UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

Predispoziční faktory vzniku astmatu

Vliv počtu sourozenců, počtu osob v domácnosti, průběhu těhotenství, typu porodu a tuků ve stravě

Rigorózní práce

Hradec Králové, 2006 Miloslava Pospíchalová

Děkuji mému školiteli a vedoucímu celé studie PharmDr. Petru Jílkovi, Csc. za odbornou pomoc a rady při zpracování této rigorózní práce.

Děkuji Doc. RNDr. Petru Klemerovi, Csc. za zhotovení softwarové aplikace pro zpracování získaných dat a za rady ohledně jejich statistického hodnocení.

OBSAH

1. ÚVOD 6

2. TEORETICKÁ ČÁST 7

2.1. Alergie 7

2.2. Imunitní systém 7

2.3. T_H1 buňky a T_H2 buňky 9

2.4. Typy patologických imunitních reakcí 10

2.4.1. Reakce atopická 10

2.4.2. Reakce cytotoxická 11

2.4.3. Reakce imunokomplexová 11

2.4.4. Reakce pozdní přecitlivělosti 12

2.4.5. Reakce receptor - stimulační 12

2.5. Alergeny 12

2.5.1. Pyly 13

2.5.2. Roztoči 13

2.5.3. Srst 13

2.5.4. Plísně 13

2.5.5. Potraviny 14

2.5.6. Léky 14

2.6. Obecná charakteristika alergických nemocí 14

2.6.1. Farmakoterapie alergických onemocnění 15

KORTIKOIDY 16

IMUNOPROFYLAKTIKA 18

ANTAGONISTÉ MUSKARINOVÝCH RECEPTORU 19

METHYLXANTINY 19

ANTILEUKOTRIENY 20

2.7. BCG vakcinace 21

2.8. Astma bronchiale 24

2.8.1. Definice 24

2.8.2. Epidemiologie 24

2.8.3. Patofyziologie 25

2.8.4. Patogeneze 25

2.8.5. Etiologie 25

2.8.6. Klinický obraz 26

2.8.7. Klasifikace onemocnění 26

2.8.8. Prevence astmatu ... 27
2.8.9. Léčba astmatu ... 31
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST ... 32
3.1. Metody ... 32
3.2. Použitý materiál ... 32
3.3. Pracovní postup ... 33
3.3.1. Práce s dotazníky ... 33
3.3.2. Výběr lokalit studie ... 34
3.3.3. Distribuce dotazníků ... 35
3.3.4. Získání dat ... 35
3.3.5. Zpracování získaných údajů ... 36
3.3.6. Vyhodnocení dat ... 38
3.3.7. Statistické hodnocení ... 39
4. VÝSLEDKY ... 40
4.1. Počet sourozenců ... 42
4.2. Počet osob v domácnosti ... 43
4.3. Těhotenství ... 44
4.3.1. Rizikové těhotenství ... 44
4.3.2. Průběh těhotenství ... 45
4.3.3. Císařský řez, otec u porodu, věk matky při porodu probanda ... 50
4.3.4. Termín porodu ... 51
4.3.5. Porodní hmotnost dítěte ... 52
4.3.6. Kontakt matky s dítětem po porodu ... 53
4.4. Tuky ve stravě ... 55
4.4.1. Tuky tepelně zpracované ... 55
4.4.2. Tuky přítomné ve stravě „za studena“ ... 57
5. DISKUZE ... 60
5.1. Návratnost dotazníků ... 61
5.2. Astma a počet sourozenců ... 61
5.3. Astma a průběh těhotenství ... 65
5.4. Astma a typ porodu ... 67
5.5. Astma a věk matky při porodu probanda ... 71
5.6. Astma a rozměry novorozence ... 72
5.7. Astma a tuky ve stravě ... 73
6. ZÁVĚR ... 77
7. LITERATURA ... 79
8. PŘÍLOHY ... 82

1. ÚVOD

Alergie je stav přecitlivělosti na určitou látku (alergen). Výskyt tohoto onemocnění stále stoupá a představuje zdravotnický a socioekonomický problém, především v ekonomicky vyspělých zemích světa. Dochází nejen ke zvyšování počtu pacientů, ale výrazně se posunuje také věková hranice manifestace prvních příznaků bronchiálního astmatu. Téměř polovina dětských astmatiků má první dechové potíže v období prvních pěti let života.

Alergie je multifaktoriální onemocnění. Mezi nejvýznamnější příčiny tohoto onemocnění patří zejména genetická dispozice a vlivy znečištěného životního prostředí. Důležitou roli však zřejmě hrají i jiné faktory jako je kojení, měsíc narození dítěte, nadměrná hygiena, užívání antibiotik a celkový životní styl, který je charakterizován především bydlištěm, stravovacími návyky, počtem sourozenců, kontaktem se zvířaty.

Možné příčiny alergií zkoumá řada národních i mezinárodních studií. Cílem je zamezit vzniku bronchiálního astmatu, nebo alespoň snížit jeho riziko. Srovnatelnost získaných dat umožnila mezinárodně používaná standardizovaná dotazníková studie ISAAC (the International Study of Asthma and Aleergies in Childhood).

Tato rigorózní práce vychází z dotazníkové studie provedené v dětské populaci. Náš projekt se skládá z několika fází. V první etapě jsme uskutečnili pilotní dotazníkovou studii, která proběhla s menším počtem respondentů. Poznatky z jejího průběhu jsme použili pro druhou, rozsáhlejší část studie.

Cílem této práce je odhalení ochranných a rizikových faktorů, které se podílejí na vzniku a rozvoji bronchiálního astmatu.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Alergie

Alergie představuje skupinu chorob, při nichž imunitní systém reaguje neadekvátně zvýšenou reaktivitou na faktory zevního i vnitřního prostředí (alergeny). Tato abnormální odpověď následuje po předchozí senzibilizaci organismu. Po opětovném vystavení působení téhož alergenu se projeví hypersenzitivní reakce, která způsobuje zánětlivé změny ve tkáních a vede k poruše orgánů (Stites a kol.,1994).

Alergik je pacient, který má symptomy onemocnění. V populaci je asi 20% alergiků. Atopie představuje sklon k alergii, atopik může být zcela bez příznaků nemoci. Má genetickou dispozici alergicky reagovat, tvoří ve zvýšené míře IgE protilátky a má pozitivní reakci v kožních testech s některými alergeny. Ale projevy alergie se u něho vyskytnout nemusí. V naší populaci je asi 35 - 40% atopiků (Petrů, 2000).

2.2. Imunitní systém

Imunitní systém představuje systém, který ochraňuje hostitele před poškozením patogeny a tím brání vzniku nemoci. Zajišťuje 3 základní procesy:

⇒ ***obranyschopnost*** - chrání organismus proti infekcím

⇒ ***homeostázu*** - udržuje identitu organismu průběžným odstraňováním starých a poškozených buněk

⇒ ***imunitní dohled*** - průběžně odstraňuje mutované buňky.

Při jeho optimální funkci dochází k eliminaci patogenů, ale přitom schopnost rozeznat vlastní antigeny zůstává zachována (Fučíková a kol.,1994).

Ochrana před infekcí je uskutečňována dvěma hlavními složkami:

Přirozená (nespecifická) imunita - vývoj této části imunitního systému je ukončen v období narození jedince a zůstává za normálních okolností nezměněn až do konce života. Jedná se o vývojově starší část imunity. Je tvořena jednak ***buněčnou složkou*** - fagocytující buňky a přirozeně cytotoxické buňky (buňky NK) a ***humorální složkou*** - komplementový systém, interferony, lektiny a jiné proteiny. Nespecifické složky imunity nejsou vybaveny na specifické rozpoznání „cizího“, ale oproti specifickému systému reagují velmi rychle na přítomnost škodlivin v organismu. Je-li vrozená imunitní odpověď k překonání infekce nedostatečná, mobilizuje se druhá část imunitního systému.

Získaná (specifická, adaptační) imunita - jedná se o vývojově mladší specifické imunitní mechanismy. Mají řadu rozpoznávacích charakteristik. Patří k nim schopnost:

⇒ reagovat na rozličné antigeny, na každý specifickým způsobem prostřednictvím vysoce specifických molekul (protilátky, antigenní specifické receptory T-lymfocytů)

⇒ rozlišit mezi cizími „nevlastními“ antigeny a „vlastními“ antigeny hostitele

⇒ pamatovat si antigeny, se kterými se setkal dříve a při opakování kontaktu s nimi tak zajistit účinnou specifickou odpověď. Část efektorových buněk je zachována a přechází do klidového stádia (buňky paměťové). Jsou odpovědné za to, že při opakovaném styku s týmž antigenem je zkrácena induktivní fáze imunitní reakce a odpověď je vyšší.

Humorální složku tvoří molekuly imunoglobulínů, které jsou představovány B-lymfocyty, buněčnou složku představují T-lymfocyty. Pro vznik specifické imunity je nutná účast antigenních buněk, jako jsou

makrofágy, dendritické a Langerhansovy buňky a B-lymfocyty. Tyto buňky hrají základní úlohu v imunitní odpovědi, rozruší antigen, vzniklé odvozené peptidy se vážou na receptory T-buněk, které mají vztah s I. a II. třídou proteinů hlavního histokompatibilního komplexu (MHC). Kromě rozpoznání antigenu je pro aktivaci lymfocytů nutná i stimulace cytokiny. Interleukin-1 (IL-1) je tvořen makrofágy a interleukin-2 (IL-2) je tvořen pomocí T-pomocných buněk. Jakmile dojde k rozvoji antigen-specifických lymfocytů, dostává se do pohybu imunitní odezva. K úplnému rozvoji specifické imunitní reakce je zapotřebí několika dnů až týdnů (Lincová, Farghali a kol., 2002).

2.3. T_H1 buňky a T_H2 buňky

Výzkum v posledních deseti letech významně ozřejmil klíčovou roli T-pomocných buněk (T_H buněk) u chronického zánětu při astmatu. T_H buňky jsou rozděleny do dvou typů, podle profilu cytokinů.

- ***T_H1 buňky*** přednostně produkují IL-2, INF-γ a TNF-β a jsou zapleteny do rozvoje 4. typu hypersenzitivní reakce u chronického granulomatózního onemocnění (tuberkulóza, lepra, aj.).

- ***T_H2 buňky*** produkují IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, ale ne IL-2, INF-γ. IL-4 a IL-13 jsou důležité při indukci B-buněk pro syntézu IgE. IL-5 zvyšuje aktivaci eozinofilů (klíčové buňky při astmatu) a IL-9 je spojen se syntézou IgE a produkcí mucínu. Dnes je tedy známo, že astma a jiná alergická onemocnění jsou spojena s imunitní odpovědí T_H2 buněk (u zdravých lidí reaguje s alergeny především T_H1 větev imunity, zatímco u atopiků převažuje při reakci s alergenem typ odpovědi T_H2, který je normálně určen k ochraně před extracelulárními parazity).

Převahou T_H2 buněk je charakterizováno těhotenství. Jde o imunitní typ reakce, který se fyziologicky uplatňuje v obraně proti parazitům, je však patofyziologickým základem reakce atopií. Plod odpovídá na expozici antigenních stimulů rovněž T_H2 typem odpovědi. Jde o změny, které potlačují

imunitní reakci řízenou T_H1, která je odpovědná za reakci transplantační, odvržení štěpu. Plod je z hlediska imunologie v prostředí dělohy brán jako transplantát, štěp, neboť polovina antigenní výbavy je cizí, otcovská. Úspěšné těhotenství tedy vyžaduje potlačení T_H1 typu imunitní reakce a vznik imunologické tolerance.

Rozvoj atopie u novorozených dětí je určen mnoha faktory, mezi které patří například genetické dispozice, intraděložní expozice alergenům, atopie matky, pasivní expozice cigaretovému kouři, silný T_H1 stimul, tedy infekční mikrobiální tlak po narození, který může být jedním z vlivů pro vyrovnání dysbalance T_H1 a T_H2. K této úpravě dochází za fyziologických podmínek. Pokud přetrvává dominantní T_H2 imunitní odpověď, je tedy jedním z predispozičních faktorů vzniku atopie (Warner. a kol., 2000).

2.4. Typy patologických imunitních reakcí

Mechanismy alergických reakcí je možné rozdělit na pět základních typů (Jílek, 2002, Hořejší a Bartůňková, 2001). Organismus však velmi často reaguje kombinací jednotlivých mechanismů (Bystroň, 1997).

2.4.1. Reakce atopická

Reakce je způsobena protilátkami třídy IgE, které jsou namířeny proti alergenům (např. roztoči v domácím prachu, pyly, složky potravy, léky). Disponovaný jedinec má vysoké množství těchto protilátek.

Při prvním setkání s alergenem dochází k senzibilizaci pacienta. Příčina této senzibilizace je pravděpodobně dána poruchou rovnováhy mezi podtypy pomocných T-lymfocytů. Lymfocyty T_H2 převažují nad lymfocyty T_H1. Produkty T_H2 lymfocytů jsou interleukiny IL-4 a IL-5. Právě IL-4 stimuluje lymfocyty B k produkci protilátek třídy IgE.

Imunoglobulíny třídy IgE se vážou na receptory žírných buněk (mastocytů). Při opakovaném setkání s daným alergenem může dojít

k přemostění navázaných IgE. To má za následek degranulaci žírné buňky a vyplavení jejích mediátorů - histaminu a heparinu, které vyvolají časnou fázi alergické reakce. Následuje syntéza metabolitů kyseliny arachidonové (prostaglandinů a leukotrienů), které jsou odpovědné za tzv. pozdní fázi.

Uvolněné mediátory způsobují projevy anafylaktické reakce, mezi něž patří zejména: vazoditace, vyšší permeabilita kapilár, bronchokonstrikce, edémy, kopřivka, vyšší sekrece exokrinních žláz.

Projevy atopie mohou být lokalizované (alergická rhinitida, konjunktivitida, kopřivka) nebo systémové (anafylaktický šok, astmatický záchvat).

2.4.2. Reakce cytotoxická

Tato reakce vzniká u osob, které si vytvořily na základě předchozího kontaktu s antigenem protilátky (třídy IgE a IgM) proti některým buňkám vlastního těla anebo proti látkám (léčivům), které se na tyto buňky vážou. Zejména se jedná o erytrocyty a leukocyty. Protilátky se navážou na povrch buněk a tento imunokomplex aktivuje komplement nebo způsobí cytolýzu prostřednictvím NK buněk nebo fagocytujících buněk.

Nejčastější choroby způsobené touto reakcí jsou hemolytická anémie a leukocytopénie.

2.4.3. Reakce imunokomplexová

Zmiňované imunokompexy zde tvoří imunoglobulíny třídy IgE nebo IgM s antigeny. Jestliže je antigenu nadměrné množství nebo pokud antigen v organismu přetrvává, vzniklé imunokomplexy jsou eliminovány pomalu.

Choroby tohoto typu vznikají, pokud organismus nedokáže dostatečně účinně likvidovat imunokomplexy. Ty poté cirkulují v krvi, mohou se vázat

na cévní a tkáňové membrány a tím likvidují komplement. Vznikající zánět poškozuje místo, ve kterém se komplex hromadí.

Typickou nemocí z imunitních komplexů je tzv. sérová nemoc.

2.4.4. Reakce pozdní přecitlivělosti

Na rozdíl od předchozích je tento typ reakce způsobený lymfocyty T. Setkáním s antigenem vzniká senzibilizovaný lymfocyt. Ten při dalším kontaktu rozpozná alergen. Aktivuje se proliferace a produkce cytokinů, které sem přitahují makrofágy a monocyty.

Projevem reakce pozdní přecitlivělosti je například kontaktní dermatitida, charakterizovaná jako otok a vyrážka v místě kontaktu s alergenem.

2.4.5. Reakce receptor - stimulační

Název této reakce je odvozen od jejího mechanismu - autoprotilátky reagují se strukturou receptoru. Po navázání protilátek na receptor může dojít k jeho stimulaci (hyperstimulace štítné žlázy u Graves - Basedowovy choroby).

2.5. Alergeny

Alergeny jsou součástí běžného životního prostředí člověka. Imunitní systém citlivého jedince na ně ale reaguje nepřiměřenou odpovědí, alergickou reakcí.

Alergeny jsou hlavně látky bílkovinné povahy s molekulovou hmotností 5 - 100 kD. Mnoho alergenů je již chemicky definováno a členěno podle mezinárodní klasifikace (Bystroň, 1997).

Podle různých hledisek mohou být alergeny děleny na venkovní a bytové nebo inhalační, kontaktní, potravinové, atd.

2.5.1. Pyly

Pyly jsou nejvýznamnější inhalační alergeny zevního prostředí. Pylová sezóna u nás začíná časně na jaře.

Mezi nejvíce alergizující pyly rostlin patří:

- dřeviny: líska, olše, bříza (únor - duben)
- traviny: srha, jílek (květen - červenec), kostřava, bojínek (červenec)
- obiloviny: pšenice, žito (květen - červenec)
- pelyněk (červenec - srpen).

V závorce uvádíme dobu kvetení.

2.5.2. Roztoči

Hlavními druhy roztočů v našich podmínkách jsou ***Dermatophagoides pteronyssinus*** a ***Dermatophagoides farinae.*** Jejich výměšky a rozpadlá těla se stávají součástí domácího prachu, který se vířením dostává do dýchacích cest. V domácím prostředí se roztoči nacházejí nejčastěji v kobercích, matracích a přikrývkách.

2.5.3. Srst

Srst zvířat je také součástí domácího prachu. Ve zvířecí srsti můžeme najít mnoho alergizačních látek, často sekretů žláz. Z tohoto hlediska je nejagresivnější alergen z koček, méně pak ze psů a hlodavců.

2.5.4. Plísně

Mezi alergizující složky prostředí patří také plísně. Jsou to jak plísně „domácí“ - ***Aspergilus, Penicillium, Mucor***, jejichž množení napomáhají temné, špatně větrané prostory, tak plísně „venkovní“ - ***Alternaria***,

Cladosporium. Vrchol výskytu plísní se obvykle překrývá s pylovou sezónou.

2.5.5. Potraviny

Nejčastějšími potravinovými alergeny jsou slepičí vejce (alergeny: ovalbumin, ovomukoid) a kravské mléko (alfa-laktalbumin a beta-laktoglobulin) (Bystroň, 1997).

2.5.6. Léky

Většina léčiv může vyvolat alergii až po navázání jejich molekuly (haptenu) na bílkovinu. Vzniká komplexní alergen s potřebně velkou molekulovou hmotností. Mezi léčiva, která způsobují alergii nejčastěji patří ***peniciliny*** a ***sulfonamidy*** (Stites a kol., 1994).

2.6. Obecná charakteristika alergických nemocí

Mezi alergické choroby neboli choroby z přecitlivělosti patří celá řada nemocí, které postihují různé orgány lidského těla. Přecitlivělost může být zaměřena vůči nejrůznějším látkám přírodního i umělého původu.

Nejčastěji se setkáváme s alergickým postižením horním a dolních cest dýchacích a očí, neboť spojivka, sliznice nosní a průdušky jsou nejvíce vystaveny styku se škodlivinami rozptýlenými ve vzduchu. V těchto případech vzniká u postižených osob alergická rýma, zánět spojivek nebo průduškové astma. Jedná se zejména o reakci 1. typu.

Kromě projevů v dýchacích cestách jsou časté alergické projevy na kůži (urtikárie a ekzémy). Tyto projevy bývají vyvolány stykem s kůží - například s některými umělými hmotami, kovy, kosmetikou, dezinfekčními přípravky, léky, chemikáliemi atd. V případě urtikárie se zpravidla uplatňuje reakce I. typu, u ekzému se jedná o reakci IV. typu.

Velmi vážné bývají někdy projevy přecitlivělosti na hmyzí bodnutí a v některých případech mohou ohrožovat život. Často se setkáváme s nepřiměřeně velkými lokálními edémy a urtikárií, ale vzácné nejsou ani celkové reakce spojené s dušností a někdy až anafylaktickým šokem.

Alergické projevy mohou být způsobeny i přecitlivělostí na některé potraviny. Mnohdy se jedná o nepříliš závažné kožní projevy spojené často se svěděním, někdy může docházet i k těžkým reakcím s dušností a otoky. Zvláště nebezpečné mohou být otoky ústní a hltanové sliznice (Fučíková, 1994).

2.6.1. Farmakoterapie alergických onemocnění

Léčba alergických nemocí musí být komplexní a musí vycházet z pochopení patofyziologických pochodů u různých typů alergií. Pro ilustraci uvádíme zjednodušený popis vzniku atopické reakce.

⇒ ***Senzibilizace*** - představuje reakci disponovaného jedince s alergenem. Při ní dochází k dlouhodobé dysregulaci imunitního systému ve prospěch syntézy abnormálního množství IgE reagujícího s daným alergenem. Patrně není možné zabránit senzibilizaci dosud nealergické osoby, protože spektrum alergenů je velice široké. Lidem, u kterých se alergie již projevila, lze pomoci pobytem v prostředí s nízkým obsahem alergenů (například v jeskyních, u moře, na jednotkách intenzivní alergologické péče, atd.). Při alergii na lokálně se vyskytující alergeny (pyly endemitů, polutanty místného průmyslu, atd.) lze situaci řešit přestěhováním. Důležitá je i specifická imunoterapie.

