

Osobitosti astme u djece

Asthma Features in Children

Mirjana Turkalj, Davor Plavec, Damir Erceg

Dječja bolnica Srebrnjak

Referentni centar MZSS RH za kliničku alergologiju djece

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

Sažetak Astma u djece heterogena je bolest karakterizirana varijabilnom opstrukcijom dišnih putova, upalom u dišnim putovima, bronhalnom hiperreaktivnošću i reverzibilnošću, koja može biti spontana ili nakon liječenja. Razlikuje li se astma u djece značajno od astme u odraslih, još nije potpuno razjašnjeno. Odgovor na ovo pitanje uvjetovan je boljim razumijevanjem mehanizma bolesti, a direktno uvjetuje praćenje i liječenje astme. U mnogih astmatičara bolest počinje u dojenačkoj dobi i tijekom prve godine života. Razlikovanje astme u prvim godinama života djeteta od recidivirajućeg wheezinga nije jednostavno. Astmatski fenotipovi u djece razlikuju se od "sličnih" fenotipova u odraslih. Npr. djeca s teškom astmom imaju jednaku zastupljenost spolova, često su povezana s visokim stupnjem senzibilizacije na inhalacijske alergene te obično nemaju značajnije smanjenu plućnu funkciju. Teška astma u odraslih bolesnika, za razliku od djece češća je u žena i nije povezana s težinom atopije. Postavljanje dijagnoze astme u ranoj životnoj dobi dijagnostički je izazov te se temelji uglavnom na kliničkoj procjeni, praćenju simptoma i fizikalnom statusu. Liječenje astme u djece također ima određenih specifičnosti u odnosu prema liječenju odraslih. Gotovo sva djeca mogu učinkovito rabiti inhalacijsku terapiju. Različite dobne skupine zahtijevaju i različite inhalere i pomagala za učinkovito liječenje, a izbor inhalera i pomagala mora biti individualan, prilagođen dobi djeteta.

Ključne riječi: astma, dojenče, dijete, piskanje, liječenje

Summary Asthma in children is a heterogeneous disorder characterized by variable airflow obstruction, airway inflammation and hyperresponsiveness, and reversibility, which may be either spontaneous or result from treatment. It is still unclear whether pediatric asthma significantly differs from that in adults. The answer to this question requires a better understanding of the mechanisms of the disease, and has a direct impact on the asthma management and therapy. For many asthmatic patients, the disease has its roots in infancy and early childhood. The asthma in childhood shows age-related variations. It is very difficult to differentiate between asthma and recurrent wheezing in the first year of life. Asthmatic phenotypes in children are different from similar phenotypes in adults. Children with severe asthma have no gender bias and are highly atopic with relatively well-preserved lung function, unlike female-preponderant, non-atopic bias seen in adults. The diagnosis of asthma in early childhood is challenging and has to be based largely on clinical judgment and an assessment of symptoms and physical findings. Asthma treatment in children has certain specificities comparing to that in adults. Almost all children can be taught to effectively use inhaled therapy. Different age groups require different inhalers and spacers for effective therapy, so the choice of inhaler must be individualized and age appropriate.

Key words: asthma, infants, child, wheezing, treatment

Astma je kronična upalna bolest koja se i u djece i u odraslih manifestira vrlo heterogenim kliničkim slikama (fenotipovima). Karakteriziraju je varijabilna opstrukcija dišnih putova, kronična upala u dišnim putovima, bronhalna hiperreaktivnost (BHR) i reverzibilna bronhoopstrukcija. Astma je najčešća kronična bolest u djece. U djece nije uvijek jednostavno postaviti dijagnozu astme, a još je teže razlikovati različite fenotipove astme. Nedvojbeno je da se astma u djece u mnogo čemu razlikuje od astme u odraslih. Problematika je složenija kod djece nego u odraslih, pa se danas povlači jasna distinkcija ekspresije bolesti u djece i odraslih. Također je poznato da se klinička slika astme mijenja s dobi djeteta. U ovom tekstu iznesene su suvremene postavke o posebnostima astme u dječjoj dobi.

