

Obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa u dzieci

ANNA BRĘBOROWICZ

Klinika Pneumonologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

W pracy przedstawiono złożony problem relacji między obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli a astmą oskrzelową u dzieci. Analizowano podobieństwa i różnice między tymi schorzeniami z punktu widzenia czynników predysponujących, czynników wyzwalających objawy, charakterystyki miejscowego odczynu zapalnego, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie oraz naturalnego przebiegu choroby.

Przebiegające z obturacją zapalenia dolnych dróg oddechowych u dzieci stanowią częsty problem. Silverman podaje, że 50-60% dzieci w wieku przedszkolnym demonstruje co najmniej jeden incydent obturacji [1]. Obserwowana u wielu chorych skłonność do nawrotów choroby skłania do poszukiwania jej przyczyn. Rozważania na temat relacji między obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli a astmą oskrzelową nie są przypadkowe. Usprawiedliwia je wspólne dla obu jednostek chorobowych naprzemienne występowanie okresów upośledzonej drożności oskrzeli i okresów bezobjawowych oraz doraźna poprawa po podaniu bronchodilatatorów i/lub steroidów [2,3,4]. Dyskutowana jest koncepcja tożsamości tych schorzeń z uznaniem tak zwanych nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli za wczesną fazę astmy dziecięcej lub pediatryczny wariant astmy [2, 5, 6]. Bierze się pod uwagę możliwość istnienia związku przyczynowo-skutkowego między incydentami obturacji w przebiegu zakażeń wirusowych i astmą oskrzelową [7]. Są także zwolennicy uznania całkowitej niezależności obu schorzeń [8, 9]. Różne koncepcje implikują odmienne podejście terapeutyczne. Rozpoznanie astmy pociąga za sobą wdrożenie systematycznej opieki i leczenia [10]. Modyfikowanie intensywności terapii w zależności od nasilenia objawów stanowi zabezpieczenie przed leczeniem nadmiernym. Natomiast rozpoznanie obturacyjnych zapaleń oskrzeli oznacza leczenie wyłącznie interwencyjne, jednak w przypadku gdy to rozpoznanie okaże się pomyłką, a chory ma rzeczywiście astmę, opóźnienie właściwego leczenia niesie ze sobą ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym.

Przyczyny trudności w różnicowaniu obturacyjnych zapaleń oskrzeli i astmy oskrzelowej u dzieci są złożone. Ich źródeł należy upatrywać w odrębnościach budowy i czynności układu

oddechowego u dzieci najmłodszych, ujawnieniu w wieku dziecięcym innych stanów chorobowych przebiegających z upośledzeniem drożności oskrzeli, odmiennej charakterystyce czynników predysponujących i wyzwalających objawy, skąpej wiedzy na temat charakteru lokalnej reakcji zapalnej w stanach nawracającej obturacji, braku specyficznych objawów klinicznych, trudnościach w stosowaniu rutynowych metod diagnostycznych, zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie oraz naturalnym przebiegu choroby.

Obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa w świetle odrębności układu oddechowego u dzieci

Warunki fizjologiczne, w sensie niedojrzałości budowy i czynności układu oddechowego u niemowląt [11] częściowo tłumaczą zwiększoną w tym wieku skłonność do rozwoju obturacji w odpowiedzi na działanie różnych bodźców. Fakt jednak, że przy ogólnej predyspozycji do rozwoju obturacji i powszechnej ekspozycji na czynniki prowokujące objawy, najczęściej zakażenia wirusowe, choruje tylko pewna grupa niemowląt, narzuca konieczność uwzględnienia czynników dodatkowych. Martinez zwrócił uwagę na to, że czynnikiem predysponującym może być subkliniczne upośledzenie drożności oskrzeli istniejące przed wystąpieniem pierwszych objawów [12]. Jednak na razie brak możliwości identyfikacji tej grupy zwiększonego ryzyka zachorowań, bowiem wykonywanie badań czynnościowych u niemowląt w ogóle, a w okresie zdrowia w szczególności nie jest powszechną praktyką.

W analizie podłoża nawracającej czy przewlekłej obturacji dolnych dróg oddechowych u dzieci należy uwzględnić szereg jednostek chorobowych, które ujawniają się właśnie we wczesnym dzieciństwie i które wymagają odmiennego postępowania [13, 14]. Należą

do nich wady rozwojowe układu oddechowego, układu krążenia, wiotkość oskrzeli, guzy klatki piersiowej, mukowiscydoza, zaburzenia odporności, patologia rzęsek, dysplazja oskrzelowo-płucna, zespoły aspiracji. Jednak jak wynika z doświadczeń klinicznych częstość ich występowania jest niewysoka i pozostaje liczna grupa dzieci, u których po wykluczeniu innej patologii jako najbardziej prawdopodobne pozostaje rozpoznanie astmy. Takie stanowisko na temat rozpoznawania astmy u dzieci zajęła grupa ekspertów pediatrów i sformułowała je w opracowanych w 1992 roku [15], a następnie uaktualnianych [16] wytycznych na temat postępowania diagnostycznego i terapii astmy dziecięcej.

Obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa w świetle udziału czynników predysponujących i wyzwalających objawy

Podstawowym czynnikiem predysponującym do rozwoju astmy jest atopia [17]. Nie budzi wątpliwości rozpoznanie astmy u chorego z objawami nawracającej odwracalnej obturacji, obciążeniem rodzinnym lub osobniczym chorobami atopowymi lub atopią udokumentowaną w badaniach dodatkowych. Niestety identyfikacja atopików w grupie najczęściej demonstrującej objawy obturacji, a mianowicie niemowląt i małych dzieci jest trudna [18]. Obturacja oskrzeli może wyprzedzać kliniczne objawy innej, poza układem oddechowym manifestacji alergii. Możliwości udokumentowania alergii w badaniach dodatkowych są ograniczone. Produkcja IgE jest niska i nie wiadomo, czy obecność IgE w krwi lub skórze jest wystarczająco czułym wskaźnikiem procesów toczących się w układzie oddechowym [18]. Obraz kliniczny obturacji u dzieci obciążonych i nieobciążonych atopią jest identyczny. Dlatego też wobec braku niezawodnych metod wykrycia atopii nie powinno się uzależniać rozpoznania astmy u dzieci z częstymi nawrotami obturacji wyłącznie od wyników diagnostyki alergologicznej.

Uwzględniając rolę atopii w patogenezie astmy dziecięcej można by oczekiwać istnienia bezpośredniego związku występowania objawów z ekspozycją na alergen. Nie jest to jednak zjawisko powszechne, natomiast czynnikiem najczęściej bezpośrednio wyzwalającym objawy obturacji u dzieci, zarówno tych najmłodszych jak i dzieci z ustalonym już rozpoznaniem astmy są zakażenia wirusowe układu oddechowego [19]. Wiadomo, że w przebiegu infekcji wirusowych dochodzi do uruchomienia szeregu mechanizmów zarówno immunologicznych jak i nieimmunologicznych, które równocześnie mogą stanowić ogniwa złożonej patogenezy astmy oskrzelowej [20]. Niejasny jest udział IgE w odpowiedzi na zakażenie. Welliver i wsp. [21] wykazali, że ten typ reakcji występuje u chorych, u których infekcja wirusowa przebiega z obturacją dolnych dróg oddechowych. Maksymalne stężenie

specyficznych dla wirusa IgE korelowało z ciężkością ostrych epizodów, mierzoną stopniem hipoksji i z tendencją do przewlekania się objawów. Everad i wsp. [22] wykazali obecność IgE w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych u 2 spośród 7 dzieci z zapaleniem oskrzelików, a mRNA dla IgE u 3 z 6 chorych. Być może produkcja IgE w odpowiedzi na zakażenie wirusowe jest pierwszą manifestacją skłonności atopowych, ale opinie na temat atopii jako czynnika ryzyka zachorowania na zapalenie oskrzelików nie są zgodne [23, 24]. Z innych doniesień wynika, że przebieg reakcji zapalnej w odpowiedzi na zakażenie wirusowe nie różni się u chorych wcześniej obciążonych i nieobciążonych alergią [25]. Zaskakujące są ostatnie doniesienia o ochronnym wpływie infekcji na rozwój atopii we wczesnym dzieciństwie [26, 27], co tłumaczy się ukierunkowaniem odpowiedzi immunologicznej na odpowiedź z dominującym udziałem limfocytów Th1. Jednak okazało się, że efekt ten zależy od rodzaju zakażenia, a zawarte w wirusie RS białko G wywiera efekt odwrotny, a mianowicie stymuluje proliferację limfocytów Th2 [28].

Z praktycznego punktu widzenia zasadniczym problemem jest ustalenie możliwości różnicowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli i astmy wtedy, gdy przy braku obciążeń atopią jedynym czynnikiem wyzwalającym objawy są zakażenia układu oddechowego. Powstaje pytanie, czy w tej grupie dzieci wystarczające jest rozpoznanie obturacyjnych zapaleń oskrzeli, zwłaszcza wtedy gdy ich częstość jest taka, że okresy ostre w połączeniu z okresami poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli obejmują większą część roku. W czasie tych ostatnich nierzadko nawet niemowlęta wykazują nietolerancję wysiłku, kaszel nocny. W ramach toczących się dyskusji proponowane są różne warianty rozwiązań. Pierwsze, cytowane powyżej i zaczerpnięte z wytycznych zespołu ekspertów to rozpoznanie astmy w przypadku nawrotów obturacji po wykluczeniu innych jej przyczyn [15, 16]. Inne, to wprowadzenie takich rozpoznań jak zespół astmatyczny, astma indukowana wirusem, pediatryczny wariant astmy, obturacja (świszczący oddech) indukowana wirusem, przejściowa obturacja [8, 12, 13], które mają sugerować podobieństwo do astmy, ale nie przesadzają do końca o jej istnieniu i sygnalizują ewentualny przemijający charakter dolegliwości.

Obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa w świetle charakterystyki lokalnej reakcji zapalnej

Istnieje duża dysproporcja w zakresie poznania charakteru reakcji zapalnej w obturacyjnych zapaleniach oskrzeli w stosunku do wiedzy na temat charakterystyki zapalenia w astmie oskrzelowej, która pochodzi głównie z badań wykonanych u chorych dorosłych. Precyzyjne określenie zmian możliwe było dzięki zastosowaniu

metod inwazyjnych takich jak bronchofiberoskopia, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe i biopsja błony śluzowej oskrzeli. W oparciu o te badania potwierdzono udział limfocytów T, eozynofilów i mastocytów w rozwoju reakcji zapalnej oraz zwrócono uwagę na rolę innych komórek głównie nabłonka, śródbłonka, neutrofilów, płytek krwi i makrofagów [29, 30]. Wykryto markery aktywacji tych komórek, mediatory, cytokiny i cząstki adhezyjne, których profil jest różny w różnych typach astmy [31, 32] i w różnych stopniach aktywności zapalenia [32]. W oparciu o równoczesne oznaczenia w krwi i w miejscu toczącej się lokalnej reakcji zapalnej podjęto próby znalezienia markerów zapalenia, które można by oznaczać na przykład w płwocinie, krwi lub moczu [25, 33, 34]. Ten ostatni kierunek badań stwarza nadzieję na możliwość monitorowania zapalenia w obturacyjnych zapaleniach oskrzeli i astmie we wczesnym dzieciństwie, bowiem wykonywanie badań inwazyjnych budzi zastrzeżenia natury etycznej [25, 34]. Diagnostyka inwazyjna jest uzasadniona wtedy, gdy choroba ma przebieg bardzo ciężki, nie stwierdza się poprawy po próbie leczenia i istnieje podejrzenie innej poważnej patologii [35, 36]. Wykonywanie tego typu badań wymaga dużego doświadczenia [25, 34]. Ocena stężenia badanych substancji musi uwzględniać stopień rozcieńczenia, a więc odnosi się ją do stężenia albumin lub mocznika [34].

Innym źródłem materiału jest płwocina, która również w grupie dzieci najmłodszych wykorzystywana jest w ograniczonym zakresie, ze względu na trudności w jej uzyskaniu, nawet po indukcji. Materiałem dostępnym jest wydzielina z nosa, ale jej pobranie też winno spełniać warunki standardowe. Metoda ta była wykorzystana do oznaczania różnych parametrów, które korelowano z ciężkością przebiegu zapalenia oskrzelików [21, 25, 37].

Choć najbardziej miarodajna jest ocena lokalnej reakcji zapalnej to, wobec trudności w uzyskaniu materiału, wykorzystuje się mniej specyficzne pośrednie metody oceny, a mianowicie oznaczanie wybranych parametrów np. eozynofilowego białka kationowego, eozynofilowego białka X, leukotrienów i metabolitów histaminy w moczu lub krwi [34, 38, 39, 40, 41].

Generalnie w oparciu o dotychczas przeprowadzone badania nie można jednoznacznie scharakteryzować reakcji zapalnej u niemowląt i małych dzieci w przebiegających z obturacją nawracających zapaleniach dolnych dróg oddechowych i przesądzać o podobieństwie do zapalenia astmatycznego. Badania wykonywano w różnych grupach chorych: z zapaleniem oskrzeli [41, 42, 43] i zapaleniem oskrzelików [22, 44, 45], w różnych fazach aktywności choroby: ostrym na ogół związanym z zakażeniem wirusowym [22, 44, 45] i bezobjawowym [42, 43]. Na ogół analizowano pojedyncze parametry, a badane grupy były nieliczne.

U dzieci z obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli wykazano, że makrofagi pobrane podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego uwalniają więcej tromboksanu A₂, leukotrienu B₄ i cytokiny TNF α niż w grupie kontrolnej [42, 43].

Aktywacja limfocytów, która była poddana wnikliwej ocenie u chorych z astmą stanowiła przedmiot badań Renzi i wsp. [46] w grupie dzieci po przebyłym zapaleniu oskrzelików. Po pięciomiesięcznej obserwacji wykazano wzrost liczby limfocytów CD4⁺, CD25⁺ i CD23⁺. Jednocześnie u dzieci z nawracającą obturacją stężenie IL4 i IL5 było wyższe.

Ocena roli eozynofilów w stanach nawracającej obturacji we wczesnym dzieciństwie jest przedmiotem szczególnych zainteresowań, ze względu na fakt, że są one głównymi komórkami efektorowymi w astmie. Garofalo i wsp. [45] stwierdził, że stężenie ECP w wydzielinie z nosogardła jest wyższe u dzieci, u których infekcja przebiega z obturacją niż w grupie, w której występują wyłącznie objawy ze strony górnych dróg oddechowych. Badania Reijonena i wsp. [44] u dzieci z zapaleniem oskrzelików wykazały korelację między wysokimi stężeniami ECP w wydzielinie z nosogardła, a występowaniem nawrotów świszczącego oddechu oraz wysokie stężenie u dzieci, u których wyniki badań wirusologicznych były ujemne. W tym samym ośrodku potwierdzono przydatność oznaczania ECP w krwi dla prognozowania wystąpienia nawrotów obturacji [47]. Wzrost ECP obserwowano tylko u 15% chorych dzieci, ale w tej grupie istotnie częściej obserwowano obturację i istotnie częściej konieczna była hospitalizacja. Podobne spostrzeżenia poczyniliśmy w badaniach własnych, w których wzrost stężenia ECP u niemowląt z obturacyjnym zapaleniem oskrzeli wykazaliśmy u 12,5% [48]. Lodrup Carlson i wsp. [41] stwierdzili wyższe stężenia ECP w surowicy krwi u dzieci, u których obturacja miała charakter nawrotowy lub przewlekły.