⇒ ***Opakovaný kontakt*** senzibilované osoby s alergenem, který reaguje s IgE vázaným na povrchu žírných buněk. Ty degranulují a uvolňují mediátory zodpovědné za atopickou reakci. Pokud výše uvedená opatření nelze provést, nebo nejsou účinná, je třeba zabránit kontaktu

s alergenem (je-li znám) a dále podávat látky, které stabilizují membrány žírných buněk.

⇒ ***Působení mediátorů ve tkáních***, klinické projevy atopie. Jestliže se nepodařilo zabránit rozvoji atopické reakce, je nutná symptomatická terapie. Používají se farmaka ze skupiny antihistaminik, při astmatických obtížích bronchodilatancia, při těžkých stavech kortikoidy, kalcium, při anafylaktickém šoku β-sympatomimetika a další protišoková terapie (Hořejší a Bartůňková, 1998).

KORTIKOIDY

Kortikoidy jsou přirozené hormony, které jsou v lidském organismu produkovány kůrou nadledvin. Ta je rozdělena do 3 histologicky a funkčně odlišných zón. Je to zóna vnější (zona glomerulosa), která produkuje mineralokortikoidy, střední (zona fasciculata), která je místem sekrece glukokortikoidů a ve vnitřní zóně (zona reticularis) probíhá za normálních okolností nízká syntéza steroidů s androgenním, estrogenním a gestagenním účinkem.

Glukokortikoidy jsou skupinou léčiv s výrazným protizánětlivým působením a antialergickou reakcí. Jedním z jejich nejdůležitějších účinků je snížení tvorby cytokinů (hlavně T_H2), které aktivují eosinofily a odpovídají za zvýšenou produkci IgE a expresi IgE - receptorů. Dále inhibují indukci COX-2 (interferuje s metabolismem kyseliny arachidonové), tím tlumí tvorbu vazodilatačně působících PGE_2 a PGI_2 a inhibují také tvorbu spazmogenně a chemotakticky působících leukotrienů (tím sníží migraci zánětlivých elementů do postižené tkáně). Důležité je i snížení reakce na alergen po jejich dlouhodobé aplikaci a v neposlední řadě i snížení vaskulární permeability (působí proti otokům). Mechanismus účinku spočívá ve vazbě na glukokortikoidní receptory a po transportu kortikoid - receptor v inhibici transkripce.

Mezi jejich hlavní indikace patří senná rýma, bronchiální astma (nejdůležitější skupina léčiv), anafylaktický šok, ale i chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Důležité je i použití v dermatologii.

Inhalačně podávané kortikoidy nejsou určeny ke zvládnutí akutních příznaků, ale k pravidelné dlouhodobé léčbě. Jejich použití je spojeno spíše s lokálními nežádoucími účinky, jedná se například o chrapot, orofaryngeální kandidózu. Příkladem této skupiny je ***Beclomethazon, Budesonid, Flutikazon, Triamcinolon.*** Použití **systémově podávaných** kortikoidů přichází v úvahu například u těžkých astmatických stavů, při kterých ke zvládnutí onemocnění nepostačují výše uvedená léčiva. Jako příklad uvedeme perorálně užívaný ***Prednison*** a ***Methylprednisolon***. Injekční aplikace se používá při těžkých akutních stavech v rámci intenzivní péče (***Methylprednisolon***). Dlouhodobá systémová léčba vysokými dávkami kortikoidů je spojena s rizikem závažných nežádoucích účinků. Tento fakt souvisí s jejich mnohočetnými fyziologickými funkcemi v organismu. Jedná se například o snížení odpovědi na infekce nebo na tkáňové poškození (těžší průběh infekčních nemocí, aktivace latentních infekcí, zpomalení hojení ran, atd.), snížená schopnost kůry nadledvin syntetizovat hormony (vznik akutní insuficience po náhlém vysazení dlouhodobé léčby, atd.), metabolické účinky (u dětí možnost inhibice růstu, hyperglykémie, úbytek svalové hmoty a svalová slabost, osteoporóza, atd.) (Lincová, Farghali, a kol., 2002).

H_1 - ANTIHISTAMINIKA

Látky z této skupiny antagonizují přednostně působení histaminu na specifických receptorech, ale nemění jeho syntézu, uvolňování a v běžných dávkách ani biotransformaci. Histamin se uvolňuje ze žírných buněk a bazofilů při alergické reakci.

Antihistaminika I.generace - sedativní, dostatečně antagonizují působení histaminu, ale mají také výrazný sedativní účinek a poměrně významně ovlivňují acetylcholinové receptory (anticholinergní účinek). Zástupcem této

skupiny je např. Bisulepin, Azelastin, Clemastin, Medosulepin, Diphenhydramin.

Antihistaminika II.generace - působí selektivně kompetitivně antagonisticky na H_1-receptorech, mají jen minimální vliv na vigilitu, nebo ji neovlivňují vůbec. Patří sem např. Acrivastin, Astemizol, Cetirizin, Loratadin, Terfenadin.

Využití antihistaminik v léčbě alergických stavů je široké. Podávají se u alergických exantémů, kopřivek, otoků, u alergické konjunktivitidy, nebo rinitidy, u alergických reakcí po bodnutí hmyzem či vyvolaných požitím potravin. Základním způsobem aplikace je perorální podání, ale lze je aplikovat i lokálně (např. nosní nebo oční aplikace) a důležitá je i forma injekční, používaná zejména u anafylaktických šoků (Remedia, 1997).

IMUNOPROFYLAKTIKA

Jsou to látky, které tlumí degranulaci žírných buněk. Tato léčiva jsou určena jen pro preventivní a udržovací léčbu alergických obtíží. S jejich užíváním je vhodné začít před obdobím jejich předpokládaného výskytu. Při léčbě akutních příznaků jsou neúčinná. Zejména to platí u ***Ketotifenu***, jehož terapeutický efekt se projeví až po 4 - 8 týdnech latence (jeho současný antihistaminový účinek potencuje antialergický efekt). Mechanismem účinku těchto látek je stabilizace membrány žírných buněk a blokáda vstupu kalcia do buňky, čímž inhibuje uvolnění mediátorů alergické reakce I. typu. Klasickým zástupcem této skupiny je ***kromoglykát sodný***.

β_2-SYMPATOMIMETIKA

Selektivní β_2-sympatomimetika se svým bronchodilatačním účinkem uplatňují u stavů spojených s obstrukcí dýchacích cest jako úlevová léčba. Mají také antialergické účinky, snižují uvolňování mediátorů z mastocytů a cévní permeabilitu. Existují v perorálních, injekčních lékových formách, ale přednostně se užívá aplikace inhalační. Její výhodou je bezprostřední účinek na dýchací cesty (rychlejší nástup účinku) a dosažení vyšších koncentrací

v bronších při sníženém výskytu nežádoucích účinků. Injekční aplikace je vyhrazena pro těžké akutní stavy obvykle u hospitalizovaných a pečlivě sledovaných pacientů.

Krátkodobě účinná β_2-sympatomimetika - neaplikují se pravidelně, ale podle potřeby. Lze je také použít k prevenci pozátěžového astmatu. Řadíme k nim ***Salbutamol, Terbutalin, Hexoprenalin, Fenoterol***. Potřeba často opakovaného podání svědčí o tom, že stav není terapeuticky zvládnut. Druhou skupinu tvoří **dlouhodobě účinná β_2-sympatomimetika.** Jejich účinek přetrvává kolem 12-ti hodin a aplikují se 2x denně. Jsou vhodná zejména pro noční formy astmatu a v terapii perzistujícího astmatu. Do této skupiny řadíme ***Salmeterol, Klenbuterol, Prokaterol, Salbutamol*** (v retardované formě) (Lincová, Farghali, a kol., 2002).

ANTAGONISTÉ MUSKARINOVÝCH RECEPTORU

Parasympatolytika blokující M-receptory brání účinku acetylcholinu, který se může při zvýšené parasympatomimetické aktivitě podílet na spazmu bronchiálního svalstva. Ve srovnání s předešlou skupinou látek mají nižší účinky. V terapii astmatu nebo CHOPN se tyto látky užívají inhalačně. Jejich výhodou jsou podstatně nižší nežádoucí účinky než u jiných bronchodilatancií a lze jimi zesílit bronchodilatační působení β_2-sympatomimetik. V terapii je dostupné pouze ***Ipratropium.***

METHYLXANTINY

Mechanismus účinku methylxantinů spočívá v inhibici fosfodiesterázy I. až IV. a v antagonistickém působení na adenosinové receptory. Výsledkem je zvýšená koncentrace cAMP. K extrapulmonálnímu působení patří mírnější kardiostimulační a diuretické účinky, dilatace svaloviny trávicího ústrojí a žlučových cest. Dále stimulují centrální nervový systém a zvyšují účinek β_2-sympatomimetik. Mezi dnes využívané látky patří ***Theofylin***, ***Aminofylin***

(komplex Theofylinu s Ethylendiaminem) a ***Etofylin*** (Lincová, Farghali, a kol. 2002).

ANTILEUKOTRIENY

Jsou to látky antagonizující tvorbu nebo účinky leukotrienů. Některé mají spazmogenní účinek (bronchokonstrikce), zvyšují vaskulární permeabilitu (otoky) a také protizánětlivé působení (přívod eozinofilů). Výchozím zdrojem leukotrienů jsou fosfolipidy buněčných membrán, z nichž se po aktivaci fosfolipázy A_2 tvoří kyselina arachidonová jako prekurzor pro další tvorbu těchto působků. Potlačení aktivity leukotrienů je možné uskutečnit potlačením jejich vzniku z kyseliny arachidonové, blokováním jejích receptorů. Selektivními kompetitivními antagonisty na leukotrienových receptorech jsou ***Zafirlukast*** a ***Montelukast***. Tlumí časnou i pozdní protizánětlivou fázi alergické reakce (Remedia, 1997).

SPECIFICKÁ IMUNOTERAPIE

Specifická imunoterapie je jedním ze základních léčebných postupů v terapii alergie. Jde o léčbu dlouhou (jeden cyklus trvá 3 roky), v jejímž průběhu se podávají injekčně nebo perorálně zvyšující se dávky specifických alergenů (tj. zjištěným testem). Podávání probíhá celoročně (i u sezónních alergických obtíží). Při specifické hyposenzibilizaci dochází ke zvýšení produkce IgE nebo IgA. Tyto protilátky kompetují o alergen s IgE a jsou-li v převaze, alergickou reakci výrazně tlumí. Nadprodukce IgE také aktivuje tlumivé lymfocyty, které redukují produkci IgE. Tyto alergenové extrakty se vyrábějí z alergenů zevního prostředí (pyly, plísně, zvířecí nebo hmyzí alergeny), bytového a domácího prostředí (roztoči, plísně), alergenů potravinových, profesních nebo lékových. Z hlediska technologie výroby těchto přípravků rozlišujeme ***alergeny standardizované*** - mají přesně definovaný obsah tzv. hlavních alergenů, tj. specifických antigenních složek, a ***alergeny nestandardizované***.

Z nežádoucích účinků se většinou dostavují lokální reakce v místě aplikace, ložiskové reakce v podobě aktivace příznaků. Nejzávažnějším, ale vzácným nežádoucím účinkem, je anafylaktická reakce (Remedia, 1997).

2.7. BCG vakcinace

BCG vakcína používaná k očkování proti tuberkulóze představuje kmen bovinního Mykobakteria, který je označován podle objevitelů jako Bacillus Calmette - Guerin. Imunizace BCG vyvolá specifickou buněčnou imunitu, prokazatelnou například tuberkulínovým testem. Při aplikaci vakcíny byla pozorována obecná stimulace buněčné imunity, tj. byla zvýšená schopnost reagovat s antigeny strukturně odlišnými od BCG.

Účinnost očkování BCG vakcínou je předmětem mnoha studií, ale závěry jsou rozporuplné. Některé svědčí pro absolutní neúčinnost, jiné udávají protektivní efekt až u 80% očkovaných. Z prováděných klinických studií vyplývá, že vakcinace nesnižuje riziko onemocnění tuberkulózou, úloha vakcinace je v zabránění vzniku vážných forem TBC (meningitis, miliární TBC), tj. snížení možnosti hematogenní diseminace.

U nás používaný kmen BCG vakcíny patří mezi tzv. strong kmeny, které mají výraznější průnik do regionálních uzlin, mají vyšší alergizační a imunizační schopnosti. Očkovací látka se podává zdravým novorozencům nejdříve 4. den po narození, nejpozději do 6. týdne. V místě vpichu vzniká lokální reakce, která po vyhojení zanechává typickou jizvu. Přeočkování se provádí podle výsledků tuberkulínových testů, poslední přeočkování je v 11-ti letech, tj. v 5. třídě. Většinou 1/3 dětí má po vyšetření pozitivní tuberkulínový test, 2/3 dětí mají test negativní a těm se podává BCG vakcína.

Kontraindikace: Neočkují se novorozenci s porodní hmotností nižší než 2 kg, osoby s pozitivní reakcí na tuberkulín, osoby po přestálém onemocnění spalničkami.....

Nežádoucí reakcí může být hematogenní diseminace očkovacího kmene a tvorba ložisek v orgánech, objevují se lokální abcesy, ulcerace, jizvy, vzácně generalizované formy (Jílek, 1997).

Období duben 1986 - prosinec 1993

Na základě výjimky MZ České republiky bylo přerušeno očkování novorozenců ve 3 bývalých krajích. Zprvu se jednalo o kraj Východočeský, Středočeský a po 2 letech se přidal kraj Jihočeský. Srovnávací skupinu tvořily děti očkované proti tuberkulóze, které se narodily po 1. dubnu 1986 v celé České republice. Celkem nebylo očkováno 198 886 dětí, tj. 81% z dětí narozených na území daných krajů. I nadále byly očkovány děti ohrožené tuberkulózou (5%), na přání rodičů (4%) a děti očkované dodatečně při odstěhování ze sledovaného území (2%). Infikováno bylo 343 dětí, což odpovídá 0,04% ročnímu riziku infekce. Nejnižší riziko (0,01%) bylo u dětí do 1 roku věku, nejvyšší (0,07%) u dětí 2-3letých v závislosti na jejich rozšiřujícím se styku s vnějším prostředím.

TBC onemocnělo 48 dětí (6/100000), tj. 14% z infikovaných. Většina nemocných byla zjištěna náhodně při kontrolních vyšetřeních a neměla příznaky onemocnění. Kromě kontaktu s bakteriologicky ověřenými zdroji tuberkulózy nebyly prokázány jiné faktory zvyšující riziko tuberkulózy. U 33 dětí (4,1/100000) bylo zjištěno onemocnění jinou mykobakteriózou. Neočkované děti byly vyšetřeny kontrolním tuberkulínovým testem po 12-ti měsících. Děti s reakcí na kožní tuberkulínový test 6 mm a více byly podrobně vyšetřeny klinicky a bakteriologicky a pravidelně sledovány ve fakultních nemocnicích. Další pravidelná vyšetření prováděli pracovníci kalmetizačního střediska vždy po 2 letech (ve 2, 4, 6 letech). Děti, které měly pozitivní tuberkulínový test, nebyly už nikdy očkovány. Ostatní děti byly po ukončení experimentu doočkovány BCG vakcínou postupně podle jednotlivých ročníků, v 8 letech (Křepela, 2002).

Cílem studie bylo zjistit riziko onemocnění TBC a oddálení primovakcinace do pozdějšího (školního věku). Důvodem pro pozdější vakcinaci byl fakt, že imunitní systém u novorozence není dostatečně vyvinut a nedojde k tvorbě protilátek, tudíž BCG vakcína novorozence do určité míry ohrožuje (Lukešová, 2003).

Během experimentu stoupla incidence tuberkulózy 6x ve srovnání se stejně starými dětmi v ostatních krajích, ve kterých se očkovalo. V roce 1993 zemřelo dokonce neočkované roční dítě na generalizovanou tuberkulózu. Z těchto důvodů bylo od roku 1994 obnoveno očkování proti tuberkulóze na celém území České republiky. V té době užívaná ruská vakcína, po které se vyskytoval větší počet komplikací, zvlášť kostních, byla nahrazena německou vakcínou Behring. Vzhledem k tomu, že se tato vakcína přestala vyrábět, užívá se od roku 2001 v naší republice látka BCG-VACCINESSI (Křepella, 2002).

Přerušení BCG vakcinace u malých dětí však ukázalo na další, u nás doposud opomíjený jev, a to na vliv infekce oportunními mykobaktériemi ze zevního prostředí, především Mykobakterium avium itracellulare. Tento fakt u nás nebylo možno studovat pro vysokou promořenost populace Mykobakteriem tuberculosis a vysokou proočkovanost dětí proti tuberkolóze. Naše výsledky jsou v souladu se studiemi švédskými a finskými. I tam po skončení vakcinace novorozenců byl diagnostikován větší počet onemocnění mykobakteriózou (Strannegärd, 1998).

Toto pozorování svědčí pro předpoklad, že BCG buňky obsahují antigenní determinanty (epitopy), které zajišťují protektivní imunitu jak proti infekci způsobené Mycobakterium tuberculosis, tak i jiným mykobakteriím.

Vztah mezi atopií, alergickými nemocemi a BCG vakcinací byl sledován řadou studií. Avšak závěry těchto výzkumů nejsou jednotné. Astma a alergické nemoci jsou považovány za stav, který souvisí s vyšší aktivitou

T_H2 typu imunity. Obrat imunitní odpovědi směrem k T_H1 fenotypu imunity vede k potlačení alergické reakce. Jedna z cest, kterou můžeme dosáhnout tohoto cíle, je očkování BCG vakcínou v časné fázi života.

V naší studii jsou označovány jako BCG^+ děti očkované po narození a BCG^- představují děti primovakcinované v 8 letech. U tuberkulin pozitivních dětí očkovaných standardně předpokládáme imunostimulační vliv BCG vakcíny v prvních dvou letech života a při nástupu do školy. Avšak u tuberkulin pozitivních dětí, které se účastnily experimentu v letech 1986 - 1993, předpokládáme pozitivní vliv očkování v posledních dvou letech, neboť od jejich očkování BCG vakcínou uplynula kratší doba (v 8 letech oproti dětem, které byly očkovány po narození).

2.8. Astma bronchiale

2.8.1. Definice

Astma bronchiale je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Hlavními buňkami, které se v tomto zánětu účastní jsou T_H2 lymfocyty, eozinofilní granulocyty a žírné buňky, méně se uplatňují neutrofily a bazofilní granulocyty. Tento zánět zvyšuje reaktivitu dýchacích cest, jejímž důsledkem jsou projevy reverzibilní bronchiální obstrukce a způsobuje remodelaci stěn bronchů (Litzman a kol, 2001).

2.8.2. Epidemiologie

Prevalence astmatu v celém světě výrazně stoupá, zvláště u dětí. V České republice byl výskyt zjišťován pomocí standardizované dotazníkové studie ISAAC. Tento průzkum udává počet dětí s pískoty v posledních 12-ti měsících, publikoval jej Pohunek a kol. v roce 1999 a představuje 13,2%. Avšak lékařem stanovená diagnóza astmatu u těchto dětí byla uvedena pouze u 3,7% případů. Je tedy zřejmé, že diagnostika tohoto onemocnění v našich podmínkách, je stále nedostatečná (Turzíková, 2003).

2.8.3. Patofyziologie

Za akutní příznaky astmatu je odpovědná bronchokonstrikce (zúžení průsvitu cév) a sekrece hlenu. Trvale probíhající zánět v dýchacích cestách vede k jejich zvýšené a nepřiměřené reakci na různé specifické i nespecifické podněty zúžením průsvitu průdušek. Zánět u astmatu je charakterizován infiltrací eozinofily a lymfocyty T, ložiskovým odlupováním epitelu průdušek, hypertrofií a hyperplazií hladkého svalu průdušek, ukládáním kolagenu do bazální membrány průdušek, zmnožením hlenových žlázek a pohárkových buněk a novotvorbou cév.

2.8.4. Patogeneze

Buňky zánětu uvolňují mediátory, které svými účinky vedou k bronchokonstrikci, poškození cévního endotelu a průduškového epitelu, ke zvýšené tvorbě hlenu, exsudaci plazmy a zvýšené dráždivosti průdušek. Důležité jsou mediátory uvolněné z eozinofilů, eozinofilní kationický protein, hlavní bazický protein a eozinofilní peroxydáza. Jsou to cytotoxické látky, které je možné prokázat v bronchoalveolárním lavátu, krvi a moči, kde jejich aktivita koreluje s aktivitou astmatu.

2.8.5. Etiologie

Příčiny nejsou úplně známy. Většinou se uplatňuje dědičná dispozice, u dětí hraje roli alergie, vlivy zevního prostředí. Ty mohou přispívat k tomu, že se z atopika stane astmatik a u astmatika působí jako spouštěče astmatického záchvatu. Patří sem i aktivní a pasivní kuřáctví, kouření v těhotenství, časná expozice vysoké koncentrace některých alergenů, hlavně z roztočů, opakované infekce způsobené rhinoviry a RS viry v kojeneckém věku a ve věku batolete, zvýšená koncentrace ozónu a oxidů dusíku v ovzduší, tělesná zátěž, studený vzduch, křik.

2.8.6. Klinický obraz

Klinické příznaky jsou různě intenzivní. Astma bronchiale se projevuje hvízdavým dýcháním, hlavně při výdechu, kašlem, jedná se hlavně o kašel suchý, záchvatovitý, noční nebo ponámahový. Kašel může být jediným příznakem astmatu, hlavně v dětském věku. Mezi další projevy tohoto onemocnění řadíme pocity tíže na hrudníku, krátký dech, výdechovou dušnost po námaze (Litzman a kol., 2001).

