

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΕΙΔΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ  
ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ  
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

**Διδακτορική Διατριβή**

**ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗΣ**

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ**

**Ηράκλειο 2004**

# **ΕΙΔΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

**Διδακτορική Διατριβή**  
**Από τη Μιχαηλίδου Ελένη, Παιδίατρο,**  
**Πτυχιούχο Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Αθηνών**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗ,**  
**ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

<b>Ε. ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗ</b>	<b>ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>
<b>Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>
<b>Α. ΜΑΡΓΙΩΡΗΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>

**Μέλη Επταμελούς Επιτροπής:**

<b>Ε. ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗ</b>	<b>ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>
<b>Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>
<b>Α. ΜΑΡΓΙΩΡΗΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>
<b>Δ. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>
<b>Χ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ</b>	<b>ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>
<b>Ν. ΤΖΑΝΑΚΗΣ</b>	<b>ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>
<b>Μ. ΦΡΟΥΔΑΡΑΚΗΣ</b>	<b>ΛΕΚΤΟΡΑΣ</b>

*Αφιερώνεται στα παιδιά  
με άσθμα*

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη του βρογχικού άσθματος, που είναι η πιο συχνή χρόνια πάθηση των παιδιών, αποτελεί πρόκληση για κάθε παιδίατρο και ιδιαίτερα για όσους ασχολούνται με τα αναπνευστικά προβλήματα των παιδιών. Υπολογίζεται ότι 10–20% των παιδιών θα εκδηλώσουν κάποια στιγμή συμπτώματα άσθματος.

Η εργασία αυτή αποτελεί την πρώτη προσπάθεια προσέγγισης και μελέτης των κλινικών και επιδημιολογικών ιδιαιτεροτήτων της νόσου σε αντιπροσωπευτικό δείγμα **ασθματικών παιδιών** στην Κρήτη. Αποδεικνύεται ότι, η βαθύτερη κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων του παιδικού άσθματος οδηγεί σε αποτελεσματικό έλεγχο της νόσου, με κύρια συνέπεια τη μείωση της νοσηρότητας, όπως αυτή εκφράζεται με την ελάττωση του αριθμού των ασθματικών παροξυσμών και των εισαγωγών στα νοσοκομεία λόγω παιδικού άσθματος.

Η μείωση της νοσηρότητας του παιδικού βρογχικού άσθματος απετέλεσε και το όραμα αυτής της προσπάθειας. Πιστεύουμε ότι επιτύχαμε σε σημαντικό βαθμό το στόχο μας και παραδίδουμε την εργασία αυτή ως έναυσμα για την εντατικοποίηση κάθε προσπάθειας, που γίνεται για τον έλεγχο του παιδικού άσθματος στην Κρήτη.

Στην επιβλέπουσα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Παιδιατρικής κ. Εύα Μαντζουράνη θα ήθελα να εκφράσω την αμέριστη ευγνωμοσύνη μου για την ουσιαστική συμπαράσταση και τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Το άμεσο ενδιαφέρον της, και η εξαιρετική εμπειρία και διάθεση με την οποία με καθοδηγούσε, σε κάθε στάδιο ανάπτυξης της μελέτης, ήταν οι καθοριστικοί παράγοντες που συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση της .

Ευχαριστίες οφείλω επίσης στον καθηγητή της Πνευμονολογίας κ. Νικόλαο Σιαφάκα για την αθόρυβη, σημαντική συνεισφορά του, από τη θέση του μέλους της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Δεν θα μπορέσω να ξεχάσω ποτέ την ιδιαίτερη φροντίδα και συνεχή υποστήριξη του δασκάλου και αείμνηστου καθηγητή της Παιδιατρικής κ. Στυλιανού Σμπυράκι, ο οποίος, όπως συνήθιζε άλλωστε, με εξαιρετική υπομονή και εμπιστοσύνη ενίσχυε την κάθε μου προσπάθεια.

Στον καθηγητή της Ιατρικής κ. Ανδρέα Μαργιωρή, που αποδέχτηκε να αναπληρώσει τη θέση και το κενό του, κατά τη φάση ολοκλήρωσης αυτής της μελέτης και που με ενδιαφέρον συνέβαλε στο να ξεπεραστούν οι τελευταίες δυσκολίες, οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες.

Αισθάνομαι, επίσης, την υποχρέωση να ευχαριστήσω το επιστημονικό προσωπικό του Ανοσολογικού εργαστηρίου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης όπου προσδιορίστηκαν οι ανοσολογικοί δείκτες, αλλά και το επιστημονικό προσωπικό του Τομέα της Κοινωνικής Ιατρικής για τον αποτελεσματικό έλεγχο και την εκτίμηση της στατιστικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων.

Αμέριστη ευγνωμοσύνη οφείλω στους γονείς μου και την οικογένειά μου, που με ανεξάντλητη υπομονή, αγάπη και φροντίδα στήριζαν από την αρχή ως το τέλος αυτή την προσπάθεια.

Τέλος, όλους όσους με οποιοδήποτε τρόπο αθόρυβα βοήθησαν και συμπαραστάθηκαν κατά τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της μελέτης, ευχαριστώ θερμά.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<b>Σελ.</b>
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b>	5
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	7
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ</b>	9
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο : ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΑΤΟΠΙΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ</b>	<b>15</b>
1.1. Δείκτες ατοπίας σε παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη (ολική και ειδική IgE σε κοινά αλλεργιογόνα)	
16	
1.2. Ειδική ευαισθητοποίηση στα παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη	32
1.3. Διαφορές ανάμεσα σε αστικές και αγροτικές περιοχές	33
1.4. Σχόλια – συμπεράσματα	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο : ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ</b>	<b>46</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	47
2.1. Παιδικό βρογχικό άσθμα & Λοιμώξεις	49
2.1.1. Γενικά – Παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης ασθματικών παροξυσμών στις ιογενείς λοιμώξεις	49
2.1.2. Συσχέτιση ασθματικών παροξυσμών με λοιμώξεις και ηλικία	57
2.1.3. Πρώιμη εμφάνιση του βρογχικού άσθματος στα παιδιά που παρουσιάζουν ασθματικές κρίσεις με αναπνευστικές λοιμώξεις	60
2.1.4. Σχόλια – συμπεράσματα – συνέπειες	68
2.2. Παιδικό Βρογχικό Άσθμα, Λοιμώξεις & Δείκτες ατοπίας	70
2.2.1. Παιδικό Βρογχικό Άσθμα – Λοιμώξεις αναπνευστικού, ηλικία έναρξης ασθματικών κρίσεων και συσχέτιση με ατοπικούς δείκτες (ολική και ειδική IgE σε κοινά αλλεργιογόνα)	70
2.2.2. Σχόλια – συμπεράσματα – συνέπειες	81
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο : ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ</b>	<b>84</b>

3.1. Αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών με συνοδό ή όχι λοίμωξη αναπνευστικού. Χορήγηση αντιβιοτικών – βρογχοδιασταλτικών και κορτικοειδών από το στόμα. Προληπτική χορήγηση εισπνεόμενων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για το παιδικό άσθμα στην Κρήτη.	85
3.2. Σχόλια – Συμπεράσματα – Συζήτηση	99

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο : ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ  
ΣΕ ΕΙΔΙΚΗ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ. ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΣΤΗΝ  
ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ  
ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

	<b>102</b>
4.1. Εισαγωγή	103
4.2. Υλικό – Μέθοδος	105
4.3. Αποτελέσματα	108
4.4. Σχόλια – Συζήτηση	114

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ**

**123**

<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>126</b>
---------------------	------------

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια η συστηματική μελέτη της παθοφυσιολογίας του άσθματος συνετέλεσε στην βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών και της παθολογίας του. Το άσθμα σήμερα θεωρείται μια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, στην οποία σημαντικό ρόλο παίζουν τα T-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα κύτταρα. Η φλεγμονή των αεραγωγών, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, οδηγεί σε άλλοτε άλλου βαθμού αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, που εκδηλώνεται κλινικά με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας και βήχα.

Στην Κρήτη, που αποτελεί από γεωγραφική άποψη μια αυτοτελή ενότητα με ιδιαιτερότητα φυσικού περιβάλλοντος και κλιματολογικών συνθηκών, δεν έχουν γίνει διεξοδικές μελέτες σε παιδικό πληθυσμό με άσθμα. Το υψηλό κοινωνικό, ψυχολογικό και οικονομικό κόστος της χρόνιας νόσου, στο ασθματικό παιδί, δικαιολογούν απόλυτα τη λεπτομερή διερεύνηση της φύσης του παιδικού άσθματος στην Κρήτη.

**Σκοπός και προσδοκώμενοι στόχοι** της παρούσας μελέτης ήταν η διεξοδική και λεπτομερής διερεύνηση της φύσης του παιδικού βρογχικού άσθματος στην Κρήτη. Η βαθύτερη γνώση του παιδικού άσθματος μπορεί να οδηγήσει σε αποδοτική αντιμετώπιση, με συνέπεια τον καλύτερο έλεγχο των ασθματικών κρίσεων σε κάθε παιδί, την ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων και των εισαγωγών στο Νοσοκομείο, την πρόληψη των πιθανών αλλοιώσεων στον αναπτυσσόμενο παιδικό πνεύμονα και τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής του ασθματικού παιδιού και της οικογένειάς του.