Nie wszyscy jednak autorzy potwierdzili rolę eozynofilów, natomiast zwrócili uwagę na dominujący udział granulocytów obojętnochłonnych. Everard i wsp. [49] wykazali, że w zakażeniu RSV neutrofile stanowią 93% składu komórkowego wydzieliny z nosogardła i 76% popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Badania Wanga i wsp. [50] sugerują mechanizm ułatwionej adhezji do nabłonka i aktywacji, której rezultatem jest destrukcja nabłonka. Udowodniono, że RSV stymulują makrofagi pęcherzykowe i komórki nabłonka do produkcji IL8 - silnego czynnika chemotaktycznego i aktywatora neutrofilów [49].

Udział mastocytów w reakcji zapalnej w zapaleniu oskrzelików potwierdzili Everard i wsp. [22], którzy wykazali obecność tryptazy u 11 spośród 12 dzieci z zastrzeżeniem, że niewyjaśniony jest mechanizm degranulacji tych komórek. Przeprowadzone przez nas

badanie metylhistaminy w moczu w przebiegu obturacyjnego zapalenia oskrzeli wskazuje na istotne różnice między okresem objawowym a okresem zdrowienia. Przydatność oznaczeń histaminy i jej metabolitów w moczu dla monitorowania zapalenia w astmie nie została zaakceptowana, ale są doniesienia potwierdzające ich korelację ze stopniem obturacji [38,39].

Przedstawione badania przemawiają wprawdzie za tym, że uzasadnione jest rozważenie rozpoznania astmy w przypadku obturacji dolnych dróg oddechowych u niemowląt, ale rozstrzyganie w indywidualnych przypadkach, wobec braku możliwości precyzyjnej diagnostyki, jest niepewne.

Obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa z punktu widzenia obrazu klinicznego

Objawy kliniczne przebiegających z obturacją zapaleń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i małych dzieci nie są patognomiczne. Zarówno astma jak i obturacyjne zapalenia oskrzeli manifestują się kaszlem, świszczącym oddechem i dusznością.

Interpretacja świszczącego oddechu w oparciu o kryteria kliniczne musi uwzględniać ustalenie pochodzenia nieprawidłowych zjawisk osłuchowych [51]. W astmie i obturacyjnych zapaleniach oskrzeli występuje głównie świst wydechowy spowodowany zwężeniem dolnych dróg oddechowych. W przypadku przeszkody umiejscowionej wyżej świst słyszalny jest w czasie wdechu. Dlatego opieranie się, jak to ma miejsce w badaniach epidemiologicznych wyłącznie na postrzeganiu objawów przez badanego lub jego opiekunów może być obarczone pewnym błędem. Nasilenie świszczącego oddechu nie zawsze odzwierciedla ciężkość obturacji, a „cisza nad płucami” może wskazywać na najcięższą postać obturacji. Dla obiektywizacji oceny świszczącego oddechu Tal i wsp. [52] zaproponowali komputerową analizę rejestrowanych szmerów oddechowych.

Kaszle jest najczęstszym objawem wszelkiej patologii układu oddechowego. W astmie oskrzelowej kaszel, zwłaszcza suchy, napadowy, występujący w nocy, bez związku z infekcją lub kaszel po wysiłku lub ekspozycji na działanie bodźców nieswoistych jest wykładnikiem nadreaktywności oskrzeli [16]. Jednak podobnie może manifestować się nadreaktywność oskrzeli po przebyciu zakażeń wirusowych układu oddechowego, która jednak ma charakter przemijający i trwa na ogół 6-8 tygodni. W zaostrzeniach astmy oraz w astmie przewlekłej kaszel może mieć charakter wilgotny, produktywny, z odkrztuszaniem. Kaszel może być jednym z objawów astmy, objawem dominującym w obrazie klinicznym (*cough predominant asthma*) lub jedynym objawem astmy (*cough variant asthma*)

[16, 53, 54]. Ostatnie badania [55] potwierdziły udział eozynofilowego zapalenia błony śluzowej oskrzeli w kaszlowej postaci astmy. Ponieważ jednak nocny kaszel nie jest specyficznym objawem astmy dla lepszej charakterystyki i uniknięcia subiektywnej interpretacji w ostatnich latach podejmowane są próby rejestracji aktywności mięśni oddechowych (EMG) i analizy sygnału dźwiękowego kaszlu [56].

Duszność jest uczuciem subiektywnym. Poziom odczuwania duszności jest różny przy tym samym stopniu obturacji. Istotne znaczenie ma dynamika narastania obturacji. Powolny rozwój zmian umożliwia adaptację. U dzieci najmłodszych duszność na ogół narasta w ciągu godzin lub dni, rzadziej ma charakter nagłego napadu. Do obiektywnych metod oceny należy pomiar częstości oddechów i saturacji oraz prężności tlenu. Częstość oddechów powinna być mierzona w określonym stopniu aktywności czy sedacji, i rejestrowana metodami elektronicznymi [51].