Progresija astme u djece

Astma je bolest koja se u većine bolesnika pojavljuje u ranoj životnoj dobi, najčešće u predškolskoj i školskoj dobi. Virusne respiratorne infekcije u djece do treće godine života često uzrokuju (> 50%) epizode piskanja ili wheezinga (1, 2). U neke djece ove epizode piskanja prestaju (tranzitorno piskanje), dok se u drugih razvijaju trajni simptomi koji prestaju do školske dobi (primarno neatopičari) ili traju i poslije do adolescentne ili odrasle dobi (atopičari, astmatičari) (3). U dijelu adolescenata može doći do remisije astme, ali tijekom života uvijek je moguć njezin relaps (4, 5).

I kod djece i kod odraslih primijećeno je progresivno sma-

njenje plućne funkcije tijekom odrastanja, dok se u druge djece plućna funkcija tijekom odrastanja značajno ne smanjuje ili se počne smanjivati tek u adolescentnoj dobi (6-8). Obrazac promjene plućne funkcije, brzina progresivne pogoršanja u djece s astmom te konstantnost obrasca u odrasloj dobi danas se intenzivno istražuju.

Za razliku od zdravih osoba u kojih plućna funkcija doseže maksimum u 20-im godinama života, u astmatičara je ona značajno niža uz daljnje progresivno slabljenje tijekom života (9, 10). U oko četvrtine bolesnika s astmom primijećen je značajniji gubitak plućne funkcije već u dječjoj dobi. Uočene su neke zajedničke fenotipske karakteristike takve djece: mlađa dob, muški spol, visok porast FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora, jaka eozinofilna upala u dišnim putovima (11).

Osobitosti upale u dišnim putovima djece s astmom

Za razliku od odraslih, upala u dišnim putovima djece s astmom nije čest predmet istraživanja. U bronhoalveolarnom ispirku (lavatu) djece s piskanjem nađen je trostruko veći broj upalnih stanica, pretežito limfocita, polimorfonukleara i makrofaga u usporedbi sa zdravim kontrolama. Nađene su i povišene koncentracije leukotrijena B₄, C₄, prostaglandina E₂ (12).

U nekoliko studija provedenih u djece s recidivirajućim piskanjem i astmom analizirani su bronhalni biopati. Nađeno je zadebljanje retikularne bazalne membrane, gubitak epitelnih stanica, eozinofilna upala, promjene karakteristične za odrasle bolesnike s astmom.

Slične su promjene nađene u djece atopičara, bez izraženih simptoma astme (13, 14).

Upalne i strukturne promjene dišnih putova u bolesnika s astmom javljaju se već u ranoj, obično predškolskoj dobi, kada se najčešće počinju javljati i prvi simptomi disfunkcije dišnih putova.

U djece od 6 do 16 godina s astmom koja se teško kontrolira visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS) nađeno je zadebljanje bazalne membrane (15). Nije nađena značajna korelacija između zadebljanja retikularne bazalne membrane i dobi djeteta, trajanja simptoma, plućne funkcije i jačine eozinofilne upale u dišnim putovima (16). U djece s perzistentnom opstrukcijom dišnih putova i astmom koja se teško kontrolirala nađen je u endobronhalnim biopatima viši postotak CD4+ T-limfocita, u usporedbi s kontrolama (17).

Upalni biomarkeri u djece s astmom

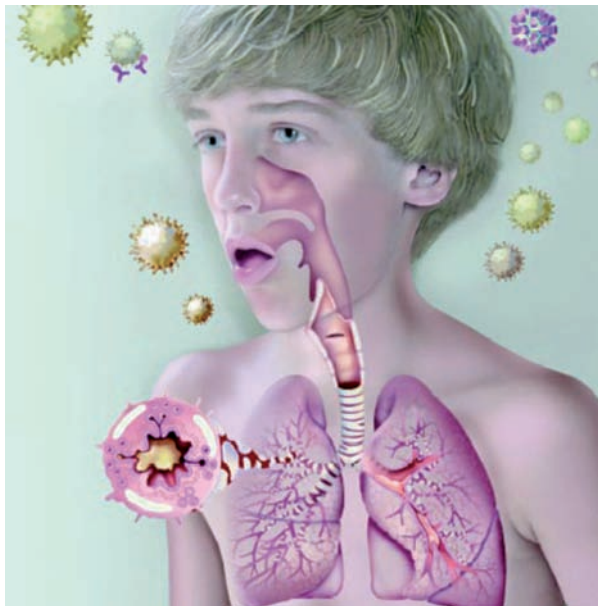
Određivanje frakcije izdahnutoga dušičnog oksida (FeNO) danas je i u djece i u odraslih najčešće rabljen marker upale dišnih putova. FeNO je koristan dijagnostički biljeg (marker) i prikladan marker za praćenje djece s astmom, marker suradljivosti bolesnika te ekspozicije uzročnim

