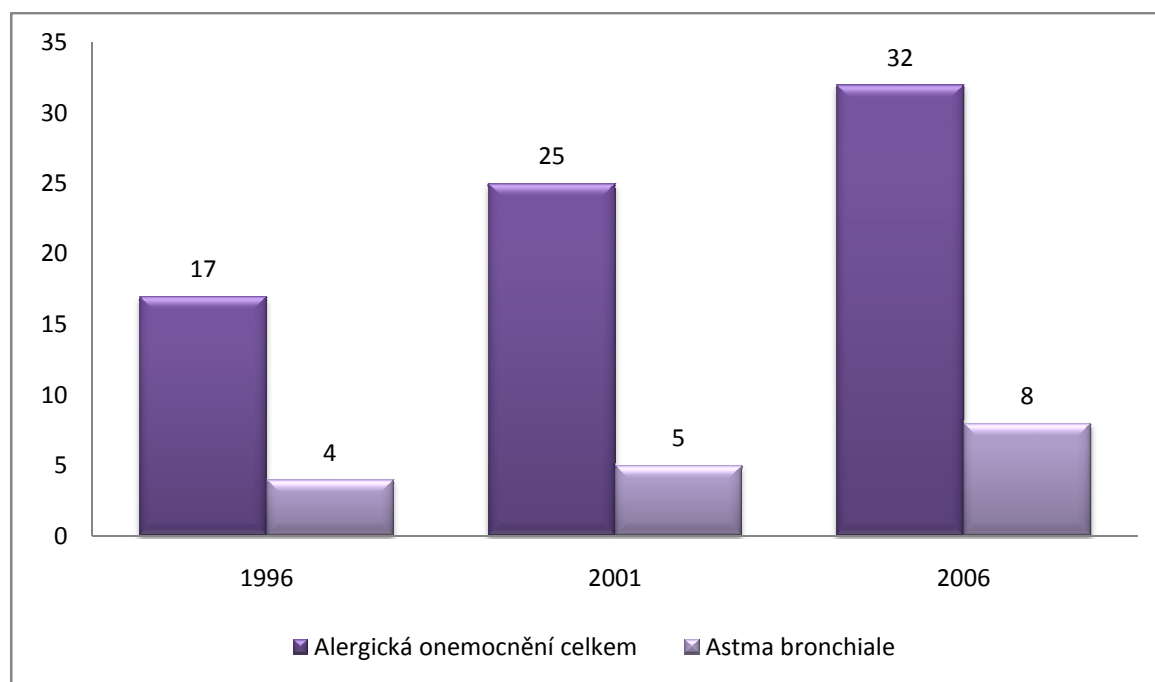


Zdroj: Brhel, P. et.al., Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Uvedení globální strategie do praxe. 1. vyd. Praha: Nakladatelství JALNA, 2008, s. 16. ISBN 978-80-86396-32-3

Podle periodicky opakovaných studií (roky 1996, 2001, 2006) prevalence alergických onemocnění, které jsou organizovány Státním zdravotním ústavem v rámci Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ČR ve vztahu k životnímu prostředí, byla vyhodnocena následující data. Počet alergických onemocnění u dětí vzrostl za posledních deset let téměř na dvojnásobek – ze 17% zjištěných v roce 1996 na 32% v roce 2006. Nejčastěji se objevujícím projevem

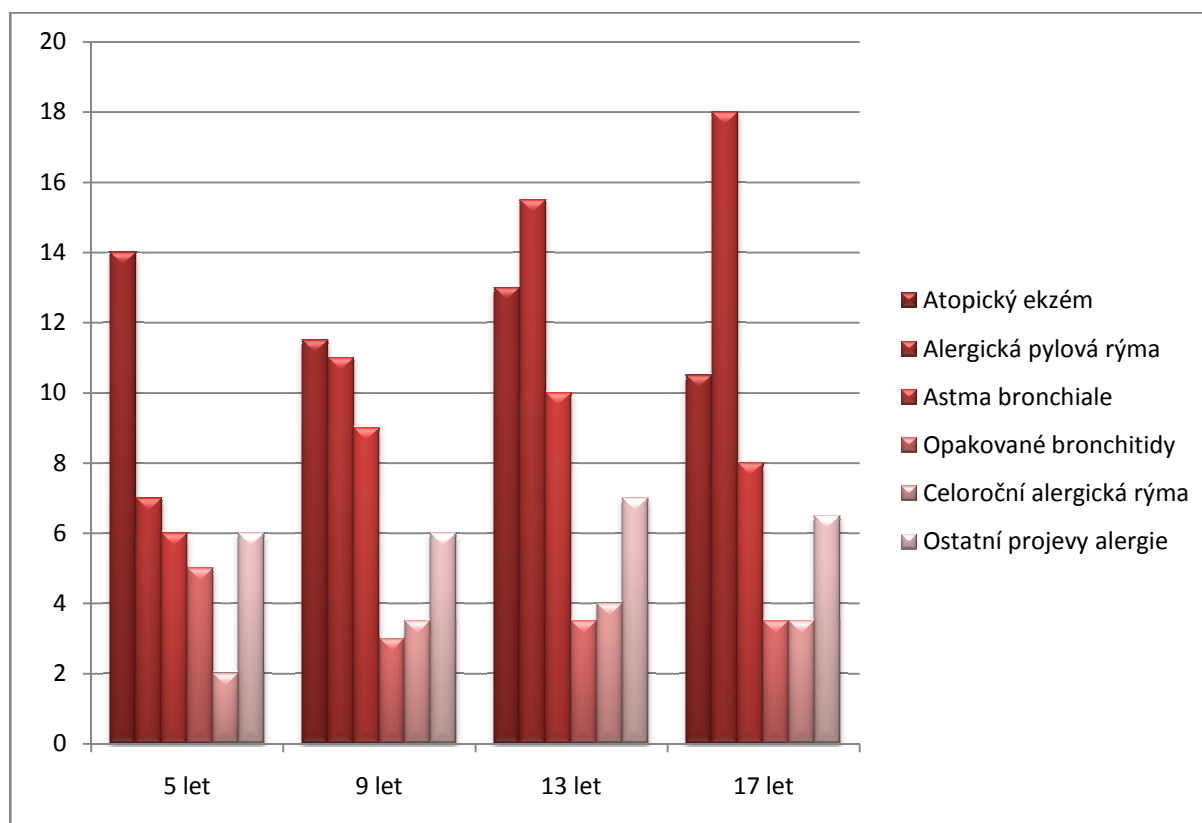
alergie je pylová rýma a atopická dermatitida, které tvoří přes polovinu diagnostikovaných. V roce 2006 vzrost počet dětských astmatiků na 8%, což je poloviční nárůst oproti roku 1996. Sledované děti byly ve věkových skupinách 5, 9, 13 a 17 let. Zdrojem informací byla analýza dotazníků vyplněných rodiči, posouzení pediatra a ve většině případů i stanoviska alergologa a klinického imunologa. ⁽¹⁴⁾ Bylo také zjištěno, že k rizikovým faktorům rozvoje astmatu pro dítě ze strany matky je její věk nad 40 let, stresové situace v průběhu těhotenství a porodní komplikace. Ze strany dítěte jsou rizikové opakované respirační infekce - více jak 5 v průběhu prvního roku života a opakované užívání antibiotik v tomto období (více jak 3x) a výskyt kožních příznaků (ekzému). Z činitelů zevního prostředí se jako významný projevil výskyt plísní v domácím prostředí a vysoký provoz v místě bydliště. ⁽¹⁵⁾

Graf 2: Vývoj prevalence alergických onemocnění u dětí v letech šetření 1996-2001-2006 ⁽¹⁴⁾



Zdroj: Kratěnová, J. Prevalence astmatu a alergií u dětí. [online]. říjen 2007 [cit. 2009-05-10]. http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/RPG3_Alergie.pdf

Graf 3: Výskyt alergických onemocnění ve věkových skupinách dětí, 2006 ⁽¹⁴⁾



Zdroj: Kratěnová, J. Prevalence astmatu a alergií u dětí. [online]. říjen 2007 [cit. 2009-05-10]. http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/RPG3_Alergie.pdf

5.2 DIAGNOSTIKA ASTMA BRONCHIALE U NESPOLUPRACUJÍCÍCH DĚTÍ

Správná a včasná diagnóza astma bronchiale má zásadní význam pro následný průběh onemocnění. Při pozdním rozpoznání choroby dochází k výraznému zhoršení prognózy. Ukazuje se, že asi 2/3 všech astmatiků mají své první příznaky v období do tří let věku a většina případů těžkého astmatu začíná v časném dětství. Eozinofilní zánět i remodelace dýchacích cest byly zjištěny již u dětí ve věku kolem 2 let. Proto je správná diagnostika stěžejní, ale kvůli špatné spolupráci takto malých dětí je také velmi obtížná.

