

Nové aspekty v přístupu k diagnóze bronchiálního astmatu

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Průduškové astma je významnou nemocí dětského a dospělého věku. Chronický bronchiální zánět způsobuje zvýšení průduškové reaktivity, která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, převážně v noci a časně nad ránem. Stavby jsou provázány proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po léčbě. Průběh choroby je variabilní a určení fenotypu astmatika je v odpovědi na léčbu klíčové. Fenotypové změny způsobené epigenetickými mechanismy se vyznačují vysokou dynamičností a reverzibilitou. V populaci se vymezuje narůstající skupina obézních astmatiků a astmatiků ve stáří, těmto aspektům je věnována část textu. Fenotyp astmatu spojený s obezitou se projevuje změněnou mechanikou dýchání, prozánětovým prostředím metabolického syndromu a sníženou odpovědí na glukokortikoidy. U obézních astmatiků se vyskytuje obstrukční spánková apnoe, habituální chrápání, hypoventilace, gastroezofageální reflux. Snížení hmotnosti v rámci terciární prevence zlepšuje plicní funkce a příznaky astmatu. Vlastnosti senia modifikují obraz bronchiálního astmatu ve stáří, pacienti se vyznačují nízkou senzitivitou k symptomům a nespecificky prezentují svou chorobu. Původně alergické astma působí ve stáří jako astma nealergické reagující na podněty nespecifické a infekční. Negativní vliv má pokles síly dýchacích svalů, zvýšená celková rigidita hrudního koše a pokles plicní elasticity. Doplněním diagnózy jsou komplikující komorbiditidy. Při tvorbě diagnózy bronchiálního astmatu si uvědomíme, že se nejedná o text definitivní, ale popis choroby, který je živý a podléhající revizím v průběhu života astmatika.

Klíčová slova: bronchiální astma, fenotyp astmatu, epigenetika, obezita, senium.

New aspects in the approach to diagnosing bronchial asthma

Bronchial asthma is a significant condition of both childhood and adulthood. Chronic bronchial inflammation causes bronchial hyper-responsiveness that results in repeated episodes of wheezing on respiration, dyspnoea, chest tightness, and cough, predominantly at night and very early in the morning. This is accompanied by variable bronchial obstruction that is often reversible, either spontaneously or following treatment. The course of the disease is variable and, in terms of treatment response, it is crucial to determine the asthma phenotype. Phenotype changes caused by epigenetic mechanisms are characterized by high dynamism and reversibility. An increasing group of obese asthmatics and elderly asthmatics is becoming evident in the population; these aspects are dealt with in one part of the paper. The asthma phenotype associated with obesity is manifested by altered respiratory mechanics, a proinflammatory state of the metabolic syndrome, and reduced response to glucocorticoids. Obese asthmatic patients exhibit obstructive sleep apnoea, habitual snoring, hypoventilation, and gastro-oesophageal reflux. Weight reduction as part of tertiary prevention improves lung function and asthma symptoms. Senile characteristics modify the presentation of bronchial asthma in old age, with reduced sensitivity to symptoms and nonspecific presentation of the disease being typical. An originally allergic asthma appears in old age as nonallergic asthma sensitive to nonspecific and infectious stimuli. Reduced respiratory muscle strength, increased chest wall rigidity, and reduced lung elasticity all have a negative impact. The diagnosis is complemented by complicating comorbidities. When diagnosing bronchial asthma, you will find that it is not a definitive text, but a description of a condition that is evolving and subject to review throughout the life of an asthmatic.

Key words: bronchial asthma, asthma phenotype, epigenetics, obesity, old age.

Interní Med. 2013; 15(3–4): 110–113

Průduškové astma je nejčastější chronickou nemocí v dětství a jednou z nejvýznamnějších chronických nemocí dospělého věku. Jedná se o celoživotní onemocnění s velmi variabilním průběhem. Díky kvalitní péči specialistů (pneumologů a alergologů/imunologů) ve spolupráci s praktickými a dětskými lékaři je úmrtnost na astma v ČR poměrně nízká, v posledních 10 letech se pohybuje kolem 1/100 000 obyvatel (1, 2).