alergenima. Povišen FeNO može razlučiti djecu koja imaju astmu od djece koja ju nemaju (18, 19). Također, može identificirati djecu koja će imati dobar odgovor na terapiju ICS-om te djecu s većim rizikom od pojave egzacerbacije nakon prekida ili smanjenja terapije ICS-om (20, 21).

Kondenzat izdaha kojim se skuplja ohlađeni izdisaj zapravo odražava sadržaj tekućine koja oblaže dišne putove te sadržava komponente koje mogu biti biomarkeri upale u dišnim putovima (22). Marker oksidativnog stresa (izopropani, hidrogen peroksid, aldehidi) povišeni su u kondenzatu izdaha djece s astmom, što upućuje na poremećaj ravnoteže između oksidansa i antioksidansa u astmatičara. Potvrda toga je i snižena koncentracija glutaciona, antioksidansa, u djece s egzacerbacijom astme (23, 24). Upalni medijatori kao što su cistenil-leukotrijeni mogu biti povišeni u djece s alergijskom astmom, čak i kada su na terapiji ICS-om (24). Određivanje pH kondenzata izdaha, kao i koncentracija iona (Ca, Mg, Fe) imaju stanovitu dijagnostičku valjanost u procjeni stupnja kontrole astme (22, 25, 26). Nekoliko drugih biomarkera također je povišeno u djece s astmom, uključujući broj eozinofila, eozinofilni kationski protein (ECP) u serumu, eozinofilni neurotoksin (EDN) u krvi i urinu, visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) itd. (27, 28). U djece s recidivirajućim piskanjem mlađe od 2 godine nađena je povišena koncentracija ECP-a i cistenil-leukotrijena u nosnom aspiratu (29).

Egzacerbacija astme u djece

U djece je astma najčešće povezana s atopijom i senzibilizacijom na inhalacijske alergene. Do egzacerbacije bolesti najčešće dolazi u ranijoj životnoj dobi u sklopu akutnih, virusnih respiracijskih infekcija, a u školskoj dobi zbog izlaganja uzročnom alergenu. Izlaganje alergenu važno je za pojavu senzibilizacije, a u senzibilizirane djece za pojavu simptoma bolesti. Stvaranje IgE-protutijela specifičnih za alergen znak je senzibilizacije, a ne nužno alergijske bolesti. Od inhalacijskih alergena djeca s astmom u prvim su godinama života senzibilizirana najčešće na alergene iz kućnog okoliša (grinje iz kućne prašine, alergeni kućnih ljubimaca), a kasnije na peludne alergene, npr. na ambroziju u školskoj ili adolescentnoj dobi (30). Izlaganje okolišnim alergenima uzrokuje u senzibilizirane djece kroničnu upalu u dišnim putovima, koja se u fazama pogoršanja bolesti manifestira bronhoopstrukcijom. Bronhoopstrukcija nastaje zbog suženja lumena dišnih putova izazvanog spazmom glatke muskulature u stijenkama bronha, pojačanog lučenja sluzi i edema sluznice bronha. Osnovni patomehanizam egzacerbacije astme prikazan je na slici 1. Konstantna ekspozicija alergenima, posebno cjelogodišnjima podupire kronične simptome te trajnu upalu u dišnim putovima izložene djece (31). Interakcija okolišnih alergena i pojava senzibilizacije na njih puno je kompleksnija. Dojenčad i djeca do 3. godine života izložena visokim koncentracijama alergena kućnih ljubimaca imala su smanjen rizik od razvoja senzibilizacije te manji rizik od kasnijeg razvoja atopijskog dermatitisa i astme. Složena interakcija okolišnih i genskih čimbenika, od kojih neki imaju i zaštitni učinak, čini se ključnom za pojavu senzibilizacije, hiperreak-