Stanovení diagnózy astmatu se opírá o anamnestické údaje, fyzikální vyšetření a funkční vyšetření plic. Malé děti ve věku do 3-4 let nejsou schopny dostatečné spolupráce při funkčním vyšetření (nejčastěji spirometrii), které je základem diagnostiky u starších nemocných. Pouze extrémně šikovné děti okolo 4 let věku jsou schopny validního vyšetření pomocí spirometrie. Proto je základem

diagnostiky v tomto věku především analýza příznaků zjištěných fyzikálním vyšetřením a anamnestické údaje.

5.2.1 Anamnéza

Astma bronchiální je ve svých projevech velmi variabilním onemocněním. Typickým příznakem je záchvatovitá dušnost, která se může objevovat v klidu nebo po námaze. Je způsobena hlavně rychlou bronchiální obstrukcí. U pacienta se může objevit pocit dušnosti, ale často své potíže vnímá jako tíži nebo až bolest na hrudi (tyto informace nám malé dítě neřekne), někdy se objevují i akustické fenomény (pískoty, sípání). Je zvláštní, že i když u astmatu typicky akcentuje obstrukce ve výdechu, tak si mnozí pacienti (ne malé děti, které to neumí popsat) stěžují spíše na nedostatek vzduchu a omezení v nádechu. U některých pacientů je dominujícím příznakem kašel, který je většinou neproduktivní, dráždivý, někdy záchvatovitý hlavně po expozici spouštěčům (alergeny, chlad, dráždivé látky, křik, zátěž atd.). Obtíže jsou častější v nočních a časných ranních hodinách (2.-3. hodina). Kašel bývá hlavním příznakem u dětí, hlavně proto, že ho okolí snadno registruje. Nejvíce se vyskytuje po hře či po pláči nebo křiku. U kojenců a mladších batolat se astma může projevovat pouze opakovanými stavy zahlenění, které často souvisí s virovou infekcí. Často si rodiče také všimnou, že jejich dítě fyzicky nestačí svým vrstevníkům.

Běžně dochází ke zhoršení příznaků astmatu v souvislosti s respiračním infektem. Při odběru anamnézy se ptáme na frekvenci, sezónnost a délku trvání obtíží a na závislost na nějakém spouštěči (sport, denní doba...). U dětí najdeme v anamnéze časté respirační infekty „přecházejících na průdušky“, které byly opakovaně léčeny antibiotiky. Přitom se může jednat o první astmatické potíže, které jsou mylně označovány jako „virózy“ a na astma není vůbec pomýšleno. Hlavním problémem diagnostiky v tomto věku je proto rozhodnutí, zda příznaky již jsou známkami astmatu a má-li být zahájena preventivní protiastmatická léčba. Nebo zda se jedná o zúžení průdušek (bronchiální obstrukce) způsobené otokem dýchacích cest a tvorbou hlenu na podkladě virové infekce. Takový stav nazýváme pojmem obstrukční bronchitida. Stav je o to složitější, že právě k otoku sliznice a zahlenění při virových infekcích mají větší sklon právě děti s astmatem, kvůli vyšší citlivosti sliznice průdušek. Proto se uvádí, že opakované obstrukční bronchitidy (3 a více) by již měly být brány jako možné první projevy astmatu a měla by být zvážena dlouhodobá

preventivní protiastmatická léčba. V rozhodování nám také pomůže klinický index rizika astmatu. (viz tab.7)

V osobní anamnéze pátráme po dalších příznacích alergie, což u dětí ve věku do 6 let je nejčastěji atopický ekzém a alergická rýma (viz graf 3). V rodinné anamnéze hledáme přítomnost alergického onemocnění hlavně u prvostupňových příbuzných.

Tab. 7: Klinický index rizika astmatu

velké rizikové faktory	malé rizikové faktory
astma rodičů	alergická rýma Eozinofilie
atopický ekzém dítěte	pískoty mimo virózy
	eozinofilie (více než 4%)
astma = nejméně jedno velké nebo dvě malé + časně pískoty (první nebo časté a opakované)	

Zdroj: Brhel, P. et.al., Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Uvedení globální strategie do praxe. 1. vyd. Praha: Nakladatelství JALNA, 2008, s. 42. ISBN 978-80-86396-32-3

V dětském věku můžeme pozorovat tzv. **atopický pochod**, který je charakterizován určitým postupem alergického onemocnění v průběhu stárnutí. Přibližně u poloviny pacientů s atopickým ekzémem se později rozvine astma bronchiale a u dvou třetin alergická rýma. Zároveň u dětského atopického ekzému byla prokázána senzibilizace na bílkoviny vaječného bílku až v 50% případů.

5.2.2 Fyzikální vyšetření

Pro astma je důležitý hlavně poslechový nález, pro který je typické prodloužení expira a vrzoty a pískoty při dýchání (jejich nepřítomnost však neznamená negaci diagnózy, jelikož se vyskytují u pacientů spíše zřídka). Přítomnost vlhkých fenoménů značí vyšší sekreci hlenu, jejíž příčina může být ve spolu probíhající infekci. V těžších stavech, které většinou brání dítěti ve hře, můžeme nalézt inspirační postavení hrudníku a zatahování jugula a mezižeberních prostor. U větších dětí se může vzácně objevit i typická ortopnoe. Při rozvinuté akutní exacerbaci s výraznou bronchiální obstrukcí se může rozvinout stav hypoxie i s cyanózou. Na druhé straně nemusí být u astmatu přítomna žádná patologie

poslechového nálezu. Proto normální poslechový nález diagnózu astmatu nevylučuje. Zásadní význam pro diagnózu má funkční vyšetření plic.

5.2.3 Funkční vyšetření plic

5.2.3.1 Spirometrie

Spirometrie má zásadní význam pro diagnostiku astmatu a slouží také k dlouhodobé monitoraci účinnosti léčby. Nejvýhodnější je spirometrické vyšetření průtok-objem, které prokazuje zúžení dýchacích cest. Jedná se o objektivní vyšetření vyžadující manévr usilovného výdechu, a proto je silně závislé na spolupráci pacienta. Tíži ventilační poruchy určujeme podle naměřených hodnot FEV₁, kterou porovnáváme s náležitou tabulkovou hodnotou.

Velmi často se základní spirometrická křivka průtok-objem doplňuje o bronchodilatační test (inhalace β_2 sympatomimetika), jehož účelem je ověření reverzibility zjištěné funkční poruchy. Pokud inhalace způsobí zlepšení nebo normalizaci funkce plic, lze to do značné míry považovat za potvrzení diagnózy astmatu. Test je pozitivní při vzestupu usilovně vydechnutého objemu za první sekundu (=FEV₁) nejméně o 12% výchozí hodnoty a současně nejméně o 200 ml. Pokud jsou parametry křivky průtok-objem v mezích normy, lze provést provokační test tělesnou zátěží (např. osmiminutovým volným během venku) nebo inhalací roztoku histaminu nebo methacholinu ve stoupající koncentraci. Výsledek provokačního testu námahou více koreluje s reálnou situací, protože působí na uvolnění tělu vlastních bronchokonstrikčních látek ze žírných buněk. Má proto pro monitoraci intenzity zánětu vyšší specifitu a častěji se v ordinacích provádějí. Bronchokonstrikční odpověď (pokles FEV₁ o 10-15%) se dostaví v 5.-10. minutě po skončení zátěže.

