

Zależności pomiędzy alergią a infekcjami układu oddechowego u dzieci – możliwości profilaktyki i terapii

Allergy and respiratory tract infection in children – options for prevention and therapy

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Correspondence to: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel.: 022 681 72 36

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem opracowania jest przegląd zależności między obecnością choroby atopowej a skłonnością do infekcji układu oddechowego u dzieci. Zmiany zapalne błony śluzowej dróg oddechowych u chorych na astmę i/lub alergiczny nieżyt nosa są obecne już od początku objawów chorobowych. Z drugiej strony większość epizodów zaostrzeń astmy jest ściśle związana z infekcjami układu oddechowego. Obserwowano, że zwłaszcza okres wczesnojesienny, kiedy dzieci po wakacjach wracają do zajęć szkolnych, obfituje w infekcje wywołane najczęściej przez rinowirusy. W tym samym czasie u dzieci chorych na astmę częściej występuje również wyraźne zwiększenie zagrożeń pojawienia się zaostrzenia choroby. Zakażenia górnych dróg oddechowych są jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym. Nawracające zakażenia układu oddechowego wymagają konsultacji lekarskiej i diagnostyki przyczynowej, ponieważ lista przyczyn i czynników ryzyka składa się z wielu punktów koniecznych do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym. Ważnym aspektem postępowania jest stosowanie antybiotyków tylko w uzasadnionych przypadkach. Istotną rolę w profilaktyce odgrywają szczepienia uodporniające przed potencjalnie zagrażającymi patogenami. Preparaty immunostymulujące mogą być pomocne w profilaktyce nawracających infekcji górnych dróg oddechowych.

Słowa kluczowe: zakażenia układu oddechowego, atopia, zapalenie alergiczne, mechanizmy immunologiczne, dzieci

Summary

The aim of this paper is to review the relationship between the prevalence of atopic disease and exposure to respiratory infection. Mucosal inflammation in asthma is present from the beginning of the disease and is even seen in patients with allergic rhinitis predisposed to asthma. In other hand, a viral infection may be the immediate cause for an asthma exacerbation. Rhinoviruses infections are common and can be transmitted easily, leading to an asthma exacerbation. The peak of the epidemic asthma hospitalisation is synchronized with school return after the summer vacation. Children returning to school after the summer vacation are re-exposed to respiratory viral infections, most commonly rhinoviruses aetiology. The infections of the upper respiratory tract are one of the most common health problems in preschool and school children. Recurrent respiratory tract infections are demanding medical consultation and diagnosis of the causes. These infections have a lot reasons and the risk factors. Therefore it is important to administer antibiotics only in necessary cases. Specific vaccine play role in prevention of the bacterial infections. Immunostimulatory drugs presume to prevent respiratory tract infections.

Key words: respiratory infections, atopy, allergy inflammation, immunologic process, children

Czy istnieje zależność między atopią u dziecka a skłonnością do zakażeń układu oddechowego? Czy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa zwiększa podatność na zakażenia wirusowe i bakteryjne górnych dróg oddechowych? Czy infekcje dróg oddechowych mają wpływ na częstość występowania zaostrzeń astmy u dzieci? Zamieszczone poniżej opracowanie powinno udzielić odpowiedzi na te pytania.

Zakażenia układu oddechowego dominują w patologii wieku rozwojowego, będąc najczęstszymi spośród problemów pediatrycznych. Ponad 60% dzieci zgłaszających się do lekarza prezentuje objawy ze strony układu oddechowego. Znaczna ich część zgłasza się wielokrotnie w ciągu roku i spełnia kryteria rozpoznania nawracającego zakażenia układu oddechowego (NZUO).