2.8.7. Klasifikace onemocnění

Průduškové astma můžeme rozdělit podle etiologie, toto dělení však není významným přínosem pro léčebný postup. Všechny typy astmatu mají obdobný patologický obraz. Z terapeutického hlediska je přínosnější dělení astmatu podle tíže onemocnění.

2.8.7.1. Dělení astmatu podle etiologie

⇒ **atopické** - je definováno přítomností pozitivní reakce na inhalované alergeny v kožních testech nebo průkazem zvýšené hladiny IgE. V dětském věku se často objevují negativní kožní testy, alergizace se rozvíjí později. Většina dětských atopiků trpí astmatem atopickým. Toto astma je často spojené s ekzémem a alergickou rýmou.

⇒ **neatopické**

⇒ **aspirin - senzitivní**

⇒ **profesní**

⇒ **pozátěžové** - netvoří samostatnou skupinu, je spíše součástí atopického i neatopického astmatu.

⇒ **noční** - vyskytuje se u astmatu nedostatečně kompenzovaného léčbou.

Podle nové nomenklatury EAACI se doporučuje astma dělit na:

⇒ **alergické** - to se dále dělí na:

- *IgE mediované*
- *IgE nemediované*

⇒ **nealergické.**

2.8.7.2. Klasifikace astmatu podle závažnosti obtíží

Hlavními kritérii při klasifikaci je frekvence symptomů - denních i nočních, omezení fyzické aktivity, spotřeba β_2 - mimetik.

⇒ **intermitentní astma** - nejlehčí forma, příznaky se objevují jen zřídka

⇒ **perzistující astma** - obtíže jsou častější než 1x týdně. Tato skupina se dále dělí:

- mírné
- středně těžké
- těžké perzistující astma.

2.8.8. Prevence astmatu

Pozitivní rodinná anamnéza a přítomnost atopické dermatitidy u dítěte představuje vysoce rizikovou kombinaci pro předpověď rizika vzniku bronchiálního astmatu u dítěte. Pravděpodobnost vzniku bronchiálního astmatu je v tomto případě více než 50%. Při negativní rodinné anamnéze a bez atopické dermatitidy u dítěte je pravděpodobnost onemocnění astmatem asi 10%.

Logickým důsledkem je tedy snaha o včasný zásah s cílem buď zamezit vzniku bronchiálního astmatu, nebo alespoň snížit riziko jeho vzniku.

PRIMÁRNÍ PREVENCE

Mnohé můžeme ovlivnit vhodnými režimovými opatřeními. Jde o samotný režim těhotné ženy, včetně její výživy. Za rozhodující období jsou stále považovány první roky života, k senzibilizaci plodu může však dojít již nitroděložně od 22. týdne gravidity. Možnost fetální senzibilizace vede k hledání již prenatálních opatření, ale výsledky studií jsou rozporuplné. Je zpochybňováno i doporučování diety s odstraněním potravinových alergenů během gravidity u vysoce rizikových žen.

Dalšími diskutovanými otázkami jsou možnost ranné senzibilizace dítěte nevhodným prostředím, nealergické bytové prostředí, nekouření, hračky (nevhodné jsou hračky plyšové), absolutní vyloučení přítomnosti zvířete v rodině alergika. Problémem je také to, že zvířecí alergeny přetrvávají v původním prostředí ještě řadu týdnů a měsíců po eliminaci zvířete z uvedeného prostředí. Ranná senzibilizace pylovými alergeny, nevhodná kosmetika, prací prášky, to vše představuje možnosti zcitlivění dítěte ve velmi útlém věku. Režimovými opatřeními můžeme tyto vlivy eliminovat (Becker, 2001).

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Dalšími možnostmi je zásah farmakologický. Asi před 10-ti lety se objevily první pokusy o oddálení manifestace počátečních příznaků astmatu u dětí s atopickou dermatitidou (bez ohledu na rodinnou anamnézu). Medikamentem, který byl jako první použit ve smyslu prevence, byl ***ketotifen.*** Výsledkem bylo velmi zajímavé zjištění. Při podávání ketotifenu u dítěte s atopickou dermatitidou došlo k manifestaci astmatu v jedné čtvrtině

ve srovnání se skupinou, která dostala placebo. V této kontrolní skupině se průduškové astma objevilo 4x častěji.

Nejrozsáhlejší studie (Studie ETAC - Early Treatment of Atopic Child), multicentrické, placebem kontrolované, byly v minulých letech prováděny s ***cetirizinem*** (Zyrtec). K použití tohoto antihistaminika II.generace opravňovala farmakokinetická a farmakodynamická sledování.

Kromě svého specifického působení na H_1-receptory mají antihistaminika II.generace více či méně vyjádřeny imunomodulační vlastnosti (např. protizánětlivé působení).

Cetirizin byl zvolen mezinárodní skupinou odborníků pro své výrazné antialergické účinky a bezpečný farmakodynamický profil.

Základním cílem sledování bylo ověřit u rizikové skupiny ekzematických dětí možnost zamezení či oddálení vzniku průduškového astmatu. Jednalo se o děti s atopickou dermatitidou a pozitivní rodinnou anamnézou, co do výskytu alergických chorob u rodičů či sourozenců.

Celková doba sledování byla 36 měsíců, tedy 3 roky. První hodnocení byla prováděna po 18-ti měsících ve všech světových centrech.

Základním požadavkem na preventivně podávaný lék u tak malých dětí je jeho ***naprostá bezpečnost***. Toto rozsáhlé sledování potvrdilo přísný bezpečnostní profil léku. Děti byly sledovány nejen klinicky a laboratorně, ale i z hlediska stravovacích návyků, bytového prostředí, přítomnosti nebo nepřítomnosti zvířat, kuřáckého prostředí, expozice dalšími vlivy zevního prostředí. Výsledná hodnocení přinesla několik závažných konstatování:

⇒ vysoké riziko vzniku bronchiálního astmatu u dětí s atopickou dermatitidou a pozitivní alergickou rodinnou anamnézou

⇒ senzibilizace na pyl nebo roztoče u takového dítěte zvýší pravděpodobnost vzniku bronchiálního astmatu téměř na 60%

⇒ nevhodné domácí prostředí a životní zvyklosti jsou významným faktorem, který přispívá ke vzniku bronchiálního astmatu

⇒ zvýšení hladiny celkového IgE není samo o sobě předpovědí vzniku průduškového astmatu

⇒ významným znakem je ale senzibilizace k pylovým alergenům trav

⇒ stejně tak i zvýšená hladina celkového IgE a specifické IgE protilátky roztočového a kočičího alergenu jsou významnými rizikovými ukazateli rozvinutí bronchiálního astmatu

⇒ nevýznamné se stalo hodnocení specifických IgE protilátek k bílkovinám vejce a kravského mléka

⇒ preventivní podávání cetirizinu u takto definované rizikové skupiny dětí snížilo statisticky významně vznik průduškového astmatu téměř o 50%

⇒ bezpečnost a účinnost cetirizinu v útlém dětském věku byly tímto sledováním prokázány

⇒ riziková skupina dětí s atopickou dermatitidou, rodičem nebo sourozencem s atopickým onemocněním a senzibilizací na pyl nebo roztoče představuje cílovou skupinu pro snahu ovlivnit vznik a rozvoj bronchiálního astmatu (Braunová, 2001).

TERCIÁRNÍ PREVENCE

Tato prevence má za cíl snížit kontakt se spouštěči a zabránit tak vzniku exacerbací a celkově zlepšit kontrolu astmatu. V České republice se objevuje alarmující zjištění, že ve 40% rodin již astmatických dětí rodiče stále kouří a 30% mladistvých astmatiků patří mezi aktivní kuřáky.

Terciární prevence se týká odstranění alergenů z bytů a budov, zvláště alergenů roztočů, zvířat a plísní. Dále je nutné omezení vzdušných polutantů v budovách a v bytech, jedná se o pasivní a aktivní kouření, omezení expozice venkovním alergenům, tj. především pylům a plísním a odstranění venkovního znečištění, ve kterém jsou nejzávažnějšími polutanty ozón, oxidy dusíku, kyselé aerosoly a prašný aerosol.

V poslední době je věnována značná pozornost studiu účinku dieslových částic (DEP - diesel exhaust particles), které vznikají při činnosti dieslových zážehových motorů, na sliznici dýchacích cest. Ukazuje se, že tyto částice nefungují pouze jako jednoduchý nosič alergenu, ale v kombinaci s alergenem mohou indukovat imunitní, respektive alergickou odpověď.

2.8.9. Léčba astmatu

Terapie astmatu je založena především na farmakologickém ovlivnění alergického zánětu a bronchokonstrikce. Nedílnou součástí je snaha o eliminaci vyvolávajícího agens a v individuálních případech specifická imunoterapie.

V léčbě tohoto onemocnění se uplatňují dvě hlavní skupiny léčiv, tzv. úlevové léky, které se používají v terapii akutních astmatických obtíží (β_2-mimetika, anticholinergika, teofyliny, kortikosteroidy) a léky protizánětlivé, preventivní, které ovlivňují eozinofilní zánět v dýchacích cestách - inhalační kortikosteroidy, kromony, teofyliny, antileukotrieny, některá antihistaminika (Turzíková, 2003).

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Metody

Pro získání údajů jsme zvolili metodu dotazníkové studie. Vycházeli jsme z dotazníků z předchozí etapy. Dotazníky jsme náležitě upravili a předali respondentům. Tuto skupinu tvořili rodiče žáků sedmých tříd, tzn. dětí narozených převážně v letech 1989 - 1990. Tyto děti jsme vybrali záměrně. Hlavním důvodem byla nedávno prodělaná tuberkulínová zkouška, která je zaznamenána v očkovacím průkazu dítěte.

Roky narození sledovaných dětí představují období, ve kterém v tehdejší Československé republice probíhal experiment s pozdější BCG vakcinací. V letech 1986 - 1993 se v bývalém kraji Východočeském, Středočeském a Jihočeském neprováděla kalmetizace ihned po narození, ale až později.

Proto jsme oslovili žáky škol ve městech, která se lišila právě tím, že polovina se nacházela v krajích, ve kterých se BCG vakcínou neočkovalo těsně po narození.

Navrácené dotazníky jsme poté zpracovali a vyhodnotili jsme získaná data.

3.2. Použitý materiál

- 4000 dotazníků
- 65 dopisů s žádostí o spolupráci vybraných základních škol
- obálky
- 130 štítků s adresou vybraných škol
- PC programy Microsoft Excel a Microsoft Word

- PC program Fine Reader verze 4
- skener s podavačem listů HP Scanner 7450C
- záznamová média - kompaktní disky a diskety.

3.3. Pracovní postup

3.3.1. Práce s dotazníky

Vycházeli jsme z dotazníků z první etapy našeho projektu. Dotazníky byly strukturované, polozavřené - odpovědi na většinu dotazů mohli respondenti vybírat z více variant, poslední odpověď vždy představovala verzi „nemohu určit, nevím“. Na některé otázky bylo možné vytvořit vlastní odpověď.

Stávající dotazník je tvořen osmi stranami. První stranu tvoří úvodní dopis rodičům a návod pro správné vyplnění údajů. Nejpravděpodobnější data se označovala křížkem v příslušném sloupci a řádku. Sloupce většinou obsahovaly jednotlivé etapy života dítěte, řádky zpravidla představovaly nějaký kvalitativní nebo kvantitativní znak.

Na dalších sedmi stránkách bylo uvedeno 48 otázek z různých oblastí, například - rok a měsíc narození, velikost bydliště, kontakt se zvířaty (druh zvířete, četnost kontaktu), počet osob v domácnosti, projevy alergické nemoci.

Další otázky se týkaly alergických obtíží u sledovaných dětí a jejich pokrevných příbuzných, užívaných léčiv (zejména imunomodulátorů), četnosti užívání antibiotik. Následující dotazy zahrnovaly údaje o průběhu těhotenství matky, typu porodu dítěte a kojení. Důležitá data představovaly otázky týkající se měsíce a roku narození dítěte, okresu narození a hlavně také očkování proti tuberkulóze. Jediná zdravotnická dokumentace, která

byla použita rodiči pro vyplnění dotazníku, byl očkovací průkaz, ve kterém mohli respondenti nalézt informaci o BCG vakcinaci těsně po narození.

Převážná část otázek této studie se zaměřila na 3 významné etapy života dítěte:

- **do 2 let věku** - tento pojem charakterizoval první dva roky života dítěte
- **během roků 1996 a 1997** - tento výraz představoval období zahrnující konec školky před nástupem do školy a začátek školní docházky (první třídu) - označované zde jako MŠ/ZŠ
- **poslední dva roky** - tento údaj charakterizoval období od května 2000 do května 2002.

Pokud si rodiče svou odpovědí nebyli zcela jisti, bylo možné údaj pouze odhadnout. Pokud neznali odpověď vůbec, nabízela se jim možnost „nemohu určit, nevím“.

Dotazníky byly dobrovolné a anonymní. Každý dotazník byl charakterizován šestimístným číslem, kterým byly označeny veškeré odpovědní strany. Tím byla zajištěna identifikace a vyloučení záměny.

3.3.2. Výběr lokalit studie

Snažili jsme se nalézt dvojice míst v regionu, které měly přibližně stejný počet obyvatel a podobnou geografickou polohu. Jedno místo z dvojice se nacházelo v regionu s kalmetizací těsně po porodu, druhé z míst pak bylo v kraji, ve kterém se BCG vakcinace prováděla později.

Dvojice míst jsme rozdělili podle počtu obyvatel na sídla do 5 000, do 10 000 a 50 000 obyvatel. U větších měst by byl problém nalézt odpovídající dvojici.

Po zvolení konkrétního místa jsme kontaktovali náhodně vybranou školu, která se nacházela v obci. Vedení školy jsme zaslali dopis, ve kterém jsme představili náš projekt, záměry a požádali jsme o spolupráci. Školy nám poté sdělily, zda souhlasí se spoluprácí a uvedly také předpokládaný počet žáků sedmých tříd (tzn. žáků, kteří navštěvovali sedmou třídu v roce 2002 až 2003). Kladnou odpověď jsme získali od 65 škol.

3.3.3. Distribuce dotazníků

Celkem jsme nechali vytisknout 4 000 označených dotazníků. Rozdělili jsme je podle uvedeného počtu žáků v jednotlivých školách a vždy tři dotazníky jsme přidali navíc. Všechna čísla dotazníků, které byly zaslány do škol, jsme si zaznamenali pro kontrolu. Celkem jsme rozeslali 3 935 dotazníků spolu s instrukcemi.

Učitelé na školách předali dotazníky dětem a po vyplnění rodiči nám je jednotlivé školy během září 2002 vrátily zpět.

Poté jsme si zaznamenali školu, která nám dotazníky zaslala zpět, dotazníky jsme spočítali, poznamenali jsme si jejich počet a nakonec jsme je třídili na vyplněné a prázdné.

Zpět se navrátilo 2 096 relevantních dotazníků, tedy 53,3% z celkového počtu, jež jsme rozeslali.

3.3.4. Získání dat

Evidované dotazníky jsme rozdělili na samostatné strany. Data jsme získávali pomocí skeneru a počítače s programem Fine Reader verze 4. Na jednotlivé strany jsme měli vytvořené šablony, pomocí kterých jsme pak data z oskenovaných stran mohli převést do programu Microsoft Excel. V tomto programu jsme získané údaje dále zpracovávali pomocí softwarové aplikace vytvořené Doc. RNDr. Petrem Klemerou, CSc..

Z dat jednotlivých stran jsme v tomto programu zaznamenali všechny údaje. Řádky značily příslušný dotazník, sloupce představovaly jednotlivé otázky nebo jejich části. Každá odpověď na danou otázku měla přidělenou hodnotu, odpovědi irelevantní měly hodnotu -2, odpovědi nezodpovězené -1 a validní odpovědi byly označeny číselnými údaji 1 - 5.

Museli jsme také poopravit některá chybně přečtená data. Byly to především dotazníky vyplněné slabou tužkou, které nebyly skenerem rozpoznány, nebo otázky, ve kterých byly vyznačené dvě odpovědi, i když správně měla být pouze jedna. Takováto data pak neměla požadovanou výpovědní hodnotu, ale byla označena právě číslem -2. Rovněž pak nebyly přečteny otázky, u kterých byla jedna možnost přeškrtnuta a opravena na jinou. V těchto případech jsme pak museli příslušné strany dohledat a rozhodnout, která odpověď bude považována za správnou. Pokud otázka nebyla vyplněna vůbec a zároveň nebyla použita ani možnost „nemohu určit, nevím“, ponechali jsme v našich datech hodnotu -1 a otázku považovali za nezodpovězenou a dále jsme ji nehodnotili.

Odpovědi na otázky, které rodiče do dotazníku vpisovali slovy, jsme do programu Microsoft Excel zadávali podle určených kódů.

3.3.5. Zpracování získaných údajů

Pro další práci s daty jsme probandy rozdělili na „alergiky“ a „ostatní“. Tento krok byl velice důležitý. Stanovili jsme proto přesná kritéria, podle kterých jsme pak posuzovali sledované děti jako „alergiky jasné“ a „ostatní“.

V dotazníku bylo hned několik otázek, podle kterých jsme toto mohli posoudit. Byly to následující otázky vztahující se na:

- alergické příznaky (sezónní rýma, dráždivý kašel, kopřivka, ekzém, astma)

- opakované návštěvy lékaře kvůli alergii
- léčbu dítěte kvůli alergické chorobě
- dále doplňovací otázka, zda bylo pomocí testů zjištěno, že dítě je na něco alergické
- doplňovací otázka, kam rodiče vpisovali perorálně užívané léky proti alergii
- dotaz týkající se inhalačně aplikovaných léků, které dítě užívá v případě dušnosti
- dotaz, zda rodiče považují dítě za alergika.

Na základě těchto sedmi dotazů jsme pak vytvořili pomocné skupiny:

- ***alergik 1*** - do této skupiny jsme zařadili všechny děti, u kterých se kdykoliv v minulosti vyskytl alespoň jeden z námi vybraných a definovaných alergických příznaků a zároveň toto dítě navštěvovalo lékaře.
- ***alergik 2*** - pod toto označení patřily děti, které byly kdykoliv v minulosti léčeny kvůli alergii a pomocí testů u nich byl zjištěn alergen, popřípadě byly léčeny perorálními nebo inhalačními léky a rodiče na dotaz, zda dítě považují za alergika, vybrali odpověď „určitě ano“ nebo „asi ano“.
- ***alergik jasný*** - tuto kategorii jsme definovali pomocí předchozích dvou skupin. Vytvořili jsme ji jako průnik kategorie alergik 1 a alergik 2. Patřily sem tedy všechny děti, které byly zařazeny do skupiny alergik 1 a zároveň do skupiny alergik 2.
- ***alergik nyní*** - tuto skupinu jsme vytvořili pouze s přihlédnutím na dříve definovanou etapu „poslední dva roky“. Patřily sem děti,

které v této etapě trpěly alespoň jednou z definovaných obtíží a zároveň navštěvovaly lékaře kvůli alergii.

- ***astmatik alespoň jednou v dosavadním životě*** - tuto skupinu jsme vytvořili podle otázky č. 25, ve které byli rodiče dotazováni na astmatické obtíže dětí. Jedinci zařazení do této kategorie trpí astmatem buď v prvních dvou letech života nebo při přechodu z MŠ do ZŠ nebo v posledních dvou letech hodnoceného období, tedy alespoň jedenkrát v dosavadním životě.

K uvedeným skupinám jsme vždy vytvořili doplněk, což byl:

- ***nealergik 1***
- ***nealergik 2***
- ***ostatní***
- ***ostatní nyní***

Dále jsme děti rozdělili na BCG^+ a BCG^- , tj. děti, které byly těsně po narození očkovány proti tuberkulóze a děti, které byly očkovány později. Při tomto dělení jsme primárně vycházeli z odpovědi rodičů. Pokud odpověď na otázku chyběla nebo byla rodiči vybrána odpověď „nevím“, odhadli jsme zařazení dítěte podle okresu narození. Pokud se okres nacházel v kraji, ve kterém se očkovalo později, dítě jsme zařadili do skupiny BCG^-. V případě, že nebyl v dotazníku vyplněn ani okres narození, považovali jsme otázku za nezodpovězenou.

3.3.6. Vyhodnocení dat

Hodnocení dat jsme realizovali pomocí maker v programu MS Excel. K otázce, kterou jsme se právě zabývali, jsme vytransformovali příslušné hodnoty podle stanovených kritérií (například to mohl být počet osob v domácnosti v posledních dvou letech). Tyto hodnoty jsme prostřednictvím

filtrů porovnali s příslušnou kategorií (např. alergici jasní). U údajů, které jsme filtrovali podle zvolených podmínek, jsme určili absolutní a relativní (%) četnost. Získaná data jsme zpracovali do tabulek a grafů.

3.3.7. Statistické hodnocení

Pro statistické hodnocení dat jsme primárně použili chí-kvadrát test nezávislosti dvou kvalitativních znaků (Klemera, 1997). Vztah pro výpočet tohoto testu je:

$$\chi^2 = [(ad - bc) / (n_A + n_B)]^2 * (1/a_0 + 1/b_0 + 1/c_0 + 1/d_0),$$

kde $a = k_A$, $b = k_B$, $c = n_A - k_A$, $d = n_B - k_B$,

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

$d_0 = n_B - b_0$

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 tento test jsme používali šablonu Chikvadr v programu MS Excel v síti Faf.