Pro malé nespolupracující děti lze použít jiné metody jako je impulsní oscilometrie, měření odporu dýchacích cest přerušovanou metodou (R_{int}) nebo měření parciální křivky průtok-objem při zevní thorakální kompresi s předchozím navýšením plicního objemu. Tyto metody se u nás běžně neprovádějí.

V příloze 1 je přiložena spirometrická křivka průtok-objem velmi šikovné 4leté dívky i s bronchodilatačním testem.

5.2.3.2 PEF (peak expiratory flow)

K monitoraci bronchiální hyperreaktivity lze použít peakflowmetr, který sleduje cirkadiální variabilitu vrcholového výdechového průtoku. Obvykle se měří ráno a večer po dobu 14 dnů a hodnotí se variabilita výsledků mezi ranními a večerními hodnotami. Když je variabilita vyšší než 20%, tak toto vyšetření podporuje diagnózu astmatu.

5.2.3.3 Vyšetřování NO ve vydechovaném vzduchu (FeNO)

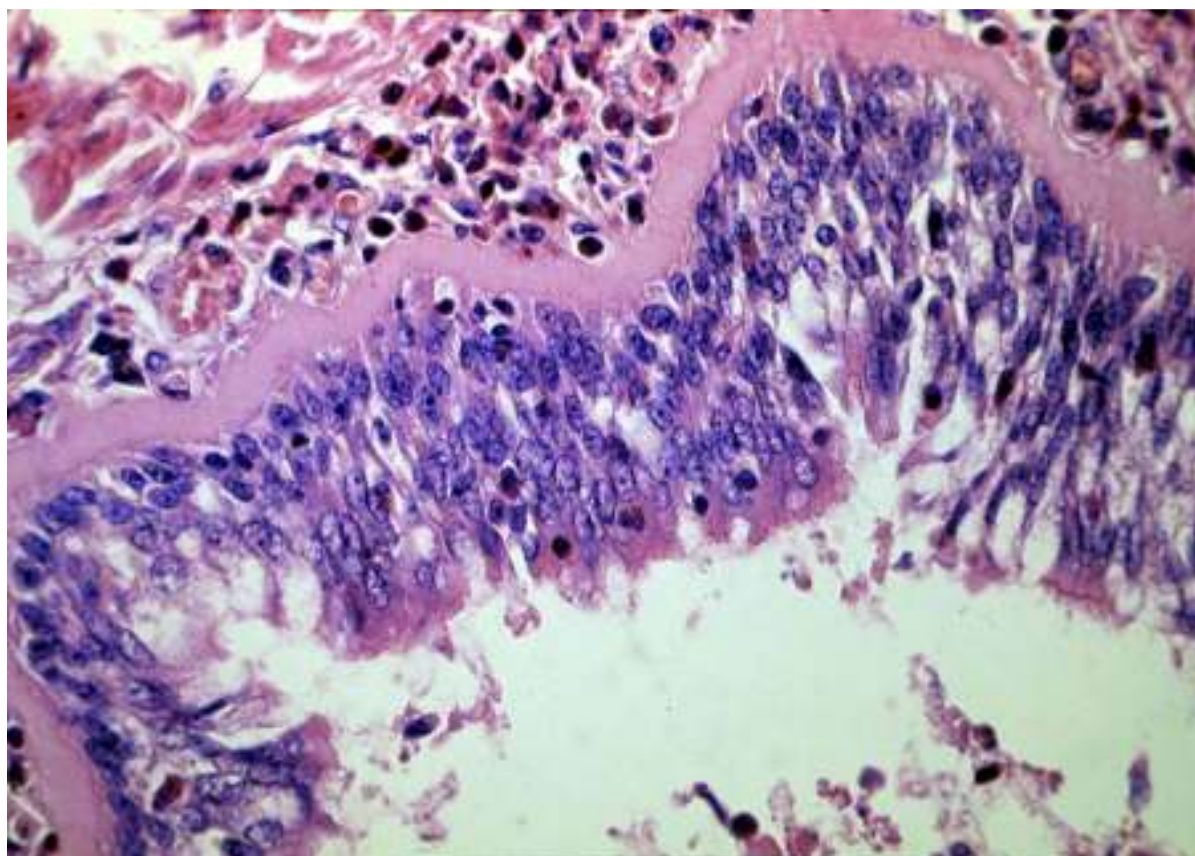
Jedná se o novější metodu, která měří výši NO ve vydechovaném vzduchu a slouží tak k míře kompenzace alergického zánětu v plicích. Jeho hodnota při optimální protizánětlivé léčbě klesá. Měření je prováděno během konstantního výdechu proti lehkému odporu, což vyloučí možnou kontaminaci NO z horních dýchacích cest.

5.2.3.4 Další vyšetření

Diagnosticky cenné, ale pro svou značnou invazivitu velmi zřídka používané je bronchoskopické vyšetření, které umožňuje odběr bronchoalveolární laváže (BAL) a biopsii bronchiální sliznice. (viz obr. 6) V BAL jsou u astmatu typicky přítomny eozinofily, lymfocyty a ECP, který se uvolňuje z aktivovaných eozinofilů. V bioptickém vzorku nacházíme aktivované eozinofily, deskvamaci epitelu, ztlustění bazální membrány, zmnožení a hypertrofii buněk hladkého svalstva.

Velmi raritní je metoda indukovaného sputa, které je metodicky poměrně náročné. K indukci sputa se používá 3% NaCl. Ve sputu se hodnotí přítomnost eozinofilů, neutrofilů, T lymfocytů a ECP. Zřídka se také používá celotělová pletysmografie a to hlavně v případech snížené FVC (forsírované vitální kapacity) k odlišení obstrukční a restriktivní poruchy. ^{(17), (18)}

Obr. 6: Biopsie bronchiální sliznice u astmatika⁽²⁰⁾



Zdroj: Z. Kolář, Patologie dýchacího systému a pleury, <http://ustavpatologie.upol.cz/vyuka/patologie/PatologieDychacihoSystemu.ppt>

5.2.4 Alergologické testy

Při vyšetřování pacienta s podezřením na diagnózu astma bronchiale se vždy provádějí doplňující alergologické testy.

- 1) Jedním z nich jsou kožní alergenové testy, které se nejčastěji provádějí metodou prick testu. Provedení těchto testů není limitováno věkem. Testovat lze velmi široké spektrum alergenů, včetně alergenů potravinových, které jsou hlavní pro malé děti. Pozitivita sama o sobě diagnózu astmatu nepotvrzuje. Navíc v časném období života mají nízkou výpovědní hodnotu.
- 2) Laboratorní vyšetření hodnoty celkového IgE má velmi malou výpovědní hodnotu. Označuje pouze atopiky, ale nezjišťuje konkrétní příčinu alergických potíží. Daleko vyšší význam má vyšetřování koncentrace specifických IgE protilátek, které určují přítomnost IgE proti jednotlivým

alergenům. Za negativní je považována hodnota pod 0,35 IU/ml. Toto vyšetření je dražší než kožní testy a má obdobnou výpovědní hodnotu, ale jeho velký význam je u potravinových alergií a také u špatně spolupracujících pacientů. Neprovádí se série „vpichů“ jako u kožních testů, ale pouze jedno odebrání krve.

- 3) ECP=eozinofilní kationický protein se stanovuje z krevního séra. Normální hodnoty jsou do 15 mg/l. Jeho hodnoty se zvyšují u alergických a parazitárních onemocnění. Tento marker má velký přínos v diagnostice eozinofilního zánětu a zvláště u malých dětí přispívá k diagnostice a monitoraci astmatu.

5.3 Klasifikace astmatu

Základem léčby astmatu je jednak stanovení diagnózy, ale i tíže. S klasifikací podle tíže před zavedením každodenní dlouhodobé léčby (viz tab. 8) koresponduje i doporučená strategie farmakoterapie. Toto rozdělení zásadně pomohlo při řízení léčby.