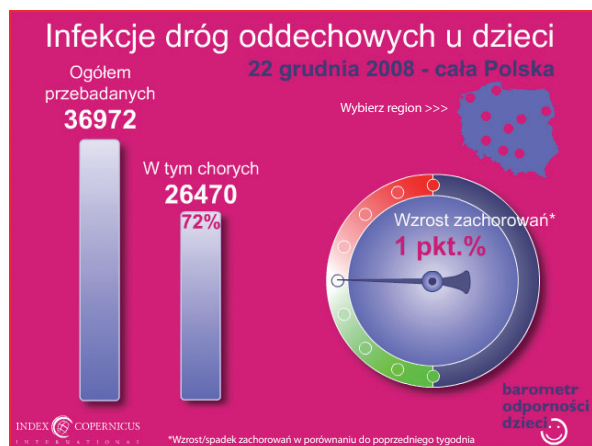
Przeprowadzane obecnie badanie „Barometr odporności” potwierdza wcześniejsze obserwacje, że w Polsce w populacji dzieci w wieku 3-12 lat najczęstszą przyczyną udzielania porad przez pediatrę lub lekarza pierwszego kontaktu są infekcje układu oddechowego⁽¹⁾. Na podstawie wyników uzyskanych po dwóch cyklach badań (luty – kwiecień oraz wrzesień – grudzień 2008 r.) można sądzić, że stanowią one 70-80% wszystkich przyczyn zgłoszeń do lekarza, a więc znacznie więcej niż pierwotnie szacowano. Badanie było prowadzone w wybranych dziewięciu regionach kraju. Polegało na przekazywaniu przez pediatrów oraz lekarzy pierwszego kontaktu do ośrodka obliczeniowego (Index Copernicus) danych zawierających liczbę zgłaszających się chorych dzieci z: ostrymi infekcjami górnych dróg oddechowych, nawracającymi infekcjami układu oddechowego, poważniejszymi zakażeniami dotyczącymi zatok, oskrzeli i płuc.

W badaniu uczestniczyło 36 972 pacjentów (rys. 1). Uzyskane wyniki wykazują, że w zależności od płci i wieku ostre infekcje stwierdzano mniej więcej u 63%, nawracające u 25%, natomiast cięższe zakażenia u 12% badanych (rys. 2). Najwyższy odsetek zachorowań rejestrowano w dużych aglomeracjach miejskich (Warszawa, Łódź, Po-

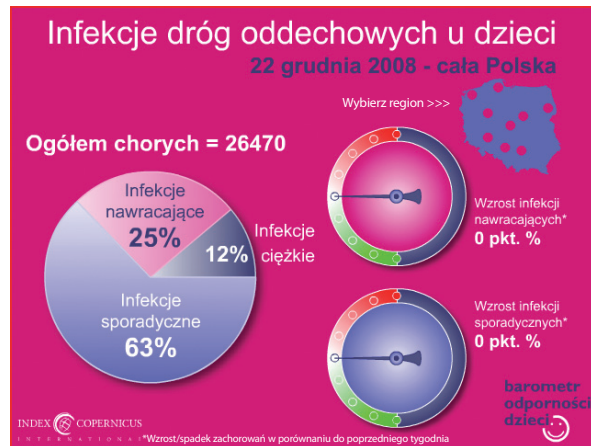
znań); podobnie w tych regionach najwięcej infekcji wykazywało cechy ciężkich zakażeń układu oddechowego (rys. 3). Wykazano również nieco większą częstotliwość zachorowań w grupie dzieci 3-6 lat w porównaniu z grupą wiekową 7-12 lat (rys. 4 i 5). Istotna i niepokojąca informacja dotyczy proporcji występowania infekcji ostrych o lekkim przebiegu i infekcji nawracających oraz przebiegających z objawami zapalenia zatok, oskrzeli, płuc. Wyniki badania wykazały udział NZUO i infekcji poważniejszych na poziomie 37% wszystkich zarejestrowanych infekcji. Skłania to do podjęcia diagnostyki przyczynowej nawracających i ciężko przebiegających infekcji prawie u co trzeciego spośród badanych dzieci.

Możliwości zapobiegania infekcjom układu oddechowego, zwłaszcza NZUO, ściśle łączą się z ustaleniem przyczyny odpowiedzialnej za rozwój i nawroty choroby. Należy jednak uwzględnić fizjologię rozwoju funkcji układu odpornościowego, który w zakresie funkcji obronnych pełną dojrzałość uzyskuje około 12. roku życia. Dotyczy to odporności humoralnej, gdzie pełna zdolność do produkcji przeciwciał w klasie IgM pojawia się w 12. miesiącu życia, klasy IgG – w wieku szkolnym, a klasy IgA – w 12. roku życia. Także w zakresie odporności komórkowej skład subpopulacji limfocytów dopiero w 12. roku życia kształtuje się podobnie jak w wieku dojrzałym⁽²⁾.

