

Wiesław Jędrychowski, Elżbieta Flak i Elżbieta Mróz

WYSTĘPOWANIE ALERGII I SPRAWNOŚĆ WENTYLACYJNA PŁUC W POPULACJI DZIECI SZKOLNYCH*

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej CM UJ w Krakowie
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. W. Jędrychowski

Częstość alergii rozpoznanej klinicznie (bez testów skórnych) przez lekarzy była wyższa u chłopców (22,3%) niż u dziewczynek (18,4%). Podobne różnice występowały w podgrupie dzieci, gdzie rozpoznanie alergii potwierdzone zostało alergicznymi testami skórnymi (15,7% vs 9,3%). Mierzone wskaźniki sprawności wentylacyjnej płuc z wyjątkiem VC i FVC były istotnie niższe w grupach dzieci, u których potwierdzono występowanie alergii bądź przez lekarza bądź przez skórne testy alergiczne.

WSTĘP

Schorzenia o podłożu alergicznym należą do najczęstszych w populacji dziecięcej, nie tylko w krajach uprzemysłowionych. Częstość alergii jest wyraźnie zróżnicowana geograficznie i wydaje się zwiększać w ostatnim dwudziestoleciu, ale do tej pory nie znamy dokładnie przyczyn tego wzrostu. Wydaje się, że zwiększenie zachorowań na alergię, a co za tym idzie nasilenie się schorzeń alergo-zależnych, łączy się ze wzrostem niektórych zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego, zwłaszcza pochodzenia komunikacyjnego, zmianą sposobu żywienia i przeobrażeniami stylu życia postępującymi wraz z rozwojem cywilizacji (2, 3, 14).

Od czasu kiedy Orie i wsp. (21) przedstawili w 1961r. hipotezę, że „alergia” jest jednym z czynników osobniczych determinujących rozwój choroby obstrukcyjnej płuc, powiązanie chorób nieastmatycznych płuc z występowaniem alergii było przedmiotem licznych badań. Do tej pory niewiele jest jednak badań epidemiologicznych na temat alergii u dzieci w powiązaniu ze sprawnością wentylacyjną płuc, ale wiadomo już, że pomiędzy alergią i nadreaktywnością oskrzeli istnieje wyraźny związek (6, 7), także dzieci alergiczne mają znacznie większe ryzyko zachorowania na ostre choroby górnych i dolnych dróg oddechowych (15).

* Projekt finansowany przez II Polsko-Amerykański fundusz im. Marii Skłodowskiej-Curii.
Nr programu MZ/HHS-94-178.

Celem naszego badania było sprawdzenie hipotezy, czy i w jakiej mierze alergia u dziecka jest czynnikiem determinującym sprawność wentylacji płuc.

MATERIAŁ I METODY

Omówione w pracy badanie terenowe o charakterze przekrojowym zostało wykonane w 1997 r. wśród 1048 dzieci (546 chłopców i 502 dziewczynek), które uczęszczały do 4 klas szkół podstawowych w Krakowie. Sposób doboru dzieci do badań został przedstawiony poprzednio (16). Badanie stanu zdrowia dzieci obejmowało standaryzowany wywiad zdrowotny na podstawie specjalnie przygotowanego kwestionariusza samozwrotnego, który był wypełniany przez rodziców dziecka w domu oraz proste pomiary antropometryczne i pomiary czynności płuc, które były przeprowadzone w szkołach. Spirometria została wykonana przy pomocy skomputeryzowanego aparatu Spirotrac firmy Vitalograph a ocenę sprawności wentylacyjnej płuc oparto na następujących wskaźnikach spirometrycznych: VC, FVC, FEV_{0,5}, FEV_{0,75}, FEV₁, FEF_{0,2-1,2}, FEF_{25-75%} i PEFR. Szczegóły metodyczne pomiarów spirometrycznych omówiono w jednej z poprzednich prac (15).

W rozpoznaniu alergii u dzieci zastosowano dwa kryteria. Pierwsze kryterium opierało się na potwierdzeniu w wywiadzie z rodzicami, że lekarz rozpoznał klinicznie alergię u dziecka (bez względu na jej rodzaj ale bez wykonywania alergicznych testów skórnych). Drugie kryterium rozpoznania alergii było oparte na potwierdzeniu w wywiadzie przez rodziców, że dziecko miało wykonane alergiczne testy skórne i testy te były dodatnie. W przypadku przeprowadzenia testów alergicznych u dziecka, nawiązywano kontakt z odpowiednią przychodnią lekarską dla odszukania wyników badań, które potwierdzałyby informacje pochodzące od rodziców.