Bronchiální astma je definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, v němž se účastní mnoho buněk a buňčných působků. Chronický zánět způsobu-

je zvýšení průduškové reaktivity, která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, převážně v noci a časně nad ránem. Tyto stavy jsou obvykle provázány rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po léčbě (3).

Definice není nová, co je tedy z hlediska astmatu nového?

Článek ve svém rozsahu nemůže postihnout všechna diskutovaná témata, krátce se zaměří na téma genetiky a epigenetiky s vazbou na vlivy vnitřního prostředí. Uvede rozšířené dělení

bronchiálního astmatu, neboť fenotyp astmatika je v odpovědi na léčbu klíčový. V populaci se vymezuje narůstající skupina obézních astmatiků a astmatiků ve stáří a těmto aspektům je též věnována část textu.

Genetika a epigenetika

V pohledu na chorobu se některé názory vyvíjí a jedním z nich je otázka genetických a epigenetických vlivů na rozvoj bronchiálního astmatu. Terén, který jedince činí rizikovým ke vzniku astmatu, je charakteru **polygenního**. Oblasti chromozomů, které obsahují geny ke vnímavosti k astmatu, se týkají **genetické**

kontroly imunitní odpovědi a produkce prozánětlivých cytokinů, genetické dispozice k atopii a k hyperaktivitě dýchacích cest.

Současné údaje ukazují, že do patogeneze astmatu může být zapojeno více genů a že u různých etnických skupin to mohou být geny odlišné. Studie rodin našly řadu chromozomálních oblastí spojených s vnímavostí vůči astmatu. Například tendence vytvářet zvýšenou hladinu celkového IgE v séru se dědí společně s hyperaktivitou dýchacích cest a geny pro hyperaktivitu dýchacích cest se nacházejí blízko hlavního lokusu regulujícího hladiny IgE v séru na chromozomu 5q (3).

Výsledky zkoumání naznačují, že genetický polymorfismus od matky je děděn s větší pravděpodobností než od otce. Riziko vzniku astmatu do 5 let dítěte výrazně vzrůstá, pokud tímtož onemocněním trpí matka, nikoliv otec. Pozitivní asociace mezi zvýšenou hladinou IgE v krvi rodičů a zvýšenou hladinou IgE v pupečnickové krvi novorozence byla potvrzena pouze u matky. Zdá se, že mateřský fenotyp nemoci může během těhotenství zprostředkovat odpověď plodu na zevní vlivy a zvýšit náchylnost k astmatu.

Kromě genů predisponujících k astmatu existují geny spojené s reakcí na terapii astmatu. Rozdíl v genu kódujícím beta-adrenoreceptor mají spojitost v odlišných reakcích astmatiků na β_2 -agonisty. Další geny zájmu jsou geny modifikující reakci na glukokortikosteroidy a antagonisty leukotrienů. Tyto genetické markery se pravděpodobně stanou významnými nejenom jako rizikové faktory v patogenezi astmatu, ale také jako determinanty odpovědi na léčbu (4).

Samotné pořadí nukleotidů v DNA však neobsahuje veškerou dědičnou informaci a nepostačuje k objasnění výsledného fenotypu organismu. Zejména v prenatálním věku hraje environmentální vlivy na vznik astmatu důležitou roli. Změny na DNA vlákně, které nepostihují změny sekvenční, zkoumá **obor epigenetika**. **Fenotypové změny způsobené epigenetickými mechanismy se dědí nemendelovsky a vyznačují se vysokou dynamičností a reverzibilitou.** Je důležité si uvědomit, že aktivita našich genů není při narození určena jednou provždy, ale mění se pod vlivem vnějšího prostředí, např. složení stravy, fyzické aktivity, kontaktu s toxickými látkami. Období, kdy expozice vlivům prostředí může s větší pravděpodobností způsobit epigenetické modifikace, zahrnuje zejména etapu prenatální a časné dětství. V tomto časovém úseku je fenotyp organismu nejvíce variabilní a vnímavý k environmentálním změnám (5, 6).

