

BARBARA SOZAŃSKA, ANDRZEJ BOZNAŃSKI

Zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy a ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej u dzieci

Respiratory Syncytial Virus Infection in Children and the Risk of Bronchial Asthma

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Hipoteza higieniczna, zaproponowana jako wyjaśnienie lawinowego wzrostu zachorowań na choroby alergiczne, każe traktować nawracające zakażenia u dzieci jako czynnik protekcyjny w odniesieniu do tych schorzeń. Jednocześnie wiadomo, że zakażenia wirusowe są związane z pojawieniem się nawracającego świszczącego oddechu i astmy u niemowląt, i są prawdopodobnie najczęstszą przyczyną zaostrzeń astmy u dzieci starszych i osób dorosłych, mogą także wpływać na układ immunologiczny, modyfikując ryzyko pojawienia się alergii i astmy oskrzelowej. Syncytialny wirus oddechowy (RSV) to jeden z najczęstszych patogenów wywołujący chorobę przebiegającą ze świszczącym oddechem, który może być jednocześnie zwiastunem początku astmy oskrzelowej. W pracy przedstawiono przegląd doniesień dotyczących badań nad zakażeniem wirusem RS, które pozwoliły na poznanie mechanizmów zapalenia oraz zidentyfikowanie czynników ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. Postęp nauki o wirusach na poziomie molekularnym i zrozumienie procesów immunologicznych w odpowiedzi na zakażenie wirusowe może przyczynić się do rozwoju nowych strategii zapobiegania i leczenia wywoływanych przez wirusy chorób dróg oddechowych (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 363–367).

Słowa kluczowe: wirus RS, astma oskrzelowa, świszczący oddech.

Abstract

Hygienic hypothesis is supported by the observations that frequent infections in childhood may protect against allergic disease. However it has been documented that viral respiratory infections are the most common cause of asthma exacerbations and may lead to recurrent wheezing and moreover to modify immunological system. Infants with RSV bronchiolitis often develop recurrent wheezing and asthma during childhood. This article will review retrospectives and prospectives clinical studies that enabled to understand immunological mechanism of viral infection and to identify the risk factors of asthma. Progress will help in finding new strategies of prevention and treatment of viral respiratory infections (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 363–367).

Key words: RS virus, bronchial asthma, recurrent wheezing.

Badania epidemiologiczne prowadzone w ostatnich latach w krajach wysoko rozwiniętych udowodniły znaczący wzrost zachorowań na astmę oskrzelową i inne choroby alergiczne. Międzynarodowy program badań nad astmą i alergią u dzieci (ISAAC) pozwolił na standardyzację oceny astmy oskrzelowej i udokumentował znaczące różnice w jej występowaniu w różnych krajach ze względu na stopień rozwoju [1]. Zmieniający się model zachorowań na zakażenia został uznany za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych

za te różnice. W swoich badaniach Strachan [2] obserwował odwrotną zależność między występowaniem pyłkowicy a liczbą starszego rodzeństwa i wielkością rodziny. Na podstawie zakrojonych na szeroką skalę badań epidemiologicznych populacji krajów wysoko i nisko rozwiniętych zrodziła się koncepcja znana dziś jako hipoteza higieniczna, która każe traktować częste zachorowania na zakażenia wirusowe w dzieciństwie jako czynnik protekcyjny w odniesieniu do rozwoju schorzeń alergicznych. Taka zależność jest tłumaczona

wpływem zakażeń na stymulację odpowiedzi immunologicznej limfocytów pomocniczych i zaburzenie równowagi między populacją limfocytów Th1 i Th2.

W licznych badaniach obserwowano wystąpienie nadreaktywności oskrzeli, promowanie zapalenia alergicznego i rozwój astmy oskrzelowej, a u osób z już rozpoznaną astmą oskrzelową – zaostrzenie przebiegu choroby pod wpływem zakażeń wirusowych dróg oddechowych [3].

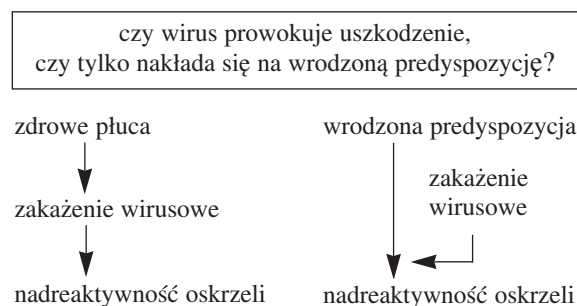
Syncytialny wirus oddechowy (RSV) jest jednym z najczęstszych patogenów odpowiedzialnych za zakażenie górnych i dolnych dróg oddechowych wieku dziecięcego. W zakażeniu komórki biorą udział dwa glikozylowane białka powierzchniowe G i F. Białko G ułatwia przyłączenie się cząsteczki wirusa do powierzchni komórki docelowej, a białko F jest odpowiedzialne za łączenie się zakażonej komórki z sąsiednimi, co powoduje tworzenie się charakterystycznego syncytium.