Podsumowując, u małych dzieci objawy kliniczne nie pozwalają na różnicowanie obturacyjnych zapaleń oskrzeli i astmy. W obu jednostkach omówione powyżej objawy wykazują różną częstość, różną dynamikę narastania, różne nasilenie, od objawów banalnych nie zakłócających normalnego funkcjonowania do stanów niewydolności oddechowej.

Badania diagnostyczne a możliwości różnicowania obturacyjnych zapaleń oskrzeli i astmy oskrzelowej

Diagnostyka astmy opiera się na wywiadzie, badaniu przedmiotowym i wynikach badań pomocniczych. Rozpoznanie obturacyjnego zapalenia oskrzeli u dzieci jest rozpoznaniem klinicznym, objawowym. Gdy ma charakter nawrotowy spełnione są kliniczne kryteria rozpoznawania astmy (nawracająca, zmienna odwracalna obturacja), natomiast możliwość potwierdzenia rozpoznania za pomocą metod rutynowych, opartych na badaniu czynnościowym układu oddechowego oraz możliwości przeprowadzenia diagnostyki alergologicznej są w odniesieniu do dzieci najmłodszych ograniczone [13, 16, 57]. Fakt ten powstrzymuje nierzadko przed rozpoznawaniem astmy w pierwszych latach życia. Niestety powściągliwość w rozpoznawaniu astmy wykracza daleko poza okres niemowlęcy. Być może wynika to z ograniczonej, wobec skali problemu, dostępności badań czynnościowych. Badania epidemiologiczne obejmujące populację dzieci szkolnych wskazują na istnienie znaczącej dysproporcji między liczbą dzieci demonstrujących objawy astmy, a liczbą dzieci z ustalonym rozpoznaniem tej choroby. Wspomniana wyżej rola atopii w patogenezie astmy dziecięcej sprawiła, że punkt ciężkości diagnostyki przesunięty jest w kierunku diagnostyki alergologicznej i jej wynikom przypisuje się znaczenie rozstrzygające.

Właściwy tok postępowania w przypadku nawracających stanów obturacji dolnych dróg oddechowych u dzieci, niezależnie od wieku, powinien obejmować analizę różnych przyczyn obturacji, a po ich wykluczeniu ocenę odwracalności objawów po bronchodilatatorach i/lub steroidach z dążeniem do opierania się w miarę możliwości na metodach obiektywnych. Dla badania niemowląt i małych dzieci proponuje się między innymi analizę krzywej przepływu - objętość uzyskanej techniką ucisku klatki piersiowej, pomiar oporu dróg oddechowych za pomocą pletyzmografii. Ponieważ niewiele ośrodków dysponuje takimi możliwościami zaleca się podjęcie próby oceny skuteczności wstępnej terapii przeciwastmatycznej w oparciu o monitorowanie parametrów klinicznych [58]. Wobec braku innych rozwiązań ta próba ma znaczenie rozstrzygające.

Obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa w świetle naturalnego przebiegu obturacji u dzieci

Obserwacje dzieci, które demonstrowały objawy obturacji dolnych dróg oddechowych w pierwszych miesiącach życia wykazały wysoką częstość nawrotów do 4-5 roku życia (25% do 92%) [59, 60], a potem istotny spadek. Prospektywne i uznane za modelowe badania Martinez'a i wsp. [12] wykazały, że grupa dzieci z objawami wczesnej obturacji jest niejednorodna: większość stanowiły dzieci z obturacją wcześniej ujawnioną, ale przemijającą do 6 roku życia, a tylko u około 30% obturacja wcześniej ujawniona przetrwała do 6 roku życia. Ustępowanie objawów obturacji z wiekiem jest traktowane jako argument przeciwko zasadności rozpoznawania astmy we wczesnym dzieciństwie. Z drugiej strony analiza wieku występowania pierwszych objawów astmy u chorych z ustalonym rozpoznaniem tej choroby przeprowadzona przez Blair'a [61] wykazała, że pierwsze objawy astmy ujawniają się u 39% chorych przed pierwszym, u 57% przed drugim i u 84% przed 5 rokiem życia. Spostrzeżenia te potwierdzone przez innych autorów [62] uzasadniają dążenie do wczesnej identyfikacji astmatyków, już w czasie pierwszych incydentów obturacji. Tak więc, wśród dzieci demonstrujących obturację w pierwszych miesiącach i latach życia wyróżnić można dwie grupy. Pierwszą stanowią te dzieci, u których obturacja będzie miała charakter przemijający, drugą ci chorzy, u których wczesna obturacja jest pierwszym zwiastunem astmy. Z klinicznego punktu widzenia nie ma możliwości odróżnienia tych chorych, a skłonność do obturacji, nawet jeśli będzie utrzymywała się tylko do 6 roku życia, przez długi okres czasu będzie dokuczliwym i obciążającym problemem klinicznym. Rodzi się więc wątpliwość czy występowanie licznych nawrotów obturacji we

wczesnym dzieciństwie nie usprawiedliwia rozpoznania astmy, zwłaszcza wtedy gdy obserwuje się poprawę po lekach przeciwastmatycznych, a ustąpienie objawów można podobnie jak w astmie, rozpatrywać w kategoriach remisji.