Zejména prenatální expozice tabákovému kouři je spojována s omezením respirační funkce plic, dušností a zvýšeným rizikem vzniku astmatu. Vystavení plodu polycyklickým aromatickým uhlovodíkům, jejichž zdrojem jsou emise z motorů vozidel, elektráren a dalších spalovacích procesů, a jsou přítomny v tabákovém kouři, významně navýšilo dýchací potíže u dětí ve věku dvou let. Polycyklické aromatické uhlovodíky mají schopnost vázat se na DNA, měnit genovou expresi a trojrozměrnou strukturu chromatinu (7).

V současnosti se objevují snahy ve farmakologickém výzkumu ovlivnit epigenetické faktory a zasáhnout do genové exprese genů podílejících se na alergických procesech. Rozvíjí nový obor nutrigenetika, jenž zkoumá dopad chemických látek obsažených v potravě na genom jedince. Nastává doba, kdy hranice mezi genetikou a environmentálně podmíněnou variabilitou jsou stírány. Můžeme doufat, že uvedené poznatky budou již v blízkých letech využity k primární prevenci rozvoje alergické kaskády, potažmo alergického bronchiálního astmatu (3).

Může mít studium epigenetických vlivů efekt na naši bezprostřední klinickou praxi? Vždyť například některé studie vůbec neprokázaly zásadní vliv protiroztočových opatření na vznik bronchiálního astmatu v rizikových rodinách. Ač je v oblasti studií (tzv. EBM) situace nadále rozporuplná, je stále jednoznačně uváděno, že z faktorů prostředí jsou za nejvýznamnější příčinu astmatu považovány **alergeny a profesní látky**.

Vzhledem k našemu životnímu stylu, kdy se převaha aktivit přesouvá do prostředí interiéru, je vliv vnitřního prostředí daleko významnější. Koncentrace polutantů domovního prostředí je v průměru $2 \times$ až $5 \times$ vyšší než v prostředí vnějším (7, 8). Nejčastější biologické částice v ovzduší interiéru jsou viry, bakterie, plísňe, roztoči, živočišné epitelie, exkrementy hmyzu a domácích zvířat. Řada z těchto látek bílkovinné povahy se uplatňuje jako alergeny. Současně chemické vlivy napomáhají primární senzibilizaci, narušují slizniční povrchy a podporují procesy již vytvořeného alergického zánětu (3, 9). Pozornost je věnována **synergickému účinku dieselových částic v kombinaci s pylovými a roztočovými alergeny**, neboť mohou na svém povrchu vázat alergeny a hrát tak roli potenciálních nosičů se zvýšením depozice v plicích (10, 11, 12).

Alergeny a profesní látky jsou schopny v první fázi senzibilizovat dýchací cesty a následně udržovat bronchiální astma v aktivní formě. Měli bychom tedy jako ošetřující lékaři stále zdůrazňovat a zahrnovat režimová opatření do terapeutického vedení astmatika.

Klasifikace astmatu

Podle subjektivních obtíží (denních a nočních), velikosti zjištěné obstrukce, její variability a četnosti užití úlevové medikace, se astma klasifikovalo na jednotlivé stupně od astmatu intermitentního až po astma těžké perzistující. Tato klasifikace je v praxi stále s výhodou užívána a je kombinována s klasifikací, která uvádí úroveň dosažené kontroly nad astmatem při antiastmatické terapii (13, 14).

Uvedené dělení se však zdá u mnohých nemocných jako nepostačující vzhledem k etiologii, k nastavení terapeutického plánu či odpovědi na léčbu.

