

Magdalena Kleszyk¹, Elżbieta Mizgała-Izworska²,
Anna Góra¹, Maciej Przybył¹, Edyta Machura¹

Otrzymano: 30.12.2020
Zaakceptowano: 19.05.2021
Opublikowano: 30.09.2021

Wieloczynnikowa etiologia nawracających infekcji układu oddechowego u dzieci

Multifactorial aetiology of recurrent respiratory tract infections in children

¹ Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

² Zakład Medycyny Rodzinnej w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Magdalena Kleszyk, Katedra i Klinika Pediatrii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. S. Szyszko w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3 Maja 13–15, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 370 42 67, e-mail: madzia.am@gmail.com

Streszczenie

Nawracające infekcje układu oddechowego u dzieci są częstym problemem zdrowotnym. Narażenie na niekorzystne czynniki środowiskowe oraz współistnienie chorób przewlekłych rzutują na ciężkość i częstość infekcji. Nieskuteczne leczenie ambulatoryjne jest wskazaniem do pogłębionej diagnostyki. Celem pracy było ustalenie przyczyny nawracających infekcji dróg oddechowych u dzieci. Grupę badaną stanowiło 130 dzieci w wieku 3–17 lat skierowanych do diagnostyki w celu ustalenia przyczyny nawrotowych infekcji układu oddechowego. Za kryterium kwalifikacji do grupy badanej przyjęto występowanie minimum 8 infekcji dróg oddechowych w roku u dzieci do 6. roku życia i minimum 5 infekcji w roku u dzieci w wieku 7–17 lat. Dokonano podziału badanych na podgrupy wiekowe: 3–5 lat ($n = 60$), 6–9 lat ($n = 35$), 10–13 lat ($n = 11$), 14–17 lat ($n = 24$). Na podstawie badań kwestionariuszowych analizowano obecność potencjalnych czynników ryzyka nawrotowych infekcji oraz przeprowadzono diagnostykę w celu wykluczenia alergii, schorzeń laryngologicznych i refluksu żołądkowo-przełykowego. Wybrane parametry laboratoryjne (morfologia krwi, stężenie witaminy D, stężenie immunoglobulin) porównano z wartościami uzyskanymi u 86 dzieci zdrowych z grupy kontrolnej. U większości dzieci istniały czynniki ryzyka nawrotowych infekcji układu oddechowego. Przerost migdałka gardłowego rozpoznano u 44,6%, astmę u 36,9%, niedobór witaminy D u 30,7%, refluksu żołądkowo-przełykowy u 16,2%, a niedobór odporności u 9,2% dzieci. Wielochorobowość dotyczyła 34,6% badanych. W grupie badanej stwierdzono wyższe stężenie witaminy D [grupa badana: 25,6 ng/ml (25. percentyl = 17; 75. percentyl = 33,3), grupa kontrolna: 22,84 ng/ml (25. percentyl = 16,3; 75. percentyl = 28,7); $p < 0,044$] oraz wyższe wartości leukocytów [grupa badana: 7,5 tys./ μ l (25. percentyl = 5,9; 75. percentyl = 9,1), grupa kontrolna: 6,4 tys./ μ l (25. percentyl = 5,3; 75. percentyl = 7,7); $p < 0,02$]. Wyniki potwierdzają, że dzieci z nawrotowymi infekcjami układu oddechowego to heterogenna grupa pacjentów. Najliczniejszą grupę stanowiły dzieci najmłodsze ($n = 60$). U większości dzieci początek objawów powiązany był z rozpoczęciem uczęszczania do żłobka/przedszkola lub szkoły. U 1/3 dzieci stwierdzono współistnienie kilku chorób predysponujących do nawrotowych objawów ze strony układu oddechowego.

Słowa kluczowe: dziecko, infekcje układu oddechowego, rozpoznanie

Abstract

Recurrent respiratory tract infections in children are a common health problem. Exposure to harmful environmental agents and coexistence of chronic diseases affect the severity and rate of infections. Ineffective outpatient treatment is an indication for a more comprehensive diagnostic workup. The aim of the study was to determine the cause of recurrent respiratory tract infections in children. The study group included 130 children aged 3–17 years who were referred for diagnostic investigation to determine the cause of recurrent respiratory tract infections. The eligibility criterion for the study group was the occurrence of 8 or more respiratory tract infections a year in children aged up to 6 years and 5 or more infections a year in children aged 7–17 years. The study group was subdivided into the following age groups: 3–5 years ($n = 60$), 6–9 years ($n = 35$), 10–13 years ($n = 11$) and 14–17 years ($n = 24$). The presence of potential risk factors for recurrent infection was analysed on the basis of questionnaires. Tests and examinations were also performed in order to exclude allergies, ear, nose and throat disorders and gastroesophageal reflux disease. Selected laboratory values (complete blood count, vitamin D concentration, immunoglobulin levels) were compared with those obtained from 86 healthy children from the control group. The majority of children had risk factors for recurrent respiratory tract infections. Adenoid hypertrophy was diagnosed in 44.6% of children, asthma in 36.9%, vitamin D deficiency in 30.7%, gastroesophageal reflux disease in 16.2% and immunodeficiency in 9.2% of children. Multimorbidity was found in 34.6% of the subjects. In the study group, there were higher vitamin D levels [study group: 25.6 ng/mL (25th percentile = 17; 75th percentile = 33.3), control group: 22.84 ng/mL (25th percentile = 16.3; 75th percentile = 28.7); $p < 0.044$] and higher