Tab. 8: Klasifikace astmatu podle tíže před zavedením každodenní dlouhodobé léčby

stupeň astmatu	denní příznaky	noční příznaky	exacerbace	plicní funkce	denní variabilita	β ₂ agonisté s rychlým nástupem účinku
1. stupeň intermitentní	<1x týdně	≤2x měsíčně	krátké	FEV ₁ ≥80% PEF≥80%	<20%	< denně
2. stupeň lehké perzistující	>1x týdně <1x denně	>2x měsíčně	vliv na denní aktivity a spánek	FEV ₁ ≥80% PEF≥80%	20-30%	< denně
3. stupeň středně těžké perzistující	denně	>1x týdně	narušení běžné denní činnosti a spánku	FEV ₁ 60 - 80% PEF 60- 80%	>30%	denně
4. stupeň těžké perzistující	denně	často	omezení fyzických aktivit	FEV ₁ ≤60% PEF≤60%	>30%	denně

Zdroj: Brhel, P. et.al., Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Uvedení globální strategie do praxe. 1. vyd. Praha: Nakladatelství Jalta, 2008, s. 40. ISBN 978-80-86396-32-3

Hodnota FEV₁ se udává v % náležité hodnoty. Hodnota PEF se udává v % osobní náležité hodnoty.

Velmi důležitou klasifikací pro klinickou praxi je také klasifikace astmatu podle úrovně kontroly (viz tab. 9) zpracované ve vydání GINA 2006. Astmatem pod kontrolou je myšlena nemoc v takovém stavu, kdy nenarušuje běžné životní aktivity jedince a kdy se neobjevují žádné akutní exacerbace. Podle stupně kontroly se také řídí další léčebný postup. U astmatu pod dostatečnou kontrolou lze po určité době uvažovat o zkušební redukci léčby. U astmatu pod částečnou kontrolou je snaha nalézt případné zhoršující faktory a případně lehce navýšit léčbu. Astma pod nedostatečnou léčbou je jednoznačně indikováno k navýšení, či změně léčby.

Tab. 9: Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly

úroveň kontroly	denní příznaky	omezení aktivity	noční příznaky/ buzení	potřeba úlevových léků	funkce plic	exacerbace
astma pod kontrolou (všechny znaky splněny)	žádné (≤2x týdně)	žádné	žádné	žádné (≤2x týdně)	normální	žádné
astma pod částečnou kontrolou (kterýkoli ze znaků splněn)	>2x týdně	jakékoli	jakékoli	>2x týdně	<80% NH nebo ONH	≥1 za rok
astma pod nedostatečnou kontrolou (kterýkoli ze znaků splněn)	≥3 znaky částečné kontroly v týdnu	≥3 znaky částečné kontroly v týdnu	≥3 znaky částečné kontroly v týdnu	≥3 znaky částečné kontroly v týdnu	≥3 znaky částečné kontroly v týdnu	1 v kterémkoli týdnu

NH=náležitá hodnota, ONH=osobní náležitá hodnota

Zdroj: Brhel, P. et.al., Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Uvedení globální strategie do praxe. 1. vyd. Praha: Nakladatelství Jalta, 2008, s. 41. ISBN 978-80-86396-32-3

5.4 LÉČBA ASTMATU

Léčba astmatu je dlouhodobá a vyžaduje velmi dobrou spolupráci mezi lékařem a nemocným. Každý z nás má tendenci přestat užívat léky v okamžiku, kdy se mu uleví a kdy necítí jejich okamžitou potřebu. Pomalé procesy astmatického zánětu způsobují to, že po vysazení preventivních léků obvykle nedojde ke zhoršení ihned, ale až s určitou latencí. Což ještě zprvu u pacienta umocňuje pocit, že vlastně léky nepotřeboval. Cílem lékaře musí být přesvědčit pacienta o nutnosti dodržování léčby. Léčba astmatu je u dětí i dospělých vždy kombinovaná a musí kromě farmakoterapie zahrnovat i režimová opatření.

5.4.1 Režimová opatření

Je nesmyslné, abychom na jedné straně podávali léky proti zánětu a na druhé se zbytečně vystavovali podnětům, které zánět zhoršují. Významná je proto eliminace kontaktu s příčinným alergenem. Dále je vhodné se snažit snížit koncentraci roztočových alergenů v domácím prostředí u každého alergika a snížit chov domácích zvířat (hlavně ptáků). Striktním požadavkem nejen u dětských astmatiků je zamezit kontaktu s tabákovým kouřem. Situace je v tomto ohledu velmi neuspokojivá.

5.4.2 Farmakoterapie

Léčba astma bronchiale je založena na snaze farmakologicky ovlivnit alergický zánět, bronchokonstrikci a zabránit remodelaci průdušek. Základem jsou inhalační formy léků, které působí přímo v místě problému a navíc je u této formy sníženo riziko systémových nežádoucích účinků. Jedná se o nejvýhodnější typ téměř u všech věkových skupin. Základem je použití vhodného inhalačního nástavce podle věku a stupně spolupráce dítěte. U kojenců a batolat se používají hlavně dávkované aerosolové přípravky s použitím inhalačního nástavce a masky (dítě nemusí nic aktivně nasávat z inhalátoru, ale jen volně dýchat do nástavce, což snižuje možný vliv nespolupráce na léčbu na minimum). Zřídka se u kojenců používají léky ve formě sirupové. U starších předškolních a školních dětí je na místě zavést inhalační systémy práškové.

V léčbě astmatu se uplatňují dvě hlavní skupiny léčiv. Do první skupiny se řadí léky s bronchodilatačním účinkem jejichž zástupci jsou selektivní β_2 sympatomimetika s krátkodobým účinkem (SABA) označované jako tzv.úlevové, které se používají v době akutních astmatických obtíží. Do druhé skupiny patří selektivní β_2 sympatomimetika s dlouhodobým účinkem (LABA), která se používají v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy jako dlouhodobá protizánětlivá léčba. Inhalační kortikosteroidy nejsou k okamžité pomoci při akutní exacerbaci, ale při dlouhodobém užívání velmi příznivě ovlivňují zánět. Výše zmíněné léky představují symptomatickou léčbu. Jedinou kauzální léčbou je specifická alergénová imunoterapie. Podrobný výčet léčiv přesahuje rámec této diplomové práce.

5.5 MOŽNOSTI PREVENCE ASTMA BRONCHIALE

V listopadu 2007 byla v Praze ve spolupráci s WHO založena Česká aliance proti chronickým respiračním onemocněním – ČARO, jejíž hlavní cíle jsou:

- Snížení incidence a mortality chronických respiračních onemocnění – s hlavním zaměřením na CHOPN, astma bronchiale dětské i dospělé populace a karcinom plic. U nichž chce v rámci primární prevence propagovat nekuřáctví a napomáhat zdravému životnímu stylu. Zároveň se snaží o zavádění screeningových programů a zlepšení časně diagnostiky, což je také myšlenkou této diplomové práce.
- Zlepšování kvality života nemocných s chronickými respiračními onemocněními.
- Racionalizace nákladů na diagnostiku a léčbu respiračních onemocnění v ČR. V ČR umírá na chronická respirační onemocnění asi 8000 lidí ročně a statisíce jsou léčeny, což představuje nemalý ekonomický problém.⁽¹⁹⁾

Stejně jako u jiných onemocnění existují u astmatu tři stupně prevence:

5.5.1 Primární prevence

Cílem je zabránit senzibilizaci rizikových pacientů, což jsou děti z alergických rodin. Konkrétně je zaměřena na prenatální a časnou postnatální prevenci. Základem primární prevence alergiků a astmatiků je plné kojení podle WHO doporučené do 6

měsíců věku dítěte a poté dokrm hypoalergenními mléky. V současné době není doporučena striktní eliminační dieta potravinových alergenů u těhotných a kojících, ale jejich omezení (např. vaječný bílek v polévce, syrové mléko...). Dále je snaha omezit expozici alergenům roztočů. U domácích mazlíčků (kočky a psi) jsou názory rozporuplné. V rodinách, kde kočka nebo pes je, tak není jejich odstranění nutné. Zároveň se také snažíme zabránit nepřiměřené „sterilitě“ kolem dětí. V neposlední řadě je nutné eliminovat pasivní kouření v prenatálním i postnatálním životě dítěte, hlavně kvůli negativnímu vlivu na rozvoj plic.