4. VÝSLEDKY

Celkový počet navrácených relevantních dotazníků byl 2 096. Respondenty jsme hodnotili podle výše uvedených kritérií ve třech obdobích života:

⇒ astma pouze v prvních dvou letech života

⇒ astma pouze v době přechodu z MŠ do ZŠ

⇒ astma pouze v posledních dvou letech (květen 2000 - květen 2002).

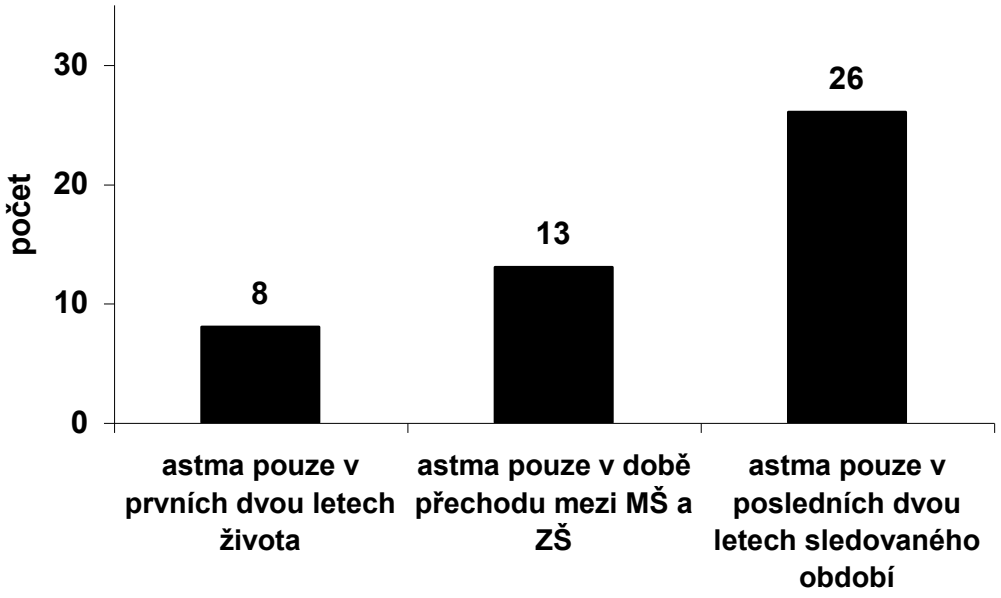
Astmatické obtíže alespoň jednou během dosavadního života dítěte jsme zaznamenali u 92 dětí, tedy u 4,4% respondentů. Ve všech třech hodnocených etapách bronchiální astma uvedlo 10 rodičů sledovaných dětí (0,5%).

Astma pouze v prvních dvou letech života uvádí 8 dětí. U těchto respondentů se v průběhu dalšího života již uvedené potíže neobjevily. Dokonce u poloviny dětí se nevyskytují žádné další alergické reakce během sledovaného období života dítěte. Ani rodiče těchto dětí netrpí žádnými alergickými příznaky. Tyto děti bychom mohli z dalšího hodnocení vyloučit, neboť možná šlo pouze o obstrukci dýchacích cest, která by mohla být způsobená virovou infekcí anebo dočasných snížením plicních funkcí. Nemůžeme to ale s jistotou říci, proto jsme tyto děti zahrnuli do dalšího hodnocení.

Astma pouze v době přechodu mezi MŠ a ZŠ uvedlo 13 dotázaných a ***astma pouze v posledních dvou letech sledovaného období (květen 2000 - květen 2002)*** jsme definovali u 26 dětí. Bronchiální astma po všechna tři sledovaná období jsme zaznamenali u 10 osob. Astma v přechodu mezi MŠ a ZŠ a astma v období za poslední dva roky uvedlo 31 rodičů sledovaných dětí.

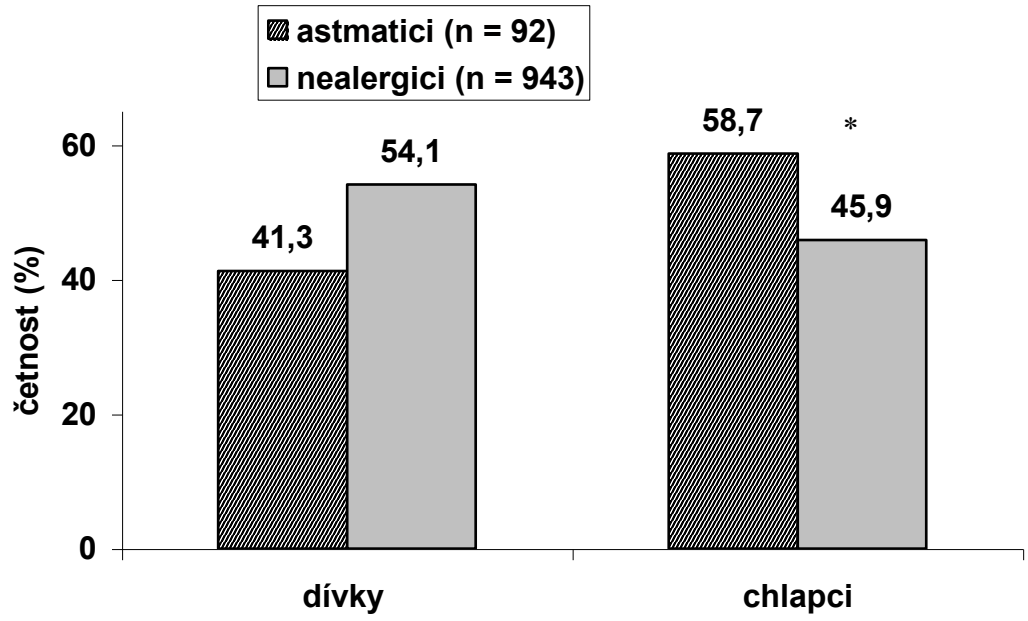
Jak je patrné z grafu č.1, prevalence astmatických obtíží stoupá s rostoucím věkem.

Graf č. 1: Výskyt astmatu u dětí v jednotlivých obdobích života



Z grafu č. 2 vyplývá, že v námi hodnoceném souboru astmatiků je více chlapců než dívek. Tento rozdíl je statisticky významný na hladině pravděpodobnosti p = 0,0191. Přesné údaje uvádí tabulka č. 1 přílohy.

Graf č. 2: Rozdělení astmatiků dle pohlaví

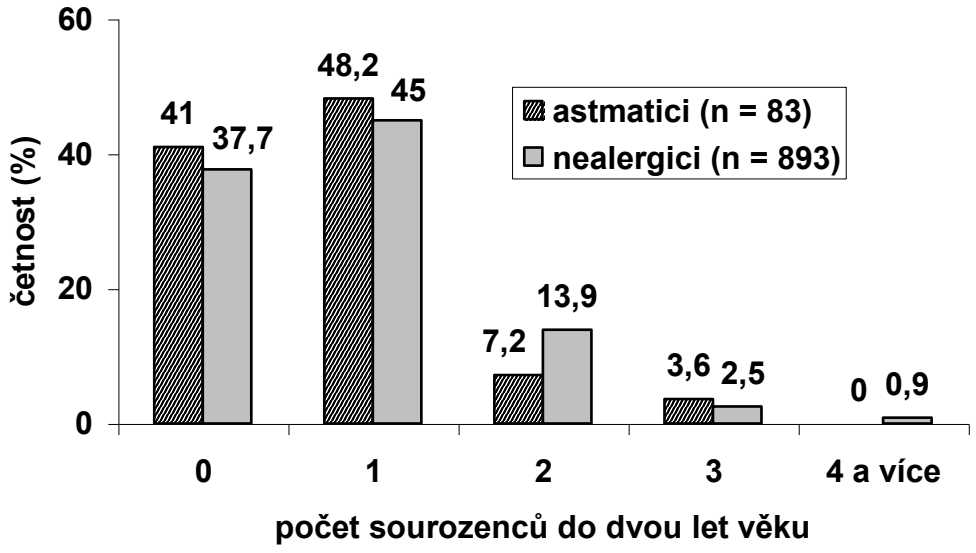


4.1. Počet sourozenců

Cílem studie bylo mimo jiné zhodnotit velikost rodiny, respektive počtu sourozenců, jako ochranného faktoru na rozvoj astmatu dítěte. Preventivní význam výskytu sourozenců proti rozvoji alergických chorob spočívá zejména v častějším kontaktu s infekcí, přenášenou kontaktem se staršími sourozenci.

Většina dětí z obou skupin patří v období do dvou let věku mezi jedináčky (41,0% astmatiků versus 37,7% nealergiků) nebo mají jednoho sourozence (48,2% astmatiků ku 45,0% nealergiků). Jak vidíme v grafu č. 3, největší rozdíl hodnot, skoro dvojnásobný, jsme získali při výskytu dvou sourozenců (7,2% astmatiků versus 13,9% nealergiků). Další data uvádí tabulka č. 2, ze které je patrné, že hodnoty statisticky významné jsme nezaznamenali.

Graf č. 3: Vyjádření počtu sourozenců u astmatiků a nealergiků



Pokud jsme hodnotili samostatně děti, které byly jedináčky po celý dosavadní život, získali jsme celkem 1 824 údajů (87,1%) od respondentů. Soubor nealergiků tvořilo 947 jedinců a astmatiků bylo 92. Jedináčků jsme

zaznamenali 13,0% ve skupině astmatiků a 10,9% v souboru nealergiků. Celkový počet jedináčků z hodnoceného souboru (1 824) dětí činí 268 jedinců, tedy 14,7%. Podrobné informace nalezneme v tabulce č. 3.

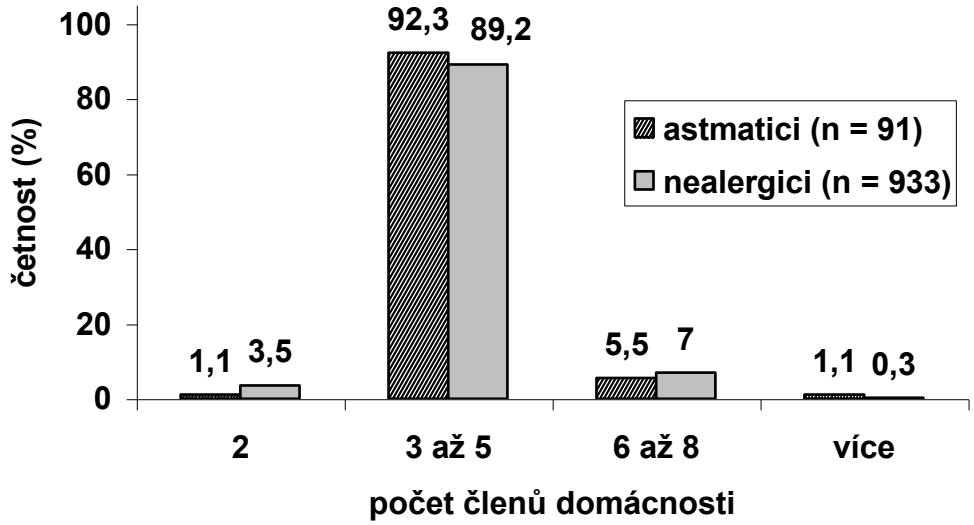
4.2. Počet osob v domácnosti

V této studii jsme se také zaměřili na počet osob žijících trvale v domácnosti. Srovnávali jsme výskyt astmatiků a nealergiků po tři různá období: do dvou let věku dítěte, během roků 1996 a 1997 a dále jsme hodnotili období za poslední dva roky.

Ve všech třech sledovaných etapách jsme získali podobné výsledky pro obě sledované skupiny jedinců. Zjistili jsme, že nejvíce dětí žilo v domácnosti se 3 - 5 členy, méně pak v domácnosti se 6 - 8 osobami, ještě méně se dvěma osobami a nejméně rodičů uvedlo, že jejich děti pobývaly v domácnosti s více než osmi členy. Přesné údaje týkající se jednotlivých námi hodnocených časových období a počtu členů v domácnosti obsahují tabulky č. 5 - 7 v příloze.

Jako příklad vyjádření počtu osob v domácnosti ve skupině astmatiků a nealergiků může sloužit graf č. 4. Sledovaným obdobím jsou zde poslední dva roky dosavadního života dítěte. Údaje jsme získali od 91 astmatiků a 933 nealergiků. V domácnosti se 3 - 5 členy žilo 92,3% astmatiků a 89,2% nealergiků, 5,5% astmatiků ku 7,0% nealergiků bydlelo v domácnosti s 6 - 8 osobami, 1,1% ku 3,5% dětí se vyskytovalo v blízkosti 2 osob a nejméně rodičů 1,1% versus 0,3% zaznamenalo, že jejich děti žily v domácnosti s více členy. Statistickou významnost na hladině $p \leq 0,05$ jsme neprokázali.

Graf č. 4 Vyjádření počtu astmatiků a nealergiků podle počtu osob v domácnosti za poslední dva roky



4.3. Těhotenství

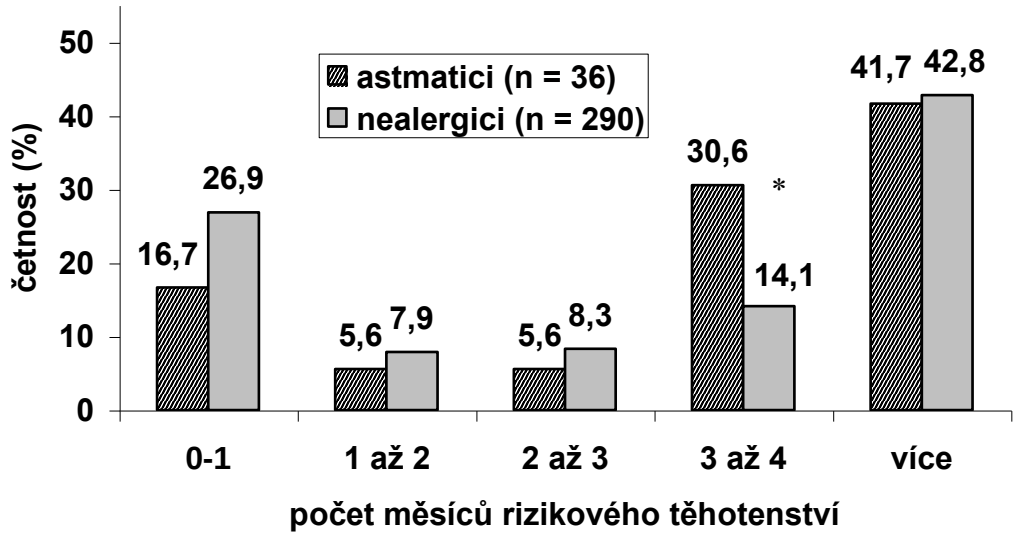
4.3.1. Rizikové těhotenství

Z celkového počtu respondentů nám otázku týkající se rizikového těhotenství vyplnilo pouze 735 rodičů, u ostatních dotazníků tento údaj chyběl. Skupinu astmatiků tvořilo celkem 36 dětí a soubor nealergiků 290 jedinců. Otázku rizikového těhotenství jsme rozdělili celkem do 5 typů podle celkové délky trvání. Průměrná délka trvání rizikového těhotenství byla u astmatiků 3,5 měsíců a u nealergiků 3,1 měsíců.

Značnou odlišnost mezi oběma sledovanými skupinami jsme našli při celkové délce trvání rizikového těhotenství 3 - 4 měsíce. Ve skupině astmatiků tento údaj uvedlo 30,6% rodičů hodnocených dětí a v souboru nealergiků 14,1%. Zjištěný rozdíl je statisticky významný na hladině pravděpodobnosti p = 0,0112. Nejčastější výskyt rizikového těhotenství

v obou námi sledovaných souborech jsme zaznamenali při délce více jak 4 měsíce. Z astmatiků tuto dobu uvedlo 41,7% a z nealergiků 42,8%. Při délce 0 - 1 měsíc byl poměr výskytu rizikového těhotenství 16,7% u astmatiků ku 26,9% u nealergiků, po 1 - 2 měsících rizikového těhotenství se narodilo 5,6% ku 7,9% nealergiků a délku 2 - 3 měsíce uvedlo 5,6% astmatiků versus 8,9% nealergiků. Přesné údaje nalezneme v tabulce č. 8 přílohy.

Graf č. 5: Vyjádření vlivu délky rizikového těhotenství na výskyt astmatu



4.3.2. Průběh těhotenství

Hodnotili jsme různé situace, které mohly nastat během jednotlivých trimestrů těhotenství u matek sledovaných dětí, a které by mohly mít vliv na riziko rozvoje astmatických příznaků v pozdějším věku. Zajímalo nás, zda matka během gravidity:

- prodělala horečnaté onemocnění
- byla léčena v nemocnici
- pracovala jako zdravotnice

- pracovala manuálně v zemědělství
- kouřila více než 5 cigaret denně
- pečovala o dítě s planými neštovicemi.

Přesné údaje o počtu probandů z obou sledovaných souborů vzhledem k jednotlivým trimestrům gravidity nalezneme v tabulce č. 9 - 11.

Horečka během těhotenství

V této studii jsme také porovnávali, kolik matek sledovaných dětí prodělalo horečnaté onemocnění v průběhu celého období těhotenství. Ze získaných dat a po odečtení údajů typu „nemohu určit, nevím“, jsme zjistili, že během prvního trimestru gravidity prodělalo horečku 9,1% matek astmatiků a 3,0% matek nealergiků. U tohoto rozdílu jsme prokázali statistickou významnost na hladině pravděpodobnosti p = 0,0064. Během druhé třetiny těhotenství trpělo horečkou 5,3% matek astmatiků versus 3,3% matek nealergiků a v poslední třetině těhotenství horečnaté onemocnění uvedlo 5,3% matek astmatiků ku 2,6% matek nealergiků. Tyto rozdíly již ale statisticky významné nejsou.

Léčení v nemocnici během těhotenství

Dále jsme sledovali, ve které skupině dětí byl vyšší počet matek, které musely být léčeny během těhotenství v nemocnici. Hodnoty pro první trimestr nejsou statisticky významné, v nemocnici bylo 1,3% matek astmatiků ku 2,1% matek nealergiků. Zajímavé a statisticky významné byly hodnoty pro druhý a třetí trimestr těhotenství. Během druhého trimestru bylo hospitalizováno 7,9% matek astmatiků a 3,0% matek nealergiků, hodnota p = 0,0257 a v posledních měsících gravidity hodnoty dosahovaly 7,9% pro astmatiky versus 3,4% pro nealergiky. Tento rozdíl je rovněž statisticky významný, hodnota p = 0,0518.

Kontakt s nemocnými

Kontakt s infekčním agens by mohl vést k modifikaci imunity matky a zprostředkovaně i plodu a tím snížit riziko rozvoje alergických nemocí po narození. Proto jsme se zaměřili na hodnocení počtu matek probandů, které pracovaly v průběhu těhotenství jako zdravotnice a měly tak možnost častějšího kontaktu s nemocnými.

Během prvního trimestru gravidity uvedlo tuto práci 3,9% matek astmatiků versus 4,6% matek nealergiků, 2,6% ku 3,9% během druhého trimestru a žádná matka ze skupiny astmatiků ku 2,5% matek nealergiků. Statistickou významnost tyto hodnoty nevykazují.

Práce v zemědělství

Dále nás zajímalo, zda matka během gravidity pracovala v zemědělství a tím měla možnost kontaktu s alergeny, jako jsou například plísně, pyly. V prvním trimestru manuální práci uvedlo 1,3% matek astmatiků a 5,3% matek nealergiků. Během druhé třetiny jsme práci v zemědělství zaznamenali u 2,6% ve skupině astmatiků a 3,5% nealergiků, ve třetím trimestru manuálně pracovalo 2,1% matek ze souboru nealergiků, u astmatiků žádný údaj pro toto období nalezen nebyl. Uvedené rozdíly hodnot nejsou tak veliké, abychom prokázali statistickou významnost.

Kouření

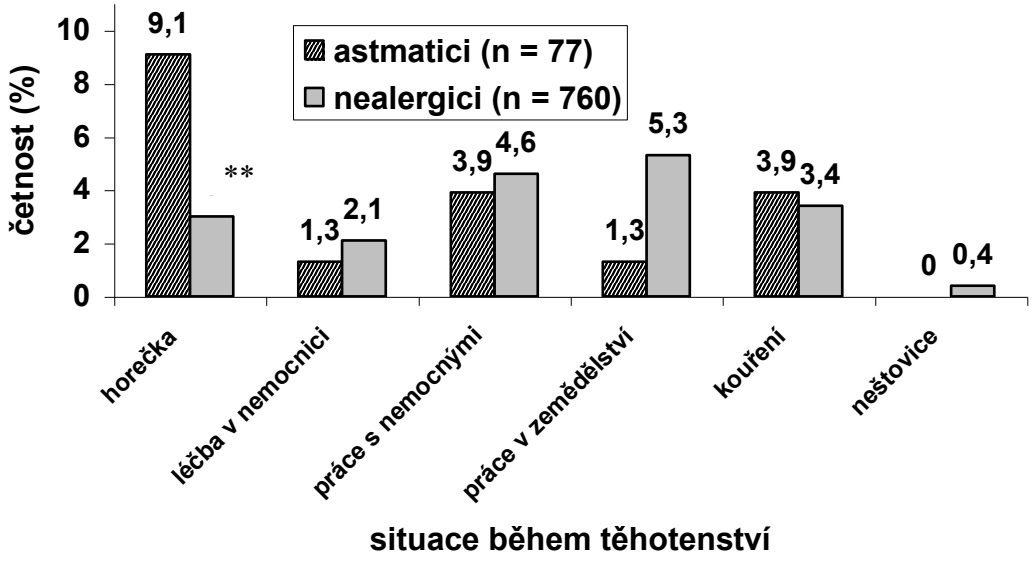
Dalším rizikovým faktorem, který by mohl mít vliv na rozvoj astmatických příznaků, je kouření během těhotenství. V prvním trimestru přiznalo kouření více než pět cigaret denně 3,9% matek astmatiků versus 3,4% matek nealergiků, kouření během druhé třetiny uvedlo 5,3% astmatiků ku 2,6% nealergiků a kouření během posledního trimestru gravidity jsme zaznamenali u 3,9% matek astmatiků a 2,5% matek nealergiků. Hodnoty nevypovídají o statistické významnosti.

