

Současný pohled na průduškovou obstrukci a astma u dětí

MUDr. Jiřina Chládková, Ph.D.

Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

Prevalence opakujících se epizod průduškové obstrukce je u kojenců a batolat vysoká. Z klinického hlediska se u dětí mladších 5 let rozlišují občasné pískoty při dýchání, které jsou výlučně vyvolány virovou infekcí, a pískoty způsobené více faktory. Vzhledem k různorodosti astmatu byly u předškolních a školních dětí popsány odlišné fenotypy onemocnění. Léčba inhalačními kortikosteroidy u školních dětí s perzistujícím astmatem vede k významnému zlepšení plicní funkce, zmírnění bronchiální hyperreakivity a zlepšení kvality života. Preventivní terapie inhalačními kortikosteroidy u dětí mladších 5 let s vysokým rizikem rozvoje astmatu, které prodělaly opakované epizody pískotů, má také řadu přínosů. Přiměřená edukace včetně písemného plánu léčby a pravidelné zhodnocení příznaků, plicní funkce a vydechaného oxidu dusnatého zvyšuje ochotu dětí ke spolupráci při dodržování doporučeného léčebného režimu. Při řešení komplikovaných případů je třeba se opřít o mezioborovou spolupráci.

Klíčová slova: průduškové astma, děti, fenotypy, inhalační kortikosteroidy.

Specific aspects of recurrent wheeze and bronchial asthma in children

Prevalence of recurrent wheeze in infants and toddlers is high. For clinical purposes, recurrent wheeze in children below the age of 5 years is classified as episodic (viral) or multiple-trigger wheeze. Due to the heterogeneity of childhood asthma, different phenotypes of disease were recognized in preschool and school-age children. In school-age children with persistent asthma, treatment with inhaled corticosteroid is associated with significant improvements in lung function, bronchial hyperresponsiveness and quality of life. In children younger than 5 years with recurrent wheezing at high-risk for development of asthma preventive inhaled corticosteroid therapy has also multiple clinical benefits. Appropriate education including asthma management plan and regular assessment of symptoms, lung function and exhaled nitric oxide enhance good adherence to recommended therapy. In complicated cases multidisciplinary approach is needed.

Key words: bronchial asthma, children, phenotypes, inhaled corticosteroids.

Pediatr. pro Praxi 2011; 12(1): 8–11

Úvod

Průduškové astma je chronické plicní onemocnění, jehož podstatou je zánět průdušek. Zánět je odpovědný za variabilní a reverzibilní obstrukci průdušek, která se projevuje epizodami pískotů, kašle a dušnosti (1).

V posledních 10 letech se pohled na astma výrazně změnil. V současnosti je astma považováno za heterogenní skupinu onemocnění. Jednotlivé fenotypy astmatu (jednotlivý typ průběhu nemoci, nikoliv zevní projev genotypu) jsou charakterizovány rozdílným typem průduškového zánětu a projevují se odlišnými klinickými příznaky, rozdílnou odpovědí na protizánětlivou farmakoterapii inhalačními kortikosteroidy (IKS), jiným průběhem a prognózou.

U většiny astmatiků se jedná o atopické (alergické) astma s průkazem přecitlivělosti na jeden nebo více běžných inhalovaných alergenů. U malé části nemocných se atopie neprokáže a za této okolnosti je astma označováno jako neatopické.

Fenotypy astmatu u dospělých

U dospělých nemocných se rozlišuje pět fenotypů astmatu. Do prvního nejpočetnějšího fenotypu (více než 80 % všech případů) patří

nemocní s časným atopickým astmatem s normální plicní funkcí a dobrou odpovědí na protizánětlivou farmakoterapii IKS. Druhý fenotyp se od prvního liší vyššími nároky na farmakoterapii a lékařskou péčí. Do třetího fenotypu patří starší obézní ženy s pozdním neatopickým astmatem a středně významným snížením hodnoty jednosekundové vitální kapacity (FEV₁), které ke zvládnutí astmatických exacerbací často využívají perorální kortikosteroidy. Čtvrtý a pátý fenotyp zahrnuje nemocné s těžkým perzistujícím astmatem. Do čtvrtého se řadí pacienti s atopií a těžkou průduškovou obstrukcí, kteří mají po aplikaci 6–8 dávek salbutamolu téměř normální plicní funkci. Do pátého patří nemocní s nejtěžším stupněm onemocnění, kteří kromě farmakoterapie vysokými dávkami IKS užívají dlouhodobě perorální kortikosteroidy (2).