5.5.2 Sekundární prevence

Je zaměřena na senzibilizované pacienty, kteří jsou bez klinických příznaků, nebo s příznaky alergického onemocnění jinými než astma (ve zkoumané skupině nejčastěji s atopickým ekzémem). Vzhledem k faktu, že 2/3 astmatu vznikají do 3 let věku, tak je tato prevence zaměřena hlavně na první tři roky života. Opatřeními je jednak zlepšení okolního prostředí obdobné jako v primární prevenci a zároveň zavedení specifické alergenové imunoterapie s eventuelním preventivním podáváním H₁ antihistaminik.

5.5.3 Terciární prevence

Tento typ prevence se týká skupiny s již klinicky manifestovaným astmatem a jejím hlavním cílem je včasná diagnostika a dosažení kontroly nad astmatem. Sem by se dala zařadit iniciativa ČARO viz výše a snaha této práce. Cílem je prevence exacerbací a dlouhodobá protizánětlivá farmakoterapie se zabráněním vzniku remodelace průdušek. Snažíme se snížit expozici alergenům roztočů (které k růstu potřebují vlhkost nad 50% a teplotu nad 25°C). Odstranění alergenů domácích zvířat lze doporučit pouze tehdy, prokáže-li se souvislost příznaků s jejich expozicí. Snaha o omezení expozice pylovým alergenům je založena na snížení pobytu ve venkovním prostředí v kritické době květu určité rostliny. Dále je u astmatu doporučováno očkování proti chřipce, kvůli výskytu exacerbací při infekčním onemocnění. K zlepšení stavu může také přispět snížení hmotnosti pacienta a omezení stresu.

6. STUDIE

6.1 MYŠLENKA STUDIE

6.1.1 Proč se zajímat o astma u malých dětí?

Odpověď je možné hledat v informacích o prevalenci alergických onemocnění a astmatu. Počet alergických onemocnění u dětí vzrostl za posledních deset let téměř na dvojnásobek – ze 17% zjištěných v roce 1996 na 32% v roce 2006. V roce 2006 byl také zjištěn nárůst počtu dětských astmatiků na 8%, což je poloviční nárůst oproti roku 1996.

Myšlenka této diplomové práce byla založena na mnoha, v textu již zmíněných, informacích. Základem je zjištění vztahu astmatu a děděné tendence k alergickým onemocněním, výskytu ekzému a pozitivitu na potravinové alergeny (zde konkrétně alergeny bílkoviny vaječného bílku), které se staly výběrovými kritérii probandů.

Je známo, že pozitivní rodinná anamnéza atopie zvyšuje riziko alergického onemocnění u dítěte až na 80%. Zároveň byla prokázána i vyšší rizikovost genetické predispozice ze strany matky. (viz kap 2.1) Začátkem alergického onemocnění v časném dětství (tzv. atopický pochod – viz kap 4.1) je hlavně atopická dermatitida, která se spolu s dalšími kožními projevy alergie (např. urticaria), stala druhým vstupním kritériem do studie. Přibližně u poloviny pacientů s atopickou dermatitidou se později rozvine astma bronchiale, což opodstatňuje zařazení do kritérií. Zároveň u dětského atopického ekzému byla prokázána senzibilizace na bílkoviny vaječného bílku až v 50% případů, což vysvětluje, proč byl zvolen právě alergen bílkoviny vaječného bílku. K tomuto také přispívá fakt, že v batolecím věku se jedná o jeden z nejfrekventovanějších alergenů (pylové alergeny ještě nejsou vyjádřeny a alergeny bílkoviny kravského mléka už vyhasínají). U všech vybraných dětí byly zároveň provedeny testy na případnou pozitivitu specifického IgE proti bílkovinám kravského mléka, ale byla mizivá, což také vedlo k odklonu k bílkovině vaječného bílku. Ve střední Evropě je alergií proti vaječnému bílku postiženo kolem 1% populace a u dětí jsou to 2,6% (přičemž u dětí s jiným alergickým onemocněním je prevalence ještě vyšší – až 40%). Ukazuje se, že průkaz pozitivitu specifických protilátek proti vaječnému bílku v dětství je prognostický velmi nepříznivý a je podkladem pro

pozdější vzplanutí jiného alergického onemocnění s důrazem na astma bronchiale. (viz kap. 5.).

6.1.2 Proč se snažit najít vztah mezi astmatem a alergizací na vaječný bílek?

U malých dětí s podezřením na astma bronchiale vyvstává problém. Nejsou totiž schopny dostatečné spolupráce při vyšetření spirometrie, která je pro diagnostiku stěžejní. Jiná možná vyšetření u nespolupracujících dětí nejsou rutinně k dispozici (např. impulzní oscilometrie, celotělová pletysmografie...). Z tohoto důvodu je snaha nalézt jednoduchou a dostupnou metodu, která by nám pomohla v rozhodování, zda má dítě větší pravděpodobnost, že se o astma jedná, či nikoliv. K tomuto hledání nás také vede fakt, že asi 2/3 všech astmatiků mají první příznaky onemocnění v období do tří let věku a většina případů těžkého astmatu začíná v časném dětství. Navíc správná a včasná diagnóza astma bronchiale má zásadní význam pro následný průběh onemocnění a také kvůli prevenci remodelace dýchacích cest. Z těchto popsanych důvodů byl hledán vztah mezi pozitivitou specifických IgE na vaječný bílek a rozvojem astmatu. Zpracování získaných dat může odpovědět na otázku, zda by mohlo být zvýšení specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku u batolat jedním z markerů včasné detekce nástupu atopické alergie s projevy astma bronchiale. Pokud by byl tento vztah potvrzen, vedlo by to k zjednodušení diagnostiky astmatu u nespolupracujících dětí.

6.2 METODIKA

Tato studie byla prováděna v soukromé ordinaci alergologie a klinické imunologie v Trutnově a podílely se na ní 1 lékařka (MUDr. Blanka Nováková), 2 odborné zdravotní sestry a jedna studentka 3.LFUK (Zuzana Kaňková). Lékařka cíleně vybírala pacienty dle dokumentace a posuzovala klinický stav pacientů. Sestry odebíraly biologický materiál a studentka měla na starost sběr a analýzu dat. Biologické vzorky byly všechny zpracovávány v jedné laboratoři OKIA FN Hradec Králové. Tuto laboratoř jsem opakovaně žádala o podrobnější informace o vyšetřování specifických IgE proti bílkovině vaječného bílku – zajímal mě konkrétní alergen, který analyzují – ale přesnější informace se mi nepodařilo zjistit.

6.3 PROBANDI

V této práci byly sledovány 2 skupiny dětí s rodinnou dispozicí k atopii ve věku 1-3 let (batolata). U jedné skupiny byla data zjišťována retrospektivně a do druhé byly děti cíleně vybírány při alergologickém vyšetření. U všech těchto dětí bylo ve věku od 1-3 let provedeno vyšetření na přítomnost specifických protilátek proti bílkovině vaječného bílku. Dále bylo prováděno srovnávání výsledků těchto vyšetření s výskytem astma bronchiale.