leukocyte levels [study group: $7.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (25th percentile = 5.9; 75th percentile = 9.1), control group: $6.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (25th percentile = 5.3; 75th percentile = 7.7); $p < 0.02$]. The results indicate that children with recurrent respiratory tract infections are a heterogeneous group of patients. The youngest children were the largest group ($n = 60$). In the majority of children, the onset of symptoms was associated with the beginning of nursery/preschool or school attendance. In 1 in 3 children, a combined presence of a few diseases was found which increase susceptibility to recurrent respiratory tract infections.

Keywords: child, respiratory tract infections, diagnosis

WSTĘP

Infekcje układu oddechowego, szczególnie w grupie dzieci najmłodszych, do 3. roku życia, stanowią powszechny problem zdrowotny. Zwykle są to łagodne infekcje górnych dróg oddechowych, natomiast zakażenia dolnych dróg oddechowych występują w 10–30% przypadków^(1,2). Częste nawroty infekcji mogą niekorzystnie wpływać na ogólny stan zdrowia oraz jakość życia dziecka, zwiększać częstość wizyt ambulatoryjnych i/lub hospitalizacji, powodować absencję rodziców w pracy oraz wtórne infekcje u rodziców i rodzeństwa⁽²⁻⁴⁾.

Istnieje duża rozbieżność w odniesieniu do liczby epizodów infekcji, którą można uznać za normę u poza tym zdrowych dzieci bez dodatkowych obciążeń. Według niektórych autorów jako normę można przyjąć występowanie łagodnych infekcji dróg oddechowych w liczbie do: 11 epizodów/rok u niemowląt i małych dzieci (0–2 lat), 8 epizodów/rok u dzieci w wieku przedszkolnym (3–5 lat) oraz 4 epizodów/rok u dzieci w wieku szkolnym (6–12 lat)⁽⁵⁾. Badania epidemiologiczne wskazują, że uczęszczanie do żłobka/przedszkola, krótki okres/brak karmienia piersią, posiadanie rodzeństwa, niski status socjoekonomiczny, złe warunki mieszkaniowe, narażenie na dym tytoniowy, zaniechanie szczepień ochronnych, płęć męska, niedożywienie to niektóre potencjalne czynniki ryzyka powiązane z nawrotowymi infekcjami układu oddechowego^(6,7). Badania z ostatnich lat wskazują, że witamina D poza wpływem na homeostazę wapnia i fosforu wykazuje plejotropowe działanie na funkcjonowanie układu odpornościowego, przez co jej niedobór także może predysponować do nawrotowych infekcji⁽⁸⁻¹⁰⁾. Oprócz niekorzystnego wpływu czynników środowiskowych na częstość i ciężkość infekcji układu oddechowego mogą rzutować również nieprawidłowe funkcjonowanie złożonych mechanizmów powiązanych i niepowiązanych z układem odpornościowym gospodarza oraz współistnienie chorób przewlekłych⁽⁶⁾.

Uznaje się, że pogłębionej diagnostyki wymagają dzieci z ciężkim przebiegiem infekcji, brakiem poprawy po leczeniu, obecnością nietypowych patogenów wywołujących infekcje (np. *Pneumocystis jiroveci*), niedoborem masy ciała i/lub wzrostu, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, istotnymi deformacjami klatki piersiowej, zmianami osłuchowymi występującymi każdorazowo po tej samej stronie klatki piersiowej, utrzymującymi się świstami oraz objawami mogącymi mieć związek z wadą serca, chorobami autoimmunologicznymi, występowaniem atopii w rodzinie,

wadami układu oddechowego bądź współwystępowaniem chorób przewlekłych⁽¹¹⁾. Jak wiadomo, powszechnie występujące w trakcie infekcji objawy, takie jak kaszel czy nieżyt nosa, nie wiążą się z jedną jednostką nozologiczną i niekoniecznie są spowodowane infekcją układu oddechowego. Wbrew powszechnej opinii i obawom rodziców pierwotne niedobory odporności stanowią rzadką przyczynę nawracających infekcji dróg oddechowych (wg różnych źródeł dotyczą 4–10% chorych)⁽¹²⁾. Medyczny Komitet Doradczy Fundacji im. Jeffreya Modella opracował „10 objawów ostrzegawczych pierwotnych niedoborów odporności” pomocnych w identyfikacji dzieci wymagających pogłębienia diagnostyki immunologicznej. Do ww. objawów zalicza się: co najmniej 4 nowe zapalenia ucha środkowego, co najmniej 2 poważne zapalenia zatok w ciągu roku, stosowanie antybiotyku przez co najmniej 2 miesiące z niewielkim efektem, co najmniej 2 przypadki zapalenń płuc w ciągu roku, brak przybierania na wadze lub zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka, nawracające głębokie ropnie skóry lub innych narządów, uporczywe pleśniawki w jamie ustnej albo zakażenia grzybicze na skórze, konieczność stosowania antybiotyków dożylnych w leczeniu infekcji, co najmniej 2 ciężkie zakażenia (takie jak posocznica, zapalenia mózgu, kości, skóry), pierwotne niedobory odporności w wywiadzie rodzinnym⁽¹³⁾.