Plané neštovice

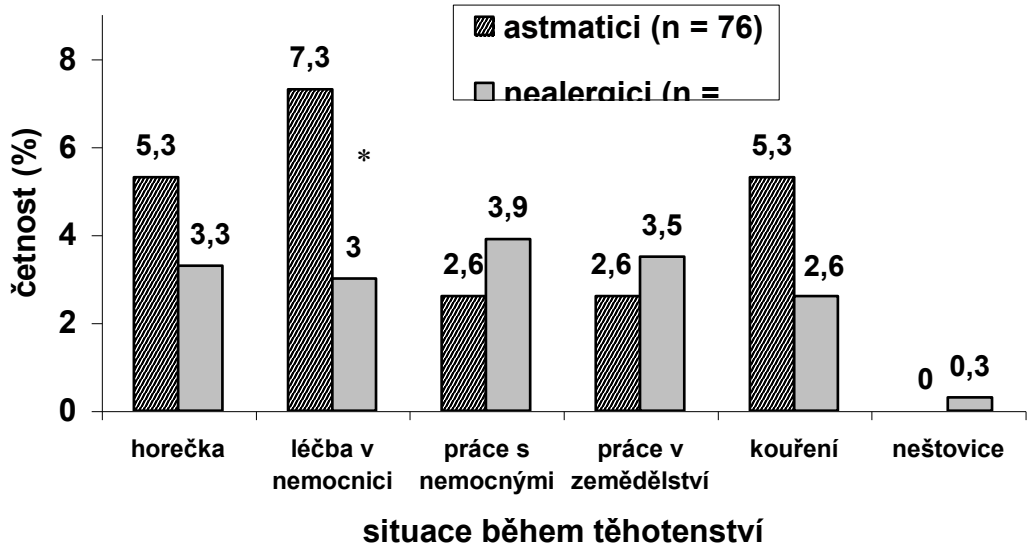
Péči o dítě s planými neštovicemi jsme ve skupině astmatiků nezaznamenali ani pro jeden trimestr gravidity. Pro nealergiky byly hodnoty výskytu nízké, pod 1%.

Ze všech získaných hodnot jsme sestavily grafy, které představují jednotlivé trimestry gravidity.

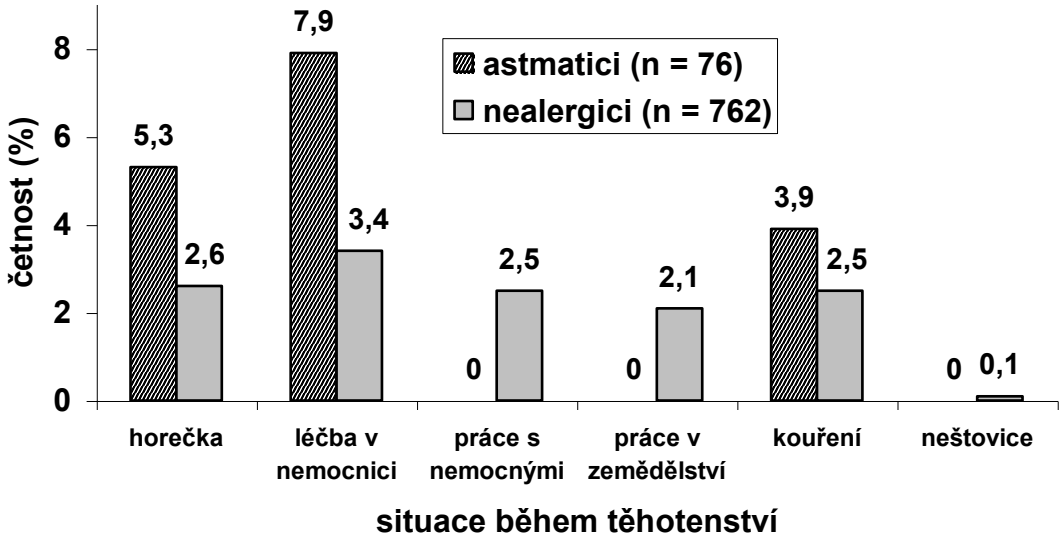
Graf č. 5: Vyjádření průběhu prvního trimestru těhotenství



Graf č. 6: Vyjádření průběhu druhého trimestru těhotenství



Graf č. 7: Vyjádření průběhu třetího trimestru těhotenství



4.3.3. Císařský řez, otec u porodu, věk matky při porodu probanda

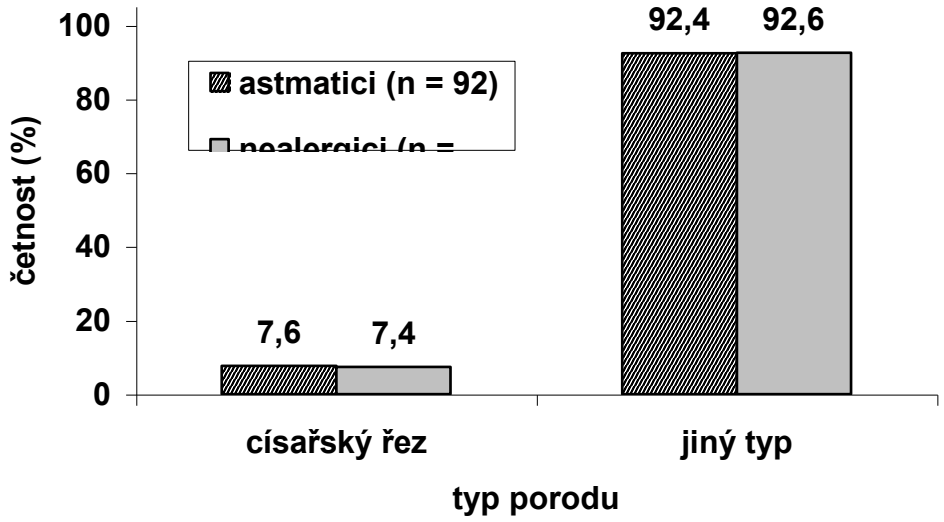
V naší studii jsme dále zkoumali, zda na rozvoj příznaků astmatu může mít vliv:

- narození dítěte císařským řezem
- přítomnost otce u porodu
- věk matky při porodu dítěte.

Císařský řez

Vzhledem k některým studiím, které uvádějí nárůst rizika rozvoje atopických nemocí u dětí narozených císařským řezem, jsme se zaměřili na tyto děti v našem souboru a zjišťovali jsme, zda patří mezi děti, které mají příznaky astmatu nebo je řadíme mezi nealergiky. Tuto otázku zodpovědělo celkem 2 092 dotázaných, z tohoto počtu bylo celkem 144 jedinců (6,9%), kteří se narodili po císařském řezu.

Graf č. 8: Vyjádření typu porodu dětí ve skupině astmatiků a nealergiků



Jak vidíme z grafu č. 8, skupinu astmatiků tvořilo celkem 92 dětí a nealergiků bylo 947. Porod císařským řezem jsme zaznamenali u obou skupin pouze s rozdílem 0,2% (7,6% astmatiků versus 7,4% nealergiků), uváděné údaje tedy nejsou tak veliké, abychom mohli prokázat statistickou významnost. Přesné údaje nalezneme v tabulce č. 4.

Přítomnost otce u porodu

Tuto otázku nám zodpovědělo celkem 2 092 rodičů hodnocených dětí. Zjistili jsme, že otec u porodu se vyskytoval velice málo, a to v obou skupinách sledovaných dětí, hodnoty jsou přibližně stejné: 1,1% astmatiků versus 1,2% nealergiků. Rozdíly těchto hodnot tedy statisticky významné nejsou. Bližší údaje uvádí tabulka č. 12 přílohy.

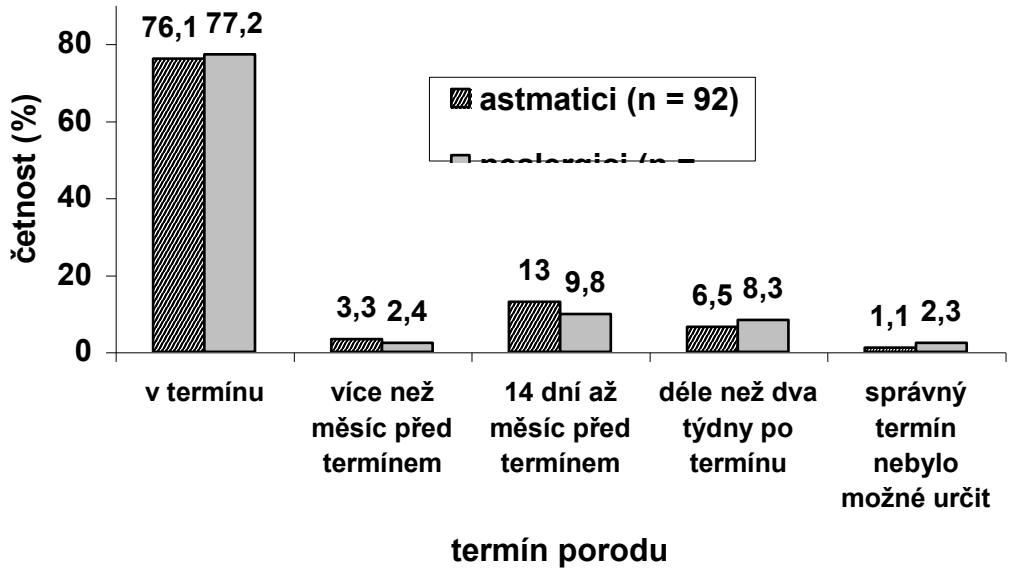
Věk matky při porodu dítěte

Dále nás také zajímal věk matky při porodu probanda, protože i tento faktor může souviset s rozvojem astmatických příznaků. Tento údaj uvedlo celkem 1 967 dotázaných, což je 93,85%. Průměrný věk matek se pohyboval v obou skupinách kolem 24 let. Při hodnocení jsme nenalezli ani pro jeden věk hodnoty statisticky významné na hladině pravděpodobnosti $p \leq 0,05$. Největší rozdíl hodnot jsme zjistili při věku matky 27 let. Tento věk matky při porodu zapsalo 2,2% astmatiků a 4,9% nealergiků. Přesné údaje nalezneme v tabulce č. 13 v příloze.

4.3.4. Termín porodu

Dále jsme sledovali, zda by předčasný nebo naopak pozdní porod ve vztahu k předem určenému termínu porodu mohl mít vliv na rozvoj příznaků astmatu. Otázku týkající se termínu porodu jsme rozčlenili do pěti bodů. Hodnotili jsme, zda se dítě narodilo v termínu, zda byl porod více než měsíc před termínem, zda proběhl 14 dní až měsíc před termínem, nebo zda se dítě narodilo dva týdny po termínu anebo dotázaní rodiče mohli zaškrtnout variantu, která znamenala, že správný termín nebylo možné určit.

Graf č. 9: Vyjádření termínu porodu



Jak můžeme sledovat v grafu č. 9, získali jsme soubor 92 astmatiků a 918 nealergiků. Nejvíce rodičů - 76,1% (astmatici) versus 77,2% (nealergici) zaznamenalo možnost porodu v termínu. Naopak nejmenší výskyt porodu byl uveden ve variantě více než měsíc před termínem. Tento údaj zapsalo 3,3% rodičů astmatiků a 2,4% rodičů nealergiků. Variantu 14 dní až měsíc před termínem uvedlo 13,0% astmatiků versus 9,8% nealergiků a možnost déle než dva týdny po termínu označilo 6,5% ku 8,3%. Přesné údaje nalezneme v tabulce č. 14 přílohy. Ani u jednoho z uvedených rozdílů jsme neprokázali statistickou významnost.

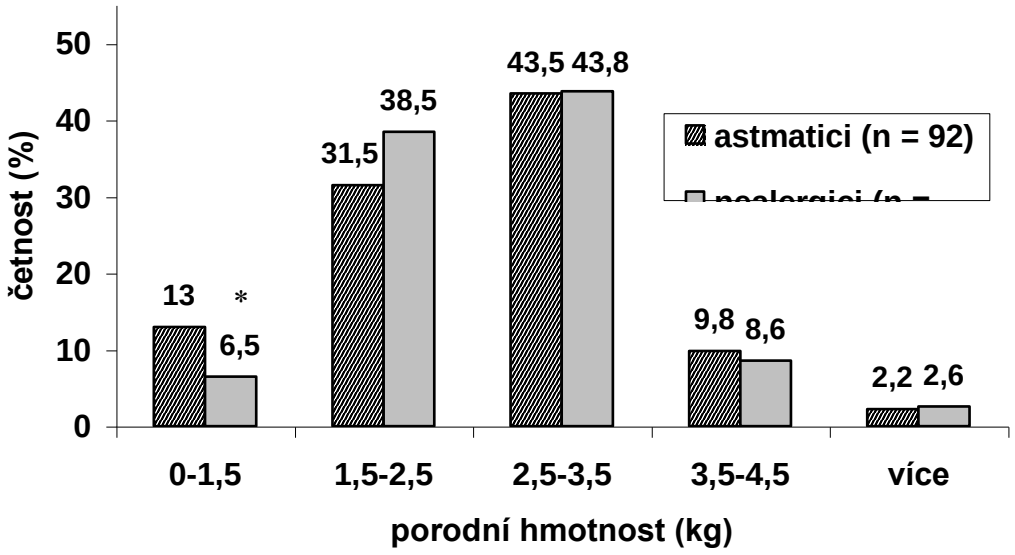
4.3.5. Porodní hmotnost dítěte

Z novorozeneckých rozměrů jsme se zaměřili na sledování porodní hmotnosti vzhledem k rozvoji astmatu. V dotazníku jsme otázku porodní hmotnosti rozdělili do pěti skupin právě podle dosažených kilogramů při narození dítěte.

V obou sledovaných souborech jsme zjistili, že průměrná hmotnost námi hodnocených dětí při narození byla kolem 2,5 kg. Z toho vyplývá, že nejčastější údaj, který nám rodiče uvedli, byla hmotnost 2,5 - 3,5 kg,

pro kterou byl rozdíl v obou hodnocených souborech pouze 0,3%, zapsalo ji 43,5% dotázaných astmatiků a 43,8% nealergiků. Naproti tomu nejméně častou variantou byla porodní hmotnost více jak 4,5 kg, kterou uvedlo 2,2% astmatiků versus 2,6% nealergiků. Statisticky významný rozdíl jsme zaznamenali pro nejnižší kategorii porodní hmotnosti 0 - 1,5 kg, tuto hmotnost zapsalo 13,0% astmatiků a 6,5% nealergiků. Hladina pravděpodobnosti p = 0,0194. Hmotnost dítěte při narození v kategorii 1,5 - 2,5 kg uvedlo 31,5% ku 38,5% a porodní hmotnost 2,5 - 3,5 kg jsme získali u 9,8% astmatiků a 8,6% nealergiků. Tyto rozdíly již statisticky významné nejsou. Přesné hodnoty uvádí tabulka č. 15 přílohy.

Graf č. 10: Vyjádření vlivu porodní hmotnosti dětí na riziko rozvoje astmatu



4.3.6. Kontakt matky s dítětem po porodu

V naší studii jsme dále zkoumali vliv blízkého kontaktu matky s dítětem po porodu (hlazení, chování, polibek, atd.). Tuto otázku jsme rozdělili na dva typy - na kontakt se snahou o kojení a kontakt bez kojení. Obě tyto možnosti jsme dále ještě rozčlenili podle časového odstupu od porodu na pět

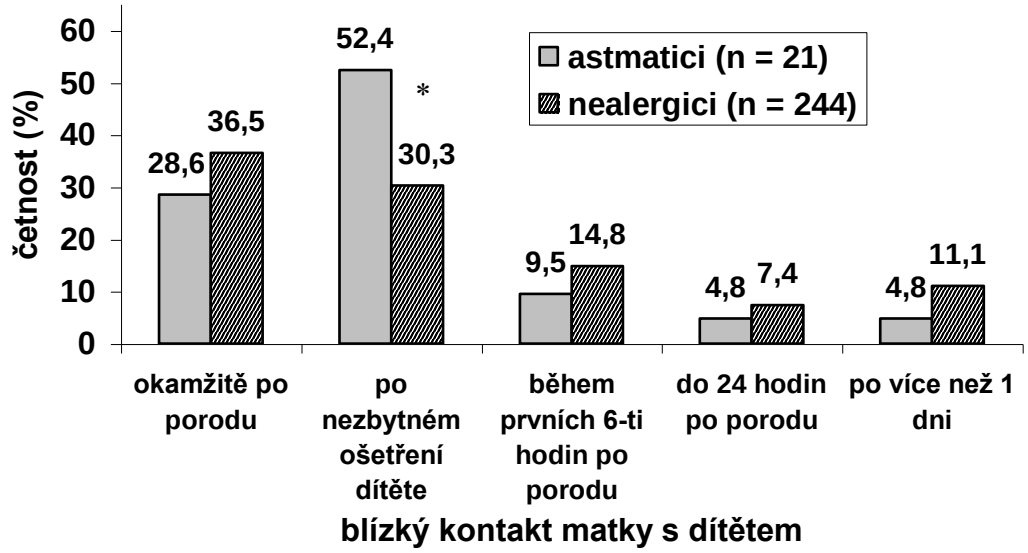
variant: okamžitě po porodu, po nezbytném ošetření dítěte, během prvních šesti hodin po porodu, do 24 hodin po porodu a po více než jednom dni.

Jako příklad vyjádření kontaktu matky s dítětem po narození může sloužit graf č. 11, který zobrazuje variantu bez snahy o kojení.

Variantu snaha o kojení uvedlo celkem 1 685 (80,4%) z celkového počtu dotázaných. Skupinu astmatiků tvořilo 78 dětí a soubor nealergiků měl 750 jedinců. Nejvíce odpovědí představovala možnost kontakt se snahou o kojení během prvních šesti hodin po porodu. Tuto dobu označilo 37,2% astmatiků a 34,8% nealergiků. Naopak nejméně častá byla varianta po více než jednom dni, kterou uvedlo 2,6% astmatiků versus 6,8% nealergiků. Blízký kontakt okamžitě po porodu zapsalo 9,0% astmatiků a 12,1% nealergiků. Zastoupení varianty po nezbytném ošetření dítěte bylo 23,1% ku 20,9% a možnost do 24 hodin po porodu uvedlo 28,2% versus 25,3% dotázaných. Z uvedených hodnot vyplývá, že výskyt v obou souborech není příliš rozdílný, takže ani statistickou významnost pro blízký kontakt se snahou o kojení jsme neprokázali. Přesnější údaje nalezneme v tabulce č. 16 přílohy.

Blízký kontakt bez kojení jsme zaznamenali u 520 jedinců, tedy u 24,8% z celkového počtu dotázaných. Oproti kontaktu se snahou o kojení nejvíce dotázaných uvedlo blízký kontakt po nezbytném ošetření dítěte (52,4% astmatiků a 30,3% nealergiků). Rozdíl těchto hodnot je dokonce statisticky významný, hladina $p = 0,0378$. Kontakt okamžitě po porodu jsme zaznamenali u 28,6% a 36,5%, poměr 9,5% ku 14,8% byl pro variantu během prvních šesti hodin po porodu, nejmenší zastoupení jsme získali pro kontakt do 24 hodin, který uvedlo 4,8% versus 7,4%. Blízký kontakt po více než jednom dni mělo 4,8% astmatiků a 11,1% nealergiků. Přesné údaje vztahující se k blízkému kontaktu bez kojení znázorňuje tabulka č. 17 v příloze a graf č. 11.

Graf č. 11: Vyjádření blízkého kontaktu matky s dítětem po porodu při možnosti bez snahy o kojení



4.4. Tuky ve stravě

Vzhledem k měnícímu se životnímu stylu a životním podmínkám se mění složky potravy obyvatelstva. Proto jedním z dalších faktorů, které jsme sledovali během naší studie, byly tuky ve stravě dětí. Porovnávali jsme, zda ve stravě převládaly tuky živočišné anebo rostlinné. Sledovali jsme poměr zastoupení tuků, které byly určeny pro „tepelné zpracování“ a druhou variantou bylo použití tuků „za studena“.