Z praktického hlediska je pro diagnostický a léčebný postup proto navrhováno přidat k výše uvedenému klasifikaci dělení astmatu na tři základní skupiny:

- eozinofilní a alergické (IgE mediováný typ),
- eozinofilní a nealergické (non IgE mediováný typ),
- neeozinofilní.

Z dělení se nám může samozřejmě vydělit skupina čtvrtá – astmatici zatím neklasifikovatelní a určení k dalšímu vyšetření a sledování (15).

Složením výše uvedených klasifikací (tj. že, dosažení kontroly, typ slizničního zánětu) již v první větě diagnózy tak vzniká poměrně přesný obraz choroby a možná prognóza astmatika, kdy nejlépe na léčbu odpovídá typ astmatu eozinofilní alergický. Součástí diagnózy by měl být i stupeň ventilační poruchy, reverzibilita bronchiální obstrukce, vyšetření oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu před léčbou (či v průběhu) a spouštěče astmatických záchvatů. Nezbytným doplněním diagnózy jsou komplikující komorbiditity či další provedená vyšetření dle pracoviště (1, 2).

I přes uvedená dělení nám do obrazu astmatu vstupují další faktory, mezi nimiž v populaci je například narůstající obezita či postupující podíl seniorů.

Vztah bronchiálního astmatu a obezity

Obezita (česky otylost), výraz pochází z latinského obesus, což značí „statný, tučný nebo vykrmený“. V angličtině bylo použito poprvé v roce 1651 v díle N. Biggse Mataotechnia Medicina Praxeus. Obezita je stav, ve kterém přirozená energetická rezerva savce (např. člověka), která je uložena v tukové tkáni, stoupla nad obvyklou úroveň a poškozuje zdraví. Pro bělošskou evropskou populaci je podle kritérií Světové zdravotnické organizace [WHO] de-

finována indexem tělesné hmotnosti (body-mass index, BMI) vyšším než 30. Pro asijskou a pacifickou populaci je obezita definována BMI vyšším než 25, někdy než 27. Hodnota BMI v rozmezí 25–30 u bělošské evropské populace je označována jako nadváha. Orientačním ukazatelem nadváhy je také obvod pasu. Při obvodu nad 102 cm u mužů a nad 88 cm u žen jde o obezitu. Na vzniku a rozvoji obezity podílí kombinace dvou faktorů, a to nadměrný příjem kalorií spolu s nedostatečným výdejem energie. Převaha prospektivních studií prokazuje pozitivní asociaci mezi BMI a rozvojem astmatu. Použití systémových kortikosteroidů a sedavý způsob života mohou u těžkých astmatiků vznik obezity podpořit, ale ve většině případů obezita vzniku astmatu předchází (16).

Je přepokládáno, že obezita by kromě genetických, vývojových, hormonálních nebo neurogenních vlivů, mohla ovlivňovat funkci plic svých působením na plicní mechaniku a rozvoj „prozánětlivého“ stavu. Obézní pacienti mají v této souvislosti snížený expirační rezervní objem s extratorakální obstrukcí. Snížení nádechové expanze oslabuje silové kolísání působící na dýchací cesty, což působí jejich zvýšenou kontraktilitu.

Abnormální hromadění viscerálního tuku s rozvojem metabolického syndromu vytváří prozánětlivé prostředí, neboť preadipocyty jsou schopny se transformovat v makrofágy se zdrojem prozánětlivých cytokinů. Zejména abdominální tuková tkáň je schopna tvořit adipocytokiny, z nichž k možnému vztahu astmatu je citován TNF- α , IL-6. U obézních pacientů se nachází ve vyšší koncentraci leptin, který je produkovan adipocyty a patří k rodině IL-6. Evelace IL-6 zvyšuje produkci prostaglandinu E2, jenž indukuje produkci „proalergických“ cytokinů IL-4, IL-5, IL-13. U obézních jedinců klesá hladina protizánětlivého adiponektinu (17).

Vztah mezi obezitou a astmatem lze vysledovat v určité genetické propojenosti a polymorfismy v konkrétních oblastech chromozomů 5q, 6p, 11q13 a 12q. Každý z nich obsahuje jeden nebo více genů, které kódují receptory související s astmatem a obezitou.