Ze względu na częste występowanie i przebieg choroby, która może przypominać astmę oskrzelową wirus stał się przedmiotem wielu badań [4, 5]. Do dziś jednak nie udało się ustalić jednoznacznie wpływu wirusa RS na promowanie lub hamowanie rozwoju alergii. Udokumentowana w badaniach eksperymentalnych synteza różnego profilu cytokin w odpowiedzi na białka powierzchniowe wirusa RS (białko G indukowało wytwarzanie IL-4 i IL-5, a białko F IFN- γ i IL-2) wskazuje na możliwą dwutorowość odpowiedzi immunologicznej w czasie zakażenia. Wyniki badań prowadzonych u dzieci w czasie zakażenia są niejednoznaczne, niektórzy badacze [6–8] obserwowali obniżenie wydzielania IFN- γ lub wzrost stężenia IL-4, inni [9] zależności odwrotne. Ciekawa wydaje się też rola cząsteczki adhezji międzykomórkowej ICAM-1, która bierze udział w procesach transigracji i adhezji neutrofilów i eozynofiliów do nabłonka oskrzelowego, ale jednocześnie została uznana za receptor dla niektórych wirusów oddechowych (rinowirusów). Jej rola podczas zakażenia wirusem RS nie jest do końca poznana.

Wobec niejednoznacznych wyników badań immunologicznych, oceniających wpływ zakażenia wirusem RS na możliwość protekcyjnego lub stymulującego oddziaływania, w odniesieniu do chorób atopowych, w tym astmy oskrzelowej u dzieci, ważne wydają się wieloletnie obserwacje pacjentów po przebyciu zakażenia w kontekście tych zależności.

Kliniczne dane opisujące związek między zakażeniem wirusem RS a astmą opierają się na fakcie, że objawy oskrzelowe w czasie zakażenia oraz poinfekcyjny świszczący oddech przypominają astmę, a bronchodilatatory i wziewne kortykoste-

roidy mogą wpływać korzystnie na przebieg kliniczny choroby [10–13]. Od lat 50. ubiegłego wieku przeprowadzono wiele badań retrospektywnych i prospektywnych u dzieci ze świszczącym oddechem, patogeneza zależności między RSV i astmą nie została jednak w pełni wyjaśniona. Najważniejsze pytanie brzmi: czy zakażenie RSV samo w sobie zwiększa ryzyko astmy oskrzelowej, czy jedynie identyfikuje dzieci z wrodzonymi czynnikami ryzyka? U niektórych niemowląt pogorszenie czynności płuc może wystąpić przed zakażeniem RSV i innymi wirusami, i to ono predysponuje do świszczącego oddechu zarówno w czasie, jak i po zakażeniu [14, 15] (ryc. 1). Większość badań była prowadzona u dzieci z ciężkimi objawami zapalenia oskrzelików wymagającymi hospitalizacji. Pozostaje do wyjaśnienia, czy ryzyko pojawienia się objawów obturacyjnych różni się u tych dzieci w porównaniu z grupą z łagodnym przebiegiem choroby.



Ryc. 1. Wpływ zakażenia wirusowego na wystąpienie nadreaktywności oskrzeli

Fig. 1. The influence of viral infection on bronchial hyperreactivity

Kimpen [16] zaproponował podział zespołów świszczącego oddechu związanego z zakażeniem wirusowym u dzieci na 3 grupy.

1. Świszczący oddech podczas zakażenia wirusowego. Występuje u niemowląt i dzieci do około 6. roku życia, nazywanych wczesnymi przemijającymi *wheezami* (*transient early wheezers*). Jest to objaw przejściowy, związany prawdopodobnie z niedojrzałością układu oddechowego lub osłabieniem odpowiedzi immunologicznej.

2. Nawracające epizody świszczącego oddechu po przebyciu wirusowego zapalenia oskrzelików. W tej grupie napady występują nawet do kilku lat po ustąpieniu ostrej fazy zakażenia. Mogą być spowodowane predyspozycją genetyczną lub zmienioną odpowiedzią immunologiczną podczas pierwotnej infekcji w kierunku stymulacji limfocytów Th2.