6.3.1 Výběr probandů do studie

6.3.3.1 1. skupina dětí

Vstupní kritéria:

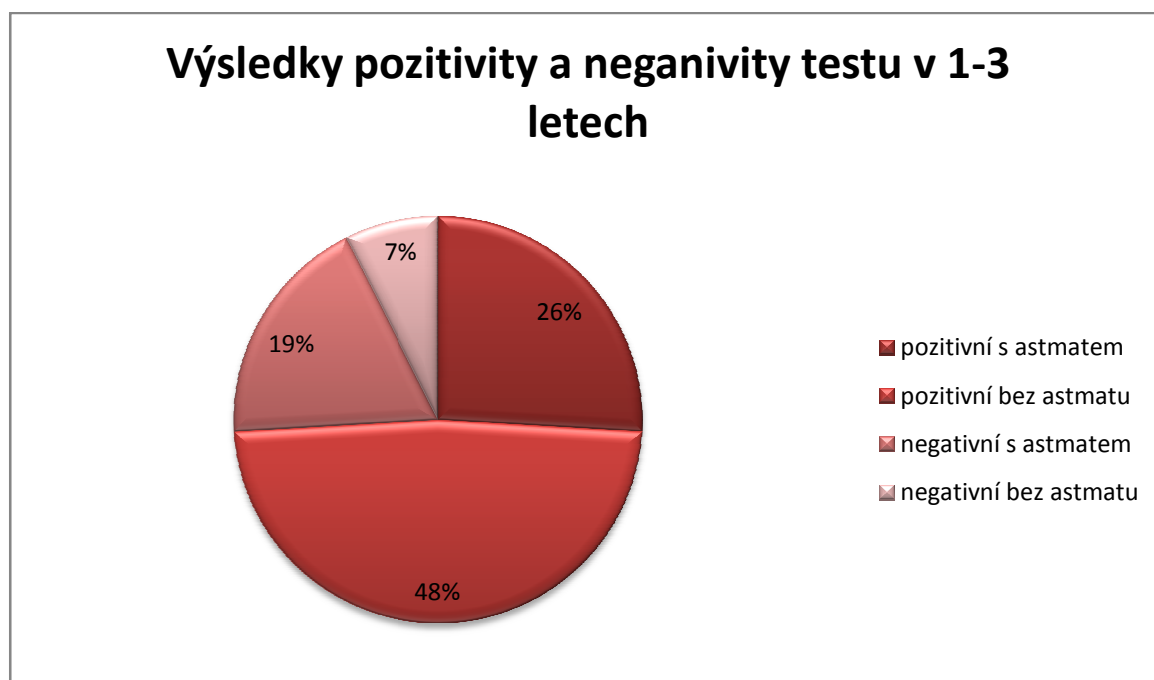
- Atopická rodinná zátěž (nejméně jeden příbuzný I.řádu s alergickým onemocněním – atopický ekzém, astma bronchiale, alergická rýma)
- Kožní projevy alergie u probanda (atopický ekzém, urtikaria), či astma bronchiale
- Narození v termínu od 1.1.2003 do 31.12.2004

Do 1. skupiny byly zařazeny děti, u kterých byly zjišťovány výsledky retrospektivně. Pro podezření na alergické onemocnění bylo v této ordinaci vyšetřeno celkem 156 dětí s narozením v tomto termínu. Z nich splňovalo vstupní kritéria celkem 27 dětí. Tyto děti byly vyšetřeny na alergeny vaječného bílku a byl zhodnocen jejich klinický stav (podle fyzikálního vyšetření – viz kap 5.2.2). Za pozitivní (+) byl považován výsledek testu $> 0,35$ IU/ml specifických IgE proti bílkovině vaječného bílku. Za negativní (-) byl považován výsledek $\leq 0,35$ IU/ml.

Tab. 9: Rozložení (+) a (-) testu a astmatu bronchiale v první skupině

pohlaví	astma bronchiale	bez astmatu bronchiale
chlapci s pozitivním testem	6	9
chlapci s negativním testem	0	0
dívky s pozitivním testem	1	4
dívky s negativním testem	5	2

Graf 4: Procentuální rozložení (+) a (-) testu a astmatu bronchiale v první skupině



V této skupině bylo 20 dětí pozitivních, z nichž 13 dítě mělo pouze ekzém, 7 ekzém a astma. Celkem 7 dětí bylo v testu negativních, z nichž 5 děti měly astma v kombinaci s ekzémem a 2 pouze ekzém.

Tato skupina byla opět vyšetřena po 3 letech (nejpozději v prosinci 2008) ve 4-6 letech věku a u všech dětí se vyvinulo astma bronchiale, kromě jednoho chlapce s pozitivním výsledkem testu. Všechny tyto děti měly atopický ekzém, kromě jednoho, které mělo pouze akutní kožní projevy.

6.3.3.2 2. skupina dětí

Vstupní kritéria:

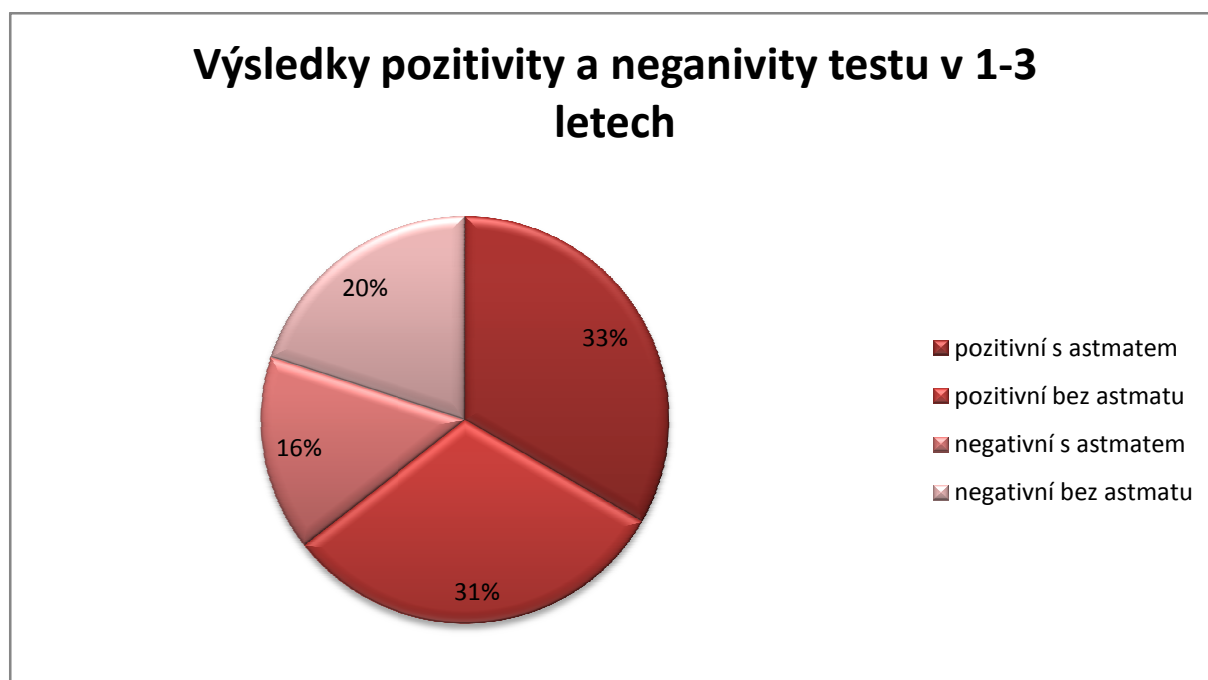
- Atopická rodinná zátěž (nejméně jeden příbuzný I.řádu s alergickým onemocněním – atopický ekzém, astma bronchiale, alergická rýma)
- Kožní projevy alergie u probanda (atopický ekzém, urtikaria), astma bronchiale, či časté kašle
- Narození v termínu od 1.1.2006 do 31.12.2007

Do 2. skupiny byly zařazeny děti, které již byly cíleně vybírány. Pro podezření na alergické onemocnění bylo v této ordinaci vyšetřeno celkem 162 dětí s narozením v tomto termínu. Z nich splňovalo vstupní kritéria celkem 45 dětí. Tyto děti byly vyšetřeny na alergeny vaječného bílku a byl zhodnocen jejich klinický stav (podle fyzikálního vyšetření – viz kap 5.2.2). Za pozitivní (+) byl považován výsledek testu > 0,35 IU/ml specifických IgE proti bílkovině vaječného bílku. Za negativní (-) byl považován výsledek \leq 0,35 IU/ml.