Fenotypy průduškové obstrukce a astmatu u dětí v prvních 5 letech života

Naproti tomu u dětí se v prvních 5 letech života vyskytují fenotypy průduškové obstrukce a astmatu zcela odlišné od těch, se kterými se setkáváme u starších dětí a dospělých (3). Stanovení diagnózy a volba optimální farmako-

terapie jsou mnohem složitější z několika důvodů. Zaprvé, diagnostická rozvaha u kojenců a batolat s opakovanými epizodami pískotů, které jsou hlavním diagnostickým klinickým kritériem astmatu, se zásadně liší ve srovnání s jinými věkovými skupinami. Pískoty jsou častým a hlavně nespecifickým příznakem a ve většině případů se nejedná o počínající atopické astma. Význam pro stanovení diagnózy nemá ani stupeň obstrukce dýchacích cest, protože nevypovídá o příčině ani o prognóze onemocnění. Zadruhé, vyšetření plicní funkce a koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu nelze při použití běžných metod provést z důvodu nespolupráce. Zatřetí, preventivní léčba IKS je doporučována pouze u atopických dětí s průduškovou obstrukcí a při dobré kontrole nad astmatem po dobu 3 měsíců je třeba zkusit dávku IKS snížit a případně i ukončit. Důvodem je riziko snížení růstové rychlosti u dětí především v prvních dvou letech života a spekuluje se i o možném negativním vlivu na růst plicní tkáně u dětí v této věkové skupině. Teprve další průběh onemocnění ukáže, jestli bude skutečně nutná dlouhodobá preventivní farmakoterapie IKS (3).

Pro vysokou prevalenci pískotů u malých dětí svědčí výsledky celé řady epidemiologic-

kých studií. Podle starší práce prodělá 30–60 % dětí alespoň jednu epizodu pískotů a u 80 % z nich pískoty vymizí v mladším školním věku (4). Bylo také zjištěno, že u 15 % kojenců se ve stáří od 2 do 5 měsíců vyskytne významná epizoda pískotů a u poloviny případů se objeví nejméně jedna další epizoda v následujících 6 měsících (5). Přechodné pískoty, které neznamenaají počínající atopické astma, má dokonce i polovina dětí s atopickou dermatitidou a pozitivní rodinnou anamnézou pro astma (6). Na druhé straně nelze recidivující pískoty u malých dětí podceňovat. Bylo jednoznačně prokázáno, že většina případů těžkého astmatu začíná již ve věku do tří let, zpravidla ale až po 18. měsíci věku (7).

Fenotypy průduškové obstrukce u kojenců a batolat

V roce 2008 byla navržena pracovní skupinou při Evropské respirační společnosti (ERS Task Force) zjednodušená terminologie pro pískoty u dětí v prvních pěti letech života (8). Do prvního fenotypu patří děti s občasnými pískoty vyvolanými výlučně virovou infekcí (*episodic, viral wheeze*), které jsou v mezidobí zcela v pořádku a u nichž se příznaky objeví již v prvním roce života. Jde o děti, které mají již od narození užší průsvit dýchacích cest s vyšší rezistencí, proto se obstrukční příznaky při dýchání objeví i při mírně zvýšené tvorbě hlenu a lehkém edému dýchacích cest při akutní respirační infekci. Nebo se jedná o děti, které mají opakované epizody pískotů jako důsledek bronchiální hyperreakivity po prodělané akutní bronchiolitidě v kojeneckém věku. S věkem se tyto nálezy upravují.