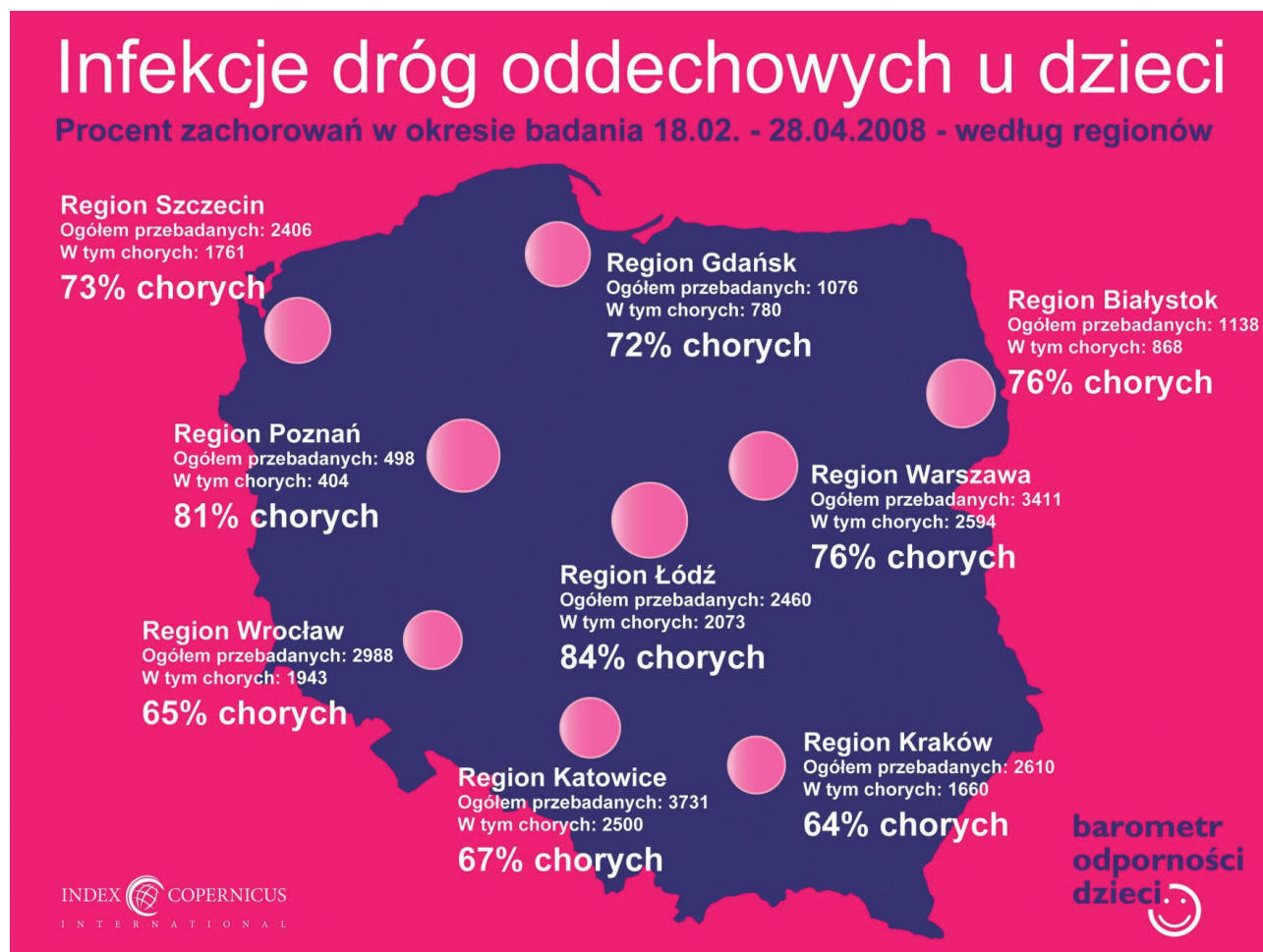
W analizie przyczyn NZUO u małych dzieci powinno się uwzględnić możliwą obecność refluku żołądkowo-przełykowego. Wykluczenia w rozpoznaniu różnicowym wymaga również mukowiscydoza i niedobór α_1 -antytrypsyny. Liczną grupę stanowią dzieci z NZUO, u których rozpoznano różne postacie atopii – od zmian skórnych do astmy. Badania epidemiologiczne wskazują na stały wzrost liczby chorych, w tym również dzieci, u których rozpoznawana jest jakaś forma alergii. Liczne badania wskazują na obserwowany w ostatnich latach wzrost częstości **chorób atopowych** u dzieci i młodzieży^(3,4). Istnieją wzajemne zależności między tendencją do częstego występowania infekcji dróg oddechowych u dzieci obciążonych atopią