CEL PRACY

Celem pracy było ustalenie przyczyny nawracających infekcji dróg oddechowych u dzieci, które zostały skierowane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) na Oddział Ogólnopediatryczny, gdzie miały zostać poddane diagnostyce z powodu nawracających infekcji układu oddechowego.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Do grupy badanej (GB) zakwalifikowano łącznie 130 dzieci obojga płci (68 dziewczynek, 62 chłopców) w wieku 3–17 lat (mediana $7,51 \pm 4,42$ roku), w latach 2013–2015 skierowanych na Oddział Ogólnopediatryczny Kliniki Pediatrii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 (SP SK1) w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (SUM) w Katowicach z powodu nawracających objawów ze strony układu oddechowego, u których leczenie wdrożone przez pediatrę okazało się nieskuteczne, a badania diagnostyczne wykonane ambulatoryjnie nie wyjaśniły przyczyny

nawracających dolegliwości. Za kryterium kwalifikacji do GB przyjęto występowanie co najmniej 8 infekcji dróg oddechowych w ciągu roku u dzieci do 6. roku życia i co najmniej 5 infekcji w ciągu roku u dzieci w wieku 7–17 lat. U wszystkich dzieci w czasie infekcji stosowano antybiotykoterapię. Warunkiem przydzielenia do GB było niewystępowanie u dziecka choroby autoimmunizacyjnej lub przewlekłej choroby zapalnej. Rekrutacja pacjentów odbywała się bezpośrednio na podstawie wyników badań podmiotowego i przedmiotowego oraz podstawowych badań laboratoryjnych wykluczających ostrą infekcję w trakcie hospitalizacji (morfologia krwi obwodowej z rozmazem, stężenie białka C-reaktywnego – *C-reactive protein*, CRP). Opierając się na wynikach badań kwestionariuszowych, analizowano obecność potencjalnych czynników ryzyka nawrotowych infekcji. Do grupy kontrolnej (GK) włączono 86 pacjentów obojga płci (44 dziewczynki oraz 42 chłopców) w wieku 3–17 lat (mediana $8,52 \pm 4,68$ roku) bez nawracających objawów ze strony układu oddechowego w wywiadzie (dopuszczalne były sporadyczne, łagodne infekcje górnych dróg oddechowych występujące nie częściej niż 5 razy w roku u dzieci do 6. roku życia oraz nie więcej niż 3 razy w roku u dzieci starszych). Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe, bez objawów chorób zapalnych i alergicznych. Dzieci zakwalifikowane zarówno do GB, jak i GK podzielono na podgrupy wiekowe – dzieci w wieku: 3–5 lat (GB: $n = 60$, GK: $n = 33$), 6–9 lat (GB: $n = 35$, GK: $n = 20$), 10–13 lat (GB: $n = 11$, GK: $n = 13$), 14–17 lat (GB: $n = 24$, GK: $n = 20$).

Badania laboratoryjne i pozostałe badania diagnostyczne

U pacjentów wykonano następujące badania: morfologia krwi z rozmazem, eozynofilia bezwzględna, stężenie CRP, stężenie witaminy D oraz stężenia immunoglobulin (Ig) (IgA, IgG, IgM i IgE). Stężenie witaminy D oznaczono metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA), przy użyciu zestawu testowego Elecsys Vitamin D total, za pomocą aparatu Cobas 6000 (moduł cobas e601). Czułość analityczna testu wynosiła 7,5 nmol/l (3,0 ng/ml).

Całkowite stężenie IgA w surowicy oznaczono metodą immunoturbidymetryczną wzmocnioną cząstkami lateksu. Czułość analityczna metody wynosiła 0,10 G/l. Do oznaczenia całkowitych stężeń IgG i IgM wykorzystano reakcję wymienionych przeciwciał z odpowiednimi antygenami. Pojawiająca się aglutynacja była mierzona turbidymetrycznie. Czułość analityczna testów wynosiła odpowiednio: 0,30 g/l (2,00 $\mu\text{mol/l}$) dla IgG i 0,01 g/l (0,01 $\mu\text{mol/l}$) dla IgM. Całkowite stężenie IgE oznaczono metodą ECLIA przy użyciu zestawu testowego Elecsys IgE II, wykorzystując przeciwciała monoklonalne skierowane swoiście przeciwko ludzkiej IgE. Badanie było wykonywane aparatem Cobas 6000 (moduł e601). Czułość analityczna testu wynosiła 0,1 IU/ml (0,24 ng/ml).