Slika 1. Osnovni patomehanizam alergijske astme u djece. Udisanje alergena uzrokuje upalnu reakciju u stijenka dišnih putova (bronhima) koja se manifestira otokom sluznice bronha, grčom glatkih mišića bronha, pojačanim lučenjem sluzi. Posljedica je navedenih zbivanja suženje lumena bronha, odnosno pojava brohoopstrukcije.
Izvor: www.about-child.com/the-asthma-disease-in-children/management-of-asthma-in-children

tivnosti dišnih putova i kasnijeg razvoja astme u djece (32, 33). Infekcije dišnih putova, najčešće virusne te infekcije atipičnim bakterijama (*Chlamydia* i *Mycoplasma pneumoniae*) imaju važnu ulogu u patogenezi i pogoršanju astme u djece. U dojenačkoj dobi virusne infekcije, kao što su infekcije rinovirusima i respiratornim sincicijskim virusom, imaju važnu ulogu u razvoju astmatskog fenotipa. U djece atopičara virusne su infekcije češće, duže traju, manifestiraju se težom kliničkom slikom. Uzrok tomu je poremećaj imunološkog odgovora, posebno prirodne imunosti, oštećenje epitelne barijere, povećana virulentnost i replikacija virusa u atopične djece (34, 35). U djece s astmom respiratorne virusne infekcije najčešći su uzrok egzacerbacija, posjeta liječnicima primarne zdravstvene zaštite i hospitaliziranja djece s astmom (34, 36). To se odnosi poglavito na rinoviruse iako i drugi virusi poput virusa parainfluence, influence, RSV-a te koronavirusa mogu uzrokovati pogoršanje astme u djece. Kao moguće objašnjenje ovog stanja navodi se poremećaj prirodnog imunološkog odgovora koji ne može efikasno spriječiti replikaciju virusa u epitelnim stanicama dišnih putova astmatskog djeteta (37).

Dijagnostika i diferencijalna dijagnostika u djece s astmom

Postaviti dijagnozu astme u djece dijagnostički je izazov, to veći što je dijete mlađe. Diferencijalna dijagnoza također je različita ovisno o dobi djeteta, tj. drugačija je u dojenčeta, djeteta predškolske ili školske dobi (38, 39).

U djece mlađe od 5 godina epizode piskanja i kašlja česti su, nespecifični simptomi, pa se na temelju njih ne može postaviti dijagnoza astme. Simptomi koji pobuđuju sumnju na astmu u djece ove dobne skupine ponavljane su epizode piskanja (posebno ako su češće od jednom na mjesec), piskutavo disanje i kašalj u naporu, noćni kašalj posebno nevezan uz respiratorne infekcije te sezonske varijacije piskanja. Indeks predikcije astme (engl. *Asthma Predictive Index*), ili API temelji se na predikciji rizika od astme u djece mlađe od 3 godine s recidivirajućim epizodama piskanja. Ako je pridružen jedan od glavnih čimbenika rizika, atopijska bolest roditelja ili atopijski dermatitis u djeteta ili barem dva sporedna čimbenika (eozinofilija, alergijski rinitis, piskanje nevezano uz prehladu), može se sa značajnom sigurnošću postaviti dijagnoza astme (40-42). U diferencijalnoj dijagnostici astme u djece do 5. godine života potrebno je isključiti rekurentne virusne respiratorne infekcije, gastroezofagealni refluks, kronični rinosinusitis, cističnu fibrozu, bronhopulmonalnu displaziju, prirodne malformacije povezane sa suženjem dišnih putova, aspiraciju stranog tijela, primarnu cilijarnu diskineziju, imunodeficijencije, prirodne bolesti srca i tuberkulozu.

Pojava simptoma u novorođenčeta, zaostajanje u rastu, recidivirajuće povraćanje ili povezanost simptoma s hranjenjem, cijanoza, nisu karakteristični simptomi astme, tj. sugeriraju drugu dijagnozu. Katkad se u djece do 5. godine života dijagnoza postavlja na temelju terapijskog odgovora. Značajno je poboljšanje simptoma nakon primjene beta-2-agonista kratkog djelovanja ili nakon uvođenja ICS-a, kao i pogoršanje nakon prekida terapije (39).