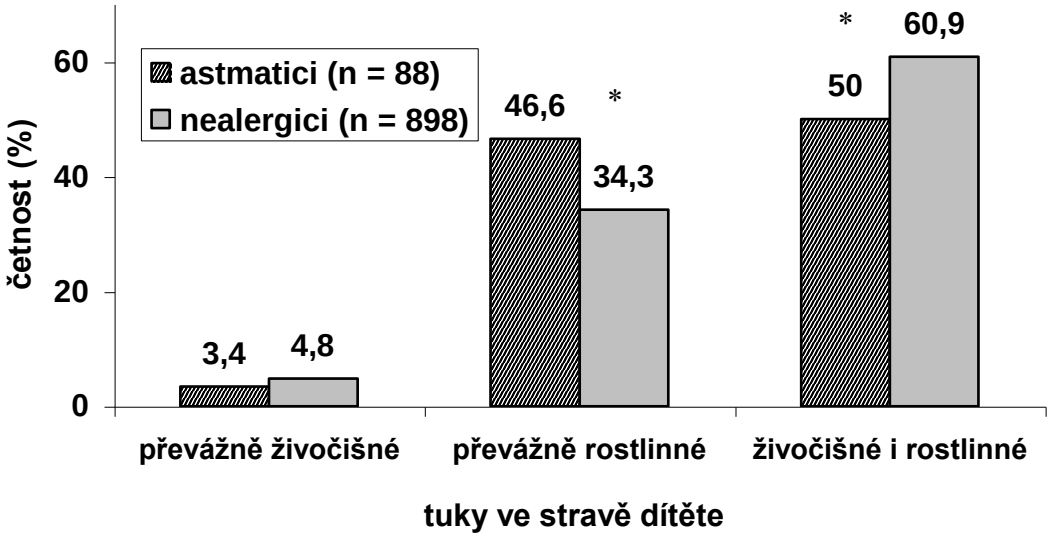
4.4.1. Tuky tepelně zpracované

Srovnávali jsme výše uvedené etapy života dítěte. Ve všech sledovaných obdobích jsme zaznamenali podobné výsledky. Pro stravu dětí z obou skupin bylo typické nejmenší zastoupení tuků živočišných (máslo, sádlo), které se od prvního období přes období během roku 1996 a 1997 až k období za poslední dva roky i nadále snižovalo. Při porovnání astmatiků a nealergiků navzájem jsme ve skupině nealergiků pozorovali vyšší výskyt

živočišných tuků. Naopak používání rostlinných tuků (jako je Rama, Perla) převládalo u astmatiků. Přesné údaje týkající se jednotlivých období a zastoupení tuků ve stravě představují tabulky č. 18 - 20.

Jako příklad vlivu tuků „tepelně zpracovaných“ na astmatické příznaky může sloužit graf č. 12.

Graf č. 12: Vyjádření vlivu tuků „tepelně zpracovaných“ na rozvoj astmatu ve skupině astmatiků a nealergiků



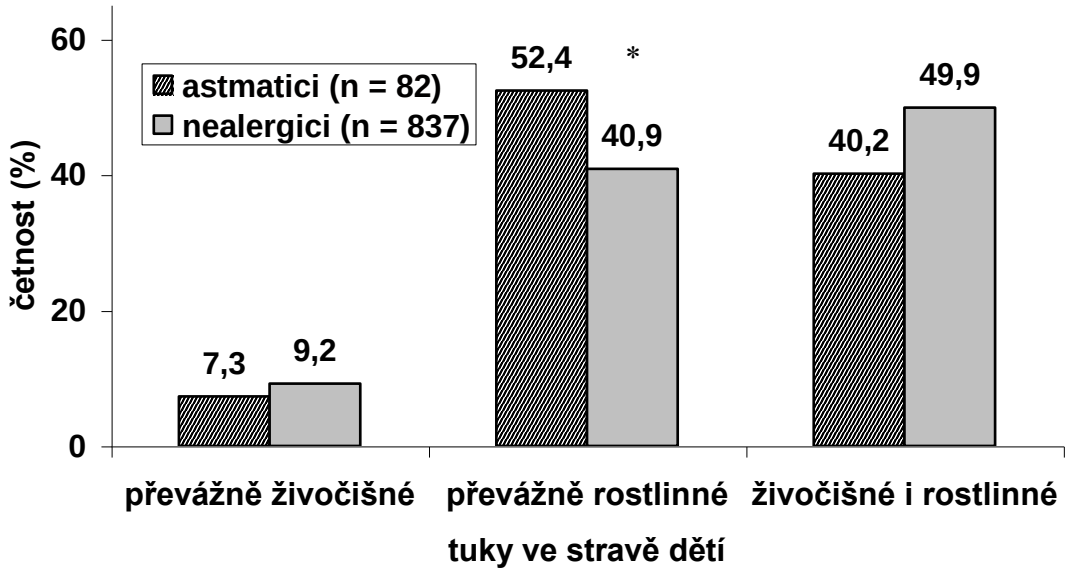
Jak vidíme z grafu č. 12, ve kterém uvádíme sledovanou etapu období za poslední dva roky, projevují se zde výše popisované trendy. Převážně tuky živočišné mělo ve stravě zastoupeno 3,4% astmatiků versus 4,8% nealergiků, naopak strava astmatiků byla bohatší převážně na tuky rostlinné, margaríny (46,6% ku 34,3%). Tento rozdíl je dokonce statisticky významný na hladině pravděpodobnosti p = 0,0214. Při použití obou tuků ve stravě, jak živočišných, tak i rostlinných (podle situace), jsme rovněž nalezli hodnoty statisticky významné. Tento typ zapsalo 50,0% astmatiků versus 60,9% nealergiků. Hodnota p = 0,0462.

4.4.2. Tuky přítomné ve stravě „za studena“

Obdobně jako tuky určené pro „tepelnou úpravu“ jsme hodnotili tuky určené k použití „za studena“. Zjistili jsme, že ve všech třech sledovaných obdobích byly rovněž nejméně zastoupeny tuky živočišné, přičemž rozdíly mezi oběma soubory dětí nebyly příliš veliké. Výraznější rozdíly hodnot jsme ale nalezli při používání tuků rostlinných. V období během roků 1996 a 1997 představovaly tuky rostlinné dokonce největší skupinu tuků, které užívali astmatici (52,4%). Přesné údaje znázorňují tabulky č. 24 - 26 uvedené v příloze.

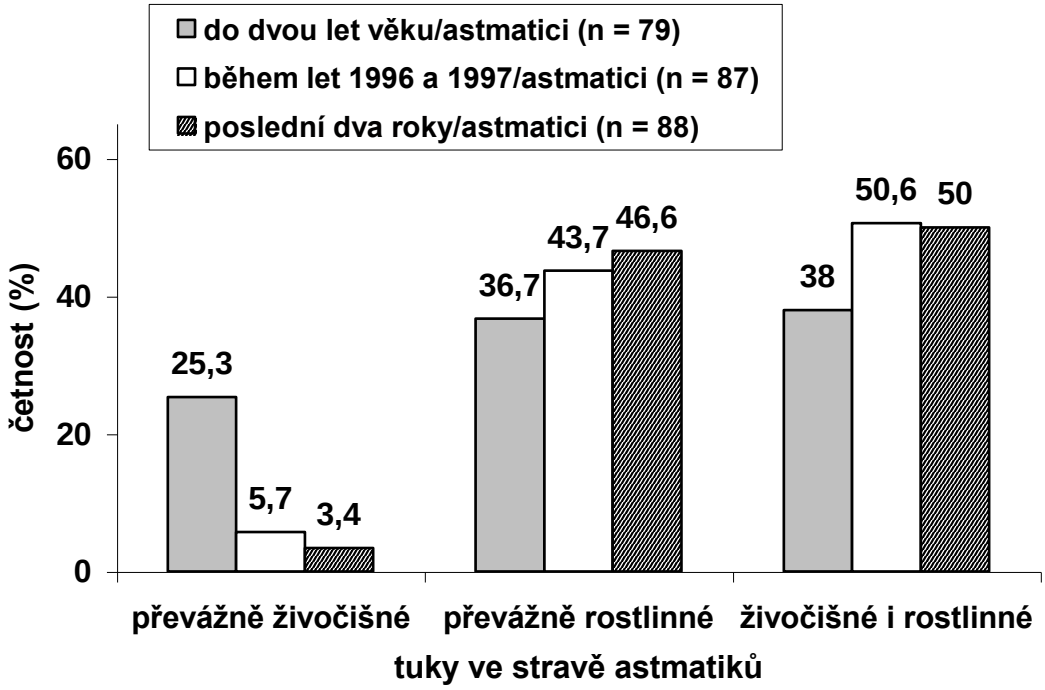
Jako příklad vlivu tuků přítomných ve stravě „za studena“ na rozvoj astmatických příznaků může sloužit graf č. 13, ve kterém je hodnocenou etapou období označované jako MŠ/ZŠ, tedy rok 1996 a 1997. Údaje jsme získali celkem od 1 854 jedinců (88,5%). Soubor astmatiků tvořilo 82 dětí a skupinu nealergiků 837 jedinců. Značný rozdíl můžeme pozorovat mezi použitím převážně živočišných tuků a tuků převážně rostlinných. Jak jsme již uvedli, nejméně zastoupenými tuky byly tuky živočišné, u astmatiků byly hodnoty 7,3% a u nealergiků 9,2%. Nejvíce užívanými tuky byly tuky převážně rostlinné. Rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami dětí byly tak výrazné - 52,4% astmatiků ku 40,9% nealergiků, že při těchto hodnotách můžeme sledovat hodnoty statisticky významné na hladině $p = 0,0425$. Posledním sledovaným typem tuků bylo používání tuků jak rostlinných tak i živočišných, podle příležitosti. Tento typ uvedlo 40,2% astmatiků a 49,9% nealergiků. Hodnota $p = 0,0937$.

Graf č.13: Zastoupení tuků přítomných ve stravě „za studena“ ve skupině astmatiků a nealergiků



Následující graf č.14 znázorňuje zastoupení všech typů tuků pro tepelné zpracování po všechna tři sledovaná období pouze v souboru astmatiků. Z grafu je patrné, že během jednotlivých etap došlo u astmatiků ke značnému poklesu v používání tuků živočišných, z 25,3% v první etapě přes 5,7% během roků 1996 a 1997 až na 3,4% v období za poslední dva roky. Tento pokles se projevil vyšší konzumací tuků rostlinných, ze 36,7% v období první dva roky až na 46,6%, které jsme zaznamenali v době za poslední dva roky. Rovněž při používání tuků jak živočišných tak i rostlinných, podle situace, jsme pozorovali nárůst, zejména mezi prvním a druhým hodnoceným obdobím. Přesné údaje nalezneme v tabulce č. 24 v příloze.

Graf č. 14: Zastoupení všech typů tuků „tepelně upravených“ v jednotlivých etapách pouze u astmatiků



5. DISKUZE

V pediatrických publikacích se již před několika lety začaly objevovat údaje o relativně vysoké prevalenci astmatu a astmatických příznaků. V současné době patří astma mezi nejvíce běžná chronická onemocnění u dětí. Astma představuje velkou zátěž pro rodinu i společnost (ekonomická zátěž), deprivaci dítěte, které se nemůže účastnit řady aktivit, např. sportovních, což způsobuje jeho sociální izolaci a velké množství zameškaných dnů ve škole. Tento vzestup prevalence astmatických příznaků autoři studií považují za reálný, neboť byly vyloučeny faktory, které by mohly měnit vnímání diagnostických kritérií a zkreslovat tak výsledky. Cílem řady studií je proto odhalení možných rizikových faktorů, které způsobují současný nárůst astmatických obtíží u dětí. Mezi faktory vnitřní, které jsou jedinci dané, patří genetická predispozice, pohlaví, rasa, bronchiální hyperreaktivita. Faktory vnějšími, které přinášejí jistou možnost ovlivnění, jsou alergeny domácího prostředí, alergeny venkovní, cigaretový kouř, respirační infekce, socioekonomické faktory, velikost rodiny, dietní návyky, sedavý způsob života a s tím související obezita. Problémem zůstává také to, že astma v dětském věku bývá často „poddiagnostikováno“. Klinický obraz v dětství nebývá typický, často se toto onemocnění skrývá pod označením recidivující, obstruktivní bronchitidy, popř. opakované bronchopneumonie, léčené zcela zbytečně antibiotiky. O tom, že v mnoha případech jde opravdu o určité zastírání skutečné diagnózy astmatu jinými nemocemi, může svědčit i to, že v našem souboru se vyskytovaly děti, které neměly stanovenou diagnózu astmatu, ale užívaly léky s protiastmatickým účinkem. Celkem 302 dětí (14,4%) z celého souboru uvedlo užívání nějaké formy protiastmatické léčby. Z 92 astmatiků antiastmatické léky (p.o. nebo inhalační) užívá 57 dětí (61,96%) a 35 astmatiků neuvádí žádnou léčbu.

Celosvětově se prevalence astmatu liší, nejvyšší je v anglicky mluvících zemích (V. Británie, Nový Zéland, Austrálie, Irsko, Kanada, více než 20%),

zatímco oblasti s nejnižší prevalencí (mezi 1 - 7%) zahrnují východní Evropu, Čínu, Indonésii. I když i v těchto zemích nalezneme výrazné rozdíly mezi jednotlivými oblastmi. Cílem prováděných studií je odhalit důvody rozdílné prevalence mezi jednotlivými zeměmi. Důvodem odlišné reaktivity imunitního systému dětí může být množství infekcí, kterým jsou vystaveny, expozice alergenům, změny v potravě a socioekonomické rozdíly.

5.1. Návratnost dotazníků

Navrátilo se nám 2 096 vyplněných dotazníků, což činí 53,3% z celkového počtu. Návratnost byla obdobná jako v první části projektu. Spolupráci škol i rodičů lze považovat za dobrou, i když se samozřejmě v jednotlivých případech lišila.

V porovnání s ISAAC studií v České republice byla návratnost našich dotazníků nižší. Pohunek a kol. (1999) uvádí průměrnou návratnost 77,1%. Ovšem je zde i rozdíl ve sběru dat. Naši práci je třeba porovnávat s dotazníky, které byly určeny pro mladší věkovou skupinu, tzn., že děti nesly dotazníky rodičům domů. Návratnost těchto dotazníků byla 68,0%, což je o 14,7% více než v našem projektu. Starší děti vyplňovaly dotazník přímo ve škole a domů obdržely pouze část. Tím lze vysvětlit vyšší návratnost v této skupině (85%). Dotazníky ISAAC studie byly do škol distribuovány osobně oproti našim dotazníkům, které jsme rozesílali poštou. I to je jistě jeden z faktorů, který měl vliv na vyšší návratnost. Při porovnání s těmito údaji pak lze opravdu označit spolupráci škol za dobrou.

5.2. Astma a počet sourozenců

Při sledování vlivu počtu sourozenců na rozvoj atopických chorob, zejména pak astmatu, jsme dospěli k obdobným závěrům jako ostatní studie. Jedna z těchto studií probíhala ve West Midlans (McKeever a kol., 2001). Zúčastnilo se jí celkem 29 238 dětí (51% chlapců) ve věku do 11 let. Z tohoto výzkumu vyplynulo, že výskyt staršího sourozence snižuje riziko rozvoje

senné rýmy, ekzému a atopie. Ale vzhledem k astmatu představuje vliv přítomnosti sourozenců určité riziko, přičemž tento fenomén je závislý na věku diagnózy. Přítomnost staršího sourozence působila ochranně u těch dětí, jímž bylo při diagnóze astmatu více než dva roky. Zatímco u astmatiků diagnostikovaných pod dva roky byl tento efekt opačný. Výskyt staršího sourozence má dle této studie ochranné působení vůči rozvoji atopických chorob, a tedy i astmatu.

Existuje domněnka, že tento fenomén by mohl být zprostředkován infekcemi v ranném dětství. Dle Strachanovy hygienické hypotézy mohou časné infekce chránit proti rozvoji alergie. Opakující se infekce jsou pravděpodobnější v početných rodinách a představují tak nižší riziko rozvoje alergie u dětí (Strachan, 2000). Předpokládaným mechanismem je fakt, že diferenciace T_H1 a T_H2 buněk rozvinutých v časném dětství může být ovlivněna hladinou cytokinů, které se vyskytují v době reakce s antigenem. Přirozená imunitní odpověď na bakteriální a virové infekce zvyšuje produkci interferonu-γ a interleukinu-2, cytokinů, které selektivně zvyšují rozvoj T_H1 a potlačují diferenciaci T_H2. Toto zjištění vede k hypotéze, že infekce v prvních měsících mohou inhibovat proliferaci T_H2 buněk a tím předcházet atopii (Strachan a kol., 1996).

Ke stejným závěrům jako výše uvedená studie, dospěl i projekt, který zahrnoval celkem 200 astmatických rodin s dětmi do 11 let. Probíhal v Nizozemí (Koppelmann a kol., 2003) a představoval mnohonásobnou populační studii, pro kterou byly informace získány pomocí dotazníků, kožních testů a určení celkového sérového IgE. Z výsledků vyplývá, že sourozenci mají ochranný vliv proti atopii, ale tento efekt je nižší pro děti, které jsou v genetickém riziku. Dokonce tato studie uvádí, že vliv sourozenců se uplatňuje u dětí atopického otce, ale ne u dětí atopické matky. Toto tvrzení je ale v rozporu se studií European Community Respiratory Health Survey, která uvádí, že ochranný efekt se uplatňuje pouze u dětí neatopických rodičů, ale ne u dětí rodičů atopických.

K podobným poznatkům dospěla i anglická kohortní studie, která zkoumala děti ve věku 11 - 16 let v Sheffieldu (Strachan a kol., 1996). Zabývala se rovněž tím, zda větší počet sourozenců a infekce v časném životě snižují riziko rozvoje alergických nemocí, hlavně však senné rýmy a astmatu. V této studii se také uvádí, že počet starších sourozenců je silnějším faktorem než počet mladších a riziko rozvoje alergických nemocí vzrůstá s větším věkovým rozdílem mezi sourozenci (s delším časovým odstupem mezi porody).

Tuscon Childrens Respiratory Study sledovala vliv infekcí v časném dětství na vztah mezi rizikem astmatu a sípáním během dětství v souvislosti s návštěvou předškolních zařízení (jesle, školka) nebo počtem starších sourozenců. Jednalo se o skupinu 1 035 dětí, které byly sledovány od narození. Výsledky studie poukazují na snížení rizika astmatu mezi 6. a 13. rokem života u dětí, které mají nejméně 2 sourozence anebo navštěvovaly zařízení denní péče v prvních šesti měsících života. Časné infekce (většinou virové) mohou vést k vyššímu počtu pískotů v prvních dvou letech života, ale výrazně snižují riziko dlouhotrvajících obtíží mezi 6. a 13. rokem života. Tato studie opět potvrzuje hygienickou hypotézu, neboť stimulace T_H1 lymfocytární populace (odpovědi na infekce) potlačuje T_H2 lymfocytární odpověď (Ball a kol., 2000).

Cílem studie PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy Study) bylo sledovat vztah mezi kontaktem s dalšími dětmi a rozvojem respiračních infekcí v 1. roce života u dětí s genetickou predispozicí k alergii nebo bez ní.

Respirační infekce jak horních tak dolních cest dýchacích jsou v dětství běžné. Mezi faktory zvyšující jejich riziko patří:

⇒ zařízení denní péče

⇒ starší sourozenci

⇒ expozice tabákovému kouři

⇒ nižší socioekonomický status

⇒ mužské pohlaví

⇒ nižší porodní váha

⇒ umělá strava

⇒ atopie rodičů.

Návštěva zařízení předškolní péče či výskyt starších sourozenců tedy zvyšuje riziko infekcí dýchacích cest v 1. roce života více u dětí predisponovaných k alergii než u dětí bez rodinné zátěže. Možným vysvětlením je, že děti alergických rodičů mají dýchací cesty, zatím z neznámých důvodů, více propustné k infekci než děti rodičů nealergických. Pokud tyto děti, s rodinnou predispozicí, nejsou vystaveny velkému zatížení mikroorganismy (jedináček, péče o dítě doma), nemusí tato zvýšená zranitelnost dýchacích cest vést k závažným infekcím. Tento efekt je nejvyšší u dětí, které mají alergického otce ve srovnání s dětmi s alergickou matkou nebo oběma alergickými rodiči (Koopman a kol., 2002).

Výsledky našeho projektu se shodují s uvedenými studiemi. Zjistili jsme, že děti ze skupiny astmatiků byly v období do dvou let života častěji jedináčky. Žádného sourozence nám uvedlo 41,0% respondentů ze skupiny astmatiků a 37,7% nealergiků. Proto jsme se zaměřili na zjištění počtu dětí jako jedináčků v obou sledovaných souborech i ve vyšším věku, než pouze do prvních dvou let života dítěte. Dle získaných poznatků jsme předpokládali, že pokud dítě bude jedináček, bude mít vyšší riziko rozvoje astmatických příznaků, neboť přítomnost starších sourozenců, při diagnóze nad dva roky, představuje určitý ochranný vliv proti astmatu. Tyto předpoklady se nám potvrdily, i když statistickou významnost tohoto jevu jsme nezaznamenali.

Získali jsme skupinu jedináčků, kterou tvořilo 13,0% astmatiků a 10,9% nealergiků.