Rys. 1. Infekcje dróg oddechowych u dzieci w badanej grupie chorych



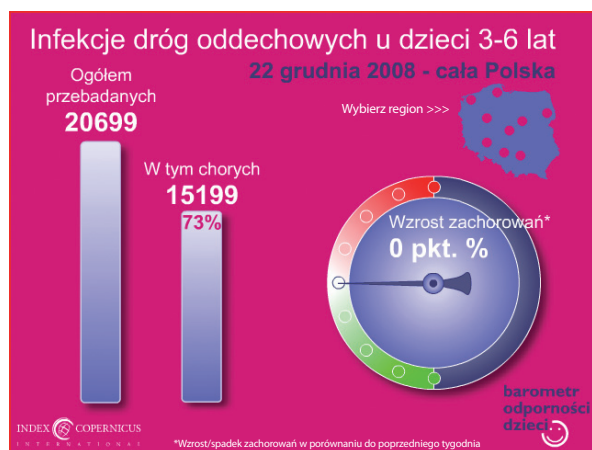
Rys. 2. Odsetek infekcji dróg oddechowych: ostrych i sporadycznych, nawracających oraz mających cięższy przebieg kliniczny, w badanej grupie chorych



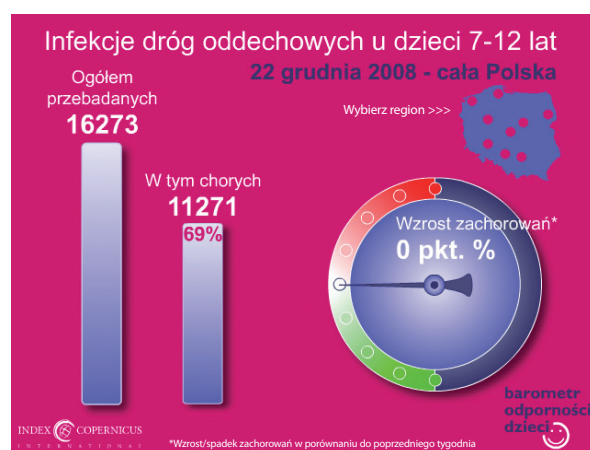
Rys. 3. Odsetek infekcji dróg oddechowych badanych w losowo wybranych ośrodkach w Polsce

a zwiększeniem częstości **zaostrzeń astmy** związanych z infekcjami. Takie związki wykazały badania Searsa i Johnstona, którzy obserwowali znamienne zwiększenie zaostrzeń astmy u dzieci w okresie wczesnojesiennych infekcji układu oddechowego⁽⁵⁾.

Badania prowadzono przez okres 15 lat, obserwując grupy pacjentów z rozpoznaną astmą w losowo dobranych ośrodkach na terenie Ameryki Północnej i Europy. Uzyskane wyniki stały się podstawą do włączenia leków antyleukotrienowych w okresach poprzedzających wy-



Rys. 4. Występowanie infekcji dróg oddechowych w grupach dzieci w wieku 3-6 lat



Rys. 5. Występowanie infekcji dróg oddechowych w grupach dzieci w wieku 7-12 lat

stępowanie infekcji jako profilaktyki zaostrzeń astmy⁽⁶⁾. Przewlekający się kaszel u dziecka jest jednym z objawów, który skłania zaniepokojonych rodziców do szukania pomocy lekarskiej. Czasem bywa mylnie traktowany jako pozostałość infekcji, gorzej jeżeli niepotrzebnie z tego powodu jest stosowane leczenie antybiotykiem. Utrzymujący się uporczywie kaszel, występujący głównie w nocy i zakłócający sen dziecka, może być objawem astmy (zespół Corrao), zatem leczenie też powinno być dostosowane do właściwego rozpoznania. U większości dzieci z zespołem astmy kaszlowej rozwijają się typowe objawy astmy. Konieczne jest przeprowadzenie w takich przypadkach szczegółowej diagnostyki różnicowej, potwierdzenie nadreaktywności oskrzeli, wykazanie obecności eozynofili w płwocinie, wykonanie badania spirometrycznego⁽⁷⁾. Z kolei przewlekłe utrzymujący się kaszel nawet przy współistnieniu świszczącego oddechu może być mylnie rozpoznawany jako objaw astmy. W badaniach Zawadzkiej-Krajewskiej i wsp.⁽⁸⁾ wykazano, że przyczyną takich błędnych rozpoznań astmy były inne stany chorobowe, takie jak: zapalenie zatok, przerost migdałka gardłowego, nadreaktywność poinfekcyjna oskrzeli, kaszel psychogeny, zespół dyskinetycznych rzęsek i inne. Dlatego według autorów w przypadkach wątpliwych, niepoddających się leczeniu przeciwastmatycznemu należy zweryfikować wstępnie ustalone rozpoznanie astmy.