Analiza statystyczna wyników badania obejmowała obliczenie współczynników chorobowości dla alergii rozpoznanej klinicznie (bez testów skórnych) i rozpoznanej na podstawie alergicznych testów skórnych, analizę wariancji wskaźników spirometrycznych w klasyfikacji pojedynczej oraz wykonanie analizy wielowymiarowej liniowej i logistycznej (11), korzystając z pakietu statystycznego BMDP (4). W opisie rozkładu przedziałów ufności dla ryzyka względnego posłużono się Metodą Profilu Przedziałów Ufności (8). Metoda ta pozwala na wyliczenie z rozkładu zmiennych, brzegowych współczynników prawdopodobieństwa lub funkcji wiarygodności (likelihood function) oraz przedziałów ufności dla estymatorów punktowych. Wykorzystano również pakiet statystyczny FAST*PRO (9), który umożliwia wizualną charakterystykę obszaru niepewności wokół wyliczonego parametru, co dostarcza więcej informacji niż tradycyjne stwierdzenia dotyczące istotności statystycznej, podanie wartości „p”. Z analizy wyłączono 25 dzieci, u których nie wykonano spirometrii lub nie uzyskano informacji o alergii.

WYNIKI BADAŃ

Częstość alergii rozpoznanej klinicznie (bez testów skórnych) do 1997 r. wynosiła 20,4% (22,3% u chłopców i 18,4% u dziewczynek), natomiast rozpoznanie alergii potwierdzone alergicznymi testami skórnymi dotyczyło 12,6% dzieci (15,7% u chłopców

Tabela I. Średnie wartości wskaźników spirometrycznych skorygowane na zmienne towarzyszące (wysokość i masa ciała dziecka) w grupie osób z alergią i bez alergii

Wskaźnik spirometryczny	Alergia (-)	Alergia (+)	F (1, 1019)	p
VC (L)	2,49	2,46	2,43	<0,12
FVC (L)	2,46	2,43	2,58	<0,11
FEV _{0,5} (L)	1,65	1,59	13,72	<0,002
FEV _{0,75} (L)	2,01	1,95	13,19	<0,0003
FEV ₁ (L)	2,21	2,15	10,50	<0,001
FEF _{0,2-1,2} (L/sek)	3,58	3,43	10,35	<0,001
FEF _{25-75%} (L/sek)	2,68	2,54	14,72	<0,0001
PEFR (L/sek)	4,10	3,96	7,28	<0,007

i 9,3% u dziewczynek). Wśród 129 dzieci, których rodzice podali, że rozpoznanie alergii zostało postawione na podstawie testów skórnych, udało się odszukać odpowiednią dokumentację w przychodniach lekarskich dla 90 dzieci. W tej grupie badanych stwierdzono, że dzieci najczęściej były uczulone na kurz domowy (75,2%), pyłki traw (68,2%) i roztocza (61,2%) a najrzadziej na grzyby pleśniowe (27,1%).

Analiza wariancji wskaźników spirometrycznych w klasyfikacji pojedynczej przeprowadzona w całym materiale przy uwzględnieniu zmiennych towarzyszących (wysokość i ciężar ciała) wykazała, że wszystkie mierzone wskaźniki sprawności wentylacyjnej płuc z wyjątkiem VC i FVC były istotnie niższe w grupach dzieci, w których potwierdzono występowanie alergii bądź przez samego lekarza bądź przez skórne testy alergiczne (tabela I).