**Για το σκοπό αυτό** μελετήθηκαν 196 παιδιά με βρογχικό άσθμα, που διαγνώστηκαν και παρακολουθούνται στην Παιδοπνευμονολογική μονάδα της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

Μελετήσαμε αρχικά την παρουσία ατοπικών δεικτών σε παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις ή άλλους εκλυτικούς παράγοντες. **Διαπιστώσαμε** ότι, τα παιδιά με άσθμα στην Κρήτη έχουν υψηλούς δείκτες ατοπίας, όπως αυτοί εκφράζονται με τον προσδιορισμό της ολικής και της ειδικής IgE, σε ένα ή περισσότερα



αλλεργιογόνα, ανεξάρτητα αν εκδηλώνουν παροξυσμούς με λοιμώξεις ή με την επίδραση άλλων εκλυτικών παραγόντων. Συγκεκριμένα, στον πληθυσμό που μελετήσαμε υψηλή ολική IgE βρέθηκε σε ποσοστά 56% στην ομάδα ασθενών, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις και σε ποσοστό 65% στην ομάδα παιδιών, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοίμωξη. Υψηλή ειδική IgE (Rast θετικό) σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα βρέθηκε σε ποσοστό 49% και 65% αντίστοιχα (NSS). Όπως φάνηκε από τη μελέτη αυτή, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού δεν αποδεικνύεται να προάγουν την ολική ή ειδική ευαισθητοποίηση περισσότερο ή λιγότερο από άλλους εκλυτικούς παράγοντες. Με άλλα λόγια στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι, οι κοινές λοιμώξεις του αναπνευστικού, όπως και οι άλλοι εκλυτικοί παράγοντες στα παιδιά, περισσότερο αναδεικνύουν τα ευπαθή, γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, που αργότερα θα αναπτύξουν ατοπία και άσθμα, ενώ δεν είναι γνωστό αν προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος.

Ακολούθως μελετήθηκαν οι δείκτες ατοπίας (ολική και ειδική IgE) στα παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη, ανάλογα με την ηλικία, καθώς επίσης και οι διαφορές στους δείκτες ατοπίας ανάμεσα σε αστικό και αγροτικό παιδιατρικό πληθυσμό με άσθμα. Στον παιδικό πληθυσμό που μελετήσαμε, **διαπιστώσαμε** προοδευτικά αυξανόμενη συχνότητα ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (*dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farinae*, γύρις ελιάς, επιθήλια σκύλου και γάτας, *parietaria judaika*, μύκητες, πεύκο) μετά την βρεφική ηλικία. Το ποσοστό ατοπίας σε παιδιά <3 ετών βρέθηκε σχετικά χαμηλό, αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας και κορυφώνεται στην εφηβική ηλικία. Τα παιδιά, που βρέθηκε να έχουν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα, διαπιστώθηκε ότι είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό βαρύτερο άσθμα, όπως αυτό καθορίζεται με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοφωνίας για την ταξινόμηση της βαρύτητας του άσθματος. Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι η βαρύτητα του άσθματος είναι ανάλογη με τον αριθμό των περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων, στα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί οι ασθενείς με άσθμα. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα παρουσιάζουν πολλαπλές αλλεργίες σε μεγαλύτερο ποσοστό και αυτό αναδεικνύει τη σημασία των παραπάνω ευρημάτων.

Μεγάλο ποσοστό στο σύνολο των ασθενών με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, παρουσίαζαν ευαισθητοποίηση σε κοινά

αλλεργιογόνα (106/196: 54%), ανεξάρτητα από το είδος του εκλυτικού παράγοντα, που προκαλεί τους παροξυσμούς. Στο σύνολο του πληθυσμού, που μελετήσαμε, συχνότερα **διαπιστώθηκε** ευαισθητοποίηση στα ακάρεα *dermatophagoides pteronyssinus* και *dermatophagoides farinae*. Επίσης, διαπιστώσαμε σημαντικές διαφορές στους δείκτες ατοπίας ανάμεσα σε αστικό και αγροτικό παιδιατρικό πληθυσμό με άσθμα. Συγκεκριμένα, 65% (71/109) των παιδιών με άσθμα από αστικές περιοχές είχαν υψηλή ολική IgE για την ηλικία τους και 62% (68/109) είχαν υψηλή ειδική IgE, ενώ 51% (44/87) των παιδιών με άσθμα από αγροτικές περιοχές είχαν υψηλή ολική IgE και 44%(38/87) υψηλή ειδική IgE αντίστοιχα (διαφορές αντίστοιχων ποσοστών στατιστικά σημαντικές). Περισσότερα παιδιά από αστικές περιοχές βρέθηκαν ευαισθητοποιημένα στα ακάρεα της οικιακής σκόνης και στα επιθήλια της γάτας. Δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές ευαισθητοποίησης σε άλλα κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (παριετάρια, μύκητες, γύρη της ελιάς, πεύκο), ανάμεσα στον αστικό και αγροτικό πληθυσμό της μελέτης. Τα παραπάνω φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία όσον αφορά την προληπτική αντιμετώπιση του παιδικού άσθματος.

Μελετήσαμε στη συνέχεια τη σχέση των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος με το παιδικό βρογχικό άσθμα. **Διαπιστώσαμε** ότι τα παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη εμφανίζουν, σε υψηλό ποσοστό, ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (71% στον πληθυσμό της μελέτης). Επίσης βρέθηκε ότι, τα παιδιά που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς, με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων, ξεκινούν το άσθμα τους σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τα παιδιά που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες. Η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού άσθματος, ή καπνίσματος, ή και των δύο σε συγγενείς πρώτου βαθμού, παρόλο που διαπιστώθηκε σε υψηλά ποσοστά, βρέθηκε ανεξάρτητη από το είδος των εκλυτικών παραγόντων, που προκαλούν τους ασθματικούς παροξυσμούς. Δηλαδή, ο ρόλος των λοιμώξεων στην πρόκληση των ασθματικών παροξυσμών δεν ενισχύεται περισσότερο από ότι ο ρόλος άλλων παραγόντων από την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού άσθματος, σε συγγενείς α΄ πρώτου βαθμού, ή/και καπνίσματος στο περιβάλλον. Επιπλέον, η παρουσία των παραπάνω δεν φάνηκε να σχετίζεται με

την πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων του άσθματος στα παιδιά, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις. Επειδή η συσχέτιση άσθματος – λοιμώξεων βρέθηκε εμφανέστερη στις μικρές ηλικίες, η εφαρμογή μεμονωμένης συμπτωματικής αντιμετώπισης των ασθματικών παροξυσμών, που υποτροπιάζουν και συνδέονται με λοιμώξεις στην πρώιμη παιδική ηλικία, συχνά παρακάμπτει ή μεταθέτει το πρόβλημα της υποκείμενης νόσου με όλες τις συνέπειες της χρόνιας φλεγμονής στον αναπτυσσόμενο παιδικό πνεύμονα.

Ακολούθως μελετήσαμε την φαρμακευτική αντιμετώπιση του άσθματος στα παιδιά στην Κρήτη, πριν την οργάνωση και λειτουργία της Παιδοπνευμονολογικής μονάδας στην Κρήτη. **Τα ευρήματα από τη μελέτη μας δείχνουν** ότι, τα περισσότερα παιδιά με άσθμα στην Κρήτη, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς κατά τη διάρκεια κοινών αναπνευστικών λοιμώξεων, ελάμβαναν αντιβιοτικά μαζί με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μικρότερα παιδιά με άσθμα (<6 ετών), στην ομάδα μελέτης, βρέθηκε ότι ελάμβαναν σε υψηλότερο ποσοστό (84% versus 68%) αντιβιοτικά, κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών τους. Τα παιδιά αυτά, επίσης, διαπιστώθηκε ότι ελάμβαναν πολύ συχνότερα αντιβιοτικά, κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής τους, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Η βραχυχρόνια χρήση των κορτικοειδών από το στόμα για την αντιμετώπιση της ασθματικής κρίσης, στο σύνολο των ασθενών της μελέτης (34%), βρέθηκε ανάλογη με άλλες μελέτες και υποδηλώνει ότι οι γιατροί, που ασχολούνταν με την φροντίδα υγείας του παιδιού, δίσταζαν να χρησιμοποιούν τα κορτικοειδή στην αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών. Μάλιστα, όταν οι ασθματικοί παροξυσμοί σχετίζονται με λοιμώξεις, το ποσοστό χορήγησης κορτικοειδών βρέθηκε ακόμη μικρότερο (23%). Εντυπωσιακά χαμηλά βρέθηκαν τα ποσοστά χορήγησης χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής στα παιδιά με βρογχικό άσθμα (12%), ακόμη και όταν τα παιδιά εμφάνιζαν σοβαρές ασθματικές κρίσεις. Τα παιδιά, που εμφάνιζαν ασθματικές κρίσεις με λοιμώξεις, ελάμβαναν σε ακόμη μικρότερα ποσοστά (7%) χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή για το άσθμα τους.

Τέλος, παρακολουθήσαμε εντατικά 118 παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ενεργό άσθμα, που παραπέμφθηκαν στην Παιδοπνευμονολογική μονάδα της Παιδιατρικής Κλινικής, και καταγράψαμε με λεπτομέρεια τον αριθμό των ασθματικών παροξυσμών και των εισαγωγών στο Νοσοκομείο ένα χρόνο πριν

και ένα χρόνο μετά την παρακολούθηση από εκπαιδευμένο κατάλληλα προσωπικό στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο. Στα παιδιά αυτά πραγματοποιήθηκε ανοσολογικός και αλλεργιολογικός έλεγχος (Rast ή/και δερματικές δοκιμασίες), δοκιμασία ιδρώτα και ακτινογραφία θώρακος, ενώ έλεγχος πνευμονικών λειτουργιών ήταν εφικτός σε 41 ασθενείς >6 ετών, που πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια για αποδεκτή σπιρομέτρηση (όπως αυτά ορίστηκαν από την Αμερικανική και Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νοσημάτων Θώρακος). Σε όλα τα παιδιά έγινε αναλυτική καταγραφή των ασθματικών παροξυσμών και των εισαγωγών, λόγω άσθματος, στο Νοσοκομείο ένα χρόνο πριν και ένα χρόνο μετά την έναρξη παρακολούθησης στο ειδικό ιατρείο.