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie laryngologiczne i diagnostykę alergologiczną, tj. punktowe testy skórne (PTS) i/lub oznaczenie przeciwciał IgE alergenowo

swoistych (sIgE), u 69 osób wykonano badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, u 43 badanie spirometryczne, a u 35 dzieci badanie pH-metryczne.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną dla wybranych parametrów laboratoryjnych przeprowadzono przy użyciu licencjonowanego oprogramowania Statistica 10.0 (StatSoft Polska). Zmienne ilościowe zostały wyrażone jako mediana (*Me*) i przedział między 1. i 3. kwartylem (25. i 75. percentylem). Analizę porównawczą grup wykonano przy użyciu testu *U* Manna–Whitneya. Analiza korelacji uwzględniała ocenę współczynnika korelacji Spearmana. Zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej badani oraz ich rodzice/opiekunowie prawni zostali poinformowani o celu, charakterze i metodzie prowadzonych badań. Uzyskano świadomą pisemną zgodę rodziców lub opiekunów prawnych dzieci oraz samych pacjentów w wieku co najmniej 16 lat na udział w badaniu.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, nr KNW/0022/KB1/77/14.

WYNIKI

Prawdopodobne czynniki ryzyka nawracających infekcji układu oddechowego u dzieci

U większości dzieci (83%) obecne były co najmniej 2 czynniki ryzyka nawrotowych infekcji (tab. 1).

Badany parametr	Liczba pacjentów	% pacjentów
Płeć (dziewczynki/chłopcy)	68/62	52/48
Początek objawów powiązany z rozpoczęciem uczęszczania do żłobka/przedszkola/szkoły	74	56,92
Ekspozycja na sierść zwierząt	64	49,23
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku alergii	60	46,15
Złe warunki bytowe – narażenie na pleśń	41	31,54
Ekspozycja na dym tytoniowy	37	28,46
Brak informacji o ekspozycji na dym tytoniowy	35	26,92
Wczesniactwo	16	12,31
Krótki okres karmienia piersią (tj. do 1. miesiąca życia)	39	30,00
Poród z cięcia cesarskiego	36	27,69
Obciążony wywiad okołoporodowy (zespół zaburzeń oddychania, wrodzone zapalenie płuc, wentylacja mechaniczna)	10	7,69
Brak któregośkolwiek z ww. czynników ryzyka	6	4,62
Więcej niż jeden czynnik ryzyka	108	83,07

Tab. 1. Charakterystyka GB na podstawie danych kwestionariuszowych

Podstawowe wskaźniki laboratoryjne oraz surowicze stężenia immunoglobulin (tab. 2)

U dzieci z GB stwierdzono wyższe wartości leukocytów (wyrażone w tys./ μ l) we krwi obwodowej, przy czym dotyczyło to: dzieci w wieku 3–5 lat [GB: $Me = 8,6$ tys./ μ l (6,75;10,08) vs GK: $Me = 6,38$ (5,59;6,93); $p < 0,02$], dzieci z przerostem migdałka gardłowego (PMG) [obecny PMG: $Me = 8,1$ (6,4;9,5) vs brak PMG: $Me = 7,1$ (5,6;8,6); $p = 0,03$], dzieci, u których stwierdzano obecność zmian w płucach [RTG+: $Me = 9,5$ (8,1;10,9) vs RTG–: $Me = 6,8$ (5,6;8,5); $p = 0,04$], dzieci z alergią [PTS/sIgE+: $Me = 8,3$ (6,1;10,3) vs PTS/sIgE–: $Me = 6,6$ (5,8;8,5); $p = 0,02$]. Odsetek eozynofili był wyższy u dzieci z alergią potwierdzoną w PTS/sIgE [PTS+: $Me = 3,0$ (2,0;6,0) vs PTS–: $Me = 2,0$ (1,0;3,0); $p = 0,02$]. Stężenie IgE oraz odsetek eozynofili były wyższe u dzieci z astmą/alergicznym nieżytem nosa (ANN) niż u dzieci bez ww. chorób [IgE u dzieci z alergią: $Me = 112,2$ (34,1;415,5) vs IgE u dzieci bez alergii: $Me = 31,9$ (10,8;67,4); $p = 0,000033$; odsetek eozynofili u dzieci z alergią: $Me = 3,0$ (2,0;5,5) vs odsetek eozynofili u dzieci bez alergii: $Me = 2,0$ (1,0;3,0); $p = 0,008$]. Stężenia IgG, IgA, IgM, IgE nie różniły się pomiędzy grupami (cała GB vs cała GK). Jednak dzieci, u których wykazano niedobór odporności ($n = 12$), były młodsze [z niedoborem odporności: $Me = 4,5$ roku (3,5;6,0) vs bez niedoboru odporności: $Me = 6,0$ lat (4,0;11,0)] i występowały u nich niższe stężenia immunoglobulin (wyrażone w g/l): IgG [z niedoborem odporności: $Me = 6,8$ (5,3;7,8) vs bez niedoboru odporności: $Me = 9,1$ (8,0;10,9); $p < 0,001$], IgA [z niedoborem odporności: $Me = 0,42$ (0,17;0,8) vs bez niedoboru odporności: $Me = 1,2$ (0,78;1,6); $p < 0,001$], IgM [z niedoborem odporności: $Me = 0,69$ (0,55;0,99) vs bez niedoboru odporności: $Me = 0,97$ (0,74;1,3); $p = 0,048$].