3. Zaostrzenia astmy oskrzelowej spowodowane zakażeniem wirusowym.

Identyfikacja we wczesnym dzieciństwie chorych, u których świszczący oddech może być pierwszym zwiastunem astmy oskrzelowej oraz odróżnienie ich od grupy, dla której *wheezing* jest tylko przejściowy i nie prowadzi do wystąpienia choroby jest problematyczna. Wciąż nie zostały określone odpowiednie markery genetyczne i biochemiczne, które pomogłyby rozstrzygnąć ten problem. Na podstawie obserwacji i wyników badań długoterminowych Castro-Rodriguez et al. [17] zaproponowali jednak połączenie kryteriów klinicznych i wyników łatwo dostępnych testów laboratoryjnych do identyfikacji dzieci o wysokim ryzyku wystąpienia astmy w kolejnych latach życia. U dzieci z epizodami świszczącego oddechu, które pojawiły się w pierwszych 3 latach życia wyodrębniono kryteria duże: astma oskrzelowa u rodzica oraz wyprysk atopowy u dziecka i kryteria małe: eozynofilia $> 5\%$ w rozmazie krwi obwodowej, świszczący oddech poza okresem przeziębienia, alergiczny nieżyt nosa i płęć męska. Spełnienie jednego dużego kryterium lub dwóch małych upoważnia do zaliczenia pacjenta do grupy zwiększonego ryzyka i rozpoczęcia leczenia profilaktycznego w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia astmy oskrzelowej.

Niejednoznaczna pozostaje odpowiedź na pytanie, czy zakażenia wirusowe zmniejszają ryzyko uczulenia alergicznego, czy raczej je zwiększają oraz czy zakażenie wirusem RS różni się pod tym względem od innych wirusów? Welliver et al. [18] wykazali obecność swoistych przeciwciał klasy E anty-RSV i ich korelację z występowaniem świszczącego oddechu w wieku 4 lat, ale nie z astmą w wieku 7 lat. Innym badaczom nie udało się zweryfikować obecności anty-RSV IgE w okresie 1–3 miesięcy po zakażeniu [19]. Foster et al. [20] badali wpływ łagodnie przebiegającego zakażenia RSV na uczulenie na aeroalergeny u 609 dzieci. W tych badaniach wykazano nieznacznie zwiększone ryzyko sensytyzacji na kurz i pyłki traw oraz brzozy u dzieci po zakażeniu RSV w 12. miesiącu życia, ale już nie w 2. roku życia. W badaniach Steina i Sigursa nie znaleziono wpływu na uczulenie na alergeny odpowiednio w 6., 11. i 13. roku życia [21, 22]. Wykonane u dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV testy skórne i badanie stężenia całkowitej IgE nie wykazały wzrostu ryzyka alergizacji w porównaniu z grupą kontrolną. Według wyników przedstawionych przez Murray et al. [23] znaleziono jednak taką zależność w wieku 6 lat, ale już nie 8–10 roku życia.

Sims et al. [24, 25] przeprowadzili jedno z najwcześniejszych badań, których wyniki opublikowano w 1978 i 1981 r. U 35 dzieci hospitalizowanych we wczesnym dzieciństwie z powodu zakażenia RSV w 8. roku życia stwierdzono obniżenie

wskaźników wydolności oddechowej w porównaniu z dobraną odpowiednio co do wieku i płci grupą kontrolną. Szczególnie dotyczyło to wartości PEF_r i FEV₁. Występowanie cech atopii (oceniane na podstawie wywiadu rodzinnego i osobniczego) nie było jednak związane z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików ani z samym zakażeniem.

Inne badania większej liczby dzieci były prowadzone przez Mok i Simpsona [26]. Autorzy stwierdzili zwiększoną częstość astmy oskrzelowej i nadreaktywności oskrzeli w 7. roku życia u osób z zakażeniem RSV w wywiadzie; atopia nie była czynnikiem ryzyka. W kolejnych badaniach obserwowano zwiększoną labilność oskrzeli w próbie wysiłkowej i przy prowokacji histaminą w 10. roku życia i częstsze epizody świszczącego oddechu, szczególnie w pierwszych 4 latach życia po zakażeniu RSV w niemowlęctwie. Autorzy nie odnotowali, czy incydenty świszczącego oddechu występowały przed zakażeniem. Inni badacze obserwowali częste epizody obturacji oskrzeli aż u 60% z 51 badanych dzieci po zakażeniu RSV w porównaniu z 4,2% w grupie kontrolnej. McConnochie et al. natomiast wykazali, że w grupie dzieci z łagodnym *bronchiolitis* w niemowlęctwie o niepotwierdzonej etiologii w wieku 8 i 12 lat nie zwiększa się ryzyko obniżenia funkcji płuc w porównaniu z grupą kontrolną. W 1992 r. Murray et al. [27] stwierdzili występowanie nadreaktywności oskrzeli u dzieci w 6. roku życia z dodatnim wywiadem w kierunku zakażenia RSV. Noble et al. [28] przedstawili dalsze badania tej grupy – w wieku 9 lat kaszel i świszczący oddech były znacząco częstsze w tej grupie, a FEV₁ obniżony w porównaniu z grupą kontrolną. Rodzinny wywiad atopowy nie był czynnikiem ryzyka. Potwierdziły to także badania Osundwy z 1993 r. [29].