Tab. 10: Rozložení (+) a (-) testu a astmatu bronchiale ve druhé skupině

Pohlaví	Astma bronchiale	Bez astmatu bronchiale
Chlapci s pozitivním testem	10	11
Chlapci s negativním testem	6	7
Dívky s pozitivním testem	5	3
Dívky s negativním testem	1	2

Graf 5: Procentuální rozložení (+) a (-) testu a astmatu bronchiale ve druhé skupině



Z této skupiny bylo 29 dětí pozitivních, z nichž 14 dětí mělo pouze ekzém, 10 ekzém a astma a 5 dětí mělo samotné astma bez ekzému. Celkem 16 dětí bylo

v testu negativních, z nichž 4 děti měly ekzém, 6 dětí mělo astma, 1 dítě astma v kombinaci s ekzémem a 5 dětí mělo pouze časté kašle.

V plánu je také vyšetřit tuto skupinu na výskyt astmatu za tři roky a porovnat výsledky z 1-3 let a se skupinou první.

6.4 STATISTICKÁ ANALÝZA DAT TÝKAJÍCÍCH SE VÝSKYTU ASTMATU U DĚTÍ VE VĚKU 1-3 LET

Sledovanou skupinu tvoří 72 dětí (jedná se o součet dětí z první a druhé skupiny), které byly ve věku jednoho až tří let vyšetřeny pro podezření na potravinovou alergii s jasnou rodinnou atopickou zátěží. Ke spojení první a druhé skupiny jsme se rozhodli kvůli tomu, abychom se vyhnuli chybě malých čísel. U těchto dětí byla zjištěna hladina specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku. Dále bylo vyšetřeno, zda děti trpí astmatem bronchiale či nikoliv.

Primárním cílem statistické analýzy údajů o těchto dětech by měla být odpověď na otázku, zda by mohlo být zvýšení specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku u batolat jedním z markerů včasné detekce nástupu atopické alergie s projevy astma bronchiale.

Zde je třeba si uvědomit, že měření byla provedena pouze na dětech s jasnou rodinnou atopickou zátěží a s kožními či dechovými projevy, které tvoří jen část (asi 23%) z celkového počtu 312 vyšetřených dětí. Možnosti statistické inference se tedy omezují jen na tuto skupinu. Zodpovědět výše položenou otázku v její obecnosti proto není možné. K tomu by bylo zapotřebí dat rovněž o zbylých dětech. Otázku, jejíž zodpovězení bude cílem statistické analýzy dat, můžeme formulovat takto: *Je zvýšení specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku u batolat s rodinnou atopickou zátěží významným markerem včasné detekce nástupu atopické alergie s projevy astma bronchiale?*

Tuto otázku můžeme formulovat slovy statistiky takto: Je rozdíl mezi pravděpodobností výskytu astma bronchiale významně vyšší (případně nižší) ve skupině batolat s rodinnou atopickou zátěží a zvýšenou hladinou specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku než ve skupině batolat s rodinnou atopickou zátěží, které nemají tuto hladinu zvýšenou?

Následující tabulka shrnuje počty astmatiků ve skupinách podle hladiny specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku.

Tab. 11: Rozdělení probandů podle (+) a (-) testu a vztahu s astmatem

Hladina specifického IgE	Astma bronchiale	Bez astma bronchiale
pozitivní	22	27
negativní	12	11

Ve skupině se zvýšenou hladinou odhadneme pravděpodobnost výskytu astma $22/49 = 0,45$,

ve skupině s normální hladinou odhadneme pravděpodobnost výskytu astma $12/23 = 0,52$.

Rozdíl mezi těmito skupinami je statisticky nevýznamný (použit chí-kvadrát test nezávislosti, uvažována obvyklá 5% hladina významnosti). Společný odhad pravděpodobnosti výskytu astmatu pro děti, které přišly na vyšetření a byla u nich zjištěna rodinná atopická zátěž je 0,47. 95% konfidenční interval [0,36; 0,59].

Hlubší analýza předpokládá kontrolu dalších rizikových faktorů. Vyhodnocovány byly údaje o pohlaví dítěte a typu rodinné zátěže (zda pochází od matky, od otce, nebo od obou rodičů). Tyto faktory by měly být rovněž kontrolovány, aby jejich nerovnoměrným rozložením ve sledované populaci nebyl výsledek analýzy ovlivněn. K zpracování dat pak slouží logistický regresní model. Ten umožňuje současnou kontrolu všech tří sledovaných faktorů (hladiny IgE, pohlaví a typ rodinné zátěže).

Žádný z výše uvedených faktorů není na 5% hladině významnosti v modelu signifikantní. Nebyly tedy prokázány statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami.

7. ZÁVĚR

Nebylo prokázáno, že by u batolat s rodinnou atopickou zátěží byl významný rozdíl ve výskytu astmatu bronchiale mezi skupinou těch, kteří mají zvýšenou hladinu specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku, a skupinou těch, kteří mají tuto hladinu normální. V obou těchto skupinách je u vyšetřovaných dětí pravděpodobnost výskytu astma bronchiale už ve věku 1 až 3 let přibližně 0,47 (47%). Informace o hladině specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku u vybraných dětí tak nepřináší žádnou novou podstatnou informaci a nepomáhá nám tedy ve zlepšení diagnostiky astmatu u malých nespolupracujících dětí, jak jsme předpokládali.

Zároveň je třeba zopakovat, že původně položenou otázku, zda by mohlo být zvýšení specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku u batolat jedním z markerů včasné detekce nástupu atopické alergie s projevy astma bronchiale, nelze z poskytnutých dat zodpovědět, jelikož byly testy prováděny pouze u vybraných probandů. Možnost, že zvýšení specifického IgE je významným markerem, nelze u skupiny dětí bez rodinné atopické zátěže vyloučit. Zároveň je nutné se zamyslet, zda by nám plošné testování všech dětí poskytlo lepší informace než rodinná anamnéza a fyzikální vyšetření. Pro finanční náročnost není v běžné praxi možné tento test plošně provádět.

Problémem tedy nadále zůstává nalezení vhodného markeru, který by nám pomohl v rozhodování o diagnóze astmatu bronchiale u nespolupracujících dětí a byl zároveň dostupný a finančně tolerovatelný.

8. SOUHRN - SUMMARY

Astma bronchiale je celosvětový zdravotní problém, zejména kvůli narůstající prevalenci. V České republice byla v roce 2006 incidence astmatu 8% populace. Podstatný je také fakt, že asi 2/3 všech astmatiků mají první příznaky onemocnění v období do tří let věku a většina případů těžkého astmatu začíná v časném dětství. Navíc správná a včasná diagnóza astma bronchiale má zásadní význam pro prognózu onemocnění. Situaci komplikuje fakt, že takto malé děti nejsou schopny spolupráce při spirometrickém vyšetření, které je pro diagnózu stěžejní. Ostatní typy funkčního vyšetření plic nejsou rutině dostupné. Z tohoto důvodu je snaha nalézt jednoduchou a dostupnou metodu, která by nám pomohla v rozhodování, zda má dítě větší pravděpodobnost, že se o astma jedná, či nikoliv.

V této diplomové práci jsem se pokusila odpovědět na otázku, zda by tímto markerem nemohlo být vyšetření na specifickou IgE proti bílkovině vaječného bílku. Pro statistické zpracování dat byly vybrány děti ve věku 1-3 let, které byly vyšetřeny na specifické IgE proti bílkovině vaječného bílku a na přítomnost astmatu. Bylo zjištěno, že v obou sledovaných skupinách (pozitivních i negativních na specifické IgE) je u vyšetřovaných dětí pravděpodobnost výskytu astma bronchiale přibližně 0,47 (47%) a informace o hladině specifického IgE proti bílkovině vaječného bílku u vybraných dětí tak nepřináší žádnou novou podstatnou informaci a nepomáhá nám tedy ve zlepšení diagnostiky astmatu u nespolupracujících dětí, jak jsme předpokládali.