W grupie wszystkich dzieci z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych stwierdzono istotną statystycznie wyższą medianę stężenia witaminy D w surowicy w porównaniu

z grupą kontrolną ($p = 0,044$). Po uwzględnieniu podziału na podgrupy wiekowe nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Deficyt witaminy D (0–20 ng/ml) odnotowano u 40 (30,8%) dzieci z GB i 32 (37,3%) dzieci z GK, a stężenie suboptymalne (20–30 ng/ml) u 46 (35,4%) dzieci z GB i 37 (43%) dzieci z GK. Optymalne stężenie witaminy D (30–50 ng/ml) dotyczyło 43 (33,1%) dzieci z GB i 15 (17,4%) dzieci z GK. Wysokie stężenie stwierdzono zaś u 1 (0,8%) dziecka z GB i 2 (2,3%) dzieci z GK. Najwyższy odsetek dzieci z niedoborem lub suboptymalnym stężeniem witaminy D dotyczył grupy wiekowej 14–17 lat zarówno w GB, jak i GK (GB: $n = 19$, 79,17%, GK: $n = 19$, 95%). Z kolei najwyższy odsetek dzieci z optymalnym stężeniem dotyczył grupy wiekowej 3–5 lat (GB: $n = 26$, 43,3%, GK: $n = 9$, 27%). Nie zaobserwowano różnic w stężeniu witaminy D pomiędzy dziećmi z PMG, astmą i alergią a dziećmi bez tych chorób. Analiza regresji wykazała, że stężenie witaminy D było ujemnie skorelowane z wiekiem ($R = -0,3$; $p = 0,0003$) oraz stężeniami IgG i IgA (odpowiednio $R = -0,2$; $p = 0,01$, $R = -0,3$; $p = 0,004$), a także z obecnością co najmniej 2 czynników ryzyka nawrotowych infekcji ($R = -0,26$; $p = 0,002$). U 8 dzieci w RTG klatki piersiowej stwierdzono zmiany okołoskrzelowe (4 dzieci z astmą, 4 z PMG). U 21 dzieci wynik pH-metrii przełyku był nieprawidłowy, a u 42 dzieci stwierdzono dodatni wynik PTS i/lub sIgE.

Ustalone rozpoznanie kliniczne u badanych dzieci

Najczęstszym rozpoznaniem klinicznym u pacjentów diagnozowanych z powodu nawracających infekcji dróg oddechowych był PMG (44,62% pacjentów), a najrzadszym – niedobór odporności (9,23%), który dotyczył najmłodszej grupy dzieci (3–6 lat). U 48 (36,92%) dzieci rozpoznano astmę i/lub ANN. U 40 (83,3%) dzieci z astmą współistniały objawy ANN, dlatego też dzieci chore na astmę i ANN połączono w jedną grupę.

Refluks żołądkowo-przełykowy rozpoznano u 21 (16,15%) dzieci, przy czym u 12 dzieci współistniał z PMG, a u 4 dzieci z astmą. Dzieci z PMG były młodsze [dzieci z PMG: $Me = 5,0$ lat (4,0;6,0) vs dzieci bez PMG: $Me = 6,0$ lat (5,0;14,0); $p = 0,00025$], natomiast dzieci z astmą i/lub ANN – starsze [$Me = 6,0$ lat (5,0;13,0) vs $Me = 5,0$ lat (4,0;9,0); $p = 0,031$]. U 12 (9,23%) pacjentów nie udało się ustalić przyczyny nawracania infekcji dróg oddechowych (tab. 3).

OMÓWIENIE

W niniejszej pracy udokumentowano, że etiologia nawrotowych infekcji układu oddechowego u dzieci jest złożona. Potwierdzono, że narażenie na niekorzystne czynniki środowiskowe, PMG, astma, refluks żołądkowo-przełykowy i niedobór witaminy D są powiązane z częstymi nawrotami infekcji. Ponadto w przypadku 1/3 badanych dzieci wykazano występującą u nich wielochorobowość.

Badany parametr	GB ($n = 130$)	GK ($n = 86$)	p
Płeć (dziewczynki/chłopcy)	$n = 44/42$, 51%/49%	$n = 68/62$, 52%/48%	
Wiek [lata]	6,0 [4,0;10,0]	6,0 [5,0;13,0]	0,16
Leukocyty [tys./ μ l]	7,5 [5,9;9,1]	6,4 [5,3;7,7]	0,005
CRP [mg/l]	0,67 [0,3;1,3]	0,86 [0,44;1,54]	0,197
Eozynofile [%]	2,0 [1;4,0]	3,0 [2,0;3,0]	0,9
Eozynofilia [μ l]	198 [102;286]	166 [104;208]	0,3
IgA [g/l]	1,1 [0,7;1,55]	0,9 [0,67;1,15]	0,1
IgM [g/l]	0,96 [0,72;1,3]	0,9 [0,67;1,15]	0,28
IgG [g/l]	8,94 [7,8;10,8]	9,6 [8,4;10,9]	0,13
IgE [IU/ml]	44,6 [13,7;123,2]	31,78 [18,0;72,1]	0,34
Witamina D [ng/ml]	25,6 [17;33,3]	22,84 [16,3;28,7]	0,04
Dane wyrażone jako mediana (Me) oraz 25. i 75. percentyl [Q1;Q3].			
CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; IgA, IgE, IgG, IgM – immunoglobuliny klasy: A, E, G, M.			