Obturacyjne zapalenie oskrzeli a astma oskrzelowa z punktu widzenia terapii

Postępowanie w ostrych incydentach obturacji jest postępowaniem objawowym. Doświadczenia zdobyte w leczeniu astmy są wykorzystywane w leczeniu obturacyjnych zapaleń oskrzeli. Opinie na temat skuteczności zarówno bronchodilatatorów jak i steroidów w leczeniu stanów obturacji u niemowląt są zróżnicowane. Dostępne piśmiennictwo dostarcza dowodów skuteczności podawania beta-mimetyków, leków antycholinergicznym, metyloksantyn, steroidów, ale są też obserwacje negujące zasadność takiego leczenia [51, 63]. Może to wynikać z doboru materiału (dzieci z zapaleniem oskrzeli, oskrzelików, z astmą), zróżnicowanych metod oceny, braku kontroli przyjętej dawki i powtarzalności przyjętych dawek. Brak poprawy po lekach rozszerzających oskrzela, a zwłaszcza po jednorazowej dawce bywa, choć nie powinien być, interpretowany jako argument przeciwko rozpoznawaniu astmy u małych dzieci uwzględniając fakt, że również nie wszyscy astmatycy odpowiadają na to leczenie i u nich zaleca się próbę sterydową.

Różnicowanie astmy i obturacyjnych zapaleń oskrzeli wydawało się być istotne z punktu widzenia terapii przewlekłej. Zasady postępowania są dla obu schorzeń odmienne. W astmie z wyjątkiem postaci epizodycznej obowiązuje leczenie przewlekłe zmierzające do likwidacji stanu zapalnego, prewencji zaostrzeń, przywrócenia prawidłowej funkcji układu oddechowego [10, 16]. Rozpoznanie obturacyjnych zapaleń oskrzeli zwalnia z tego obowiązku. W efekcie leczenie ma charakter incydentalny, ale stosowane w zaostrzeniach steroidy systemowe, antybiotyki, konieczność hospitalizacji są nierzadko bardziej obciążające dla chorego dziecka. Dlatego analogicznie do leczenia przewlekłego astmy podejmowane są próby przedłużonego leczenia przeciwzapalnego tzw. obturacyjnych zapaleń oskrzeli i u dzieci po przebyciu zapalenia oskrzelików. Doświadczenia wielu autorów są obiecujące, jakkolwiek nie brak głosów krytyki. Generalnie różnice w leczeniu obturacyjnych zapaleń oskrzeli i astmy są bardziej ilościowe (w sensie czasu trwania terapii) niż jakościowe, i w tym aspekcie, podobnie jak w omówionych powyżej, granica między tymi dwoma schorzeniami jest nieostra.

Podsumowanie

Ocena analogii oraz powiązań przyczynowo-skutkowych między obturacyjnymi zapaleniami dolnych dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie i astmą oskrzelową stanowi ciekawy problem badawczy. Jego ostateczne rozstrzygnięcie powinno określić zakres niezbędnych działań diagnostycznych, leczniczych i profilaktycznych, które należy zrealizować w odniesieniu do indywidualnego chorego, aby uchronić go z jednej strony przed niekorzystną ewolucją objawów, a z drugiej przed następstwami nadmiernej terapii. Poczynione w latach 80. alarmujące spostrzeżenia, że w populacji dziecięcej astma jest rozpoznawana zbyt rzadko i w konsekwencji jej leczenie jest niedostateczne, doprowadziły do opracowania przez zespół ekspertów zasad postępowania w astmie dziecięcej. Uwzględniając znane pediatrom problemy zaproponowano wówczas umowną definicję astmy, która pozwalała na jej rozpoznanie w tych wszystkich stanach nawracającej zmiennej obturacji, w której zostaną wykluczone inne jej przyczyny. W niektórych krajach uściślono zasady diagnostyki przyjmując, że do rozpoznania astmy upoważnia stwierdzenie co najmniej trzech incydentów obturacji, po wykluczeniu innych chorób, dwóch gdy istnieje obciążenie atopią, jeden gdy czynnikiem wyzwalającym była ekspozycja na alergen [64]. Polskie zalecenia sformułowane w 1996 roku przez Zespół Pediatryczny Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce uzależniały możliwość rozpoznania astmy we wczesnym dzieciństwie od predyspozycji atopowej [65]. Kiedy lekarze praktycy nabrali odwagi w rozpoznawaniu astmy, dyskusja na temat zasad jej rozpoznawania ponownie się ożywiła. W świetle ugruntowania zapalnej koncepcji astmy zrodziło się pytanie o charakterystykę zapalenia w stanach nawracającej obturacji u niemowląt, o podobieństwo tego zapalenia do zapalenia stwierdzanego u chorych z astmą i tym samym zasadność