Jedyne badania z prospektywnie monitorowaną grupą kontrolną prowadzili Sigurs et al. [21, 30]. W grupie 47 dzieci, u których w pierwszym roku życia wystąpiło zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS oceniano częstość występowania astmy oskrzelowej i nadwrażliwości na powszechne alergeny w 1., 3. oraz 7. roku życia i porównywano z odpowiednio dobraną grupą kontrolną dzieci zdrowych. U dzieci z przebyłym zakażeniem RSV w każdej grupie wiekowej świszczący oddech i astma oskrzelowa występowały znamiennie częściej niż w grupie kontrolnej. Podobną zależność obserwowano w odniesieniu do swoistych alergenowo IgE oraz wyników testów skórnych przeprowadzonych w 7. roku życia w obu grupach. W wieku 3 lat astma występowała u 23% dzieci po przebyłym zakażeniu RSV i u 2% z grupy kontrolnej a w 7. roku życia u 14,9% badanych i u 1% grupy kontrolnej. Dodatni wywiad

w kierunku alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek stwierdzono odpowiednio u 14,9 i 2%. Grupy nie różniły się częstością występowania dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku atopii i astmy oskrzelowej.

Istnieją dwie hipotezy wyjaśniające występowanie chorób obturacyjnych i alergii jako następstwo zakażenia dolnych dróg oddechowych wirusem RS. Pierwsza mówi o uszkodzeniu niedojrzałych jeszcze struktur oskrzelowo-płucnych przez wirusa w pierwszym roku życia, co przekłada się w dalszych latach na większą skłonność do ich obturacji. Druga hipoteza zakłada, że przebieg zakażenia jest cięższy (a zatem dotyczy dolnych dróg oddechowych) u dzieci, u których pierwotnie występuje nieprawidłowość anatomiczna lub funkcjonalna układu oddechowego. Związek RSV z nadwrażliwością na alergeny jest tłumaczony wpływem tego wirusa na równowagę populacji limfocytów Th2 i Th1 co, jak omówiono wcześniej, nie jest jeszcze w pełni wyjaśnione [31].

Stein et al. [22] w badaniu obejmującym 1246 pacjentów, u których w pierwszych 3 latach życia wystąpiło zakażenie wirusem RS, leczone ambulatoryjnie, oceniali pojawianie się nawracającego świszczącego oddechu, status atopowy i funkcję płuc w 13. roku życia. Wykazano, że zakażenie RSV dolnych dróg oddechowych było związane ze znaczącym wzrostem ryzyka występowania świszczącego oddechu w czasie pierwszych 10 lat życia, zależność ta dotyczyła zarówno częstych (> 3/rok), jak i rzadkich (< 3/rok) epizodów świszczącego oddechu. Nie znaleziono natomiast takiego związku u dzieci starszych, tj. w 13. roku życia oraz między zakażeniem RSV a wystąpieniem nadwrażliwości na alergeny. Jedyny czynnik wyraźnie związany z infekcją RS to obniżenie czynności

płuc w 13. roku życia i to zarówno u dzieci z incydentami świszczącego oddechu występującymi w latach szkolnych, jak i w grupie bez tego objawu po 6. roku życia. Rozbieżności między badaniem Sigurs i Stein mogą wynikać z różnic w ciężkości przebiegu zakażenia – dzieci w pierwszym badaniu wymagały hospitalizacji, a w badaniu Stein były leczone tylko ambulatoryjnie.