Pokud jsme hodnotili počet sourozenců pouze v období prvních dvou let života, zjistili jsme, že jednoho sourozence mělo více astmatiků (48,2% ku 45,0%), ale skupina, která měla dva sourozence, byla u astmatiků menší než u nealergiků (7,2% ku 13,9%) a tři sourozence mělo opět více dětí, které patřily do skupiny astmatiků (3,6% versus 2,5%). Hodnoty statisticky významné jsme nezískali, ale můžeme potvrdit, že výskyt staršího sourozence, při diagnóze do dvou let věku, by mohl přispívat k výskytu astmatických příznaků. Zatímco při diagnóze nad dva roky má výskyt sourozenců, zejména starších, vliv ochranný.

Pokud jsme ještě porovnali počty sourozenců a počty osob, které se vyskytovaly v domácnosti během sledovaných období, zjistili jsme, že ochranný efekt má pouze přítomnost sourozenců, nikoliv jiných osob.

5.3. Astma a průběh těhotenství

Výraznější výskyt ***rizikového těhotenství*** jsme zaznamenali pro skupinu dětí definovaných jako astmatici. U více než třetiny respondentů (39,1%) z celkového počtu astmatiků (92) bylo uvedeno, že jejich matka měla rizikové těhotenství, zatímco v souboru nealergiků to bylo jen 30,5% (z celkem 949). Tyto rozdíly sice statisticky významné nejsou (hodnota p = 0,0905), ale jistou souvislost s rizikem rozvoje astmatu zde můžeme sledovat. Jak vyplývá z grafu č. 5, pokud jsme hodnotili jednotlivé skupiny v rámci délky rizikového těhotenství, zaznamenali jsme hodnotu p = 0,0112 pro typ 3 - 4 měsíce rizikového těhotenství. Tento údaj nám uvedlo 30,6% respondentů zařazených mezi astmatiky a 14,1% dětí nealergiků. To znamená, že rizikové těhotenství by mohlo představovat určitou spojitost s rozvojem astmatických chorob.

Vliv na vznik astmatických příznaků by mohlo mít rovněž ***horečnaté onemocnění***, které matka prodělala během těhotenství. Během prvního trimestru horečkou onemocnělo 9,1% matek dětí, které jsme zařadili mezi astmatiky a 3,0% matek nealergiků. Hodnoty statisticky významné jsme nezískali, ale p = 0,0064 se hranici statistické významnosti přibližuje. Ve druhém trimestru byl rozdíl hodnot nižší - 5,3% ku 3,3% a ve třetím trimestru jsme zaznamenali hodnoty 5,3% versus 2,6%.

Při sledování vlivu horečnatého onemocnění během gravidity na rozvoj astmatu dítěte jsme předpokládali, že horečky, resp. infekce, které je vyvolaly, modifikovaly imunitu matky a zprostředkovaně i plodu ve smyslu snížení rizika vzniku alergických chorob po narození. Tuto naši domněnku jsme ale nepotvrdili, protože výše uvedené výsledky poukazují na častější výskyt horečky během gravidity právě u matek dětí, které jsme zařadili mezi astmatiky.

Pro vývoj imunity plodu jsou zřejmě rozhodující druhý a třetí trimestr gravidity, ve kterých jsme výrazné rozdíly hodnot nezaznamenali. Horečnaté stavy během prvního trimestru je obtížné vzhledem k atopii interpretovat, nicméně tento fakt stojí za pozornost, neboť statistická významnost se blížila hodnotě p = 0,05.

Určitý rizikový faktor pro rozvoj astmatických příznaků u dětí by mohla podle našich výsledků představovat ***léčba v nemocnici***. Sledovali jsme počty matek, které se v době těhotenství léčily v nemocnici. Tento počet byl pro druhý a třetí trimestr gravidity vyšší právě ve skupině matek dětí astmatiků, pro druhý trimestr nabývá statistické významnosti a ve třetím trimestru těhotenství se tato hodnota blíží hraniční hodnotě p. V první třetině těhotenství tuto léčbu uvedlo 1,3% matek astmatiků versus 2,1% matek nealergiků, ve druhém trimestru hodnoty byly 7,9% ku 3,0%, (p = 0,0257) a v posledním trimestru jsme získali 7,9% matek astmatiků ku 3,4% matek nealergiků (p = 0,0518).

Naopak tendenci k ochrannému působení může představovat ***kontakt s nemocnými*** lidmi. Očekávali jsme, že kontakt s pacienty bude působit jako zdroj antigenních podnětů modulujících imunitu matky, resp. plodu. Sledovali jsme počty matek, které během těhotenství pracovaly jako zdravotnice. Naše předpoklady se potvrdily, neboť tento počet byl vyšší právě ve skupině matek nealergiků. Pro první trimestr byly hodnoty 3,9% astmatiků ku 4,6% nealergiků, ve druhém trimestru tuto práci uvedlo 2,6% versus 3,9% a v posledním trimestru jsme práci s nemocnými zaznamenali pouze u matek dětí ze skupiny nealergiků (2,5%). Nízký počet dat ve třetím trimestru těhotenství je zajisté dán tím, že většina žen v tomto období byla již na „mateřské dovolené“.

Tendenci k ochrannému působení jeví i ***manuální práce v zemědělství***, při kterých se těhotné ženy mohly setkat s alergeny jako jsou plísně, pyly a tímto prvotním kontaktem snížit riziko rozvoje alergické nemoci. Statistickou významnost jsme ale neprokázali.

Za rizikový faktor bychom mohli pokládat ***kouření během gravidity***, které nám uvedlo po všechny tři trimestry gravidity více matek dětí zařazených mezi astmatiky. Největší rozdíl hodnot byl pro druhý trimestr (5,3% versus 2,6%), ale statistickou významnost tohoto jevu jsme nezaznamenali.

5.4. Astma a typ porodu

Řada studií zkoumala, do jaké míry souvisí způsob porodu s rozvojem astmatu. Zejména se studie zabývaly tím, zda porod císařským řezem zvyšuje riziko rozvoje alergických nemocí.

Porod císařským řezem interferuje s širokým rozsahem fyziologických a imunologických faktorů. Jedná se například o zpožděné založení intestinální mikroflóry, snížený počet neutrofilů a NK buněk.

Zpožděná intestinální kolonizace může ochudit novorozence o imunologické impulsy, které jsou nezbytné pro kritické období jedince, kdy zraje imunitní systém a střevní bariéra (Kero a kol., 2002).

Po císařském řezu dochází ke sníženému osídlení laktobacily, bifidobakteriemi, anaerobními G^- bakteriemi. Tato abnormální kolonizace může trvat několik měsíců, ale může být také trvalá (Hakansson a Källen, 2003).

Porod císařským řezem je spojený s nedostatkem procesů jako je produkce interleukinu IL-10 a TGF-β. Tyto faktory mohou přesměrovat T_H buňky typu 1 na T_H buňky typu 2. Mikrobiální flóra tedy může mít vliv na rovnováhu mezi lymfocyty T_H1 a T_H2.

Děti narozené vaginálním porodem vykazovaly vyšší nespecifickou aktivitu imunitního systému ve srovnání s těmi, které se narodily císařským řezem (Kero a kol., 2002).

Studie Kera a kolektivu (2002) je jedna z prací, které zkoumaly, zda má typ porodu vliv na rozvoj astmatu. Měla dvě etapy:

V první fázi - The Finnish Birth Cohort - byly základní informace o typu porodu a výskytu astmatu u dětí ve věku sedmi let získány ze zdravotních registrů. Atopie byla hodnocena ve druhé etapě - The Turku Birth Cohort, která zahrnovala 219 dětí. Z tohoto počtu se 106 jedinců narodilo vaginálním porodem a 113 císařským řezem.

Ke studii byly použity informace získané z dotazníků, z klinického vyšetření, včetně kožního testu a z určení celkového sérového a alergenově specifického IgE. Do projektu byly zahrnuty děti, které byly úplně donošené a nepotřebovaly po porodu jednotku intenzivní péče.

Kero a kol. (2002) v tomto výzkumu uvedli faktory, které zvyšují pravděpodobnost výskytu porodu císařským řezem. Jedná se například

o vyšší věk matky v době porodu dítěte, menší porodní váhu a mužské pohlaví.

Registrační část této studie ukázala, že celkový výskyt astmatu ve věku sedmi let byl vyšší u dětí narozených císařským řezem (4,2%), než u probandů narozených vaginálním porodem (3,3%). Ve druhé části studie byl pozitivní alergenový test rovněž zaznamenán ve skupině dětí narozených císařským řezem. Z uvedených poznatků této studie je patrné, že císařský řez může být spojený s vyšším rizikem rozvoje astmatu.

Baizhuang a kol. (2001) popsali ve své práci studii z roku 1997, která zkoumala vliv císařského řezu na rozvoj alergických chorob u dospělých. Jednalo se o prospektivní porodní studii jedinců narozených ve Finsku v roce 1966, která zahrnovala celkem 1 953 probandů ve věku 31 let. Výzkum obsahoval údaje, které se týkali kouření jedinců, fyzické aktivity, alergických nemocí u rodičů, životního stylu, body mass indexu a věku první menstruace.

Z celkového počtu dospělých jedinců se 1 719 (88%) narodilo „normálním“ vaginálním porodem, 103 (5,3%) císařským řezem a zbytek vaginálním porodem, který zahrnoval 44 (2,3%) porodů s pomocí kleští a 87 (4,5%) porodů koncem pánevním. Ve skupině jedinců narozených císařským řezem bylo 13,6% osob, které měly astma, ve skupině „normálního“ vaginálního porodu byl tento počet 4,5%. Atopii mělo 31,1% ze skupiny císařského řezu a 32,8% ze skupiny „normálního“ vaginálního porodu. U senné rýmy byl poměr 19,4% u císařského řezu a 17,9% u vaginálního porodu.

Z uvedeného vyplývá, že císařský řez má silnou spojitost s astmatem. Tento efekt se již ale netýká atopie, senné rýmy a atopického ekzému.

Tento trend popisuje i další studie (Hakansson a Källén, 2003), která porovnávala děti narozené císařským řezem s těmi, které se narodily vaginálním neinstrumentálním porodem. Tato retrospektivní studie probíhala

ve Švédsku, zahrnovala údaje ze zdravotních registrů a obsahovala členění jedinců dle typu porodu do 4 skupin:

1. vaginální porod
2. mimořádný (naléhavý) císařský řez
3. selektivní (předem plánovaný) císařský řez
4. porod s pomocí lékařských kleští nebo vakuového extraktoru.

Ze studie byli vyloučeni jedinci, kteří měli některé z následujících kritérií:

- jejich porodní váha byla menší než 2 500g nebo větší než 5 000g
- byli předčasně narození
- byli součástí mnohočetného porodu
- měli perinatální komplikace
- měli vrozené malformace
- zemřeli před 1. rokem života.

Ve skupině dětí s astmatem bylo 7,8% narozeno císařským řezem, 4,6% akutním císařským řezem, 3,3% předem plánovaným císařským řezem, 4,5% instrumentálním porodem a 79,7% vaginálním neinstrumentálním porodem. Tato studie uvedla 30% zvýšení rizika rozvoje symptomů astmatu u dětí ve spojitosti s císařským řezem.

Možný článek mezi porodními komplikacemi (včetně císařského řezu) a alergickými chorobami byl demonstrován i dalšími studiemi, které prokazují, že mateřské astma zvyšuje riziko astmatu u dětí a těhotné ženy trpící touto nemocí mají vyšší riziko pro porodní komplikace a císařský řez (Demissie a kol., 1998, Liu a kol., 2001).

V našem projektu jsme statistickou významnost vlivu typu porodu na riziko rozvoje astmatu neprokázali. Výsledky, které jsme získali, a které můžeme pozorovat v grafu č. 8, ukazují, že zastoupení dětí narozených císařským řezem ve skupině astmatiků bylo pouze o 0,2% větší než u dětí označených jako nealergici (7,6% ku 7,4%).

Naše výsledky jsou tedy v rozporu s uvedenými studiemi, které publikují vyšší výskyt astmatu u dětí narozených císařským řezem. Odlišnost výsledků získaných v naší studii by mohla být způsobena rozdílnostmi ve věku sledovaných osob. Například studie Kera a kol. (2002) zkoumala rozvoj astmatu u dětí ve věku sedmi let, studie Baizhuanga a kol. (2001) sledovala dospělé osoby ve věku 31 let.

5.5. Astma a věk matky při porodu probanda

Pokud jsme porovnávali průměrný věk matek dětí z obou souborů, zjistili jsme, že rozdíl není příliš výrazný. U astmatiků i nealergiků byl průměrný věk matek při porodu 24 let (23,9 ku 23,7). Výsledky tohoto projektu tedy nepotvrzují dřívější studie o věku matky, které uvádějí, že riziko rozvoje alergických chorob, i astmatu, bude výraznější u dětí, které se narodily starším matkám.

Jako příklad obdobného výzkumu uvádíme Studii Strachana a kol. (1996), která hodnotila vliv věku matky na výskyt alergických nemocí u dětí. V této studii bylo zjištěno, že právě děti starších matek představují více rizikovou skupinu.

Rozdíly mezi výsledky našeho projektu a dřívějšími studiemi mohou být dány tím, že v námi sledovaných souborech dětí chyběl efekt pozdního mateřství, neboť do studie bylo zařazeno relativně málo dětí, které se narodily starším matkám.

5.6. Astma a rozměry novorozence

Touto tematikou se zabývala studie (Leadbitter a kol., 1999) dětí narozených v letech 1972 - 1973 na Novém Zélandě. Sledovala závislosti mezi porodním vzrůstem a rozvojem alergických chorob v pozdějším věku. Mezi data, která byla použita pro zjištění těchto vztahů, patřil zejména počet předešlých porodů, délka těhotenství matky, porodní hmotnost, délka těla novorozence a obvod jeho hlavičky. Symptomy alergických nemocí byly hodnoceny ve věku 13 let, celkové koncentrace sérového IgE byly měřeny v 11 letech.

V tomto výzkumu bylo zjištěno, že na rozvoj alergických chorob má vliv délka těla novorozence a obvod jeho hlavičky. V souvislosti s porodní délkou ze studie vyplynulo, že děti delší než 56 cm při narození měly vyšší riziko rozvoje astmatu než jedinci s délkou 50 - 56 cm. Leadbitter a kol. (1999) dále uvádí, že děti s větším obvodem hlavy při narození mají sklon mít vyšší hladinu sérového IgE. Jiné novorozenecké parametry se ale k vyšším hladinám nevztahují.

Výsledky tohoto zkoumání jsou v souladu s poznatky z výzkumu, který provedl Godfrey a kol. (1994). Rovněž poukazuje na spojitost mezi obvodem hlavičky při narození a hladinami sérového IgE. Podle Godfreyho - děti, které měly obvod hlavičky při narození více než 35,5 cm, se vyznačovaly 4x větším rizikem vyššího IgE než děti s obvodem pod 33 cm. K obdobným závěrům dospěla i další studie provedená na Novém Zélandě - obvod hlavičky větší než 37cm představuje 3x větší riziko rozvoje astmatu dítěte.

Populaci v Anglii zkoumala studie Katze a kol. (2003). Uskutečnila se pomocí dotazníků u 23 054 dětí ve věku 11 - 16 let. Návratnost dotazníků byla 79%. Tato studie došla k obdobným závěrům jako studie výše uvedené. U atopie byla zjištěna vyšší koncentrace sérového IgE u dětí s větším obvodem hlavy, přičemž tento fenomén by mohl odrážet stádium plodové malnutrice (podvýživy), plodová krev a živiny jsou více odchýleny k mozku

na úkor jiných orgánů, včetně thymu. To může mít za následek abnormální rozvoj thymu vedoucí k pozdější převaze aktivity T_H2 a tedy k atopickým nemocem.

Tato studie zároveň poukazuje na souvislost mezi astmatem, sennou rýmou a novorozeneckými rozměry. Riziko rozvoje senné rýmy je spojeno s větší porodní hmotností, s větším obvodem hlavy, ale je sníženo s vyšším poměrem obvodu hlavičky ku porodní hmotnosti. Nižší výskyt senné rýmy, ale větší výskyt astmatu ve vztahu k nižší porodní hmotnosti a většímu poměru obvodu hlavy ku porodní hmotnosti mohou mít děti, jejichž matka kouřila.

V našem projektu jsme se z novorozeneckých faktorů zaměřili na hodnocení porodní hmotnosti dítěte. Průměrná porodní hmotnost dětí z obou sledovaných souborů byla kolem 2,5 kg. Jak vyplývá z grafu č.10 a tabulky č.15, zaznamenali jsme v obou sledovaných skupinách, že hodnocené hmotnosti byly zastoupeny přibližně stejně. Pouze pro nejnižší hmotnost 0 - 1,5 kg jsme získali hodnoty 13,0% pro astmatiky ku 6,5% u nealergiků. Rozdíl těchto hodnot je statisticky významný na hladině p = 0,0194 a můžeme tím tedy potvrdit závěry z výše uvedených obdobných studií, které poukazují ne fakt, že nízká porodní váha dítěte by mohla vést k rozvoji astmatických příznaků.

Řada studií zkoumala ale i novorozenecké rozměry jako je délka těla novorozence a obvod jeho hlavičky. Bylo by proto zajímavé, vzhledem k námi získaným výsledkům, porovnat také vliv těchto faktorů na riziko vzniku astmatu.

5.7. Astma a tuky ve stravě

Rostoucí výskyt alergických nemocí v dnešní době je spojený s potravou, zejména s nižším příjmem čerstvého ovoce, zeleniny, brambor, masa, ryb a mléka. Proto se řada studií, jako například The First (and The

Second) National Health and Nutrition Examination Study (NHANES), The MORGEN Study, The Zuphen Study, zabývá souvislostmi mezi alergickými nemocemi a příjmem: sodíku, magnesia, draslíku, antioxidantů, vitamínů (A, B, C, E), selenu, manganu, β-karotenů, mědi, zinku a hlavně mastných kyselin (Fogarty a Britton, 2000).

Podíl mastných kyselin ve stravě se za poslední dva roky výrazně změnil. Došlo ke značnému nárůstu ve spotřebě ω-6-vícenenasycených mastných kyselin, zejména z margarínů a snížil se příjem nasycených mastných kyselin. Vícenenasycené mastné kyseliny (ω-3 a ω-6) mají strukturální roli v buněčné membráně, ovlivňují membránové vlastnosti, včetně β-adrenergní funkce receptorů a enzymů jako je Na^+K^+ATP-áza, která je odpovědná za transport elektrolytů. Mastné kyseliny mají také efekt na imunitní systém, mají rozdílný vliv na zánět. Vícenenasycené mastné kyseliny snižují syntézu cytokinu IL-2 a interferonu-γ spojených s rozvojem neatopické T_H1 lymfocytární řady a mohou tedy přispívat k odklonu od T_H1 směrem k T_H2 lymfocytům. Vyšší koncentrace nenasycených mastných kyselin stupňuje produkci IgE a inhibuje IgM, IgG a IgA. Mastné kyseliny také ovlivňují aktivitu lymfocytů efektem na buněčnou adhezi a mají vliv na eozinofilní chemotaxi.

ω-6-nenasycené mastné kyseliny - hlavně linolenová kyselina, která je obsažena v rostlinném oleji, může být metabolizována na kyselinu arachidonovou a dále na prostaglandiny a leukotrieny.

ω-3-nenasycené mastné kyseliny, jako je eikosapentaenová a dekosahexaenová, se nacházejí v rybím oleji, kompetitivně inhibují formaci prostaglandinů a leukotrienů odvozených od arachidonové kyseliny, mají supresivní efekt na funkci neutrofilů a tudíž na protizánětlivý potenciál. Mají také vliv na agregaci destiček a vasokonstrikci (Fogarty a Britton, 2000).

Dunder a kol. (2001) zkoumali vliv tuků na riziko rozvoje alergických nemocí. Jednalo se o dlouhodobý projekt, který probíhal ve Finsku,

a ve kterém byly hodnoceny hladiny jednotlivých typů tuků u dívek a chlapců (ve věku 3, 6, 9, 12, 15 a 18 let), kteří žili v městské a venkovské oblasti.

V této studii se zjistilo, že atopické děti měly větší spotřebu margarínů právě s obsahem vícenenasycených MK než děti neatopické. Výsledkem studie je rovněž fakt, že děti s atopickou dermatitis měly nižší hladinu kyseliny myristové, která patří mezi kyseliny nasycené. To znamená, že nasycené kyseliny představují jistý ochranný efekt proti atopickým nemocem.

Další studií zabývající se těmito faktory byla studie Huang a Pan (2001) provedená na Taiwanu. Týkala se 582 chlapců a 584 dívek ve věku 13 - 17 let. Zjistila rovněž, že vyšší riziko astmatu je spojeno s vyšším energetickým příjmem a s častější a větší konzumací nenasycených mastných kyselin pocházejících z margarínů.

Podle výsledků našeho projektu můžeme souhlasit s uvedenými studiemi. Naše výsledky ukazují, že astmatické děti měly ve stravě více zastoupeny převážně tuky rostlinné (margaríny) oproti tukům živočišným. Tuky převážně živočišné se objevovaly ve stravě dětí, které jsme označili jako nealergiky.

Graf č. 14 představuje zastoupení tuků „tepelně zpracovaných“ po všechna sledovaná období pouze ve skupině astmatiků. Upozorňuje na zvýšení spotřeby tuků převážně rostlinných, margarínů, z 36,7% v období první dva roky přes 43,7% až na 46,4% v etapě během posledních dvou let života. Toto zvýšení bylo na úkor poklesu spotřeby tuků převážně živočišných, užívání této skupiny tuků pokleslo z 25,3% v prvním hodnoceném období pro skupinu astmatiků až na pouhých 3,4% v období za poslední dva roky.