Fenotyp astmatu spojený s obezitou, se projevuje změněnou mechanikou dýchání, prozánětlivým prostředím metabolického syndromu a sníženou odpovědí na glukokortikoidy. U obézních astmatiků pacientů se často vyskytuje obstrukční spánková apnoe, habituální chrápaní, hypoventilace a gastroezofageální reflux. Snížení hmotnosti v rámci terciární prevence zlepšuje plicní funkce i příznaky astmatu (18).

Bronchiální astma v seniorském věku

Senioři tráví (zejména v zimním období) až 90 % svého času v prostředí budov. Proto je u seniorů pozorován posun senzitivace k tzv. alergenům interiéru. V této věkové skupině je více dokladována alergická vazba na roztoče, živočišné alergeny, plísně domovní (19, 20). Co je opomíjeno – i seniorského pacienta odeslat k funkčnímu vyšetření plic. V České je uváděn počet až 800 tisíc astmatiků. Pokud ve věku nad 65 let je v naší republice 14 % obyvatel, lze předpokládat v našich ordinacích péče o 112 tisíc astmatických seniorů. Pravděpodobně tomu tak není.

Bronchiální astma se ve stáří vyznačuje nízkou senzitivitou pacientů k symptomům, starší pacienti díky komorbiditám nespecificky prezentují svou chorobu. Stejně tak podíl komorbidit znesnadňuje léčbu. Jsou určité specifické **vlastnosti senia, které modifikují obraz bronchiálního astmatu ve stáří**. K pochopení odlišného průběhu astmatu u seniorů je nutno si uvědomit imunologické a fyziologické změny ve stáří.

Může mít imunosenescence vztah k fenotypu bronchiálního astmatu?

Postupně dochází k involuci thymu – T lymfocyty neprocházejí diferenciací závislou na thymu a je postižen první krok aktivace T lymfocytů – exprese znaku CD69. Tímto je snížena odpověď T lymfocytů vůči infekčním a zánětlivým podnětům. Další významnou obrannou linií pro bronchioly a alveolární prostor jsou alveolární makrofágy. V průběhu senia je snížena jejich schopnost fagocytózy. Dochází k narušení kostimulačních faktorů a tím následně ke snížení prezentace imunogenních peptidů T lymfocytům. V indukovaném sputu a v bronchoalveolární laváži byl zaznamenán ve skupině nad 65 let signifikantně vyšší obsah neutrofilů a neutrofilní elastázy (19). V průběhu stárnutí dochází ke ztrátě plicní elasticity vlivem snížené syntézy kolagenu a působením neutrofilní elastázy je zvýšeně degradován kolagen. Právě zvýšení elastázy je uváděno jako významný faktor ve ztrátě elastinových vláken, což ústí v pokles plicní elasticity. Nejedná se o symetrickou homogenní ztrátu elastických vláken, jedná se spíše o typ přestavby – ztráta je více vyjádřena podél alveolů a dochází k homogenní dilataci alveolárních ductů. Proto termín senilní emfyzém je zavádějící – nejedná se o emfyzém (21).

Alterací T lymfocytů je snížena produkce interleukinu IL-5, který je stimulem pro růst eozinofilů, jejich migraci a přežívání ve tkáních. V průběhu senia je proto snížená akumulace

eozinofilů ve tkáních exponovaných alergenu. Ač u 75 % astmatických seniorů je dokladována senzitivace na inhalační alergeny, ve stáří je snížena Th 2 cytokinová odpověď s poklesem hodnot celkového IgE, alergen-specifických IgE se snížením aktivace bazofilů, mastocytů. **Proto původně alergické astma může působit ve stáří jako astma nealergické reagující spíše na podněty nespecifické a infekční** (22).