Astma bronchiale is a world-wide health problem, particularly because of increasing prevalence. Incidence of asthma was about 8% of population in Czech Republic in the year 2006. Substantial is also fact, that 2/3 of all asthmatics have their first symptoms of illness in the age up to 3 years and severe asthma begins in the most cases during the early childhood. Moreover, the early and correct diagnosis of asthma bronchiale has a cardinal importance for the prognosis of the illness. The situation is complicated by the fact that these young children are not able to cooperate during the spirometric checkup, which is for the diagnosis important. The other types of the functional examination of lungs are not currently available.

Therefore, there is a tendency to find out a simple and available method, which would help with the decision if the child has asthma or not.

I tried to find out if the examination of specific IgE against the eggwhite could be this searched marker. Therefore, there were chosen the children in the age of 1 up to 3 years, which have been checked up on specific IgE against eggwhite and on asthma bronchiale for the statistic purposes. It was found out that the probability of existence of asthma bronchiale at the children being checked up in both groups (positive and negative on specific IgE) is approx. 0,47 (47%) and that the information about the level of the specific IgE against eggwhite give us no new piece of knowledge and does not help us with the improvement of the diagnosis of asthma at the children which do not cooperate, as we presumed.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- (1) Krejsek, J., Kopecký, O. Klinická imunologie. 1. vyd. Hradec Králové:NUCLEUS HK, 2004. s. 649-679. IBSN 80-86225-50-X
- (2) Špičák, V., Panzner, P. Alergologie. 1.vyd. Praha: Galén, 2004. s. 3-110. IBSN 80-7262-265-X
- (3) Bystroň, J. ALERGIE-civilizační choroba nebo civilizační sebepoškozování. Alergie 2009, roč. 11, č. 1, s. 6-10.
- (4) Kopřiva, F. Chronický eozinofilní zánět a astma bronchiale, 1. vyd. Praha:MAXDORF s.r.o., 2003. s. 8-129. IBSN 80-85912-73-2
- (5) Fuchs, M. Alergie číhá v jídle. 2. rozšířené přepracované vydání. Plzeň:ADÉLA, 2007. s. 13-190, 240-251. IBSN 80-902532-2-9
- (6) Česká iniciativa pro astma, o.p.s. <http://www.cipa.cz>
- (7) Daňková, E. Alergie na vaječné proteiny a aktivní imunizace. Alergie 2004, roč. 6, č. 2, s. 113-114
- (8) Turzíková, J. Příběh alergika – atopický pochod. Alergie 2006, roč. 8, č. 3, s. 260-261
- (9) Ostblom, E., Wickman, M., van Hage, M., Lilja, G. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children. Acta Paediatrica.[online].2008Jan;97(1):85-90.Epub2007Dec10.[cit.2009-05-13].
Dostupné z:
<http://www3.interscience.wiley.com.onelog3.ruk.cuni.cz/journal/119405353/issue>
- (10) Venter, C., Pereira, B., Voigt, K., Grundy, J., Clayton, C.B., Higgins, B., Arshad, S.H., Dean, T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy.[online].2008 Mar;63(3):354-9. Epub 2007 Dec 5. [cit.2009-05-13].Dostupné z:
<http://www3.interscience.wiley.com.onelog3.ruk.cuni.cz/journal/119398084/issue>
- (11) Johansson, S.G.O. Upravené alergologické názvosloví pro celosvětovou potřebu: Zpráva pracovní skupiny pro revizi názvosloví při Světové organizaci alergologie, říjen 2003. Alergie Supplement 2004, roč. 6, č. 2
- (12) Jílek, P. Základy imunologie. 1.vyd. Praha:Ewopharma s.r.o., 1999, s.71

- (13) Brhel, P. et.al., Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Uvedení globální strategie do praxe. 1. vyd. Praha: Nakladatelství Jalna, 2008, s. 5-112. ISBN 978-80-86396-32-3
- (14) Kratěnová, J. Prevalence astmatu a alergií u dětí. [online]. říjen 2007 [cit. 2009-05-10].
http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/RPG3_Alergie.pdf
- (15) Špičák, V., Kratěnová, J. Astma a alergie ve střední a východní Evropě. Alergie Supplementum 2007, roč. 9, č. 2, s. 11-13
- (16) Bystroň, J. Proč dochází k nárůstu průduškového astmatu a alergií? Alergie 2001, roč. 3, č. 2, s. 103-107
- (17) Pohunek, P., Svobodová, T. Průduškové astma v dětském věku. 1. vyd. Praha: MAXDORF s.r.o., 2007, s. 11-87. ISBN 978-80-7345-118-9
- (18) Teřl, M., Rybníček, O. Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech. 1. vyd. Praha: GEUM Praha, s.r.o., 2006. s. 14-122. ISBN 80-86256-45-6
- (19) Kolek, V. ČARO-česká aliance proti chronickým respiračním onemocněním a Národní program boje proti chronickým respiračním onemocněním. Alergie, Supplement 2008, roč. 10, č. 1, s. 11-13
- (20) Z. Kolář, Patologie dýchacího systému a pleury. [online] leden 2006 [cit. 2009-04-05]
<http://ustavpatologie.upol.cz/vyuka/patologie/PatologieDychacihoSystemu.ppt>

10. PŘÍLOHY

Příloha č. 1:

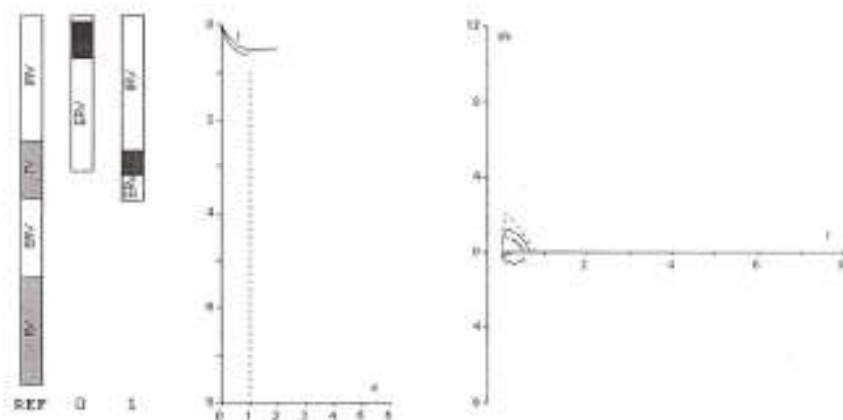
Spirometrie / Průtok-objem Pre/Post 24.08.2006

Stránka č. 1 z 1

MUDr. Blanka Nováková
Krybčická 423 Trutnov 541 01

99 cm, 13 kg, žena *24.10.2001 DM0: 11,7
+4r
měřil dne 24.08.2006 07:44h

Spirometrie, křivka průtok / objem, srovnání Pre / Post



Statické plicní objemy

Parameter	Jednotka	Náležná	Pre	%Náležná	Post	%Náležná	Post%Pre
Čas			07:44		08:03		
Medikament							
VC	l	0,92	0,56	60	0,66	72	19
ERV	l	0,38	0,40	142	0,09	32	-77
IRV	l	0,44	0,02	5	0,48	108	1954
IV	l	0,21	0,13	61	0,09	44	-28
IC	l	0,64	0,15	24	0,57	89	279

Dynamické plicní objemy

FVCex	l	0,83	0,56	67	0,66	80	19
FEV1	l	0,73	0,54	74	0,66	90	23
MEF25	l/s	1,92	0,79	41	1,24	65	58
MEF50	l/s	1,34	0,66	49	1,05	79	60
MEF75	l/s	0,68	0,48	71	0,75	110	56
MEF25-75	l/s	1,10	0,65	59	1,01	92	58
PEF	l/s	2,00	0,96	48	1,24	62	29
Aex	l*/s	0,68	0,14	49	0,39	86	75
FEV1/VC	%	87	97	112	100	116	3
FEV1/FVC	%	86	97	113	100	116	3

Komentář:

©2002 EAM - Ing. Jaroslav Čermák - Dělnice dr. ČB x GR - Měř. Diagnostika s.r.o.

Čas měření: 24.08.2006 07:44
DTPN: 21702508 (°C/čas/%)