U djece školske dobi i adolescenata dijagnoza se postavlja kao i kod odraslih, temeljem simptoma, reverzibilne i varijabilne bronhoopstrukcije, potvrđene pozitivnim bronhodilatacijskim testom. Dodatno se dijagnoza može potvrđivati mjerenjem bronhalne hiperreaktivnosti ili mjerenjem upalnih markera (npr. FeNO-a) (39, 43).

Liječenje astme u djece

Liječenje astme u djece, kao i kod odraslih teži postizanju potpune kontrole astme. Potpuna kontrola astme postignuta je ako dijete nema simptoma bolesti (dnevni, noćni i simptoma u naporu), ako nema potrebe za beta-2-agonistima kratkog djelovanja, ima normalnu plućnu funkciju i kvalitetu života djeteta usporedivu s kvalitetom života zdravih vršnjaka (bez ograničenja u fizičkim aktivnostima i bavljenju športom). U postizanju navedenog cilja bitno je izabrati liječenje koje je dostatno učinkovito, uz minimalne nuspojave. Potrebno je provoditi mjere kontrole okoliša, edukativne mjere, odgovarajuću medikamentnu terapiju te eventualno specifičnu imunoterapiju. Izbor medikamentne terapije uvjetovan je dobi djeteta, stupnjem težine i kontrole bolesti, plućnom funkcijom, postavljenim ciljevima, suradljivošću bolesnika itd. (44). Primjenjuje se prema smjernicama GINA (*Global initiative for asthma*) tzv. stupnjeviti pristup (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>) (39). Osnova stupnjeviteg pristupa liječenju jest izbor odgovarajućih lijekova te doza i učesta-

losti primjene, s ciljem postizanja optimalne ili potpune kontrole astme. Nakon postizanja kontrole bolesti može se smanjivati terapija da bi se smanjilo opterećenje lijekovima te minimizirale nuspojave liječenja. Odgovor na terapiju visoko je varijabilan, individualan, ovisan o genetskim i fenotipskim karakteristikama pojedinca (45, 46).

Posljednjih godina potiču se kliničke studije u djece kojima bi se dokumentirala učinkovitost terapije u djece. Do sada su se za brojne lijekove provodile samo kliničke studije na odraslima. O djelotvornosti u djece indirektno se zaključivalo, doze su se "prilagođavale" prema dozama za odrasle ili se nisu ni postavljale indikacije za djecu. O liječenju djece s astmom, kao i liječenju recidivirajućeg piskanja, ostala su još uvijek brojna otvorena pitanja, koja će, vjerujemo, riješiti nove kliničke studije (47). Primjena niskih doza ICS-a u djece, tijekom 2 godine, koja nemaju postavljenu dijagnozu astme, uz pozitivan API, pokazala se učinkovitom glede učestalosti egzacerbacija i potrebe za oralnim KS-om, u usporedbi s placebo. Nakon prekida terapije tijekom sljedećih godinu dana nije bilo razlike između liječene djece i djece na placebo. Autori zaključuju da terapija ICS-om može kontrolirati simptome, ali ne može zaustaviti prirodan tijek i rizik od razvoja astme (djeca s pozitivnim API-jem imaju 65% šansu da će dobiti astmu u dobi od 6 godina) (48). Slični negativni rezultati publicirani su u djece s pozitivnim API-jem na intermitentnoj terapiji ICS-om ili montelukastom (49). U djece predškolske dobi sa simptomima blagog do umjerenog piskanja tijekom virusnih respiracijskih infekcija liječenje oralnim KS-om nije bilo učinkovitije od placeba glede smanjenja dužine hospitalnog liječenja (50).

Zbrinjavanje teške astme u djece

Zadnjih godina u djece, kao i u odraslih, posebno je izdvojen fenotip astme koja se teško kontrolira i liječi, tj. teške



Slika 2. Primjena inhalacijske terapije preko značne komorice
Izvor: www.physioforcare.com/blog/

astme. Djeca s teškom astmom za razliku od odraslih u pravilu se manifestiraju visokim stupnjem senzibilizacije na okolišne alergene, visokim upalnim markerima (npr. visokim vrijednostima FeNO-a) te visokim stupnjem reverzibilnosti nakon primjene bronhodilatacijske terapije. Teška astma u odrasloj dobi češće se javlja u žena i nije povezana sa stupnjem senzibilizacije, tj. atopijskim markerima (51, 52). Zašto se u nekih bolesnika razvije teška astma, koja zahtijeva visoke doze ICS-a ili primjenu sustavnih kortikosteroida, liječenje omalizumabom (anti-IgE biološka terapija) i/ili imunosupresivima, nije jasno. Čini se da je učinak kortikosteroida na upalne stanice i markere smanjen u bolesnika s teškom astmom (53). Na sreću, teška astma u djece susreće se značajno rjeđe nego u odraslih.