Ο αριθμός των εισαγωγών στο Νοσοκομείο ήταν 122 για το σύνολο των ασθενών κατά τη διάρκεια του έτους πριν την έναρξη της ειδικής παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης ο αριθμός των εισαγωγών στο σύνολο των ασθενών ήταν 19 (μείωση κατά 84%). Όπως προέκυψε από τη μελέτη, η μικρή μείωση των εισαγωγών, που αναμένεται λόγω της αύξησης της ηλικίας, δεν μπορεί να ευθύνεται για το σημαντικό αυτό ποσοστό.

Ο αριθμός των ασθματικών παροξυσμών στο σύνολο των ασθενών της μελέτης ήταν 771 το προηγούμενο έτος και 230 κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης των ασθενών (μείωση κατά 71%). Αναδρομική μελέτη από τα στοιχεία 180 ασθενών ανάλογης ηλικίας και φύλου, που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική, λόγω ασθματικών παροξυσμών και δεν είχαν στη συνέχεια τακτική παρακολούθηση, κατέδειξε μείωση 13% του αριθμού των εισαγωγών, λόγω ασθματικών παροξυσμών το αντίστοιχο χρονικό διάστημα (296 πριν και 257 μετά) και αυτό αντανάκλα ότι κατά τη διάρκεια τουλάχιστον του έτους παρακολούθησης η συχνότητα εισαγωγών για άσθμα αναμένονταν σταθερή ή ελαφρά μειωμένη.

Διαπιστώθηκε, επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά κατά την αξιολόγηση των παραμέτρων εκτίμησης (FEV<sub>1</sub>, FVC, PEEF) της αναπνευστικής λειτουργίας, πριν και μετά την παρακολούθηση σε ειδικό τμήμα, σε όσα παιδιά υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση.

Επιπλέον, θα πρέπει να αξιολογηθεί η αξιοσημείωτη μείωση του κόστους νοσηλείας κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης των ασθενών, που παρακολούθησαμε, όπως αυτή εκφράζεται με το γινόμενο: *(μέση διάρκεια*

νοσηλείας ασθενών με άσθμα σε ημέρες)  $X$  (αριθμός εισαγωγών το έτος)  $X$  (κόστος ανά ημέρα νοσηλείας). Υπολογίζοντας και το κόστος της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής το συνολικό κόστος υποτριπλασιάστηκε (από 90.000 € σε 25.000 €).

Η μελέτη αυτή, που είναι η πρώτη σε Μεσογειακή χώρα και αφορά παιδιά, καταδεικνύει ότι το παιδικό βρογχικό άσθμα στην Κρήτη παρουσιάζει ομοιότητες, αλλά και αρκετές ιδιαιτερότητες και ουσιαστικές διαφοροποιήσεις, σε σχέση με άλλες περιοχές της Ελλάδας και άλλες χώρες, αλλά και ανάμεσα σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες του νησιού.

Αποδεικνύεται ότι, η εντατική φροντίδα και παρακολούθηση των παιδιών με άσθμα οδηγεί σε σημαντική μείωση της νοσηρότητας του παιδικού άσθματος, όπως αυτή εκφράζεται με την μείωση του αριθμού των ασθματικών παροξυσμών και των εισαγωγών στο Νοσοκομείο. Η ερμηνεία των εντυπωσιακών μειώσεων, που διαπιστώσαμε, αντανακλά την αποτελεσματικότητα όχι μόνο της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο του παιδικού άσθματος και των παροξυσμών του, αλλά και την αναγκαιότητα ειδικής φροντίδας και τακτικής παρακολούθησης του ασθματικού παιδιού και της οικογένειάς του.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>**  
**ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΑΤΟΠΙΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

### 1.1. ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΤΟΠΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ (ΟΛΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ IgE ΣΕ ΚΟΙΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ) – ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

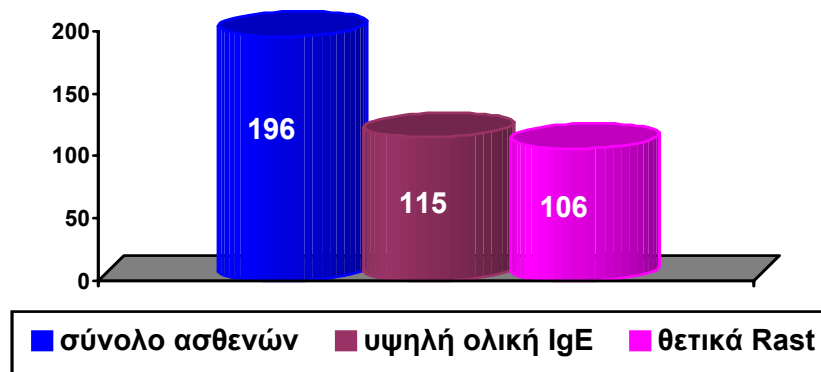
Οι μεταβολές στο περιβάλλον του αναπτυσσόμενου παιδικού πνεύμονα μπορεί να σχετίζονται με μεταβολές στην έκφραση των δεικτών της ατοπίας και να επηρεάζουν το βαθμό στον οποίο εκφράζεται φαινοτυπικά το παιδικό άσθμα (βαρύτητα άσθματος).

Η μελέτη και γνώση των ειδικών περιβαλλοντικών συνθηκών και επιδράσεων του ασθματικού παιδιού μπορεί να αξιοποιηθεί κυρίως στο επίπεδο της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, αφού θα επιτρέψει τον έλεγχο των ειδικών κατά περιοχές περιβαλλοντικών παραγόντων στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Παρόλο που ορισμένοι υποστηρίζουν ότι ο ρόλος της ατοπίας στο βρογχικό άσθμα έχει υπερεκτιμηθεί, τα παιδιά με άσθμα στην Κρήτη φαίνεται ότι παρουσιάζουν σε υψηλό ποσοστό ατοπική προδιάθεση, που εκφράζεται με αυξημένη παραγωγή ολικής ή/και ειδικής ανοσοσφαιρίνης E (IgE) έναντι κοινών αλλεργιογόνων. ( \* )

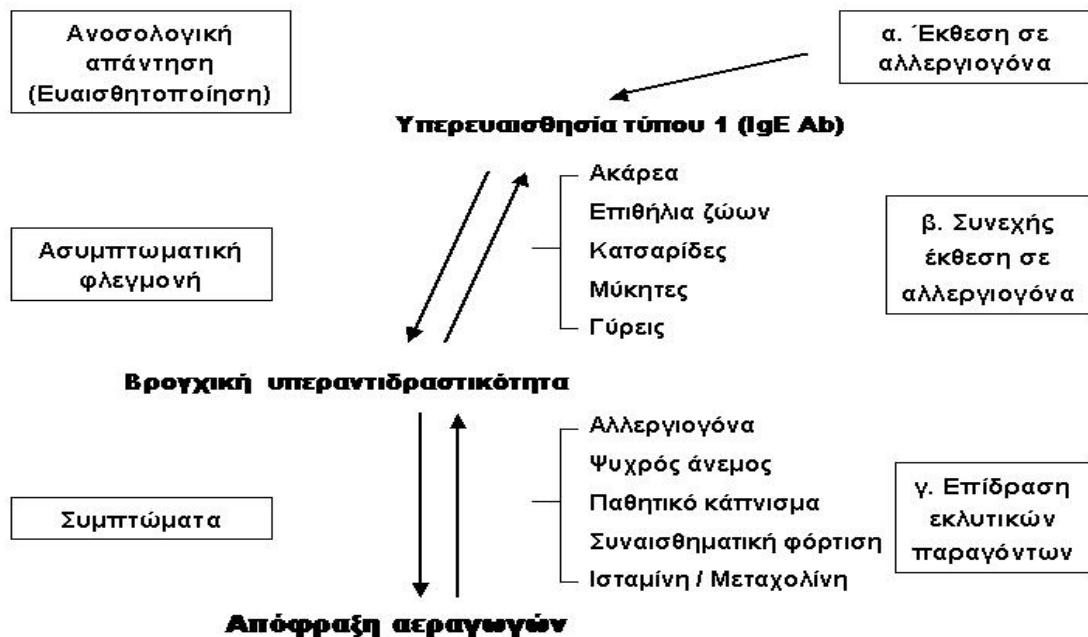
Από τους 196 ασθενείς που συμπεριλάβαμε στη μελέτη 115 ασθενείς (ποσοστό 59%) εμφάνιζαν υψηλές τιμές IgE ( $\geq 150$  IU/ml) και 106 από τους 196 ασθενείς (54%) παρουσίαζαν υψηλές τιμές ειδικής ευαισθητοποίησης (Rast  $\geq 2$ ) σε ένα τουλάχιστον από τα κοινά αλλεργιογόνα (ακάρεα (*dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farinae*), οικιακή σκόνη, μύκητες, γύρεις ελιάς, πεύκο, παριετάρια *judaika*, επιθήλια σκύλου και γάτας) (**Εικ. 1.1**)

*\*Total IgE was measured by immunoassay [Abbott IgE EIA, a Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) for the quantitative measurement of IgE in human serum ] and specific IgE by RAST test [Cypress diagnostics, Ultra Rast (RIA) method for the semi-quantitative determination of allergen- specific IgE concentration in human serum]. IgE values >150 IU/ml were considered higher than normal and Rast values  $\geq 0,70$  PRU/ml (class II or higher) were considered positive according to the Pharmacia classification system.*



**Εικόνα 1.1**

Η έκθεση ενός ατοπικού ατόμου σε κάποιο αλλεργιογόνο προάγει την ανάπτυξη υπερευαισθησίας τύπου I (παραγωγή IgE για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο). Μετά την αρχική ευαισθητοποίηση η συνεχής έκθεση του ευαισθητοποιημένου ατόμου στο ίδιο αλλεργιογόνο οδηγεί σε βρογχική υπεραντιδραστικότητα και η επακόλουθη επίδραση διαφόρων εκλυτικών παραγόντων στους υπεραντιδραστικούς βρόγχους μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεραγωγών και συμπτώματα άσθματος (**Σχήμα 1.1**).