W następnym etapie analizy określono kolejno wartość współczynników regresji dla wszystkich wskaźników spirometrycznych w powiązaniu z alergią. Ponieważ wskaźniki czynności wentylacyjnej płuc dziecka zależą od płci i cech antropometrycznych, w modelu regresji wielowymiarowej oprócz alergii uwzględniono również płeć, wysokość i ciężar ciała (tabela II). Zwraca uwagę fakt, że współczynniki regresji wskaźników spirometrycznych zależały od alergii dziecka i miały kierunek ujemny. Ponieważ współczynniki regresji wskaźników spirometrycznych w modelu regresji wielowymiarowej zostały skorygowane na zmienne niezależne towarzyszące (płeć, wysokość i ciężar ciała) można na podstawie ich wielkości porównać wpływ alergii na poszczególne wskaźniki spirometryczne. I tak największe różnice związane z alergią rozpoznaną przez lekarza (bez testów skórnych) odnosiły się do PEFR (-180ml/sek), wskaźników przepływu FEF_{0,2-1,2} (-171 ml/sek) i FEF_{25-75%} (-121 ml/sek), natomiast mniejsze różnice obserwowano w stosunku do FEV_{0,75} (-69 ml) i FEV₁ (-68 ml). Bardzo podobne wartości współczynników regresji uzyskano dla wskaźników spirometrycznych i alergii rozpoznanej przy pomocy testów skórnych (tabela II, część B). Aby wykluczyć ewentualny zakłócający wpływ objawów astmatycznych na sprawność wentylacji płuc u badanych dzieci, w drugiej serii analiz powtórzono modele regresji wielokrotnej w grupie dzieci, u których nie występowały ani napady duszności ze świsłami ani świszczenia niezależne od infekcji przebiegów. Także i ta seria analiz wykonana dla wszystkich wskaźników spirometrycznych potwierdziła ujemny wpływ alergii na sprawność wentylacyjną płuc (tabela II, część C i D).

Tabela II. Współczynniki regresji wskaźników spirometrycznych względem alergii*, oszacowane w modelu regresji wielowymiarowej uwzględniającej dodatkowo jako zmienne niezależne pięć dziecka, wysokość i ciężar ciała

Wskaźnik spirometryczny	Wsp. reg. b	SE (b)	p	R	Wsp. reg. b	SE(b)	p	R
A. Dzieci z alergią rozpoznaną przez lekarza (bez testów skórnych).				B. Dzieci z alergią potwierdzoną testem skórnym.				
VC (L)	-0,064	0,023	0,00	0,679	-0,029	0,027	0,29	0,686
FVC (L)	-0,057	0,022	0,01	0,689	-0,043	0,027	0,11	0,686
FEV _{0,5} (L)	-0,062	0,017	0,00	0,541	-0,053	0,021	0,01	0,543
FEV _{0,75} (L)	-0,069	0,019	0,00	0,606	-0,067	0,023	0,00	0,607
FEV ₁ (L)	-0,068	0,020	0,00	0,641	-0,068	0,025	0,01	0,641
FEF _{0,2-1,2} (L/sek)	-0,171	0,057	0,00	0,433	-0,174	0,070	0,01	0,429
FEF _{25-75%} (L/sek)	-0,121	0,041	0,00	0,336	-0,146	0,056	0,00	0,347
PEFR (L/sek)	-0,180	0,058	0,00	0,380	-0,115	0,071	0,10	0,364
Po wyłączeniu z materiału dzieci z objawami swistów/duszności, występujących niezależnie od przeziębień.								
C. Dzieci z alergią rozpoznaną przez lekarza (bez testów skórnych).				D. Dzieci z alergią potwierdzoną testem skórnym.				
VC (L)	-0,073	0,023	0,00	0,674	-0,028	0,030	0,36	0,683
FVC (L)	-0,069	0,023	0,00	0,680	-0,041	0,031	0,18	0,682
FEV _{0,5} (L)	-0,061	0,018	0,00	0,536	-0,039	0,023	0,10	0,539
FEV _{0,75} (L)	-0,073	0,020	0,00	0,599	-0,048	0,026	0,07	0,604
FEV ₁ (L)	-0,072	0,021	0,00	0,633	-0,048	0,027	0,08	0,639
FEF _{0,2-1,2} (L/sek)	-0,174	0,059	0,00	0,425	-0,128	0,077	0,10	0,425
FEF _{25-75%} (L/sek)	-0,115	0,043	0,01	0,337	-0,073	0,056	0,19	0,338
PEFR (L/sek)	-0,182	0,061	0,00	0,370	-0,129	0,079	0,10	0,363

* A/C - Alergia wyrażona jako zmienna: 0 - brak alergii, 1 - alergia rozpoznana tylko klinicznie (bez testów).