Na podstawie cytowanych badań można więc przyjąć, że zakażenie wirusem RS, dotyczące dolnych dróg oddechowych, ma prawdopodobnie znacznie większe następstwa kliniczne w porównaniu do zakażenia o tej etiologii ograniczonego do górnego odcinka układu oddechowego. Wobec wciąż nie do końca poznanych procesów zachodzących w czasie zakażenia wirusem RS, ich odległych skutków oraz narastającej częstości występowania schorzeń alergicznych wydaje się, że przyszłe kierunki badań nad tym wirusem powinny skupić się na lepszym zrozumieniu epidemiologicznych powiązań między atopią i astmą a zakażeniem RSV, dokładniejszym poznaniu fizjologicznych procesów toczących się w drogach oddechowych i innych narządach w czasie zakażenia oraz mechanizmów odpowiedzi immunologicznej na RSV. Ważne wydaje się także określenie, czy wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych są rzeczywistym odzwierciedleniem procesów zachodzących u ludzi. Należy określić, czy odpowiedź przeciwwirusowa jest determinowana genetycznie, czy czynniki środowiskowe odgrywają pewną rolę oraz które z nich są najważniejsze w odpowiedzi immunologicznej, szczególnie u pacjentów ze świszczącym oddechem. Odpowiedzi na te pytania mogłyby pomóc w znalezieniu nowych rozwiązań leczniczych u chorych na astmę oskrzelową i w chorobach wirusowych.

Piśmiennictwo

- [1] The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. *Eur Resp J* 1998, 12, 315–335.
- [2] **Strachan DP:** Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989, 299, 1259–1260.
- [3] **Peebles RS:** Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113, 15–18.
- [4] **Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL:** Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev* 2004, 5, 179–184.
- [5] **Ogra PL:** Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004, 5, 119–126.
- [6] **Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendano LF, Simon V, Escobar AM, Gaggero A, Diaz P:** Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2 response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156, 190–195.
- [7] **Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneaut L, Spier S:** Cellular immunity is activated and a Th-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997, 130, 584–593.
- [8] **Bendelja K, Gagro A, Bace A:** Predominant type-2 response in infants with respiratory syncytial virus RSV infection demonstrated by cytokine flow cytometry. *Clin Exp Immunol* 2000, 121, 332–338.

- [9] **Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC:** Increase production of INF- α and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103, 630–636.
- [10] **Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL:** Bronchodilators for bronchiolitis (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2000, 3, 68–75.
- [11] **Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I:** Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1988, 63, 1428–1443.
- [12] **Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K:** Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150, 512–517.
- [13] **Park JW, Taube C, Yang ES, Joetham A, Balhorn A, Takeda K, Miyahara N, Dakhama A, Donaldson DD, Gelfand EW:** Respiratory syncytial virus-induced airway hyperresponsiveness is independent of IL-13 compared with that induced by allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112 (6), 1078–1087.
- [14] **Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ:** Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995, 332, 133–138.
- [15] **Young S, O'Keefe PT, Arnott J, Landau LI:** Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995, 72, 16–24.
- [16] **Kimpen JL:** Viral infections and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162, 108–112.
- [17] **Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD:** A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162, 1403–1406.
- [18] **Welliver RC, Duffy L:** The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7–8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993, 15, 19–27.
- [19] **Toms GL, Quinn R, Robinson JW:** Undetectable IgE responses after respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1996, 74, 126–130.
- [20] **Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL, Schulz J, Lau S, Wahn U:** Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 1996, 7, 55–60.
- [21] **Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B:** Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161, 1501–1507.
- [22] **Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD:** Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999, 354, 541–545.
- [23] **Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD:** Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992, 62, 482–487.
- [24] **Sims DG, Downham MA, Gardner PS, Webb JKG, Weightman D:** Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Br Med J* 1978, 1, 11–14.
- [25] **Sims DG, Gardner PS, Weightman D, Turner MV, Soothill JF:** Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or postbronchiolitic wheezing. *Br Med J Clin Res* 1981, 282, 2086–2088.
- [26] **Mok JY, Simpson H:** Outcome for acute bronchitis, bronchiolitis, and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1984, 59, 306–309.
- [27] **Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD:** Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992, 67, 482–487.
- [28] **Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD:** Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997, 76, 315–319.
- [29] **Osundwa VM, Dawod ST, Ehlayel M:** Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar. *Eur J Pediatr* 1993, 152, 1001–1003.
- [30] **Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B:** Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995, 95, 500–505.
- [31] **Martinez FD:** Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 449–455.

Adres do korespondencji:

Barbara Sozańska
I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM
ul. Hoene-Wrońskiego 13c
50-376 Wrocław
e-mail: bsoz@go2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.07.2004 r.
Po recenzji: 18.08.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 5.10.2004 r.

Received: 5.07.2004
Revised: 18.08.2004
Accepted: 5.10.2004