Pośród innych form atopii mających znaczenie w predyspozycjach do infekcji górnych dróg oddechowych należy wymienić **alergiczny nieżyt nosa**. Szereg obserwacji wskazuje, że alergiczny nieżyt nosa przebiega łącznie z nieżytem gardła, krtani i ucha⁽⁹⁾.

Przewlekłe utrzymujący się obrzęk błon śluzowych u chorego na przewlekły alergiczny nieżyt nosa z nadprodukcją wodnisto-śluzowej wydzieliny stwarza dobre warunki dla wtórnych zakażeń wirusowych i bakteryjnych.

Do grupy najczęściej występujących u dzieci zachorowań należą infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, których przyczyną są zakażenia wirusowe i bakteryjne. Około 15% dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym choruje zwykle 7-12 razy w roku. Często za pierwszą fazę objawów choroby odpowiedzialne są zakażenia wirusowe, które wtórnie torują drogę rozwojowi zakażeń bakteryjnych. Powszechne stosowanie u dzieci antybiotyków od początkowego okresu ostrych infekcji (najczęściej wirusowych) niszczy ochronną florę bakteryjną i niekorzystnie modyfikuje procesy odpornościowe. Sztuczne skracanie czasu choroby nie pozwala na skuteczną stymulację immunologiczną i pozostawia dziecko bez wykształconych mechanizmów obronnych.

Istotne dla zrozumienia patomechanizmu są badania oceniające aktywność metaboliczną granulocytów u dzieci z alergią oddechową oraz u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych⁽¹⁰⁾. Granulocyty pełnią ważną rolę w patogenezie chorób zapalnych poprzez generację wodnych rodników tlenowych. Nadprodukcja wolnych rodników tlenowych może być istotnym czyn-

nikiem w rozwoju zapalenia alergicznego. Wykonane przez autorów badania wskazują na obniżenie aktywności granulocytów u dzieci z nawracającymi zakażeniami, co może być spowodowane opóźnionym dojrzewaniem układu immunologicznego i/lub być wynikiem przedłużonej antybiotykoterapii.

Słusznym w takich sytuacjach postępowaniem jest zastosowanie terapii objawowej łagodzącej przebieg choroby, uwzględniające preparaty przeciwgorączkowe, sekretolityczne, łagodzące kaszel. Warto sięgnąć po leki roślinne nierozwijające dodatkowo działań ubocznych, np. wyciąg z liści bluszczu pospolitego *Hedera helix*. Substancja czynna preparatu – α -hederyna (jedna z saponin triptenowych) wywiera istotne działanie sekretolityczne, mukolityczne, bronchospazmolityczne oraz łagodzące kaszel. Wyciągi z bluszczu pospolitego są często stosowane w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych charakteryzujących się nadmiernym wydzielaniem lepkiego śluzu i kaszlem⁽¹¹⁾. Innym lekiem pomocnym w leczeniu objawów wysychania błony śluzowej gardła i krtani, chrypki, podrażnienia więzadeł głosowych jest wodny wyciąg z porostu islandzkiego, który stosowany miejscowo w postaci tabletek do ssania tworzy film śluzowy i ogranicza objawy. Przyczyną większości ostrych stanów zapalnych dróg oddechowych są zakażenia wirusowe. Spośród nich najczęściej są wymieniane zakażenia wirusami paragrypy (głównie typu 1. i 3.), nieco rzadziej adenowirusami, rinowirusami, wirusami RSV i enterowirusami.

Obraz kliniczny tych zakażeń może mieć różne formy kliniczne – od zapalenia błony śluzowej nosa i gardła do ostro przebiegających „zespołów krup” dotyczących krtani, tchawicy i oskrzeli.

Zakażenia wirusem grypy występują często w formie epidemicznej w okresie jesienno-zimowym. Są przenoszone, podobnie jak większość zakażeń wirusowych, drogą kropelkową lub drogą kontaktu bezpośredniego. Poza objawami przeziębienia, którym towarzyszą często wysoka gorączka i bóle mięśniowe, choroba przebiega ze znaczącym odsetkiem powikłań, głównie w postaci zapalenia płuc, rzadziej zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia uszu, zapalenia zatok⁽¹²⁾.