**Σχήμα 1.1:** Σχηματική παράσταση της σχέσης μεταξύ της ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα και της εκδήλωσης συμπτωμάτων άσθματος **α.** αρχικά εξαιτίας της έκθεσης σε «επαρκή δόση» αλλεργιογόνων γίνεται ευαισθητοποίηση. Η φάση αυτή είναι ασυμπτωματική **β.** Η συνεχής έκθεση ευαισθητοποιημένων ατόμων σε αλλεργιογόνα δημιουργεί φλεγμονή και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η φάση αυτή μπορεί να συνοδεύεται από συμπτώματα όπως βήχα ή συριγμό ή μπορεί ακόμη να μην αξιολογείται από τον άρρωστο. **γ.** τελικά, συμπτώματα απόφραξης των αεραγωγών μπορεί να εκλυθούν από ειδικά και μη ειδικά αλλεργιογόνα.



Η μελέτη των δεικτών ατοπίας στα παιδιά με παιδικό άσθμα έχει προγνωστική, επιδημιολογική και προληπτική σημασία.

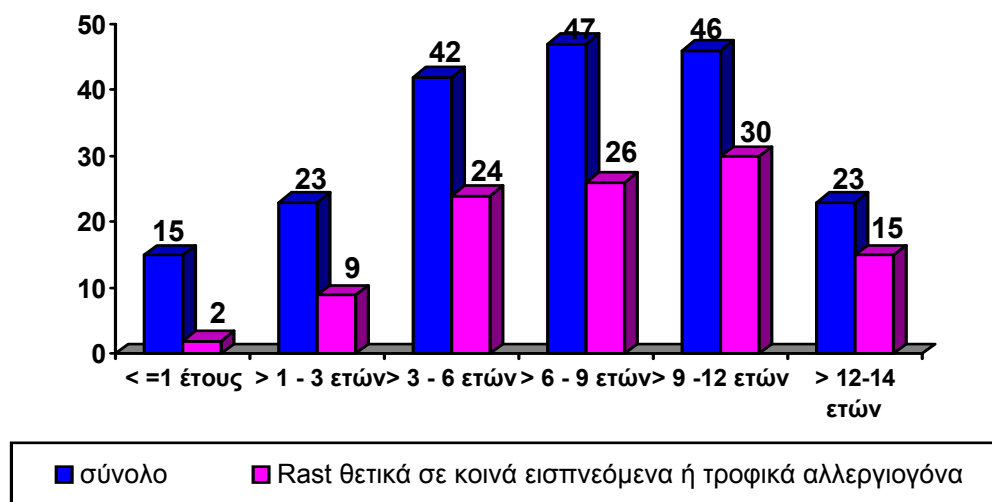
A. προγνωστική σημασία: φαίνεται ότι η ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα παιδιών με άσθμα στην προσχολική ηλικία συνδέεται με περισσότερα και παρατεταμένα επεισόδια δύσπνοιας σε σχέση με ασθματικά παιδιά που δεν ευαισθητοποιήθηκαν ποτέ ή ευαισθητοποιήθηκαν αργότερα.

B. επιδημιολογική σημασία: ενώ η ατοπική προδιάθεση είναι γενετικά καθορισμένη, η ηλικία έναρξης, το είδος και η συχνότητα των κλινικών εκδηλώσεων, καθώς και η ειδική ευαισθητοποίηση επηρεάζονται σημαντικά από τις περιβαλλοντικές συνθήκες και τα διάφορα κατά τόπους επικρατούντα αλλεργιογόνα. Επιδημιολογικές μελέτες από διάφορες χώρες έδειξαν ότι παιδιά με άσθμα, που προέρχονται από χώρες με διαφορετικό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ή/και διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες διαβίωσης, έχουν συχνά διαφορετικούς δείκτες ατοπίας. Η συχνότητα ολικής και ειδικής ευαισθητοποίησης στον παιδικό πληθυσμό με άσθμα στην Κρήτη μας επιτρέπει να αναγνωρίσουμε τις ιδιαιτερότητες των ατοπικών παιδιών με άσθμα στην περιοχή μας.

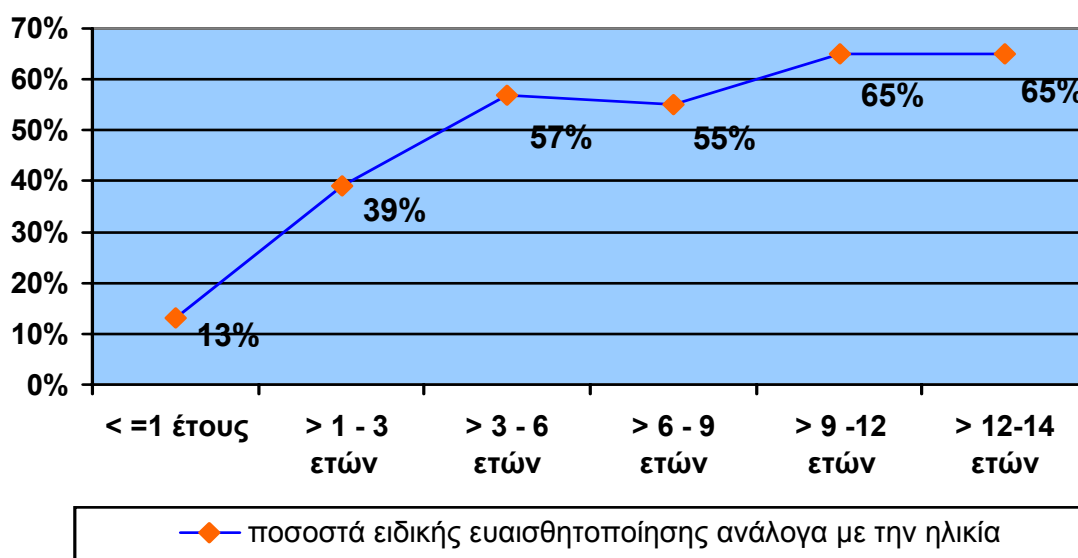
Γ. προληπτική σημασία: η μελέτη έχει πρακτική αξία για τον τοπικό πληθυσμό, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η μειωμένη έκθεση σε επικρατούντα αλλεργιογόνα μπορεί να συμβάλλει στον έλεγχο της νόσου (δευτερογενής πρόληψη του άσθματος).

Η ειδική ευαισθητοποίηση στα παιδιά με άσθμα σε κοινά εισπνεόμενα ή τροφικά αλλεργιογόνα δεν αποδεικνύεται συχνή σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών. Στη βρεφική ηλικία η ειδική ευαισθητοποίηση θεωρείται σπάνια και φαίνεται ότι αυξάνεται προοδευτικά προϊούσης της ηλικίας ως την προεφηβική. Στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε, η μικρότερη συχνότητα ειδικής ευαισθητοποίησης διαπιστώθηκε στα βρέφη. Συγκεκριμένα, 2 από 15 παιδιά (με άσθμα) βρεφικής ηλικίας (13%) παρουσίαζαν ειδική ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα κοινά αλλεργιογόνα (θετικά Rast). Παιδιά ηλικίας >1 έτους και ≤3 ετών σε ποσοστό 39% (9/23) είχαν ευαισθητοποιηθεί ως προς ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα. Παιδιά ηλικίας >3 και ≤6 ετών είχαν ειδική ευαισθητοποίηση σε ποσοστό 57% (24/42), ενώ σε ηλικία >6 και ≤9 ετών σε ποσοστό 55% (26/47). Σε παιδιά ηλικίας >9 και ≤12 διαπιστώθηκε ποσοστό

ειδικής ευαισθητοποίησης 65% (30/46). Τέλος, 15 από τα 23 παιδιά ηλικίας >12 και ≤14 ετών (65%) είχαν ευαισθητοποιηθεί ειδικά σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα (**Εικ. 1.2 & 1.3** : αριθμοί και ποσοστά).



**Εικόνα 1.2**



**Εικόνα 1.3**

Το ίδιο πρότυπο σταδιακής αύξησης της συχνότητας της ειδικής ευαισθητοποίησης διαπιστώθηκε σε διάφορες προδρομικές μελέτες με ανάλογο παιδικό πληθυσμό στην ΗΠΑ και ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες. Ο Zeiger αναφέρει ότι 6% των ασθματικών παιδιών <2 ετών έχουν ευαισθητοποιηθεί μέχρι αυτή την ηλικία και το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σε 8,5% στο τέλος του δεύτερου χρόνου ζωής. Σε ανάλογη μελέτη οι Duff και συν. βρήκαν 11% των παιδιών ηλικίας <2 ετών να έχουν IgE αντισώματα σε εισπνεόμενα

αλλεργιογόνα. Στις μεγαλύτερες ηλικίες βρέθηκε ότι η ευαισθητοποίηση αυξανόταν προοδευτικά.