V akutním stavu je vhodná inhalační terapie salbutamolem pomocí inhalačního nástavce a při těžší průduškové obstrukci krátkodobá celková terapie glukokortikoidy (většinou po dobu 3–5 dnů). Klinické studie ukázaly, že dlouhodobá preventivní ani občasná farmakoterapie (při akutní respirační infekci) nízkými dávkami IKS nemá v této skupině účinek, protože se nejedná o eozinofilní zánět průdušek (9). Bylo rovněž prokázáno, že preventivní ani příležitostná farmakoterapie montelukastem nemá významnější přínos (10).

Do druhého méně častého fenotypu se řadí děti s pískoty, které jsou způsobeny více faktory (*multiple-trigger wheeze nebo persistent wheeze*). Jako spouštěče se uplatňují nejen virové infekce, ale i alergeny, cigaretový kouř, fyzická námaha, smích, pláč a klimatické změny. U těchto dětí jsou IKS účinné, ale ve srovnání se školními dětmi je jejich efekt slabší (11). Platí, že nízké dávky IKS (100–200 mikrogramů denně) mají u dětí

s lehkým a středně těžkým astmatem silnější účinek ve srovnání s alternativní farmakoterapií montelukastem.

Klasifikace fenotypů astmatu ve věkové skupině 2–5 let podle dokumentu Practall

Podle dokumentu Practall (Practicing Allergology), vydaného Evropskou pediatriickou skupinou pro astma ve spolupráci s Evropskou akademií alergologie a klinické imunologie a Americké akademie pro alergii, astma a imunologii z roku 2008, je třeba každé dítě správně zařadit do určitého fenotypu. Přitom platí, že v čase může být dítě podle vývoje onemocnění přezazeno do jiného fenotypu. Ve věkové skupině 2–5 let se v současné době rozlišují čtyři fenotypy astmatu: astma vyvolané viry, alergické, ponámahové a nedořešené astma (12).

Fenotypy astmatu u školních dětí a dospívajících

U školních dětí (6–12 let) se nejčastěji vyskytuje atopické astma se sezónním zhoršováním příznaků. Ale ani astma vyvolané viry není v této věkové kategorii vzácným onemocněním (11). U dospívajících (13–19 let) počet případů nově diagnostikovaného astmatu převyšuje počet remisí astmatu (13). V této věkové skupině se může objevit i neatopické astma, stejně jako tomu je u dospělých. Mezi negativní faktory, které zásadním způsobem ovlivňují úroveň kontroly nad astmatem, patří kouření cigaret a neochota ke spolupráci zejména při dodržování léčebného režimu (11).

Těžké astma u dětí má stejné rysy jako u dospělých a je řazeno ke stejnému fenotypu. U předškolních, školních dětí a dospívajících se projevuje především těžkými exacerbacemi, které vyžadují oxygenoterapii během hospitalizace (14).

Diagnostické postupy k zahájení protizánětlivé farmakoterapie u dětí mladších 5 let

Ke snadnějšímu rozhodnutí o včasném zahájení preventivní terapie IKS u dětí v prvních 5 letech života slouží mezinárodně uznávané diagnostické postupy, podle nichž lze ze sku-

piny dětí s recidivujícími pískoty vyčlenit ty, které mají vysokou pravděpodobnost astmatu. Po dobu několika let se v alergologické praxi používá klinický index podle Castro-Rodrigueze, který se opírá o důkladnou anamnézu (tabulka 1) (15).

K problematice astmatu v této věkové skupině se vyjadřuje i dokument Globální strategie prevence a léčby průduškového astmatu, vydávaný pod záštitou Globální iniciativy pro astma (1) a periodicky inovovaný předními odborníky. Pravděpodobnost astmatu je zvýšená u dětí, které mají epizody pískotů častěji než jednou měsíčně, kašel nebo pískoty jsou vyvolány tělesnou námahou, noční kašel se vyskytuje mimo období virových respiračních infekcí, chybí významnější sezónní variabilita ve výskytu příznaků (převládající obtíže v chladných měsících roku) a příznaky přetrvávají po třetím roce života. Podle doporučení amerických autorů z roku 2007 je třeba za astmatika považovat dítě, které má rizikové faktory pro astma (astma u rodičů, atopická dermatitida, alergická rýma a eozinofilie u dítěte) a které prodělalo dvě a více epizod pískotů v uplynulých šesti měsících vyžadujících farmakoterapii celkovými glukokortikoidy nebo mělo v uplynulém roce čtyři a více epizod pískotů trvajících po delší dobu než jeden den (16). Podle dokumentu Practall je diagnóza astmatu u kojenců a batolat pravděpodobná při více než třech epizodách reverzibilní průduškové obstrukce, které se objevily v intervalu posledních šesti měsíců (12).