Grupami najbardziej narażonymi na zakażenia są skupienia środowiskowe (żłobki, przedszkola, szkoły i inne miejsca zgromadzeń), pracownicy ochrony zdrowia, osoby w wieku powyżej 65 lat oraz małe dzieci. Te ostatnie, skrajne grupy wiekowe są również najbardziej narażone na rozwinięcie powikłań grypy.

Od kilku lat prowadzona jest skuteczna profilaktyka grypy w postaci szczepień przed sezonem epidemicznym. Szczepienia zalecano głównie osobom z grup ryzyka z racji obciążenia inną chorobą przewlekłą, osobom, które przekroczyły 65. rok życia, oraz pracownikom ochrony zdrowia. W 2002 r. opublikowano uzupełnienia do zaleceń Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) w sprawie zapobiegania zachorowaniom na grype. Główne zmiany dotyczą m.in.

uznania zdrowych dzieci w wieku 6-23 miesięcy za grupę wysokiego ryzyka powikłań grypy, z zaleceniem włączenia do programu szczepień. Szczepione powinny być także osoby mieszkające z dzieckiem w tym wieku, personel żłobków i przedszkoli. Zaleca się również szczepienie osób wcześniej nieszczepionych, nawet podczas sezonu epidemicznego, ponieważ ochronne miano przeciwciał u osób dorosłych stwierdza się już po dwóch tygodniach od szczepienia⁽¹³⁾.

Objawy paragrypowe może wywołać zakażenie bakteryjne pałeczką *Haemophilus influenzae*, którą zidentyfikowano u osób zmarłych w wyniku masowej epidemii uznanej za epidemię grypy w latach 1889-92.

Haemophilus influenzae jest bakterią, która może bytować zarówno w warunkach tlenowych, jak i beztlenowych. Występuje w formie otoczkowej i bezotoczkowej. Formy bezotoczkowe (57 typów) są przyczyną stanów zapalnych górnych dróg oddechowych: zapalenia zatok, uszu, gardła, oskrzeli, rzadziej zapalenia płuc. Zakażenia bezotoczkową postacią *Haemophilus influenzae* są szczególnie groźne dla noworodków, u których może ona wywoływać uogólnione zakażenie z niewydolnością oddechową, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie stawów.

Postać otoczkowa *Haemophilus influenzae* (6 typów – a, b, c, d, e, f) wykazuje większą zjadliwość z powodu posiadania sacharydowej otoczki bakteryjnej. Typ b (Hib) cechuje najwyższa wirulencja, jest on odpowiedzialny za 95% zakażeń u dzieci do 5. roku życia. U niemowląt i dzieci do 3. roku życia jest jednym z głównych patogenów wywołujących ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Zakażenie Hib jest również częstą przyczyną zapalenia nagłośni, a także zapalenia płuc oraz osierdzia.

Zarejestrowane w Polsce szczepionki przeciwko Hib zawierają antygen polisacharydowy otoczki bakterii (PRP) skoniugowany z białkiem innej bakterii (T – białko anatoksyny tężcowej, OMP – białko błony komórkowej meningokoka, CRM – mutant białka toksyny pochodzącej z mączugowca błonicy).

Najwyższą immunogenność wykazuje szczepionka, w skład której wchodzi białko anatoksyny tężcowej (PRP-T). Po pełnym cyklu szczepień ochronny poziom przeciwciał uzyskuje 95-100% pacjentów. Z uwagi na znaczną liczbę szczepień niezbędnych do podania niemowlętom opracowano szczepionki skojarzone zawierające pełnokomórkowy lub bezkomórkowy komponent krztuścowy, do którego są dołączane antygeny Hib, poliovirusów lub HBV. W dużych badaniach klinicznych wykazano pełną skuteczność i niską częstość występowania niepożądanych odczynów po nowych pięcio- i sześciokomponentowych szczepionkach skojarzonych DTap-IPV-Hib oraz DTap-IPV-Hib-HBV⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Inwazyjne zakażenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* (dwoinki zapalenia płuc, pneumokoki) są istotnym problemem medycznym zarówno dla niemowląt i małych dzieci, jak i dorosłych, ponieważ stanowią główną

przyczynę bakteryjnego zapalenia dróg oddechowych. Pneumokoki są przyczyną zapalenia ucha środkowego, zatok, płuc, zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli. W badaniach fińskich rejestrowano ponad milion zgonów rocznie z powodu pneumokokowego zapalenia płuc w populacji dzieci do 5. roku życia⁽¹⁷⁾. W Stanach Zjednoczonych przed wprowadzeniem szczepień ochronnych przeciwko *S. pneumoniae* zakażenie to w skali rocznej było przyczyną: 500 000 przypadków zapaleń płuc, 60 000 przypadków bakteriemii, 3000 zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, 200 zgonów⁽¹⁸⁾.