Tab. 2. Wyniki badań laboratoryjnych w GB i GK

Rozpoznanie	GB (n = 130)	% pacjentów
PMG	58	44,62
Astma i/lub alergiczny nieżyt nosa	48	36,92
Niedobór witaminy D	40	30,77
Choroba refluksowa przełyku	21	16,15
Niedobór odporności	12	9,24
• Niedobór IgG	6	4,62
• Zaburzenia ilościowe w subpopulacjach limfocytów	3	2,31
• Niedobór IgA	2	1,54
• Mieszany niedobór immunoglobulin	1	0,77
Wielochorobowość	45	34,62
Brak przyczyny objawów	12	9,23

Tab. 3. Rozpoznania kliniczne ustalone na podstawie objawów klinicznych i wyników badań diagnostycznych w grupie pacjentów z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych

W prezentowanym badaniu celowo nie ograniczono się do jednej grupy wiekowej i włączono do niego kolejno wszystkie dzieci w wieku 3–17 lat kierowane do diagnostyki, by móc w sposób rzeczywisty wskazać, w której grupie wiekowej najczęstsze są trudności diagnostyczne. Najlicniejszą grupę badanych dzieci stanowiły dzieci najmłodsze, w wieku 3–5 lat, co może potwierdzać związek nawrotowych infekcji z niedojrzałością układów oddechowego i odpornościowego. Podobnie jak w innych badaniach, ustalono, że u ponad połowy dzieci początek infekcji był powiązany z rozpoczęciem uczęszczania do żłobka/przedszkola^(6,7). Niemal 1/3 rodziców/opiekunów prawnych przyznała się do palenia papierosów, ale część spośród nich nie udzieliła odpowiedzi w ankiecie, wobec czego trudno ocenić prawdziwą ekspozycję dzieci na dym tytoniowy⁽⁴⁾. Z większości badań epidemiologicznych wynika, że biernie palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka nie tylko zapalenia ucha środkowego, oskrzeli i płuc, ale także objawów ze strony dolnych dróg oddechowych, takich jak kaszel i świszczący oddech, będące typowymi objawami astmy^(2,14).

Badania dotyczące czynników ryzyka nawrotowych infekcji układu oddechowego u dzieci nie są zbyt liczne, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Oceniają one różne czynniki ryzyka w zależności od strefy geograficznej, struktury i złożoności społeczeństwa, zwykle obejmują niezbyt liczne grupy dzieci do 3. roku życia, a powtarzalność ich wyników jest niezadowalająca^(2,4,6,7).

U większości (90,8%) pacjentów diagnozowanych przez autorów ustalono potencjalne przyczyny nawracania infekcji dróg oddechowych. Dominowało rozpoznanie PMG, które dotyczyło niemal połowy badanych. PMG według różnych źródeł dotyczy 34,6–46% dzieci i młodzieży, prowadząc do obturacji nozdrzy tylnych, oddychania ustami, chrapania, bezdechu sennego oraz nawrotowych infekcji^(15,16). Nawroty infekcji w PMG wynikają z upośledzonego oczyszczania śluzowo-rzęskowego i obniżonej częstości uderzania rzęsek, dodatkowo zmniejszonej w przypadku narażenia na dym tytoniowy^(17,18). Czynnikiem predysponującym do PMG

są alergia, ekspozycja na dym tytoniowy, niedobór witaminy D oraz refluks żołądkowo-przełykowy, które występowały również u dzieci badanych przez autorów niniejszej pracy^(15,19–22).

Związek chorób alergicznych z nawracającymi infekcjami układu oddechowego jest przedmiotem wielu publikacji⁽²³⁾. W badaniach autorów u 48 (36,9%) chorych z nawracającymi objawami ze strony układu oddechowego rozpoznano astmę i/lub ANN. Niemal połowa dzieci była obciążona rodzinnym występowaniem atopii i/lub narażona na kontakt ze zwierzętami futerkowymi (odpowiednio 46,15% i 49,23%). Wiadomo, że nawracające infekcje wirusowe i bakteryjne w okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa, powiązane z niedojrzałością układu oddechowego i nieprawidłowościami w obrębie układu odpornościowego, mogą indukować zmiany w płucach i przyczynić się do rozwoju astmy^(24,25). Z drugiej strony obecny w astmie defekt nabłonka oddechowego i odporności wrodzonej (m.in. upośledzone wytwarzanie interferonu typu I i II) może predysponować do nawrotowych infekcji⁽²⁶⁾.

Refluks żołądkowo-przełykowy został rozpoznany u 16% dzieci i najczęściej był skojarzony z PMG, co pozostaje w zgodzie z obserwacjami, w których wykazano częste współistnienie PMG i refluksu⁽¹⁹⁾.