Οι παράγοντες που παίζουν ρόλο στη συχνότητα και την ηλικία ευαισθητοποίησης, φαίνεται να είναι γενετικοί (ανάπτυξη ανοσολογικού συστήματος, παραγωγή ολικής και ειδικής IgE, έκφραση ειδικών IgE υποδοχέων, απελευθέρωση μεσολαβητών, απάντηση του οργάνου-στόχου) και περιβαλλοντικοί (ποσότητα του εισπνεόμενου αλλεργιογόνου και διάρκεια έκθεσης σ' αυτό).

### Προγνωστική αξία ευαισθητοποίησης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της διεθνούς ομοφωνίας για την ταξινόμηση της βαρύτητας του παιδικού άσθματος, το παιδικό άσθμα ταξινομείται σε τέσσερα στάδια ανάλογα με τη συχνότητα των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας, τον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, την εκδήλωση και τη συχνότητα νυχτερινών συμπτωμάτων και στα μεγαλύτερα παιδιά ανάλογα με τις τιμές και την διακύμανση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF) των πνευμόνων (**πίνακας**).

<b>ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ</b> Κλινικά χαρακτηριστικά προ της θεραπείας			
	<b>Συμπτώματα</b>	<b>Νυχτερινά συμπτώματα</b>	<b>PEF</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ 4</b> <b>Σοβαρό</b> <b>Επίμονο</b>	Συνεχή Περιορισμένη φυσική δραστηριότητα	Συχνά	≤ 60% της προβλεπομένης Διακύμανση > 30%
<b>ΣΤΑΔΙΟ 3</b> <b>Μέτριο</b> <b>Επίμονο</b>	Ημερήσια Χρήση β <sub>2</sub> -διεγερτών καθημερινά Κρίσεις επηρεάζουν τη δραστηριότητα	> 1 φορά την εβδομάδα	> 60% - < 80% της προβλεπομένης Διακύμανση > 30%
<b>ΣΤΑΔΙΟ 2</b> <b>Ηπιο</b> <b>Επίμονο</b>	≥ 1 φορά την εβδομάδα αλλά < 1 φορά την ημέρα	> 2 φορές το μήνα	≥ 80% της προβλεπομένης Διακύμανση 20 - 30%
<b>ΣΤΑΔΙΟ 1</b> <b>Διαλείπον</b>	< 1 φορά την εβδομάδα Ασυμπτωματικός ασθενής και φυσιολογική PEF μεταξύ κρίσεων	≤ 2 φορές το μήνα	≥ 80% της προβλεπομένης Διακύμανση < 20%

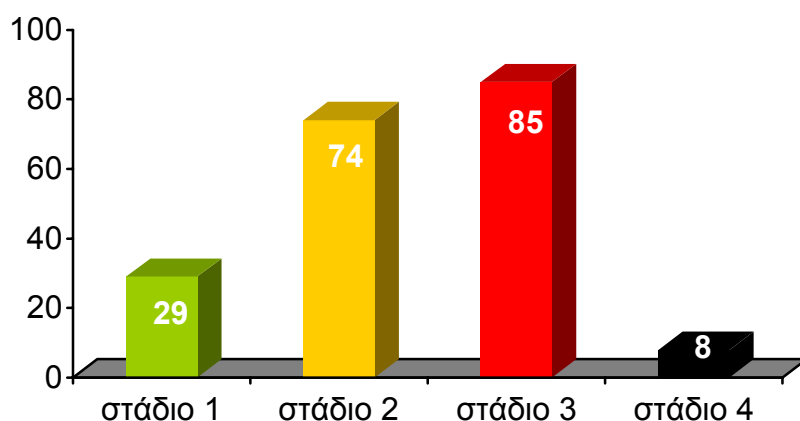
- Η παρουσία ενός από τα χαρακτηριστικά βαρύτητας επαρκεί για την κατάταξη του ασθενούς σε αυτό το στάδιο.
- Ασθενείς όλων των επιπέδων βαρύτητας - ακόμη και με διαλείπον άσθμα - μπορεί να έχουν σοβαρές κρίσεις

(GINA, 2003)

Οι ασθενείς, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ταξινομήθηκαν με βάση τα κριτήρια για την ταξινόμηση του άσθματος σε 4 κατηγορίες (διαλείπον, ήπιο, μέτριο και σοβαρό βρογχικό άσθμα). Η ένταξη των ασθενών σε μια από τις παραπάνω ομάδες βασίστηκε, κυρίως, στα λεπτομερή στοιχεία από το ιστορικό, που αφορούσαν τη συχνότητα των ημερήσιων και νυχτερινών συμπτωμάτων, καθώς και τη συχνότητα χρήσης ανακουφιστικής θεραπείας. Τα στοιχεία προέκυψαν από τις πληροφορίες που έδωσαν οι γονείς, που ρωτήθηκαν επανειλημμένα κατά τη διάρκεια διαφορετικών επισκέψεων και κατά τη μακρόχρονη διάρκεια της παρακολούθησης ευαισθητοποιήθηκαν στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων και εκπαιδεύτηκαν στην ορθολογική χρήση της ανακουφιστικής θεραπείας. Συμπληρωματικά, στα μεγαλύτερα παιδιά, και όπου ήταν εφικτή, η αξιολόγηση της PEF οδήγησε στην αντικειμενική κατάταξη των ασθενών σε μια από τις παραπάνω κατηγορίες.

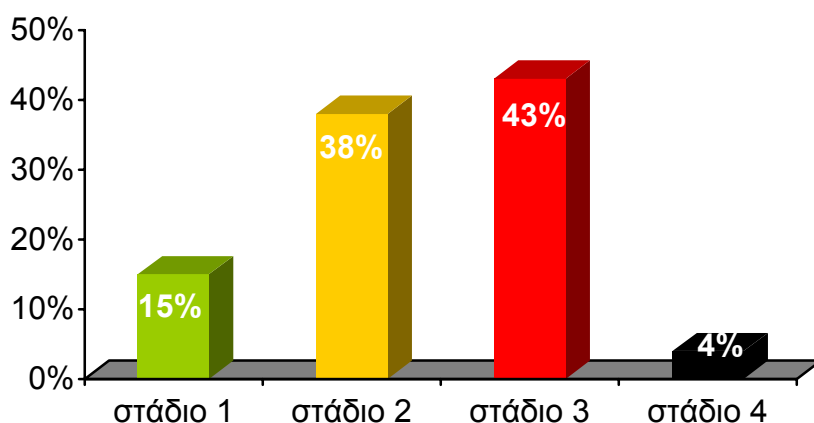
Με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης της βαρύτητας, 29 (29/196: 15%) από τα παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ταξινομήθηκαν στο στάδιο 1 (διαλείπον), 74 (74/196: 38%) στο στάδιο 2 (ήπιο επίμονο), 85 (85/196: 43%) στο στάδιο 3 (μέτριο επίμονο) και 8 (8/196 : 4%) στο στάδιο 4 (σοβαρό επίμονο άσθμα). Οι αριθμοί και τα ποσοστά φαίνονται στα παρακάτω διαγράμματα (**Εικ. 1.4, 2.5**).

### Αριθμός ασθενών με άσθμα



**Εικόνα 1.4**

### Ποσοστά ασθενών με άσθμα

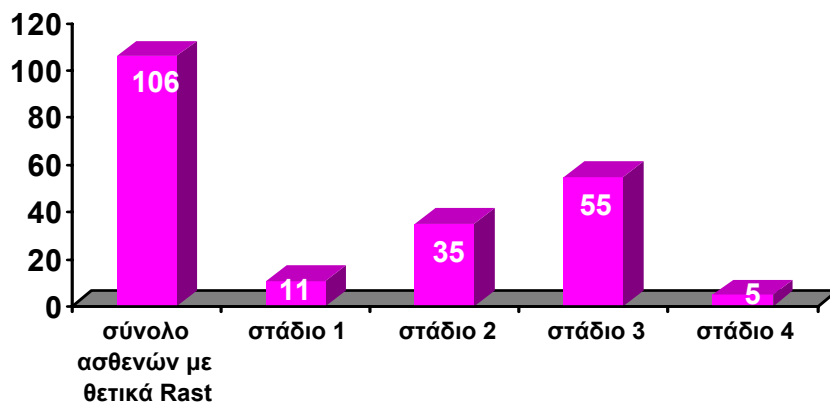


**Εικόνα 1.5**

Οι ασθενείς, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και διαπιστώθηκε ότι είχαν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα από τα συνήθη αλλεργιογόνα, διαπιστώθηκε ότι εμφανίζουν σε υψηλότερα ποσοστά βαρύτερο άσθμα, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν αναπτύξει ειδική ευαισθητοποίηση, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοφωνίας για την ταξινόμηση του παιδικού άσθματος.