U liječenju djece s astmom vrlo je važan izbor odgovarajućeg "inhalera" i pomagala, ovisno o dobi djeteta, suradljivosti, težini simptoma itd. Svakako se u djece preferira inhalacijska terapija, jer je povezana sa značajno manje nuspojava. Gotovo svako dijete može dobiti inhalacijski pripravak, uz pomoć pomagala. Na slici 2. prikazana je primjena inhalera (pumpice) preko zračne komorice (pomagala). Izbor odgovarajućeg pomagala direktno je povezan s učinkovitošću terapije, a indirektno smanjuje rizik od nuspojava (39, 54). Primjena inhalacijske terapije preko komorice za udisanje poboljšava depoziciju lijeka u plućima te smanjuje rizik od nuspojava. U komorici se zadržavaju velike čestice koje bi se inače zadržavale u ustima, tj. u orofarinksu, čime se smanjuje pojavnost lokalnih (oralna kandidijaza) i sustavnih nuspojava (manja bioraspoloživost lijeka). Primjena inhalera s pomoću komorice za udisanje nužna je u djece tijekom egzacerbacije astme. U teškoj egzacerbaciji astme u djece preferira se primjena lijeka s pomoću raspršivača, iako i primjena s pomoću komorice



Slika 3. Crtež djevojčice oboljele od astme, koja je dobro kontrolirana i ne remeti značajnije kvalitetu njezina života. Na upit kako doživljava svoju bolest djevojčica se izrazila crtežom. Astma je samo djelić njezina života, njezina osobnost uključuje puno više.

može biti gotovo jednako učinkovita (54). U teškoj egzacerbaciji raspršivač ima prednost zbog mogućnosti istodobne primjene više lijekova (npr. salbutamol i ipratropij bromid) uz kisik.

Astma u dječjoj dobi u mnogo čemu se razlikuje od astme odraslih. Poznavanje posebnosti astme, njezino pravodobno dijagnosticiranje i liječenje nuždan su preduvjet za rast

i razvoj djeteta koji je usporediv s onim u zdravih vršnjaka. Postizanje i održavanje dobre, odnosno potpune kontrole astme imperativ je i izazov za liječnike specijaliste, pa tako i liječnike primarne zdravstvene zaštite. Na slici 3. prikazan je doživljaj astme djevojčice kod koje je postignuta dobra kontrola bolesti. Tada je astma samo djelić života djeteta koji ne sputava niti ograničava razvoj njegove potpune osobnosti.

Literatura

- LEMANSKE RF Jr, BUSSE WW. Asthma: factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S456-61.
- STERN DA, MORGAN WJ, HALONEN M i sur. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
- SLY PD, BONER AL, BJORKSTEN B i sur. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.
- HALAND G, CARLSEN KC, SANDVIK L i sur. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006;355:1682-9.
- SEARS MR, GREEN JM, WILLAN AR i sur. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
- SPAHN JD, COVAR R. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:548-57.
- TAUSSING LM, WRIGHT AL, HOLBERG CJ i sur. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- BORREGO LM, STOCKS J, LEIRIA-PINTO i sur. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze. *Thorax* 2009;64:203-9.
- XUAN W, PEAT JK, TOELLE BG i sur. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1820-4.
- LANGE P, PARNER J, VESTBO J i sur. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
- COVAR RA, SPAHN JD, MURPHY JR, SZEFLER SJ. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:234-41.
- KRAWIEC ME, WESTCOTT JY, CHU HW i sur. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-43.
- SAGLANI S, MALMSTROM K, PELKONEN AS i sur. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:722-7.
- BARBATO A, TURATO G, BARALDO S i sur. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:975-81.
- PAYNE DN, ROGERS AV, ADELROTH E i sur. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.
- SAGLANI S, PAPIAOANNOU G, KHOO L i sur. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respir Res* 2006;7:46.
- PAYNE DN, QIU Y, ZHU J i sur. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004;59:862-9.
- MALBERG LP, PELKONEN AS, HAAHTELA T, TURPEINEN M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003;58:494-9.
- ZEIGER RS, SZEFLER SJ, PHILLIPS BR i sur. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45-52.
- ZACHARASIEWICZ A, WILSON N, LEX C i sur. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077-82.
- SZEFLER SJ, MITCHELL H, SORKNESS CA i sur. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 September 20;372:1065-72.
- HUNT J. Exhaled breath condensate: An evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:28-34.
- CORRADI M, FOLESANI G, ANDREOLI R i sur. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:395-9.