Uważa się, że za przerost migdałków podniebiennych i migdałka gardłowego odpowiada pepsyna żołądkowa, która aktywuje limfocyty i monocyty i zwiększa lokalną ekspresję cytokin prozapalnych⁽²⁷⁾.

Częste jest współistnienie astmy i refluksu żołądkowo-przełykowego, co sugeruje, że istnieje patofizjologiczny związek między tymi chorobami. Refluks żołądkowo-przełykowy wykazano u 32–80% chorych na astmę⁽²⁸⁾, ale w przypadku prezentowanego badania współwystępowanie astmy i refluksu dotyczyło jedynie 4 dzieci. Postuluje się, że uwalnianie cytokin prozapalnych w refluksie żołądkowo-przełykowym i powiązane z tym uszkodzenie bariery śluzówkowej mogą ułatwiać przenikanie przez nabłonek dróg oddechowych alergenów pokarmowych i środowiskowych i tym samym predysponować do uczulenia alergicznego, a w dalszej kolejności do klinicznej manifestacji chorób atopowych. Z drugiej strony astma promuje epizody refluksowe poprzez wzrost gradientu ciśnienia pomiędzy klatką piersiową a jamą brzuszną⁽²⁸⁾.

Mimo że badania laboratoryjne wykonywane były w okresie bez infekcji, to u dzieci z PMG, alergią, nieprawidłowym obrazem płuc, a także w grupie dzieci w wieku przedszkolnym liczba leukocytów była wyższa niż u dzieci zdrowych. Z kolei stężenie IgE i odsetek eozynofiliów były wyższe u dzieci z alergią, astmą i/lub ANN.

Opisywane badanie potwierdza powszechność występowania niedoboru witaminy D, gdyż zarówno w całej grupie, jak i we wszystkich podgrupach wiekowych średnia i mediana stężenia witaminy D w surowicy były poniżej stężenia optymalnego dla plejotropowego działania tej substancji, tj. 30 ng/ml. W obu grupach wykazano znaczący odsetek pacjentów ze stężeniem witaminy D niższym od optymalnego

(66,2% pacjentów z GB i 80,3% pacjentów z GK). W podgrupie dzieci w wieku 10–13 lat stężenie witaminy D wynoszące <30 ng/ml występowało u 72,73% dzieci z GB i u 76,92% dzieci z GK. Otrzymane wyniki wskazują na niższy odsetek dzieci z niedoborem witaminy D w porównaniu z wynikami badania ogólnopolskiego, w którym u dzieci w wieku 9–13 lat w okresie wiosennym niedobór ten dotyczył niemal 90% dzieci⁽²⁹⁾. Podobnie jak w innych badaniach, stężenie witaminy D obniżało się wraz z wiekiem^(29,30) i było istotnie niższe u dzieci z obecnością co najmniej 2 spośród ocenianych czynników ryzyka nawrotowych infekcji. Wyższe stężenie witaminy D w całej GB, bez uwzględnienia podziału na podgrupy wiekowe, może mieć zatem związek z wyższym odsetkiem najmłodszych dzieci w grupie z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych. Witamina D wpływa supresyjnie na proliferację i różnicowanie limfocytów B, aktywność limfocytów efektorowych i różnicowanie komórek dendrytycznych, przez co zmniejsza syntezę immunoglobulin (Ig), ekspresję głównego układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*, MHC) klasy II oraz syntezę cytokin prozapalnych [interleukin: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF- α), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF)]⁽¹⁰⁾. Ponadto wzmacnia mechanizmy obronne organizmu, nasilając chemotaksję, fagocytozę, syntezę defensyn i katelicydyn⁽¹⁰⁾. W badaniach autorów stężenie witaminy D ujemnie korelowało ze stężeniami IgA i IgG, co wykazano również w innych analizach⁽³¹⁾.

Niedobór witaminy D u dzieci z infekcjami dróg oddechowych, szczególnie górnych dróg oddechowych, stwierdzono w większości przeprowadzonych dotychczas badań^(8,9). W badaniach własnych nie analizowano wpływu pory roku na stężenie witaminy D (53,85% pacjentów było hospitalizowanych w okresie od października do kwietnia, natomiast 46,15% od maja do września), a także jej suplementacji, wobec braku wiarygodnych danych. Nie stwierdzono różnic w stężeniu witaminy D u dzieci z alergią/astmą i nawracającymi infekcjami dróg oddechowych w odniesieniu do dzieci bez alergii w wywiadzie, co może być sprzeczne z badaniami innych autorów⁽³²⁾. U 12 (9,23%) pacjentów stwierdzono nieprawidłowości dotyczące stężenia Ig lub subpopulacji limfocytów, co potwierdza, że deficyt Ig obserwuje się u niewielkiego odsetka dzieci z łagodnymi nawracającymi infekcjami układu oddechowego^(11,30). U 45 (34,62%) pacjentów stwierdzono współistnienie kilku chorób jednocześnie. Na współwystępowanie astmy u dzieci z innymi chorobami, nie tylko o podłożu alergicznym, wskazują nieliczne badania^(33,34). Wielochorobowość może utrudniać ustalenie rozpoznania i wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Jak wspomniano, objawy w postaci kataru, kaszlu i trudności w oddychaniu występują w zapalnych i niezapalnych chorobach układu oddechowego. Wprawdzie wszystkie dzieci kierowane były na Oddział Ogólnopediatryczny z powodu nawracających infekcji,

to jednak dane odnośnie do objawów i stosowanej terapii uzyskano od rodziców, bez możliwości weryfikacji dokumentacji leczenia ambulatoryjnego.