Nejen imunosenescence však mění obraz astmatu ve stáří. **Negativní vliv na průběh bronchiálního astmatu u seniora má i přirozený pokles síly dýchacích svalů, zvýšená celková rigidita hrudního koše a pokles plicní elasticity**. Bránice je významným dechovým svalem a hrudní kyfóza ve stáří omezuje dechové úsilí bránice. S nutričním stavem seniora může být omezena funkce dalších dechových svalů. Kalcifikace kostálních chrupavek a kost-vertebrálních kloubů, hrudní kyfóza s osteoporózou vede ke zvýšené rigiditě hrudního koše.

Seniorský pacient má sníženou odpověď chemoreceptorů vůči hypoxii a sníženou vnímavost ventilačních poruch, což může vést k podcenění příznaků jak ze strany astmatika, tak rodiny a ošetřujícího lékaře (23).

Obecně můžeme říci, že fenotyp bronchiálního astmatu ve stáří není zásadně odlišný, je však nutné si uvědomit výše uvedené faktory modifikující obraz choroby ve stáří. Často bývá obtížná diagnostika vůči obstrukční chorobě plicní, neboť výpovědní hodnota bronchodilatačního testu je omezena a přirozeně převažuje neutrofilní typ zánětu. Proto anamnéza se zaměřením na alergickou chorobu u pacienta a v rodině je důležitým vodítkem při stanovení diagnózy (24).

Diferenciální diagnostika ve stáří se zásadně neliší od tohoto problému ve středním věku. Z hlediska plicních diagnóz bychom měli bronchiální astma odlišit od chronické obstrukční choroby plicní (zvláště u kuřáků). Podíl námahové dušnosti bývá kromě ischemické choroby srdeční někdy mylně přičítán nadváze či netrénovanosti seniorů. Kromě pátrání po dalších plicních postiženích (bronchiektázie, intersticiální plicní choroby, bronchogenní karcinom, tromboembolická nemoc) bychom měli myslet i na gastroezofageální reflux ve stáří či mikroaspirace ve spánku.

Léčba komorbidit ztěžuje obraz choroby. Ve stáří jsou obvyklé bolestivé syndromy s užíváním nesteroidních antirevmatik a kyseliny acetylsalicylové, která je kromě této indikace vhodným antiagregačním lékem. Je třeba mít na paměti, že tyto léky mohou u geneticky disponovaných astmatiků způsobovat bronchospasmus. U se-

niorských astmatiků se současnou hypertenzní nemocí je stále diskutována otázka nasazení betablokátorů – nové studie ukazují, že selektivní betablokátoři nemají zásadní negativní průběh na bronchiální astma. Dráždivý kašel bývá někdy příznakem léčby ACE inhibitory a může být mylně považován za příznak astmatu. Tlumivý účinek psychofarmak může vést k podcenění zejména nočních dušností. Významné je nebezpečí inhibitorů monoaminoxidázy, které blokují degradaci katecholaminů. Tím je násoben účinek inhalačních β -mimetik se zvýšeným rizikem arytmií a hypertenzních krizí (25).

Stupňovitá farmakoterapie bronchiálního astmatu k dosažení kontroly nad chorobou vyžaduje pravidelnou léčbu jak protizánětlivou, tak bronchodilatační. Vlastní odpověď na antiastmatickou terapii může být změněna – ve stáří stoupá nespecifická bronchiální hyperreaktivita a současně je snížena odpověď na β_2 -mimetika. U seniorských astmatiků se vzhledem k vícečetným onemocněním snažíme o jednoduchý léčebný režim, maximálně s dávkováním léků 1x – 2x denně. Důležitá je volba inhalačních léků. Do edukace správné inhalační techniky (pokud je to nutné) zapojujeme i rodinu, při následných návštěvách správnou inhalaci opět kontrolujeme. Více obtížná je aplikace dávkovacích aerosolů, proto je doporučujeme podávat přes inhalační nástavec (1, 9).

V léčebném přístupu je významné si uvědomit, že dušnost ani kašel není příznak vyššího věku, ale příznak choroby.