Mezi podmínky úspěšné terapie u dětí v prvních letech života s vysokým rizikem astmatu patří nejen terapeutický pokus s IKS, ale také pravidelné zhodnocení přínosu léčby. Důležitá je edukace rodičů a dětí ve správné inhalační technice a vysvětlení léčebného postupu včetně úpravy farmakoterapie při zhoršení kontroly nad astmatem (písemný plán léčby). Cílem je získat rodiče k dlouhodobé spolupráci. Prospěšná jsou režimová opatření a úpravy bytového prostředí, které vedou ke snížené expozici alergenům bytového prostředí a dráždivým látkám (zejména cigaretový kouř) (17).

Tabulka 1. Klinický index podle Castro-Rodrigueze

Velká kritéria	Malá kritéria
1. ověřené astma u rodičů	1. ověřená alergická rýma u dítěte
2. ověřená atopická dermatitida u dítěte	2. pískoty mimo respirační infekce
	3. eozinofilie (≥ 4 %)
Přítomnost nejméně jednoho z velkých kritérií nebo dvou z malých kritérií u dítěte s obstrukčními příznaky při dýchání ukazuje na vysoké riziko astmatu.	
Při první obstrukční příhodě a splněných kritériích je relativní riziko 2,6–5,5. Při opakovaných obstrukcích 4,3–9,8.	

Stanovení diagnózy astmatu u dětí starších 5 let

Diagnóza astmatu u dětí starších 5 let (výjimečně i mladších), které dobře spolupracují při spirometrickém vyšetření, vychází stejně jako u dospělých ze zhodnocení příznakového skóre, plicní funkce a průkazu její reverzibility.

Vyšetření plicní funkce, které odráží patofyziologické následky průduškového zánětu, není ale dostatečně citlivou metodou. Děti s intermitentním a lehkým perzistujícím astmatem mají normální plicní funkci.

Jen u menšího počtu astmatiků a většinou s těžším stupněm onemocnění se podaří prokázat reverzibilitu průduškové obstrukce pomocí bronchodilatačního testu (jako pozitivní výsledek se hodnotí nárůst hodnoty $FEV_1 \geq 12\%$ po inhalaci 400 mikrogramů salbutamolu). Bronchodilatační test je jednoduchým vyšetřením, které se provádí u každého spolupracujícího dítěte s podezřením na astma.

Ani průkaz bronchiální hyperreakivity, která bývá považována za nepřímý ukazatel průduškového zánětu, není ve všech případech spojen s průduškovým zánětem. Bronchiální hyperreaktivita se zjišťuje pomocí bronchoprovokačního testu, který se u dětí v běžné alergologické praxi často nevyužívá. Jde o metodu, která vyžaduje dobrou spolupráci a přináší s sebou riziko akutního astmatického záchvatu.