rozpoznawania astmy u niemowląt. Tym razem w obawie o rozpoznawanie przedwczesne powróciły propozycje rozpoznać przejściowych, ale niestety ogólnikowych jak obturacyjne zapalenie oskrzeli, zespół astmatyczny. Znowu należy się jednak liczyć z tym, że nieprecyzyjne rozpoznanie opóźni myślenie o astmie i opóźni właściwe leczenie. Z punktu widzenia interesu chorego z nawracającą lub przewlekającą się obturacją wydaje się, że w każdym przypadku należy bezwzględnie przeanalizować różne jej przyczyny i ocenić odpowiedź na dotychczasowe leczenie. W zależności od wyników tej analizy należy rozważyć prawdopodobieństwo rozpoznania znanych zespołów chorobowych predysponujących do obturacji oraz rozpoznanie astmy: jako choroby izolowanej lub jako choroby, która może współistnieć z innymi stanami chorobowymi. Oprócz działań profilaktycznych należy podjąć próbną terapię lekami przeciwzapalnymi i bronchodilatatorami. Praktyka kliniczna wskazuje, że wiele dzieci skorzystało z dobrodziejstw takiego postępowania. Postępowanie takie uchroniło je przed kolejnymi zaostrzeniami, ponownymi hospitalizacjami, nadużywaniem antybiotyków czy steroidów systemowych. Dobór leków winien zależeć od stanu chorego. Konieczność wcześniejszego podawania steroidów systemowych uzasadnia rozpoczęcie leczenia od steroidów wziewnych, w łagodnych przypadkach lekiem pierwszego rzutu mogą być kromoglikany. Każda terapia przewlekła powinna być nadzorowana przez lekarza specjalistę, który bilansując ryzyko i korzyści takiego postępowania, obserwując przebieg choroby, nasilenie objawów będzie podejmował decyzję o jego kontynuacji lub zaprzestaniu. Mając świadomość niedoskonałości takiego postępowania należy je traktować jako przejściowe do czasu, gdy postęp wiedzy i nowe możliwości badawcze pozwolą na bardziej precyzyjną ocenę stanu chorego już w czasie pierwszych incydentów obturacji i prognozowanie przebiegu choroby.

Piśmiennictwo

1. Silverman M.: Outcome measures: an overview. *Eur. Respir. J.* 1996; 9, Suppl.21: 1-3.
2. Foucard T.: The wheezy child. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74:172-178.
3. Godfrey S.: What is asthma? *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 997-1000.
4. Bentur L., Kerem M., Canny G. i wsp.: Response of acute asthma to beta2-agonist in children less than two years of age. *Ann. Allergy* 1990; 65: 122-126.
5. Tabachnik E., Levison H.: Infantile bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 67: 339-347.
6. Ellis E.F.: Asthma in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 72: 526-539.
7. Sly P., Hibbert M.E.: Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 1989; 7: 153-158.
8. Wilson N.M.: Wheezy bronchitis revisited. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 1194-1199.
9. Godfrey S.: Zapalenie oskrzelików płucnych i astma u niemowląt i małych dzieci. *Br. Med. J. (wyd.polskie)* 1998; 3: 57-62.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report. National Institutes of Health. NHLBI Publication N 95- 3659, 1995.
11. Battistini E., Gianiorio P., Girosi D. i wsp.: Bronchial asthma in infancy and childhood. *Eur. Respir. J.* 1993; 3: 373-376.
12. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. i wsp.: Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133-138.
13. Martinati L.C., Boner A.L.: Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995; 50: 701-710.