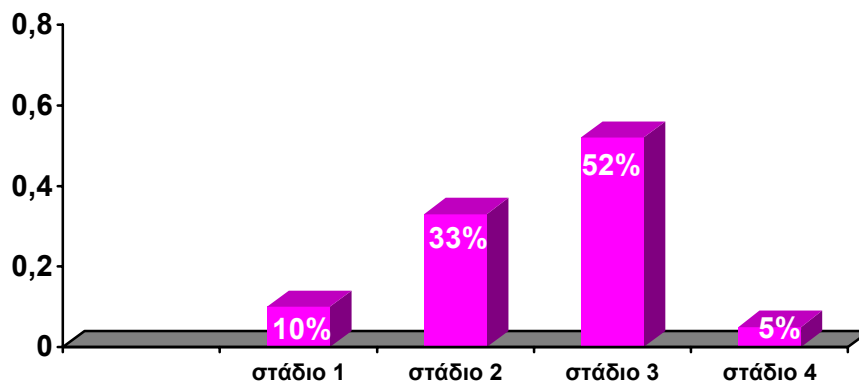
Αναλυτικότερα, στο σύνολο των 196 ασθενών της μελέτης 106 (54%) είχαν αναπτύξει ειδική ευαισθητοποίηση σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα (Rast θετικά). 11 από τους 106 (10%) ασθενείς με ειδική

ευαισθητοποίηση σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα είχαν διαλείπον άσθμα (στάδιο 1), 35 είχαν ήπιο επίμονο άσθμα (33%), 55 (52%) είχαν μέτριο επίμονο άσθμα και 5 (5%) είχαν σοβαρό επίμονο άσθμα (**Εικ. 1.6 & 1.7**: αριθμοί και ποσοστά).



■ Rast θετικά σε ένα τουλάχιστον αλλεργιογόνο

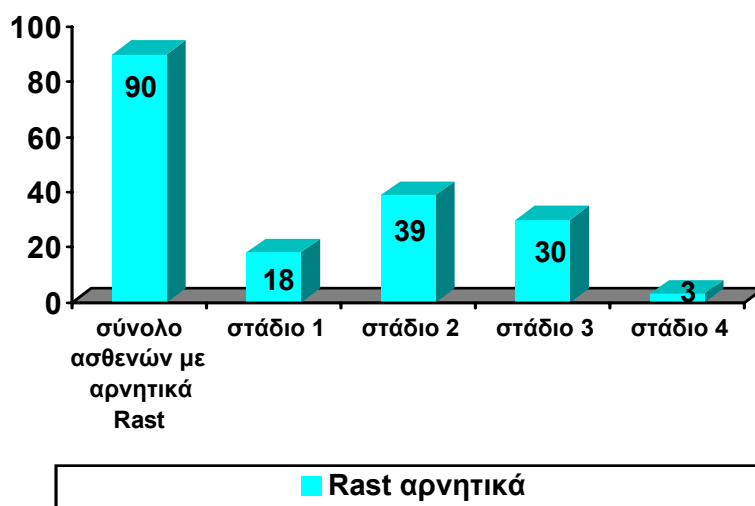
**Εικόνα 1.6**



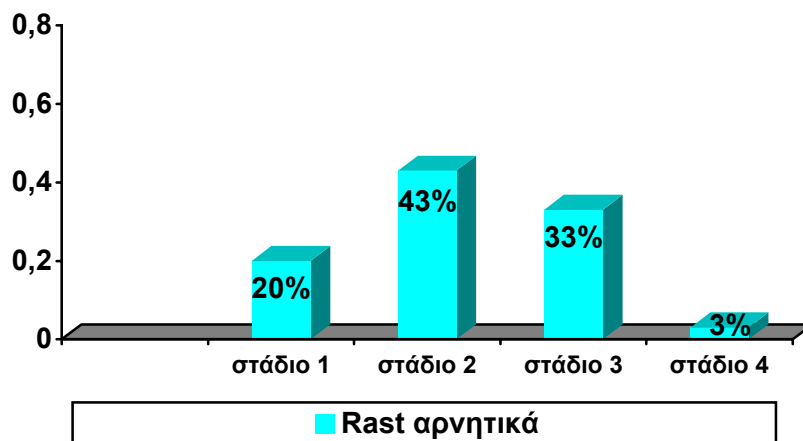
■ Rast θετικά σε ένα τουλάχιστον αλλεργιογόνο

**Εικόνα 1.7**

90 από τους 196 ασθενείς (46%) δεν είχαν ευαισθητοποιηθεί σε κανένα από τα αλλεργιογόνα που ελέγξαμε (Rast αρνητικά). Από τους 90 ασθενείς, χωρίς ειδική ευαισθητοποίηση, 18 ασθενείς (20%) είχαν διαλείπον άσθμα, 39 (43%) είχαν ήπιο επίμονο άσθμα, 30 (33%) είχαν μέτριο επίμονο άσθμα και 3 (3%) είχαν σοβαρό επίμονο άσθμα (**Εικ. 1.8 & 1.9**: αριθμοί και ποσοστά).



**Εικόνα 1.8**



**Εικόνα 1.9**

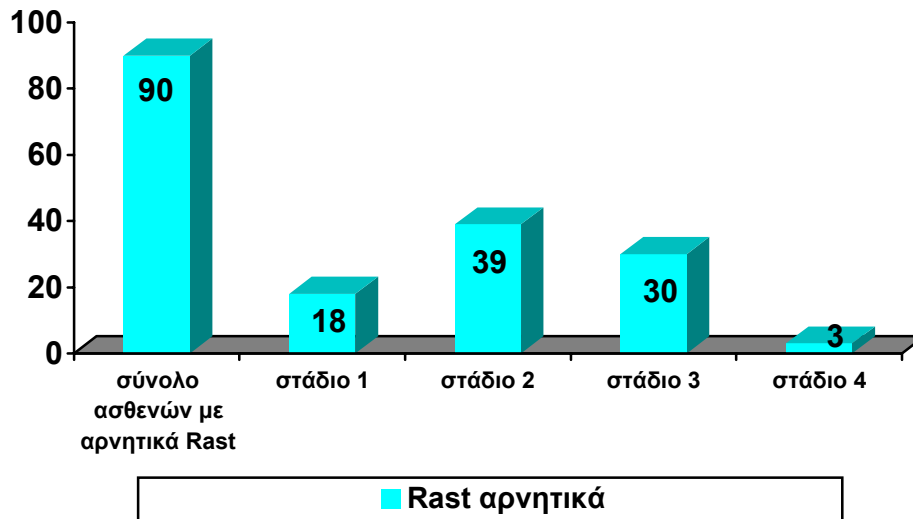
Τα παιδιά με βρογχικό άσθμα και θετικά Rast σε 1 ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ταξινομήθηκαν στο μεγαλύτερο ποσοστό στην κατηγορία μέσης βαρύτητας άσθματος, ενώ τα παιδιά με αρνητικά Rast βρέθηκε ότι έχουν κυρίως ήπιο άσθμα.

Η βαρύτητα του παιδικού άσθματος, στον πληθυσμό που μελετήθηκε, φάνηκε να σχετίζεται όχι μόνο με την παρουσία ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά αλλεργιογόνα που ελέγχθηκαν, αλλά και με τον αριθμό των αλλεργιογόνων, στα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί οι ασθενείς με άσθμα.

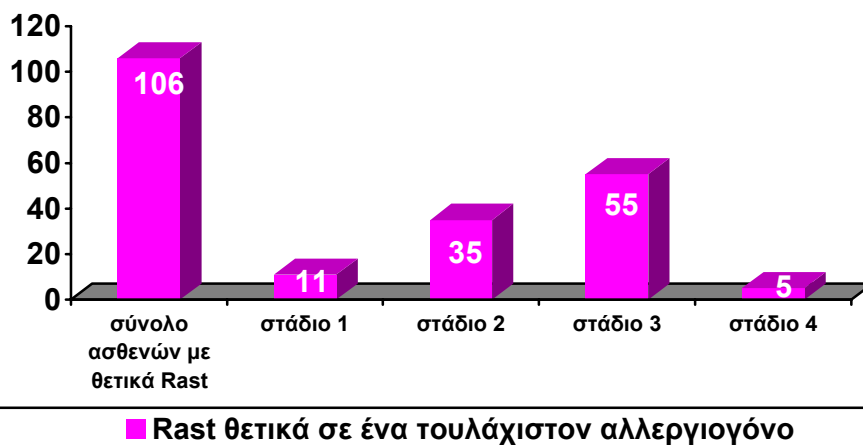
*Με άλλα λόγια, οι ασθενείς με ειδική ευαισθητοποίηση (θετικά Rast) σε ένα, ή περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα, έχουν σε μεγαλύτερα ποσοστά βαρύτερο άσθμα, από ότι οι ασθενείς χωρίς ειδική ευαισθητοποίηση (αρνητικά Rast) και ασθενείς με ειδική ευαισθητοποίηση (θετικά Rast) σε δύο, ή περισσότερα από δύο αλλεργιογόνα, έχουν σε μεγαλύτερα ποσοστά βαρύτερο άσθμα, από ότι οι ασθενείς με ειδική ευαισθητοποίηση σε ένα ή περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα.*

Στις **Εικόνες 1.10-1.15** απεικονίζονται οι αριθμοί και τα ποσοστά ταξινόμησης των ασθενών με αρνητικά Rast, με θετικά Rast σε  $\geq 1$  αλλεργιογόνα και με θετικά Rast σε  $\geq 2$  αλλεργιογόνα, αντίστοιχα, ανάλογα με τη βαρύτητα του άσθματος.