WNIOSKI

Badania przeprowadzone przez autorów niniejszej pracy potwierdzają, że dzieci z nawrotowymi infekcjami układu oddechowego stanowią heterogenną grupę pacjentów. U większości dzieci początek objawów wiąże się z rozpoczęciem uczęszczania do żłobka/przedszkola lub szkoły. U 1/3 dzieci stwierdza się współistnienie kilku chorób predysponujących do nawrotowych objawów ze strony układu oddechowego. Niedobór witaminy D dotyczy większości dzieci, niezależnie od współistnienia nawrotowych infekcji, przy czym najbardziej wyrażony jest u dzieci starszych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Couriel J: Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull* 2002; 61: 115–132.
2. Vissing NH, Chawes BL, Rasmussen MA et al.: Epidemiology and risk factors of infection in early childhood. *Pediatrics* 2018; 141: e20170933.
3. Forssell G, Håkansson A, Månsson NO: Risk factors for respiratory tract infections in children aged 2–5 years. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 122–125.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L et al.: Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e362–e369.
5. Grüber C, Keil T, Kulig M et al.; MAS-90 Study Group: History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 505–512.
6. Alexandrino AS, Santos R, Melo C et al.: Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract* 2016; 33: 161–166.
7. von Linstow ML, Holst KK, Larsen K et al.: Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 584–593.
8. Zhang J, Sun RR, Yan ZX et al.: Correlation of serum vitamin A, D, and E with recurrent respiratory infection in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 8133–8138.
9. Pham H, Rahman A, Majidi A et al.: Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 3020.
10. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F et al.: Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011; 134: 123–139.
11. Bush A: Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 67–100.
12. Zeman K: Czy u dzieci często występują zaburzenia odporności. *Alergia* 2003; 3: 70–74.
13. Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Klauedel-Dreszler M et al.: Wybrane zagadnienia z immunologii klinicznej – niedobory przeciwciał i niedobory komórkowe (część I). *Pediatr Pol* 2011; 86: 548–558.
14. Ciaccio CE, Gentile D: Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 687–692.

15. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA et al.: Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 694–697.
16. Pereira L, Monyror J, Almeida FT et al.: Prevalence of adenoid hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 101–112.
17. Marusiakova L, Durdik P, Jesenak M et al.: Ciliary beat frequency in children with adenoid hypertrophy. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 666–673.
18. Wang LF, White DR, Andreoli SM et al.: Cigarette smoke inhibits dynamic ciliary beat frequency in pediatric adenoid explants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 659–663.
19. Niu X, Wu ZH, Xiao XY et al.: The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12540.
20. Shin JH, Kim BG, Kim BY et al.: Is there an association between vitamin D deficiency and adenotonsillar hypertrophy in children with sleep-disordered breathing? *BMC Pediatr* 2018; 18: 196.
21. Sadeghi-Shabestari M, Jabbari Moghaddam Y, Ghaharri H: Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 589–591.
22. Hait EJ, McDonald DR: Impact of gastroesophageal reflux disease on mucosal immunity and atopic disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57: 213–225.
23. de Oliveira TB, Klering EA, da Veiga ABG: Is recurrent respiratory infection associated with allergic respiratory disease? *J Asthma* 2019; 56: 160–166.
24. Beigelman A, Bacharier LB: Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 172–178.
25. Martinez FD: Childhood asthma inception and progression: role of microbial exposures, susceptibility to viruses and early allergic sensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39: 141–150.
26. Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E et al.: Asthma: an underdetermined state of immunodeficiency. *Int Rev Immunol* 2019; 38: 70–78.
27. Kim JH, Jeong HS, Kim KM et al.: Extra-esophageal pepsin from stomach refluxate promoted tonsil hypertrophy. *PLoS One* 2016; 11: e0152336.
28. de Benedictis FM, Bush A: Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. *Arch Dis Child* 2018; 103: 292–296.
29. Chlebna-Sokół D, Konstantynowicz J, Abramowicz P et al.: Evidence of a significant vitamin D deficiency among 9–13-year-old Polish children: results of a multicentre study. *Eur J Nutr* 2019; 58: 2029–2036.
30. Dąbrowska-Leonik N, Bernatowska E, Pac M et al.: Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency. *Adv Med Sci* 2018; 63: 173–178.
31. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE et al.; Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium: Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 102–109.
32. Litonjua AA: Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 179–185.
33. Ullmann N, Mirra V, Di Marco A et al.: Asthma: differential diagnosis and comorbidities. *Front Pediatr* 2018; 6: 276.
34. Kaplan A, Szefer SJ, Halpin DMG: Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med* 2020; 30: 36.