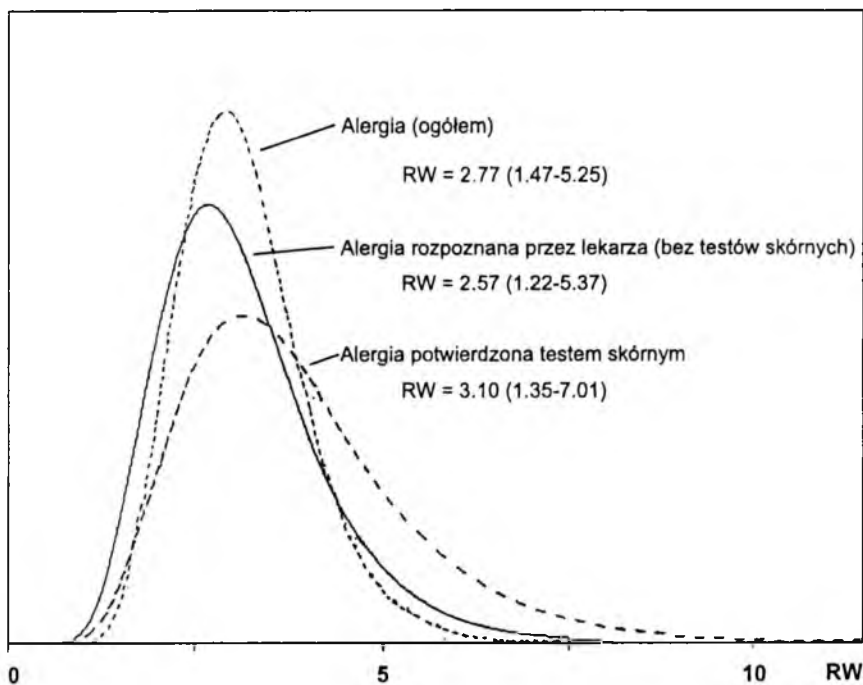
B/D - Alergia wyrażona jako zmienna: 0 - brak alergii,

1 - alergia rozpoznana na podstawie alergicznych testów skórnych.

Wsp. reg. b = współczynnik regresji wielokrotnej b, SE(b) = błąd współczynnika regresji b,

p = poziom istotności, R = współczynnik korelacji wielokrotnej.

W końcowej części analizy obliczono częstość występowania zaburzeń obturacyjnych w badanej populacji, przyjmując za jej kryterium wskaźnik FEV₁/FVC < 80%. Stwierdzono, że częstość tych zaburzeń wśród ogółu badanych dzieci wynosiła 4,5%, przy czym w grupie dzieci bez alergii odsetek tych zmian wynosił 2,9%, w grupie dzieci z alergią rozpoznaną klinicznie przez lekarza (bez wykonania alergicznych testów skórnych) 7,2%, a w grupie dzieci z alergią potwierdzoną alergicznymi testami skórnymi 8,5%. Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń obturacyjnych u dzieci z „alergią kliniczną (bez testów skórnych)” – oszacowane na podstawie ilorazu szans wynosiło 2,6 (95% PU: 1.2–5.4), ale niewiele więcej w grupie z alergią potwierdzoną testami skórnymi (RW = 3.1, 95% PU: 1.4–7.0). Profile przedziałów ufności ryzyka względnego dla alergii rozpoznanej przez lekarza i przy pomocy testów skórnych i występowania oskrzelowych zmian obturacyjnych wśród badanych dzieci były prawie identyczne (ryc. 1).



Ryc. 1. Profile przedziału ufności ryzyka względnego dla $FEV_1/FVC < 80\%$ w zależności od alergii

DYSKUSJA

Wyniki naszych badań dowodzą, że alergia u dzieci jest powiązana z gorszymi wskaźnikami spirometrycznymi, stąd fakt ten stanowić może dodatkowy dowód na rzecz hipotezy, że alergia jest cechą osobniczą predysponującą do zaburzeń wentylacji płuc. Potwierdzenie tych wyników także wśród dzieci bez objawów mogących przemawiać za astmą (napady duszności ze świstami lub świsty występujące niezależnie od infekcji i przeziębień) dowodziłoby, że obserwowany efekt jest raczej nieodwracalny. Wniosek ten nie może być jednak udowodniony w sposób przekonujący na podstawie badania przekrojowego i dlatego niezbędne będzie potwierdzenie tych obserwacji w badaniach kohortowych.

Dość duże różnice w wartościach spirometrycznych pomiędzy grupą dzieci z alergią i bez alergii oraz fakt, że ryzyko zaburzeń obturacyjnych było ponad dwa razy większe wśród dzieci alergicznych ogółem (tzn. z rozpoznaniem klinicznym i przy pomocy testów skórnych) w porównaniu z grupą kontrolną ($RW = 2,8$) świadczy o tym, że opisany efekt ma także istotne znaczenie biologiczne.