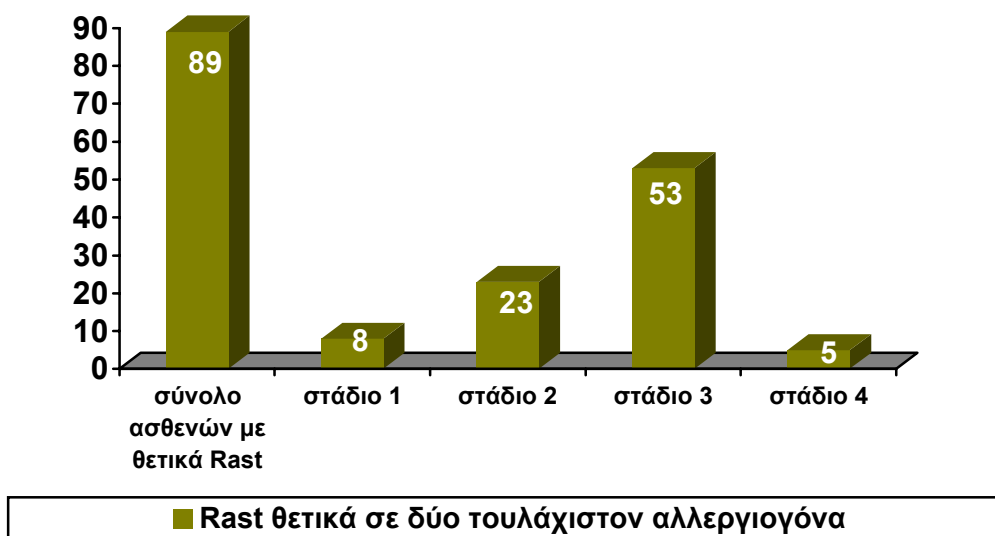




Εικόνα 1.10

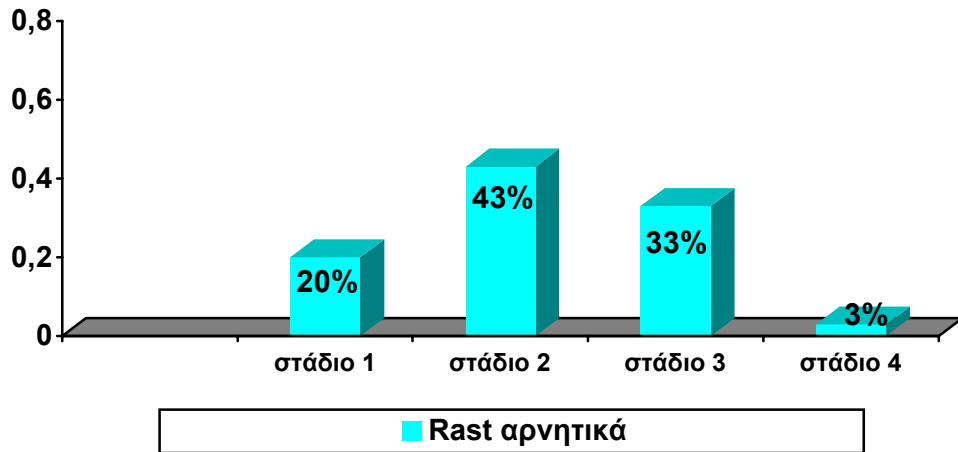


Εικόνα 1.11

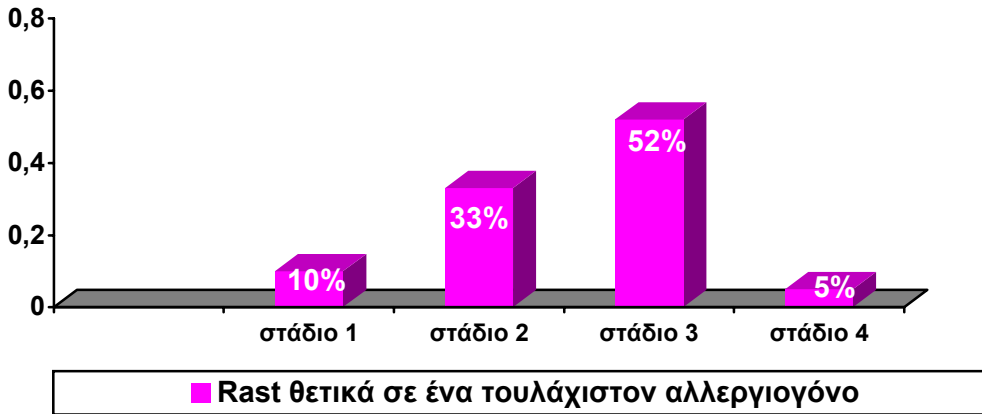


Εικόνα 1.12

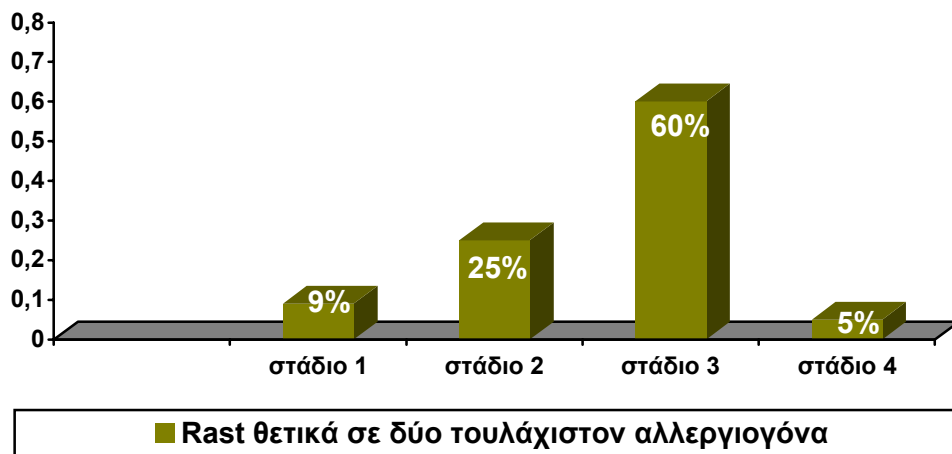
### Ή σε ποσοστά



Εικόνα 1.13

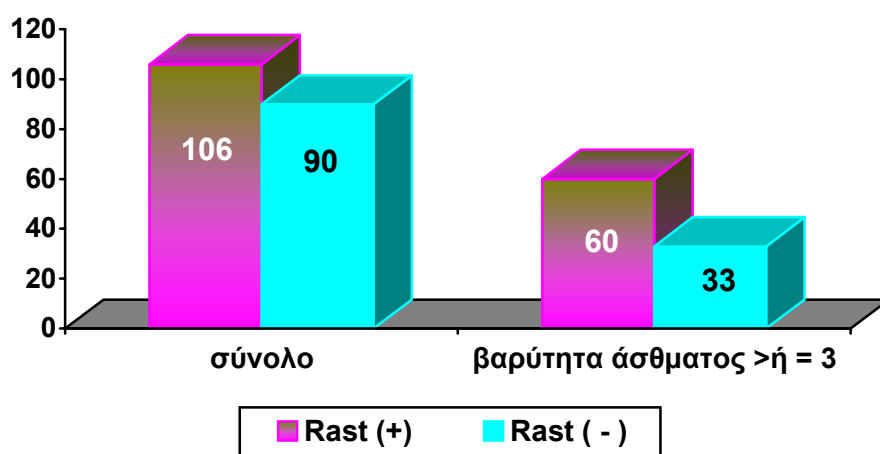


Εικόνα 1.14

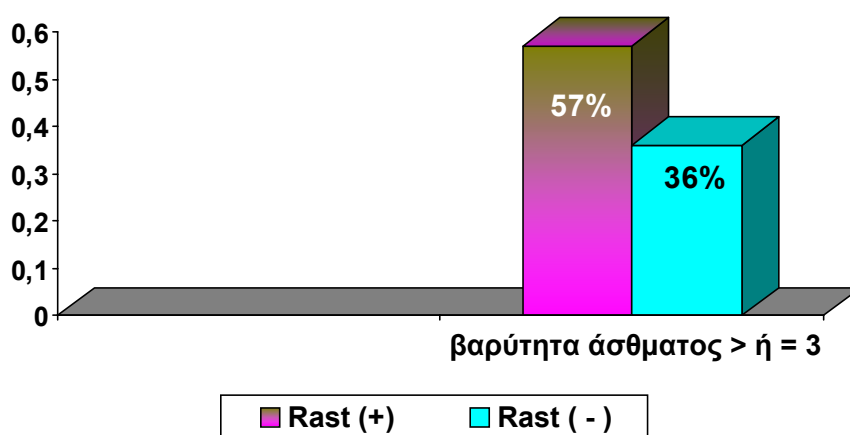


Εικόνα 1.15

Συμπερασματικά διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και βρέθηκε ότι είχαν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα από τα συνήθη αλλεργιογόνα, εμφανίζουν σε υψηλότερα ποσοστά βαρύτερο άσθμα, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν αναπτύξει ειδική ευαισθητοποίηση, σύμφωνα με τα κριτήρια της διεθνούς ομοφωνίας για την ταξινόμηση του παιδικού άσθματος. Συγκεκριμένα, 60 από τους 106 ασθενείς (57%) με ειδική ευαισθητοποίηση σε ένα ή περισσότερα από τα συνήθη αλλεργιογόνα είχαν συμπτώματα, ευρήματα ή εκδηλώσεις, που δικαιολογούν την κατάταξη της βαρύτητας του άσθματος τους σε στάδιο τουλάχιστον μέσης βαρύτητας, ενώ 33 από τους 90 (36%) ασθενείς χωρίς ειδική ευαισθητοποίηση είχαν μέσης βαρύτητας τουλάχιστον άσθμα. Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική ( $p < 0,01$  CI 95%: 6,2-33,7) (**Εικ. 1.16, 1.17**: αριθμοί και ποσοστά).