14. Go R.O., Martin T.R., Lester M.R.: A wheezy infant unresponsive to bronchodilators (clinical conference). *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* 1997; 78: 449-456.
15. Asthma: a follow up statement from an international pediatric asthma consensus group. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 240-248.
16. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. Ed. Warner J.O., Naspitz C.K. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 1-17.
17. Bjorksten B.: Risk factors in early childhood for the development of allergic diseases. *Allergy* 1994; 49: 400-407.
18. Heymann P.: Allergy. Early childhood asthma: What are the questions? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 522-523.
19. Loftus B.G., Price J.F.: Clinical and immunological characteristics of pre-school asthma. *Clin. Allergy* 1986; 16: 251-257.
20. Busse W.W.: Relationship between viral infection and onset of allergic diseases and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 1-9.
21. Welliver R.C., Wong D.T., Sun M. i wsp. The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretion after infection. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 841-846.
22. Everard M.L., Fox G., Walls A.F. i wsp. Tryptase and IgE concentration in the respiratory tract of infants with acute bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 1995; 72: 64-69.
23. Korppi M., Reijonen T., Poysa L., Juntunen-Backman K.: A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *A. J. Dis. Child.* 1993; 147: 628-631.
24. Pullen C.R., Hey E.N.: Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1665-1669.
25. Grigg J., Venge P.: Inflammatory markers of outcome. *Eur. Respir. J.* 1996; 9, Suppl.21: 16-21.
26. Strachan D.: Hay fever, hygiene and household size. *Br. Med. J.* 1989; 289: 1259-1260.
27. Braback L., Břeborowicz A., Dreborg S. i wsp.: Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish schoolchildren. *Clin. Exp. Allergy* 1994; 24: 826-835.
28. Bjorksten B.: Early immune responses to allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 113: 80-82.
29. Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y. i wsp.: Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Eng. J. Med.* 1990; 323: 1033-1039.
30. Djukanovic R.: Mucosal inflammation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990.
31. Corrigan C.J., Kay A.B.: CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 970-977.
32. Walker C., Bode E., Boer L. i wsp.: Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 109-115.
33. Bousquet J., Corrigan C.J., Venge P.: Peripheral blood markers: evaluation of inflammation in asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 11, Suppl.26: 42-48.
34. Scheinmann P., Pedresen S., Warner J.O., de Blic J.: Methods for assessment of airways inflammation: paediatrics. *Eur. Respir. J.* 1998; 11, Suppl. 26: 53-58.
35. de Blic J., Azevedo I., Burren C.P. i wsp.: The value of flexible bronchoscope in childhood pulmonary tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 688-692.
36. Mahut B., Delacourt C., Scheinmann P. i wsp. Pulmonary alveolar proteinosis: experience with eight pediatric cases and a review. *Pediatrics* 1996; 97: 117-122.
37. Reijonen T.M., Korppi M., Kleemola M. i wsp. Nasopharyngeal eosinophil cationic protein in bronchiolitis: relation to viral findings and subsequent wheezing. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24: 35-41.
38. Skoner D.P., Pager R., Asman B. i wsp. Plasma elevations of histamine and a prostaglandine metabolite in acute asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1009-1014.
39. Wood-Baker R., Finnerty J.P., Holgate S.T.: Plasma and urinary histamine in allergen-induced early and late phase asthmatic responses. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1138-1144.
40. Kristjansson S., Strennegrad I.L., Strennegrad O. i wsp. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of antiinflammatory treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 1179-1187.
41. Lodrup Carlsen K.C., Halvorsen R., Ahlstedt S., Carlsen K-H.: Eosinophil cationic protein and tidal flow volume loops in children 0-2 years of age. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1148-1154.
42. Azevedo I., de Blic J., Schienmann P. i wsp. Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1208-1214.
43. Azevedo I., de Blic J., Schienmann P. i wsp.: Increased spontaneous release of tumor necrosis factor alpha by alveolar macrophages from wheezy infants. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1767-1773.
44. Reijonen T.M., Korppi M., Kleemola M. i wsp.: Nasopharyngeal eosinophil cationic protein in bronchiolitis: relation to viral findings and subsequent wheezing. *Pediatr. Pulmonology* 1997; 24: 35-41.
45. Garofalo R., Kimpen J.L.L., Welliver R.C., Orga P.L.: Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J. Pediatr.* 1992; 120: 28-32.
46. Renzi P.M., Turgeon J.P., Yang J.P. i wsp. Cellular immunity is activated and a TH2- response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J. Pediatrics* 1997; 130: 584-593.
47. Reijonen T., Korppi M., Kuikka L. i wsp.: Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr. Pneumonol.* 1997; 23: 397-403.
48. Břeborowicz A., Światły A., Alkiewicz J.: Stężenie eozynofilowego białka kationowego w surowicy niemowląt chorych na obturacyjne zapalenie oskrzeli. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998 (w druku).
49. Everard M.L., Swarbrick A., Wrightam M. i wsp.: Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 428-432.
50. Wang S-Z., Xu H., Wraith A. i wsp. Neutrophils induce damage to respiratory epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Eur. Respir. J.* 1988; 12: 612-618.
51. de Blic J., Thomson A.: Short-term clinical measurement: acute severe episodes. *Eur. Respir. J.* 1996; 9, Suppl.21: 4-7.
52. Tal A., Sanchez I., Pastercapm H.: Respirosonography in infants with acute bronchiolitis. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 145: 1405-1410.
53. Corrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S.: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 633-637.

54. Jones A., Sykes A.: The effect of symptom presentation on delay in asthma diagnosis in children in a general practice. *Respir. Med.* 1990; 84: 139-142.
55. Niimi A., Amitani R., Suzuki K.: Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1064-1069.
56. Munyard P., Busst C., Logan-Sinclair R., Bush A.: A new device for ambulatory cough recording. *Pediatr. Pulmonol.* 1994; 18: 179-186.
57. Martinati L.C., Boner A.L.: Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995; 50: 701-710.
58. Boner A.L., Martinati L.C.: Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 40: 3-7.
59. McConnochie K.M., Roghman K.J.: Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis. *Am.J. Dis. Child.* 1985; 139: 625-631.
60. Sly P., Hibbert E.: Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 1989; 7: 153-158.
61. Blair H.: Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch. Dis. Child.* 1977; 52: 613-619.
62. Alberg N., Engstrom I.: Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr. Scand.* 1990, 79, 206-211.
63. Tepper R., Sly P.: Physiological outcomes. *Eur. Respir. J.* 1996; 9, Suppl.21: 12-15.
64. Kjellman N.J.M., Croner S., Gustafsson P.M.: Development of asthma in children. *Allerg. Immunolog. Paris* 1991; 23: 351-357.
65. Jędryś-Kłucjasz U., Kurzawa R., Mazurek H.: Astma oskrzelowa u dzieci do 3 roku życia. Patogeneza, diagnostyka, zasady leczenia. W: *Zasady diagnostyki, prewencji i leczenia astmy oskrzelowej u dzieci i młodzieży.* 1996: 37-46.

Wheezing bronchitis or bronchial asthma in children

ANNA BRĘBOROWICZ

Summary

This paper presents the complex problem of wheezing bronchitis in children. The possibility of differentiation or unification with bronchial asthma is discussed on the base of physiology and pathology of respiratory system, predisposing and triggering factors, characteristic of local inflammation, clinical symptoms, response to therapy and natural course of the disease.