K průkazu eozinofilního zánětu v dýchacích cestách u dětí s podezřením na průduškové astma a k monitorování protizánětlivého účinku dlouhodobé farmakoterapie IKS lze nově využít i měření koncentrace vydechovaného oxidu dusnatého (FE_{NO}). Vysoké hodnoty FE_{NO} u dětí s příznaky astmatu potvrzují přítomnost eozinofilního zánětu, který dobře odpovídá na léčbu IKS. Přetrvávání vysokých hodnot FE_{NO} při léčbě IKS může upozornit na nesprávnou inhalační techniku, nedostatečnou dávku, špatnou spolupráci nemocného nebo na přetrvávající významnou expozici alergenům. Pravidelné sledování individuální hodnoty FE_{NO} (sledování relativní změny oproti výchozí hodnotě stavu před léčbou nebo oproti hodnotě spojené s dobrou kontrolou nad astmatem) může být vodítkem při vedení dlouhodobé preventivní farmakoterapie a může upozornit na blížící se akutní exacerbaci. Naopak nízká hodnota FE_{NO} u dítěte s respiračními příznaky, které není léčeno IKS, znamená, že se s vysokou pravděpodobností jedná o jinou diagnózu než o atopické průduškové astma (18, 19).

Součástí diagnostického postupu je vždy potvrzení atopie (přecitlivělost na běžné inha-

lované alergeny) pomocí kožních prick testů, které lze provést i u dětí v prvních letech života. V indikovaných případech (např. u dětí s těžkou atopickou dermatitidou) lze využít stanovení specifických IgE v séru.

Diagnostická rozvaha u dítěte s podezřením na průduškové astma

Při rozhodování o zahájení léčby IKS u dětí s chronickým kašlem, pískoty a dušností je třeba provést i základní diagnostickou rozvahu. Příznaky astmatu jsou bohužel nespecifické a jiná onemocnění se stejně jako astma projevují obstrukčními příznaky při dýchání.

Adenoidní vegetace a chronická rinosinitida se záchvaty denního a nočního kašle bývají často u batolat, ale i dětí v předškolním a mladším školním věku mylně považovány za průduškové astma. Gastroezofageální reflux se záchvaty kašle a pískotů může být zaměněn za průduškové astma nebo může zhoršovat jeho průběh. V batolecím věku nesmíme zapomínat na aspiraci cizího tělesa jako možnou příčinu pískotů. Recidivující bakteriální infekce dolních dýchacích cest s pískoty mohou svědčit pro cystickou fibrózu nebo imunodeficienci. Primární ciliární dyskineze se může projevovat již od narození záchvaty dušnosti a nosní obstrukcí. U nedonošených dětí, které vyžadovaly umělou plicní ventilaci a oxygenterapii, jsou recidivující pískoty projevem bronchopulmonální dysplazie. U kojenců uvažujeme také o vrozených vývojových vadách dýchacích cest (tracheobronchomalacie) a velkých cév – cévní prstenec (nejčastěji zdvojený oblouk aorty), který se manifestuje v kojeneckém věku pískoty, stridorem a dysfagií.

Při hodnocení anamnestických údajů se zaměřujeme na psychologické a sociální faktory, které mohou negativně ovlivnit posouzení klinického stavu dítěte a mohou být překážkou při edukaci a spolupráci s rodinou. Děti, ale i jejich rodiče někdy mylně interpretují nebo rozdílně popisují příznaky onemocnění, zaměňují chropy za pískoty a část rodičů si pískotů u svých dětí vůbec nevšimne. Z tohoto důvodu je pro objektivizaci dechových obtíží výhodné použít v domácím prostředí audiovizuální techniku. Psychologické a sociální faktory mohou negativně ovlivnit posouzení klinického stavu dítěte. Hlášení nočních příznaků bývá nepřesné. Zvýšenou pozornost vyžadují dospívající, kteří často zamlčují své obtíže ve snaze vyhnout se nálepce chronického onemocnění a dlouhodobé farmakoterapii IKS.

Psychogenní kašel není ve věkové skupině 6–15 let vzácným onemocněním a často bývá