Negativní vliv častějšího a většího užívání tuků rostlinných nad tuky živočišnými na riziko rozvoje astmatu jsme prokázali se statistickou

významností jak pro tuky „tepelně zpracované“, tak i pro tuky „studené kuchyně“. Jak vidíme v tabulce č. 20, při hodnocení tuků „tepelně zpracovaných“ byly hodnoty statisticky významné v období za poslední dva roky života dítěte ($p = 0,0214$). Ale i v období za první dva roky a období během 1996 - 1997 jsme získali hodnoty p blízké 0,05. ($p = 0,0671$, $p = 0,0533$). Ve skupině tuků „studené kuchyně“ byly hodnoty statisticky významné v období během roků 1996 - 1997 ($p = 0,0425$).

Správná výživa je důležitá i pro rozvoj imunitního systému dítěte. Podle teorie, kterou uvádí ve své studii Fogarty a Britton (2001), vícenenasycené mastné kyseliny obsažené právě v margarínech snižuj syntézu cytokinů IL-2 a interferonu-γ. Tyto faktory jsou spojené s rozvojem neatopické T_H1 lymfocytární řady a pokud neplní správně svoji funkci, mohou přispívat k odklonu od T_H1 směrem k atopickým T_H2, což se může projevit právě alergickou nemocí.

6. ZÁVĚR

Tato rigorózní práce vychází z výstupů dotazníkové studie predispozičních faktorů vzniku alergie. Spolupráci oslovených škol a rodičů, s jejichž pomocí jsme náš projekt uskutečnili, můžeme považovat za celkem dobrou.

Z celkového počtu respondentů zařazených do naší studie, jsme podle uvedených kritérií, označili 92 dětí (4,4%) jako astmatiky (astmatickými obtížemi trpěly alespoň jednou v životě). Ze získaných hodnot jsme zjistili, že prevalence astmatických obtíží stoupá s rostoucím věkem.

V námi hodnoceném souboru dětí, které jsme označili jako astmatiky, jsme prokázali se statistickou významností větší zastoupení chlapců než dívek.

Se statistickou významností $p \leq 0,05$ jsme prokázali častější výskyt rizikového těhotenství délky 3 - 4 měsíce u matek astmatiků. Rovněž léčba matky v době těhotenství v nemocnici a horečnaté onemocnění matky, zejména v období prvního trimestru těhotenství, by mohly představovat negativní faktory při rozvoji astmatu. Hodnoty statisticky významné jsme zaznamenali i v případě nízké porodní hmotnosti (0 - 1,5kg) a pro kontakt matky s dítětem (bez snahy o kojení) po nezbytném ošetření dítěte. Jistou spojitost s rizikem rozvoje astmatických příznaků jsme sledovali, pokud matka kouřila.

Z této studie vyplývá, že vyšší počet sourozenců má ochranný vliv proti astmatu, ale pouze při diagnostice nad dva roky věku dítěte. Do dvou let věku je tento efekt opačný. Pokud je dítě jedináčkem, má vyšší riziko rozvoje astmatických příznaků.

Naše výsledky nepotvrzují teorii o vlivu porodu císařským řezem. V případě přítomnosti otce u porodu a blízkého kontaktu matky s dítětem

po porodu (se snahou o kojení) jsme vliv na astmatické příznaky nezaznamenali. Rovněž jsme neprokázali (vzhledem k malému počtu probandů) vliv vyššího věku matky při porodu dítěte na riziko rozvoje astmatu.

Jistý ochranný efekt můžeme přisoudit, pokud matka pracovala jako zdravotnice a při práci v zemědělství.

Riziko rozvoje astmatu podle výsledků tohoto projektu také podporuje vysoký obsah nenasycených mastných kyselin přítomných ve stravě dětí. Statistickou významnost jsme zaznamenali zejména pro tuky „tepelně zpracované“.

7. LITERATURA

Baizhuang, X., Pekkanen, J., Hartikainen, A.L., Järvelin, M.R.: Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. J Allergy Clin Immunol 2001, roč. 107, s. 732 - 733

Ball, T. M., Wright, A. L.: Health Care Costs of Formula - feeding in the First Year of Life. Pediatrics 1999, roč. 103, No. 4, s. 870 - 876

Ball, T. M., Castro-Rodriguez, J. A., Griffith, K. A.: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N. Engl. J. Med. 2000, roč. 343, s. 38 - 43

Bystroň, J.: Alergie. 1.vyd., Ostrava: Mirago 1997, s. 34 - 39, 56 - 62

Demissie, K., Breckenridge, M. B., Rhoads, G. G.: Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. Am J Respir Crit Care Med 1998, roč. 158, s. 1091 - 5

Dioun, A. F., Harris, S. K., Hibberd, P. L.: Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? Pediatr Allergy Immunol 2003, roč. 14, s. 307 - 311

Dunder, T., Kuikka, L., Turtinen, J., Räsänen, L., Uhari, M.: Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. Allergy 2001, roč. 56, s. 425 - 428

Fogarty, A. and Britton, J.: The role of diet in the aetiology of asthma. Clin Exp Allergy 2000, roč. 30, s. 615 - 627

Fučíková, T., Bartůňková, J., Litzman, J., Panzner, P.: Základy klinické imunologie, RDI´ PRESS a Agentura KRIGL, Praha 1994, s. 13, 24

Godfrey, K.M., Barker, D. J. P., Osmond, C.: Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. Clin Exp Allergy 1994, roč. 24, s. 641 - 648

Hakansson, S. and Källén, K.: Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. Clin Exp Allergy 2003, roč. 33, s. 757 - 764

Hořejší, V., Bartůňková, J.: Základy imunologie. 2.vydání, Praha: Triton 2001, s. 182 - 192

Huang, S. L. and Pan, W. H.: Dietary fats and asthma i teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT). Clin Exp Allergy 2001, roč. 31, s. 1875 - 1880

Jílek, P.: Základy imunologie, Praha: Anyway 2002, s. 66 - 72

Katz, K. A., Pocock, S. J., Strachan, D. P.: Neonatal head circumference, neonatal weight, and risk of hayfever, asthma and eczema in a large

cohort of adolescents from Sheffield, England. Clin Exp Allergy 2003, roč. 33, s. 737 - 745

Kero, J., Gissler, M., Grönlund, M. M., Kero, P., Koskinen, P., Hemminki, E., Isolauri, E.: Mode of Delivery and Asthma - Is There a Connection? Pediatr res 2002, roč. 52, s. 6 - 11

Klemera, P., Klemerová, V.: Základy aplikované statistiky pro studující farmacie. 2.vydání Praha: Karolinum 1997, s. 29 - 36, 40 - 41

Koopman, L. P., Wijga, A., Smit, H. A., De Jongste, J. C., Kerkhof, M., Gerritsen, J., Vos, A. P., Van Strien, R. T., Brunekruf, B., Neijens, H. J.: Early respiratory and skin symptoms in relation to ethnic background: the importance of socioekonomics status, the PIAMA study. Arch Dis Child 2002, roč. 87(6), s. 482 - 488

Koppelman, G. H., Jansen, D. F., Schouten, J. P., van der Heide, S., Bleecker, E. R., Meyers, D. A., Postma, D. S.: Siblings effect on atopy in children of patients with asthma. Clin Exp Allergy 2003, roč. 33, s. 170 - 175

Křepela, K.: BCG vakcinace a tuberkulínový test. Čes. slov. Pediatr., roč. 57, s. 223 - 228

Leadbitter, P., Pearce, N., Cheng, S., Sears, M. R., Holdaway, M. D., Flannery, E. M., Herbison, G. P., Beasley, R.: Relationship between fetal growth and development of asthma and atopy in childhood. Thorax 1999, roč. 54, s. 905 - 910

Lincová, D., Farghali, H., a kol.: Základní a aplikovaná farmakologie, 1. vydání Praha: Galén a Karolinum 2002, s. 517 - 519

Litonjua, A. A., Carey, V. J., Burge, H. A., Weiss, S. T., Gold, D. R.: Parental History and the Risk for Childhood Asthma? Does Mother Confer More Risk than Father? Am J Respir Crit Care Med 1998, roč. 158, s. 176 - 181

Litzman, J., Kuklínek, P., Ryblíček, O.: Alergologie a klinická imunologie. IPVZ, Brno 2001, s. 7, 34 - 39, 41 - 47

Liu, S., Wen, S. W., Demissie, K., Marcoux, S., Kramer, M. S.: Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2001, roč. 184, s. 90 - 96

McKeever, T. M., Lewis, S. A., Smith, C., Collins, J., Heatlie, H., Frisher, M., Hubbard, R.: Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlans general practise research database. Thorax 2001, roč. 56, s. 758 - 762

Monteleone, C. A., Sherman, A. R.: Nutrition and Asthma. Arch Intern Med 1997, roč. 157, s. 23 - 24

Petrů, V.: Alergenová imunoterapie. Postgrad. med. 2000, roč. 2(6), s. 795 - 796

Pohunek, P., Slámová, A., Zvárová, J., Svatoš, J.: Prevalence průduškového astmatu, ekzému a alergické rýmy u školních dětí v České republice. Čs. Pediatr. 1999, roč. 54, s. 60 - 68

Remedia: Kolektiv autorů. 2. vydání, Praha: Panax 1997, s. 120 - 126

Rona, R. J., Hughes, J. M., Chinn, S.:Association between asthma and family size between 1977 and 1994. J Epidemiol Community Health 1999, roč. 53, s. 15 - 19

Ruiz, R. G. G., Kemeny, D. M., Price, J. F.: Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than paternal atopy. Clin Exp Allergy 1992, roč. 22, s. 762 - 766

Stites, D. P., Terr, A. J.: Základní a klinická imunologie. 1.vydání, Praha: Victoria publishing 1994, s. 334 - 335, 346 - 363, 385 - 392

Strachan, D. P.: Family size, infection and atopy: the first decade of the „hygiene hypothesis“. Thorax 2000, roč. 55, s. S2 - S10

Strachan, D. P., Sibbald, B., Weiland, S., Ait - Khaled, N., Anabwani, G., Anderson, H. R., Asher, M. I., Beasley, R., Bjorkstén, B., Burr, M., Clayton, T., Crane, J., Ellwood, P., Keil, U., Lai, C., Mallol, J., Martinez, F., Mitchell, E., Montefort, S., Pearce, N., Robertson, C., Shah, J., Stewart, A., Von Mutius, E., Williams, H.: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 1997, roč. 8, s. 161 - 176

Strachan, D. P., Taylor E. M., Carpenter, R. G.: Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. Arch Dis Child 1996, roč. 74, s. 422 - 426

Strannegärd, I. L., Larson, L. O., Wennergren, G., Strannegärd, O.: Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. Allergy 1998, roč. 53, s. 249 - 254

Turzíková, J.: Asthma bronchiale - současný pohled na diagnostiku a léčbu. Lékařské listy 2003, s. 15 - 27

Wahn, U., Von Mutius, E.: Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. J Allergy Clin Immunol 2001, roč. 107, s. 56 - 57

Warner, J. O., Pohunek, P., Marguet, C., Clough, J. B., Roche, W. R.: Progression from allergic sensitization to asthma. Pediatric Allergy and Immunology 2000, 101: 1 - 3

8. PŘÍLOHY

Tabulka č.1: Zastoupení dívek a chlapců v souboru astmatici (příznaky alespoň 1x v životě) a nealergici

pohlaví	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
dívky	38	41,3	510	54,1	0,0191
chlapci	58	58,7	433	45,9	0,0191
celkem	92		943		

Tabulka č.2: Vyjádření počtu sourozenců ve skupině astmatiků a nealergiků

počet sourozenců	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
0	34	41,0	337	37,7	n.s.
1	40	48,2	402	45,0	n.s.
2	6	7,2	124	13,9	0,0878
3	30	3,6	22	2,5	n.s.
4 a více	0	0,0	8	0,9	n.s.
celkem	83		893		

Tabulka č.3: Vyjádření počtu astmatiků a nealergiků, kteří byli jedináčky

	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
jedináček	12	13,0	103	10,9	n.s.
nejedináček	80	87,0	844	89,1	n.s.
celkem	92		947		

Tabulka č.4: Vyjádření typu porodu ve skupině astmatiků a nealergiků

typ porodu	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
císařský řez	7	7,6	70	7,4	n.s.
jiný typ	85	92,4	877	92,6	n.s.
celkem	92		947		

Tabulka č.5: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle počtu osob v domácnosti do dvou let věku dítěte

počet osob	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
2	5	5,5	25	2,7	n.s.
3 - 5	81	89,0	824	89,2	n.s.
6 - 8	5	5,5	71	7,7	n.s.
více	0	0,0	4	0,4	n.s.
celkem	91		924		

Tabulka č.6: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle počtu osob v domácnosti v letech 1996 - 1997

počet osob	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
2	4	4,3	25	2,7	n.s.
3 - 5	83	90,2	837	90,5	n.s.
6 - 8	3	3,3	59	6,4	n.s.
více	1	1,1	4	0,4	n.s.
celkem	92		925		

Tabulka č.7: Vyjádření počtu astmatiků a nealergiků dle počtu osob v domácnosti za poslední dva roky života dítěte

počet osob	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
2	1	1,1	33	3,5	n.s.
3 - 5	84	92,3	832	89,2	n.s.
6 - 8	5	5,5	65	7,0	n.s.
více	1	1,1	3	0,3	n.s.
celkem	91		933		

Tabulka č.8: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle počtu měsíců rizikového těhotenství

počet měsíců	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
0 - 1	6	16,7	78	26,9	n.s.
1 - 2	2	5,6	23	7,9	n.s.
2 - 3	2	5,6	24	8,3	n.s.
3 - 4	11	30,6	41	14,1	0,0112
více	15	41,7	124	42,8	n.s.
celkem	36		290		

Tabulka č.9: Rozdělení astmatiků a nealergiků podle průběhu prvního trimestru těhotenství matky

průběh 1.trimestru	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
horečka	7	9,1	23	3,0	0,0064
léčba v nemocnici	1	1,3	16	2,1	n.s.
práce s nemocnými	3	3,9	35	4,6	n.s.
práce v zemědělství	1	1,3	40	5,3	n.s.
kouření	3	3,9	26	3,4	n.s.
plané neštovice	0	0,0	3	0,4	n.s.
celkem	77		760		

Tabulka č.10: Rozdělení astmatiků a nealergiků podle průběhu druhého trimestru těhotenství matky

průběh 2.trimestru	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
horečka	4	5,3	25	3,3	n.s.
léčba v nemocnici	6	7,3	23	3,0	0,0257
práce s nemocnými	2	2,6	30	3,9	n.s.
práce v zemědělství	2	2,6	27	3,5	n.s.
kouření	4	5,3	20	2,6	n.s.
plané neštovice	0	0,0	2	0,3	n.s.
celkem	76		766		

Tabulka č.11: Rozdělení astmatiků a nealergiků podle průběhu třetího trimestru těhotenství matky

průběh 3.trimestru	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
horečka	4	5,3	20	2,6	n.s.
léčba v nemocnici	6	7,9	26	3,4	0,0518
práce s nemocnými	0	0,0	19	2,5	n.s.
práce v zemědělství	0	0,0	16	2,1	n.s.
kouření	3	3,9	19	2,5	n.s.
plané neštovice	0	0,0	1	0,1	n.s.
celkem	76		792		

Tabulka č.12: Vyjádření přítomnosti otce u porodu ve skupině astmatiků a nealergiků

otec u porodu	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
ano	1	1,1	11	1,2	n.s.
ne	91	98,9	936	98,8	n.s.
celkem	92		947		

Tabulka č.13: Rozdělení astmatiků a nealergiků podle věku matky při porodu dítěte

věk matky	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
17	1	1,1	7	0,8	n.s.
18	1	1,1	17	1,9	n.s.
19	8	8,9	63	7,2	n.s.
20	7	7,8	90	10,2	n.s.
21	12	13,3	85	9,6	n.s.
22	12	13,3	79	9,0	n.s.
23	7	7,8	101	11,5	n.s.
24	8	8,9	75	8,5	n.s.
25	10	11,1	74	8,4	n.s.
26	4	4,4	57	6,5	n.s.
27	2	2,2	43	4,9	n.s.
28	3	3,3	42	4,8	n.s.
29	5	5,6	26	3,0	n.s.
30	2	2,2	28	3,2	n.s.
31	3	3,3	19	2,2	n.s.
32	1	1,1	17	1,9	n.s.
33	2	2,2	15	1,7	n.s.
34	1	1,1	8	0,9	n.s.
35	0	0,0	12	1,4	n.s.
36	0	0,0	6	0,7	n.s.
37	0	0,0	6	0,7	n.s.
38	0	0,0	4	0,5	n.s.
39	1	1,1	5	0,6	n.s.
40	0	0,0	1	0,1	n.s.
43	0	0,0	1	0,1	n.s.
celkem	90		881		

Tabulka č.14: Rozdělení astmatiků a nealergiků podle termínu porodu

termín porodu	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
v termínu	70	76,1	709	77,2	n.s.
více než měsíc před termínem	3	3,3	22	2,4	n.s.
14 dní až měsíc před termínem	12	13,0	90	9,8	n.s.
déle než dva týdny po termínu	6	6,5	76	8,3	n.s.
správný termín nebylo možné určit	1	1,1	21	2,3	n.s.
celkem	92		918		

Tabulka č.15: Rozdělení astmatiků a nealergiků podle porodní hmotnosti

porodní hmotnost (kg)	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
0 - 1,5	12	13,0	59	6,5	0.0194
1,5 - 2,5	29	31,5	350	38,5	n.s.
2,5 - 3,5	40	43,5	399	43,8	n.s.
3,5 - 4,5	9	9,8	78	8,6	n.s.
více	2	2,2	24	2,6	n.s.
celkem	92		910		

Tabulka č.16: Zastoupení astmatiků a nealergiků dle kontaktu matky s dítětem po porodu (se snahou o kojení)

časový úsek	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
okamžitě po porodu	7	9,0	91	12,1	n.s.
po ošetření dítěte	18	23,1	157	20,9	n.s.
během prvních 6-ti hodin	29	37,2	261	34,8	n.s.
do 24 hod po porodu	22	28,2	190	25,3	n.s.
po více než 1 dni	2	2,6	51	6,8	n.s.
celkem	78		750		

Tabulka č.17: Zastoupení astmatiků a nealergiků podle kontaktu s dítětem po porodu (bez snahy o kojení)

časový úsek	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
okamžitě po porodu	6	28,6	89	36,5	n.s.
po ošetření dítěte	11	52,4	74	30,3	0,0378
během prvních 6-ti hodin po porodu	2	9,5	36	14,8	n.s.
do 24 hod po porodu	1	4,8	18	7,4	n.s.
po více než 1 dni	1	4,8	27	11,1	n.s.
celkem	21		244		

Tabulka č.18: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle zastoupení tuků „tepelně upravených“ ve stravě dětí v období do dvou let

tuky ve stravě	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
převážně živočišné	20	25,3	191	24,1	0,8123
převážně rostlinné	29	36,7	214	27,0	0,0671
živočišné i rostlinné	30	38,0	387	48,9	0,0647
celkem	79		792		

Tabulka č.19: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle zastoupení tuků „tepelně zpracovaných“ během roků 1996 - 1997

tuky ve stravě	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
převážně živočišné	5	5,7	62	7,0	n.s.
převážně rostlinné	38	43,7	295	33,4	0,0533
živočišné i rostlinné	44	50,6	527	59,6	n.s.
celkem	87		884		

Tabulka č.20: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle zastoupení tuků „teplé kuchyně“ v období za poslední dva roky života dítěte

tuky ve stravě	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
převážně živočišné	3	3,4	43	4,8	n.s.
převážně rostlinné	41	46,6	308	34,3	0,0214
živočišné i rostlinné	44	50,0	547	60,9	0,0462
celkem	88		898		

Tabulka č.21: Zastoupení tuků „studené kuchyně“ ve skupině astmatiků a nealergiků v období za první dva roky

tuky ve stravě	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
převážně živočišné	23	31,1	185	25,1	n.s.
převážně rostlinné	26	35,1	248	33,6	n.s.
živočišné i rostlinné	25	33,8	605	41,3	n.s.
celkem	74		738		

Tabulka č.22: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle zastoupení tuků ve stravě v období během roků 1996 - 1997

tuky ve stravě	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
převážně živočišné	6	7,3	77	9,2	n.s.
převážně rostlinné	43	52,4	342	40,9	0,0425
živočišné i rostlinné	33	40,2	418	49,9	0,0937
celkem	82		837		

Tabulka č.23: Rozdělení astmatiků a nealergiků dle zastoupení tuků ve stravě v období za poslední dva roky života dítěte

tuky ve stravě	astmatici	%	nealergici	%	χ^2
převážně živočišné	4	4,8	63	7,4	n.s.
převážně rostlinné	42	50,0	360	42,6	n.s.
živočišné i rostlinné	38	45,2	423	50,0	n.s.
celkem	84		846		

Tabulka č.24: Zastoupení tuků „tepelně zpracovaných“ ve skupině astmatiků po všechna tři sledovaná období

tuky ve stravě	první dva roky	%	období 1996 - 1997	%	poslední dva roky	%
převážně živočišné	20	25,3	5	5,7	3	3,4
převážně rostlinné	29	36,7	38	43,7	41	46,4
živočišné i rostlinné	30	38,0	44	50,6	44	50,0
celkem	79		87		88	