Nosicielstwo *S. pneumoniae* wśród zdrowych dzieci jest wysokie – szacuje się, iż problem ten dotyczy nawet 75% dzieci przebywających w żłobkach i przedszkolach⁽¹⁰⁾. W badaniach oceniających nosicielstwo nosowo-gardłowe u dzieci do 5. roku życia w Warszawie kolonizację pneumokokową wykryto u 60% badanych⁽¹⁹⁾.

Streptococcus pneumoniae jest bakterią Gram-dodatnią, jej kolonie wykazują dobry wzrost w warunkach beztlenowych. Podstawowym składnikiem antygenowym pneumokoka jest polisacharydowa otoczka ściany komórkowej, a jej skład oraz obecność innych białek powierzchniowych, w tym pneumolizyny, decydują o zjadliwości danego typu. Dotychczas określono ponad 90 typów serologicznych pneumokoków. W ciężkich zakażeniach najczęściej izolowane są typy 6., 14., 19., 23.

Wprowadzenie szczepień zdecydowanie ograniczyło liczbę zakażeń wywołanych przez pneumokoki. Stosowana wcześniej polisacharydowa szczepionka 23-walentna jest skuteczna u dzieci powyżej 2. roku życia i osób dorosłych. Dzieci młodsze, poniżej 2. roku życia, nie odpowiadają na ten rodzaj szczepionki wytworzeniem odpowiedniego poziomu przeciwciał z powodu niedojrzałości układu immunologicznego, który nie potrafi syntetyzować przeciwciał przeciw antygenom niezależnym od limfocytów T (m.in. polisacharydowym antygenom otoczki pneumokoka). Rozwiązało ten problem opracowanie szczepionek skoniugowanych z białkiem nośnikowym, które stymulują uzyskanie odporności zależnej od limfocytów T. Stosowana obecnie 7-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa (PCV-7 lub PncCRM), zawierająca serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, pozwala na uzyskanie zabezpieczającego poziomu przeciwciał u 92-100% dzieci po trzech dawkach, a u 100% po podaniu dawki czwartej, przypominającej. Szczepienie powinno być przeprowadzone pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia (3x) i uzupełnione dawką przypominającą między 12. a 15. miesiącem życia. U dzieci powyżej 2. roku, zagrożonych w środowiskach żłobkowych lub przedszkolnych, wystarczy jedna dawka szczepionki^(20,21).

Niezależnie od uodpornienia czynnego u dzieci z problemem NZUO można rozważyć leczenie immunokorekcyjne. Ponad połowa rodzajów preparatów stosowanych w Europie w immunokorekcji to leki roślinne⁽²²⁾. Swoje znaczenie ma tu również intensywny rozwój fitoterapii, który pozwolił na dokładne poznanie roślinnych surow-