považován za projev průduškového astmatu. Na druhé straně není výjimkou, aby astmatické dítě trpělo zároveň psychogenním kašlem. Epidemiologické studie ukazují, že ve skupině dětí s kašlem trvajícím po delší dobu než 1 měsíc má až 10% pacientů ve skutečnosti psychogenní kašel (20). Charakteristický hluboký kašel tracheálního charakteru připomínající křik divoké husy či klakson auta působí velmi rušivě, ale neprojevuje se během hlubokého spánku a zvýšené fyzické námahy. Typickou známkou je, že kašel neobtěžuje dítě, ale znepokojuje rodiče a vzbuzuje nelibost okolí. Dítě je schopné kašel předvést na požádání. Farmakoterapie antitusiky, mukolytiky, antibiotiky, beta₂-agonisty a inhalacími kortikosteroidy je neúčinná. Objektivní ukazatele potvrzují dobrou kontrolu nad astmatem a výsledky pomocných a laboratorních vyšetření nesvědčí pro somatické onemocnění. Při rozboru psychosociálních faktorů podílejících se na vzniku poruchy se obvykle (i dlouhodobě před jejím začátkem) objevují nároky, které dítě nadměrně zatěžují (akademická výkonnost, šikana) a probíhají na pozadí výrazně náročného nebo naopak úzkostného, příliš ochranného výchovného stylu v rodině. Psychogenní kašel přináší dětem ve větší či menší míře sekundární zisky – zejména pozornost okolí, především v rodině a snížení nároků (zvýšená rodičovská péče, vynechání školní docházky aj.). U části dětí se navíc zjistí další příznaky ukazující na somatoformní vegetativní dysfunkci (řadí se do skupiny neurotických, stresových a úzkostných poruch), mezi které patří aktivace vegetativního systému (neurocirkulační asténie, palpitace, pocení a třes), gastrointestinální symptomy (škytavka, dráždivý tračník) a nepříjemné subjektivní pocity (např. prchavé bolesti). Pokud děti udávají, že jsou dušné, často jde o hyperventilaci s následným pocitem ztíženého dýchání, třesem a brněním prstů na rukou. U dospívajících a dospělých pacientů se objevují i obavy ze závažného tělesného onemocnění, které kašel jako neúčelnou obranu organismu udržují. Podezření na somatoformní vegetativní dysfunkci nebo úzkostnou poruchu je jednoznačnou indikací k psychologickému vyšetření.

Závěr

Mezi podmínky úspěšné diagnostiky a léčby průduškového astmatu patří mezioborová spolupráce mezi praktickým lékařem pro děti a dorost, alergologem, otorinolaryngologem a případně pneumologem a psychologem. Nezbytná je edukace astmatika a jeho rodiny včetně písemného plánu léčby a pravidelné zhodnocení přínosu

preventivní farmakoterapie IKS. Společným cílem je dobrá kvalita života dětí s astmatem bez omezení jejich sportovní aktivity.

Literatura

1. National Institutes of Health. Revised GINA Guidelines 2006: Global Initiative for Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2006. NIH Publication No. 02-3659.
2. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 18: 315–323.
3. Pohunek P. Dětské astma-čas pro změnu. *Alergie* 2008; 86(suppl. 1): 27–31.
4. Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61: 642–646.
5. Edwards CA, Liesl MO, David JG, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest* 2003; 124: 18–24.
6. Warner JO. A double-blind, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929–937.
7. Pohunek P. Co přinášejí nové doporučené postupy GINA dětským astmatikům. *Alergie* 2007; suppl. 2: 15–18.
8. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H. ERS Task Force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110.
9. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohdal L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998–2005.
10. Konrath B, Franchi LM, Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: 39–48.
11. Guilbert TW, Moorman WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–1997.
12. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34.
13. Petrů V, Carbolová A, Sládková S. Vývoj a prognóza alergických onemocnění u dětí. *Alergie* 1999; 1: 10–12.
14. de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 94–100.
15. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–1406.
16. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Services; 2007.
17. Špičák V. Hygienická hypotéza-možnost nebo dogma? *Alergie* 2005; 3: 185–189.
18. Čáp P, Brezina M. Neinvazivní vyšetřování zánětu u astmatu u dětí a dospělých. Praha: Mladá fronta, a.s. 2009.
19. Patil SU, Long AA. The usefulness of biomarkers of airway inflammation in managing asthma. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 259–268.
20. Holinger L, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991; 101: 596–605.

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2011

MUDr. Jiřina Chládková, Ph.D.

Dětská klinika LF a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

chladkova@fnhk.cz