Závěr

Průduškové astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které je celoživotní s variabilním průběhem. **Z těchto důvodů jsou stále diskutovány vlivy genetické a epigene-**

tické s vazbou na podněty enviromentální. Vzniklý fenotyp astmatu není v průběhu života definitivní. Snaha o klasifikaci astmatu z hlediska tíže, dosažení kontroly a typu slizničního zánětu nám dává poměrně přesný obraz choroby a možnou prognózu astmatika.

Součástí diagnózy je stupeň ventilační poruchy, reverzibilita bronchiální obstrukce, vyšetření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu a uvedení spouštěčů astmatických záchvatů. Doplněním diagnózy jsou komplikující komorbidit. Při tvorbě diagnózy si uvědomíme, že se nejedná o text definitivní, ale popis choroby, který je živý a podléhající revizím dle průběhu života astmatika.

Literatura

1. Kašák V. Klinický význam konceptu tíže a kontroly astmatu. Farmakoterapie 2009; 5: 47–53.
2. Salajka F, Kašák V, Krčmová I, Konštacký S. Asthma bronchiale. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Novelizace 2008.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Workshop Report – Revised 2011; www.ginasthma.org.
4. Li X, Howard TD, Zheng SL, Haselkorn T, Peters SP, Meyers DA, Bleeker ER. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2): 328–335.e11.
5. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 567–573.
6. Shin EK, et al. Association between colony-stimulating factor 1 receptor gene polymorphisms and asthma risk. Hum Genet. 2010; 128(3): 293–302.
7. Illi S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet, 2006; 68(9537): 763–70.
8. Shin JW, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. Yonsei Med J, 2005; 46(5): 629–634.
9. Krčmová I, Novosad J. Bronchiální astma – praktické aspekty. Interní Med., 2010; 12(4): 196–199.
10. Bousquet J et al. ARIA 2008 update. Allergy 2008; 63(Suppl. 86): 8–160.

11. Moshhammer HM. Neuberger, Smoking in pregnancy. Environ Health Perspect, 2006; 114(3): A150.
12. Seberová E. Alergická rýma. Maxdorf, Praha 2006; 112 s.
13. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. Eur Respir J 2008; 32: 1433–1442.
14. Taylor DR, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008; 32: 545–554.
15. Teřl M. Pohled na astma prizmatem eozinofilie a alergie: návrh diagnostické klasifikace. Alergie 2009; 11(4): 247–255.
16. Luder E. Early influence in the inception of obesity and asthma. Topics in Clinical Nutrition, 2010; 25: 2, 128–135.
17. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. European Respiratory Journal 2011; 38(3): 594–602.
18. Holguin F, et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011; 127(6): 1486–1493.
19. Little D. Allergies in the aging. Geriatr Aging 2005; 8(5): 52–53.
20. Raherson C, Nejari C, Marty ML, Filleul L, Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Tessier JF. IgE level and Phadiatop® in an elderly population from the PAQUID cohort: relationship to respiratory symptoms and smoking. Allergy 2004; 59: 940–994.
21. Slavin RG, Haselkorn T, Zayed H, Miller K, Warren E, Zheng B, Wenzel S. Asthma in the elderly – Results from TENOR. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(2, Suppl. 1): S80.
22. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, Hamilton RG. Asthma severity, atopic status, allergen exposure, and quality of life in elderly persons. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 524–530.
23. Wöhrl S, Stingl G. Underestimation of allergies in elderly patients. Lancet 2004; 363: 249.
24. King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. Drugs Aging 2003; 20(14): 1011–1017.
25. Bellanti JA, Azem M, MacDowell-Carneiro AL, Tutuncuoglu SO, Wallerstedt DB. Possible mechanisms of late-life-onset allergic diseases and asthma in the senior citizen. Allergy Asthma Proc. 2000; 21(5): 267–270.

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2013

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Ústav klinické imunologie
a alergologie, FN, Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
krcmova@fnhk.cz