Z informacji uzyskanych od rodziców wynika, że częstość alergii rozpoznanej klinicznie (bez testów skórnych) przez lekarzy wśród przebadanych dzieci w Krakowie wynosiła średnio 20,4% ale częstość alergii potwierdzonej alergicznymi testami skórnymi wynosiła 12,6%, a zatem częstość alergii ogółem wynosiła 33,0%

(38,0% u chłopców i 27,7% u dziewczynek). Jak wynika z analiz porównawczych (22), częstość występowania stanów atopowych była w Krakowie podobna jak w krajach Europy zachodniej (Szwecja – 35,3%, W. Brytania – 32,0%, Włochy 29,1%). Warto zwrócić uwagę, że częstość atopii potwierdzonej w naszym badaniu alergicznymi testami skórnymi była prawie taka sama jak w badaniach Brabacka i wsp. przeprowadzonych w Polsce północnej, gdzie rozpoznanie atopii było oparte również na testach skórnych (5).

Dane od rodziców, oparte o rozpoznanie lekarza mogą być obciążone błędem, ponieważ niektórzy lekarze, do których zwracają się rodzice o poradę, mogą rozpoznawać tę chorobę częściej, inni natomiast rzadziej. Warto jednak podkreślić, że oszacowane wskaźniki ryzyka oraz ich profile przedziałów ufności dla występowania zaburzeń obturacyjnych u dzieci z rozpoznaną klinicznie alergią były bardzo zbliżone do wyników uzyskanych dla przypadków alergii potwierdzonej skórnymi testami alergicznymi. Może to pośrednio dowodzić dobrej rzetelności informacji uzyskanych od rodziców na temat alergii dzieci rozpoznanej klinicznie przez lekarzy.

Wyniki przekrojowych badań nad powiązaniem atopii z poziomem sprawności wentylacyjnej płuc, wcześniej opublikowane w populacji osób dorosłych, nie są ze sobą całkowicie zgodne. Z jednej strony istnieją spostrzeżenia (1, 18, 19) stwierdzające, że poziom FEV_1 nie zależy istotnie od atopii rozpoznawanej na podstawie testów skórnych, z drugiej strony badania holenderskie (17) dowiodły, że atopia zdefiniowana na podstawie testów skórnych była skojarzona z istotnie niższymi wskaźnikami FEV_1 o ile miała miejsce też eozynofilia. Również badania w Norwegii (20) oraz w USA (13) wskazują na to, że alergja jest w istocie powiązana z gorszymi wskaźnikami wentylacji płuc. Rozbieżność wyników naszych badań z niektórymi rezultatami wcześniejszych spostrzeżeń u dorosłych może wynikać z faktu, że w wieku rozwojowym znaczenie alergii w kształtowaniu podatności płuc na czynniki środowiska zewnętrznego ma większe znaczenie niż u osób dorosłych. Można też przypuszczać, że u dorosłych trudniej jest uchwycić te powiązania ponieważ mamy tam do czynienia nie tylko z mnogością potencjalnie szkodliwych czynników pochodzenia środowiskowego, takich jak czynne palenie tytoniu, szkodliwości środowiska zawodowego, ale też z współdziałaniem chorób przebytych lub współistniejących. Ukazanie roli i znaczenia samej alergii w tym złożonym kompleksie przyczynowo-skutkowym jest rzeczą bardzo trudną. Inną okolicznością sprzyjającą w badaniach wśród dzieci mógłby być również fakt większej częstości alergii w populacjach dziecięcych.

Trudno w chwili obecnej wyjaśnić mechanizm poprzez który alergja wpływa na sprawność wentylacyjną płuc. Można przypuszczać, że depozycja alergenów w drzewie oskrzelowym może wywoływać procesy zapalne w oskrzelach prowadzące do powstania zaburzeń o charakterze obturacyjnym (10, 12). W takiej sytuacji, niższe wskaźniki spirometryczne u dzieci mogą być wykładnikiem procesu zapalnego toczonego się w drogach oddechowych, który inaczej trudno byłoby zdefiniować.