24. ZANCONATO S, CARRARO S, CORRADI M i sur. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:257-63.
25. DODIG S, ČEPELAK I, PLAVEC D i sur. The effect of gas standardisation on exhaled breath condensate pH and pCO₂. *Eur Respir J* 2007;30:185-7.
26. DODIG S, VLAŠIĆ Ž, ČEPELAK I i sur. Magnesium and Calcium in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Lab Anal* 2009;23:34-9.
27. MOSS MH, GERN JE, LEMANSKE RF. Jr. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST. (ur.) *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 5. Philadelphia: Mosby; 2003. str. 1225-55.
28. NAVRATIL M, PLAVEC D, DODIG S i sur. Markers of systemic and lung inflammation in childhood asthma. *J Asthma* 2009;46:822-8.
29. Van SCHAİK SM, TRISTRAM DA, NAGPAL IS i sur. Increased production of IFN- γ and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6.
30. PLATTS-MILLS TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma: problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2008 October;122:694-6.
31. CELEDON JC, MILTON DK, RAMESY CD i sur. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
32. GRUCHALLA RS, PONGRACIC J, PLAUT M i sur. Inner City Asthma Study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:478-85.
33. SIMSON A, TAN VY, WINN J i sur. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ;181:1200-6.
34. JACKSON DJ, GANGNON RE, EVANS MD i sur. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
35. KUSEL MM, DE KLERK NH, KEBADZE T i sur. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
36. JOHNSTON NW, JOHNSTON SL, NORMAN GR i sur. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:557-62.
37. GREEN RM, CUSTOVIC A, SANDERSON G i sur. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;30:763.
38. KUEHNI CE, FREY U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J* 2002; 20:880-9.
39. Expert Panel Report 3 (EPR3): guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Dostupno: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
40. CASTRO-RODRIGEZ 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; 162:1403-6.
41. BRAND PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:293-4.
42. CASTRO-RODRIGEZ JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-6.
43. WRIGHT AL, STERN DA, KAUFFMANN F, MARTINEZ FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:318-25.
44. BUSSE WW, LEMANSKE RF Jr. Expert Panel Report 3: Moving forward to improve asthma care. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1012-4.
45. KNUFFMAN JE, SORKNESS CA, LEMANSKE RF Jr i sur. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:411-6.-97.
46. SZEFLER SJ, PHILLIPS BR, MARTINEZ FD i sur. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-42.
47. KEKLIKIAN E, SANCHEZ-SOLIS M, BONINA AJ i sur. Do risk factors for persistent asthma modify lung function in infants and young children with recurrent wheeze? *Pediatr Pulmonol* 2010;45:914-18.
48. GUILBERT TW, MORGAN WJ, ZEIGER RS i sur. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97
49. BISGAARD H, HERMANSEN MN, LOLAND L i sur. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
50. BACHARIER LB, PHILLIPS BR, ZEIGER RS i sur. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ;122:1127-35.
51. BOSSLEY CJ, SAGLANI S, KAVANAGH C i sur. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34:1052-9.
52. FITZPATRICK AM, GASTON BM, ERZURUM SC, TEAGUE WG. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218-125.
53. BHAVSAR P, HEW M, KHORASANI N i sur. Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax*. 2008;63:784-90.
54. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. <http://www.ginasthma.org>.

Adresa za dopisivanje:*Dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.**Odjel za alergologiju i imunologiju predškolske i školske djece**Dječja bolnica Srebrnjak**10000 Zagreb, Srebrnjak 100**e-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr***Primljeno/Received:***8. 11. 2011.**November 8, 2011***Prihvaćeno/Accepted:***21. 11. 2011.**November 21, 2011*