ców leczniczych o działaniu immunostymulującym. Do grupy związków biochemicznych mających znaczenie w immunomodulacji należą: polisacharydy, glikoproteiny, a wśród nich głównie lektyny oraz związki o niższej masie cząsteczkowej, takie jak: fenolokwasy, alkamidy, ketoalkeny. Związki te są izolowane z roślin lub są zawarte w gotowych preparatach roślinnych (np. Bioaron C, Biostymina, Echinacea). Wykazano m.in. w badaniach fitochemicznych, że wyciąg wodny z aloesu drzewiastego, głównego składnika Bioaronu C, zawiera znaczącą zawartość związków z grupy lektyn, mono- i polisacharydów⁽²³⁾. Wyciąg wodny z aloesu drzewiastego w badaniach farmakologicznych wykazywał silne działanie immunostymulujące wyrażone aktywacją odpowiedzi komórkowej i humoralnej. Wykazano również jego hamujący wpływ na uwalnianie mediatorów zapalenia – cytokin prozapalnych IL-6, IL-1 β , TNF- α ⁽¹⁵⁾. Istotną obserwacją był również fakt, że silniejsze działanie wyciągu obserwowano po podaniu dostępnym niż podskórnym, co zostało uwzględnione w przygotowanej postaci (syrop). Obserwacje kliniczne przeprowadzone w reprezentatywnej grupie 313 dzieci w wieku 3-10 lat otrzymujących Bioaron C z powodu NZUO wykazały korzystny wpływ na stan odporności badanych⁽²⁴⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. www.dniodpornosci.pl.
2. Zeman K.: Kiedy podejrzewać niedobory immunologiczne u dziecka. *Klin. Pediatr.* 2007; 15: 5004-5008.
3. Kubik M., Grzelewska-Rzymowska I., Kardas-Sobantka D.: Częstość występowania chorób atopowych wśród dzieci i młodzieży oraz określenie najsilniejszych czynników ryzyka ich rozwoju. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2004; 17: 220-224.
4. Emeryk A., Chojna E., Bartkowiak-Emeryk M., Postępski J.: Prevalence of asthma and some respiratory symptoms in the years 1995 and 2001 in schoolchildren from rural regions of Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2004; 11: 63-66.
5. Sears M.R., Johnston N.W.: Understanding the September asthma epidemic. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 526-529.
6. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J. i wsp.: Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007; 120: e702-e712.
7. Stein R.T., Martinez F.D.: Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004; 5: 155-161.
8. Zawadzka-Krajewska A., Zagórska V., Kielan-Gumna I. i wsp.: Czy to jest astma? *Alerg. Astma Immun.* 2006; 11 supl. 1: 248.
9. Buczyłko K., Jeż R., Chwała C., Wagner A.: Otolaryngologiczne i inne objawy pozanosewowe w alergicznym nieżytu nosa. *Alerg. Astma Immun.* 2008; 13 supl. 2: 102.
10. Jakubczak B., Demkow U., Kulus M., Wąsik M.: Aktywność metaboliczna granulocytów u dzieci z alergią oddechową oraz u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych. *Alerg. Astma Immun.* 2006; 11 supl. 1: 228.
11. Häberlein H.: *Hedera helix* – mechanizm działania potwierdzony badaniami biologicznymi i biofizycznymi na modelu komórkowym. *Przewodnik Lekarza* 2008; 11: 255-256.
12. Iwane M.K., Edwards K.M., Szilagyi P.G. i wsp.: New Vaccine Surveillance Network: Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-1764.
13. Bridges C.B., Fukuda K., Uyeki T.M. i wsp.: Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2002; 51: 1-31.
14. Goldblatt D., Richmond P., Millard E. i wsp.: The induction of immunologic memory after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate and acellular pertussis-containing diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine combination. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 538-541.
15. Schmitt H.J., Knuf M., Ortiz E. i wsp.: Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J. Pediatr.* 2000; 137: 304-312.
16. Eskola J., Ward J., Dagan R. i wsp.: Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999; 354: 2063-2068.
17. Eskola J., Takala A.K., Kela E. i wsp.: Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323-3327.
18. Durbin W.J.: Pneumococcal infections. *Pediatr. Rev.* 2004; 25: 418-424.
19. Sulikowska A., Grzesiowski P., Taraszkiewicz M., Hryniewicz W.: Nosicielstwo nosogardłowe *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5 roku życia w wybranych środowiskach w Warszawie. *Pediatr. Pol.* 2003; 78: 377-384.
20. Albrecht P., Radzikowski A.: Zakażenia pneumokokowe – leczyć czy raczej zapobiegać? *Pediatr. Pol.* 2002; 77: 7-12.
21. Brouwer C.N.M., Maillé A.R., Rovers M.M. i wsp.: Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 115: 273-279.
22. Paśnik J., Zeman K.: Czy w aptekach są dostępne środki immunomodulujące? *Klin. Pediatr.* 2007; 15: 5022-5027.
23. Kodym A.: Substancje biologicznie aktywne liści aloesu drzewiastego (*Aloë arborescens* Mill.) uprawianego w cieplarniach Zakładów Zielarskich „Herbapol” w Kłęczu. *Farmacja Pol.* 2001; 57: 887-893.
24. Horoszkiewicz-Hassan M., Beuscher N., Lehnfeld R. i wsp.: Tolerancja i skuteczność syropu Bioaron C® w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych u dzieci. Wyniki post-marketingowego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce. *Herba Polonica* 2005; 51: 45-53.