W. Jędrychowski, E. Flak, E. Mróz

ALLERGY AND LUNG FUNCTION IN PREADOLESCENT CHILDREN

SUMMARY

In order to measure the effect of allergy on the lung function among schoolchildren a cross-sectional study has been performed in 1048 children of 10–11 year age who attended the grammar schools in Krakow. The lung function was assessed by the following spirometric indices: VC, FVC, FEV_{0.5}, FEV_{0.75}, FEV₁, FEF_{25–75%}, FEF_{0.2–1.2}, PEFR while the data on allergy diagnosed clinically by physician was obtained by self-administered questionnaires from the parents of children. For those of the children who had the allergic skin test performed a search in medical records has been carried out. The frequency of allergy diagnosed clinically (without skin tests) was higher in boys (22.3%) than in girls (18.4%) and the same differences have been found for allergy confirmed by skin testing (15.7% vs. 9.3%). Except for VC and FVC, all adjusted mean values of spirometric indices were significantly lower in allergic than in non-allergic group of children. Regression coefficient of spirometric indices were related inversely with the presence of allergy. The greatest effects of allergy (without skin tests) have been observed on PEFR (–180 ml), FEF_{0.2–1.2} (–171 ml), FEF_{25–75%} (–121 ml) and for FEV_{0.75} (–69 ml) and FEV₁ (–68 ml). The smallest differences were found for VC and FVC. The additional series of analysis done in the subgroup of children without attacks of dyspnea with wheezing or wheezing independent from colds or respiratory infections confirmed the results obtained in the total study sample. The prevalence of obstructive syndrome, defined as FEV₁/FVC < 80%, was 4.5% in the total sample, however, only 2.9% in non-allergic children, 7.2% in children in whom allergy was diagnosed by physicians and 8.5% among those children among whom allergy was diagnosed by allergic skin tests.

PIŚMIENNICTWO

1. Annesi IF, Neukirch EO, Frija O, i in. The relevance of hyperresponsiveness but not of atopy to FEV₁ decline. Preliminary results in a working population. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1987, 23: 397–400.
2. Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C, i in. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *International Archives of Allergy and Immunology* 1997, 113: 69–74.
3. Bjorksten B. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Scandinavia and Eastern Europe. *Allergy* 1997, 52 (38 Suppl): 23–25, discussion 35–36.
4. BMDP Manual, 1990 version, Los Angeles, 1991.
5. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, i in. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994, 24: 826–835.
6. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, i in. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Resp Crit Care* 1995, 152: 1302–1308.
7. Burrows B, Sears MR, Flannery EM i in. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 95: 548–556.
8. Eddy MD, Hasselblad V, Schachter R. Meta-Analysis by the Confidence Profile Method. *The Statistical Synthesis of Evidence*. Academic Press, Boston, 1992.
9. Eddy MD., Hasselblad V. FAST*PRO. Software for meta-analysis by the Confidence Profile Method. Academic Press, Boston, 1992.
10. Holgate ST. Asthma a dynamic disease of inflammation and repair. W: „The Rising Trends in Asthma”. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 206) 1997: 5–34.

11. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. J Wiley and Sons, New York, 1989.
12. Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 1993, 146:1084–1087.
13. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, i in. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The normative ageing study. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, 153:561–556.
14. Jędrychowski W, Flak E, Mróz E. Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego jako czynnik potęgujący ryzyko zachorowania na astmę u dzieci szkolnych. Badania epidemiologiczne w Krakowie. *Przeg Lek* 1997, 54:158–162.
15. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, i in. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. *Public Health* 1998, 112:1–7.
16. Jędrychowski W, Flak E, Mróz E. Występowanie alergii u dzieci w wieku szkolnym oraz wśród ich rodziców w powiązaniu z zanieczyszczeniami powietrza atmosferycznego. Badania prospektywne w Krakowie. *Przeg Lek* 1998, 55:437–441.
17. Mensinga TT, Schouten JP, Weiss ST, i in. Relationship of skin test reactivity and eosinophilia to level of pulmonary function in a community-based population study. *Am Rev Resp Dis* 1992, 146:638–643.
18. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1989, 140:225–252.
19. O'Connor GT, Sparrow D, Segal M, i in. Risk factors for ventilatory impairment among middle-aged and elderly men. The normative aging study. *Chest* 1993, 103:376–382.
20. Omenaas E, Bakke P, Eide GE, i in. Serum house-dust-mite antibodies and reduced FEV1 in adults of a Norwegian community. *Am J Resp Crit Care Med* 1995, 152:1158–1163.
21. Orie NGM, Sluiter HJ, de Vries K, i in. The host factors in bronchitis. W: „Bronchitis”. Orie NGM i Sluiter HJ. Royal Vangorcum, Assen, The Netherlands 1961:43–59.
22. Woodstock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. W: „The Rising Trends in Asthma”. CIBA Foundation. Wiley J & Sons, 1997:122–134.

Adres autora:

prof. dr hab. med. Wiesław Jędrychowski

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej CM UJ

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7

tel. (012) 423-10-03, (012) 618-84-16, fax. (012) 422-87-95

e-mail.: myjedryc@cyf-kr.edu.pl.