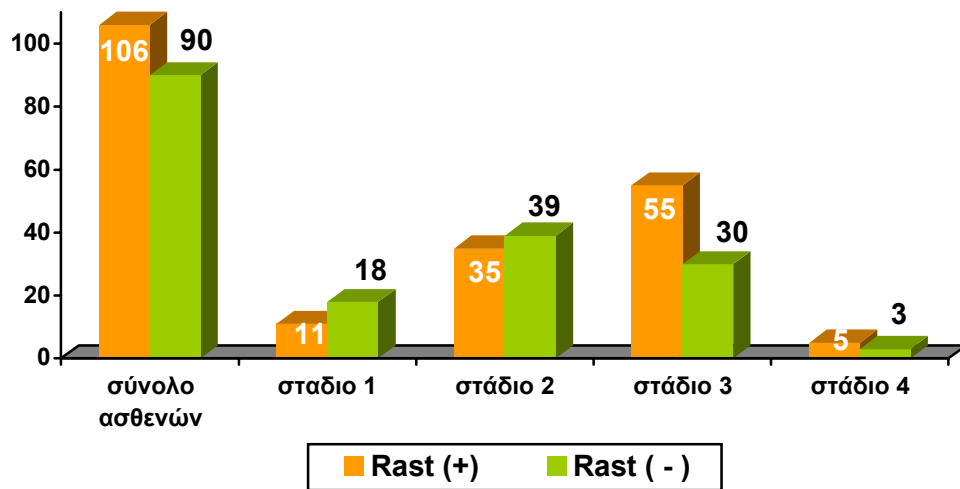


**Εικόνα 1.16**

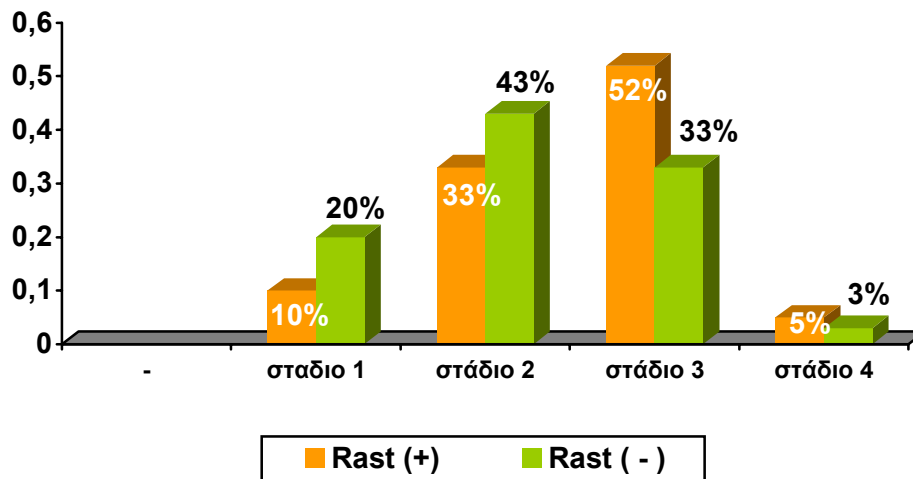


**Εικόνα 1.17**

Συγκριτικά και αναλυτικότερα, 11 από τους 106 (10%) ασθενείς, με ειδική ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα, είχαν διαλείπον άσθμα (στάδιο 1), 35 είχαν ήπιο επίμονο άσθμα (33%), 55 (52%) είχαν μέτριο επίμονο άσθμα και 5 (5%) είχαν σοβαρό επίμονο άσθμα. Από τους 90 ασθενείς, χωρίς ειδική ευαισθητοποίηση, 18 ασθενείς (20%) είχαν διαλείπον άσθμα, 39 (43%) είχαν ήπιο επίμονο άσθμα, 30 (33%) είχαν μέτριο επίμονο άσθμα και 3 (3%) είχαν σοβαρό επίμονο άσθμα (**Εικ. 1.18, 1.19** : αριθμοί και ποσοστά).



**Εικόνα 1.18**



**Εικόνα 1.19**

Φαίνεται ξεκάθαρο ότι τα παιδιά, που έχουν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα, εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό βαρύτερες εκδηλώσεις άσθματος. Ο προσδιορισμός της ειδικής ευαισθητοποίησης έγινε κατά την περίοδο εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη

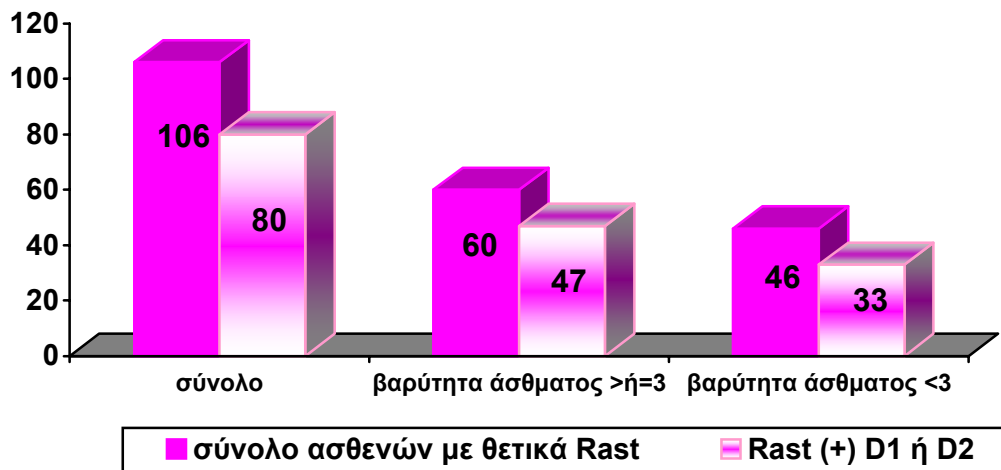
και επομένως δεν είναι δυνατό να γνωρίζουμε σε ποια φάση της ζωής τους ευαισθητοποιήθηκαν.

Ωστόσο, από τους 93 ασθενείς της μελέτης, που διαπιστώθηκε ότι εμφανίζουν άσθμα τουλάχιστον μέσης βαρύτητας (στάδιο  $\geq 3$ ), οι 60 (57%) βρέθηκαν ευαισθητοποιημένοι σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα και από αυτούς οι 46 (77%) είχαν ηλικία  $\geq 6$  ετών, όταν διαπιστώθηκε η ευαισθητοποίηση.

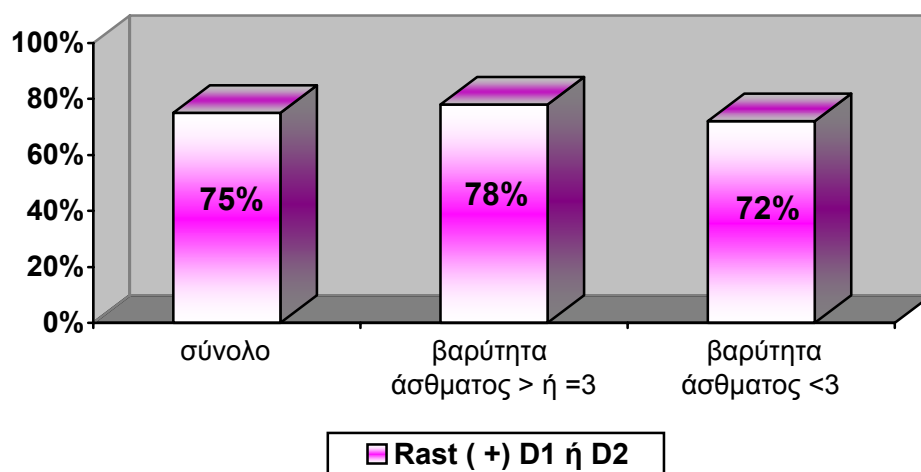
***Συμπερασματικά, τα παιδιά με βαρύτερο άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ευαισθητοποιηθεί ειδικά σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα και ήταν στην πλειοψηφία τους παιδιά σχολικής ηλικίας.***

Τέλος, αν και η βαρύτητα του άσθματος δεν βρέθηκε να σχετίζεται με το είδος των αλλεργιογόνων, στα οποία ευαισθητοποιήθηκαν οι ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι παιδιά με βαρύτερο άσθμα εκδηλώνουν πολλαπλές αλλεργίες (Rast (+) σε περισσότερα από δύο κοινά αλλεργιογόνα) σε μεγαλύτερο ποσοστό.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την αλλεργία στα ακάρεα, 47 από τους 60 ασθενείς (77%) με άσθμα μέσης τουλάχιστον βαρύτητας ( $\geq 3$ ) και θετικά Rast, έχουν ειδική ευαισθητοποίηση στα ακάρεα (*dermatophagoides pteronyssinus* ή / και *dermatophagoides farinae*). 33 από τους 46 ασθενείς (72%) με άσθμα, ήπιο ή διαλείπον ( $< 3$ ), και θετικά Rast έχουν ευαισθητοποιηθεί στα ακάρεα. Τα ποσοστά αυτά δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους και δεν διαφέρουν επίσης σημαντικά από το ποσοστό ειδικής ευαισθητοποίησης (80/106: 75%) σε ακάρεα, στο σύνολο των ασθενών της μελέτης με θετικά Rast (**Εικ. 1.20, 1.21**: αριθμοί και ποσοστά).



**Εικόνα 1.20**



**Εικόνα 1.21**

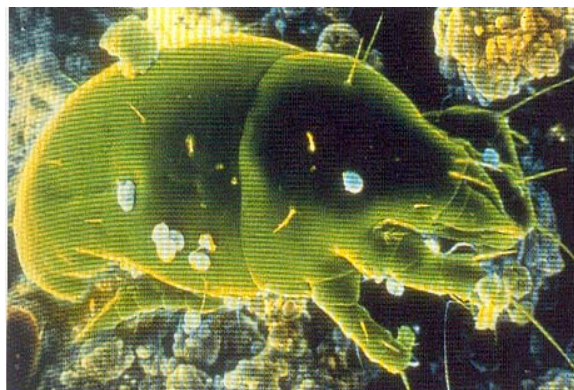
(\*επιδημιολογική σημασία)

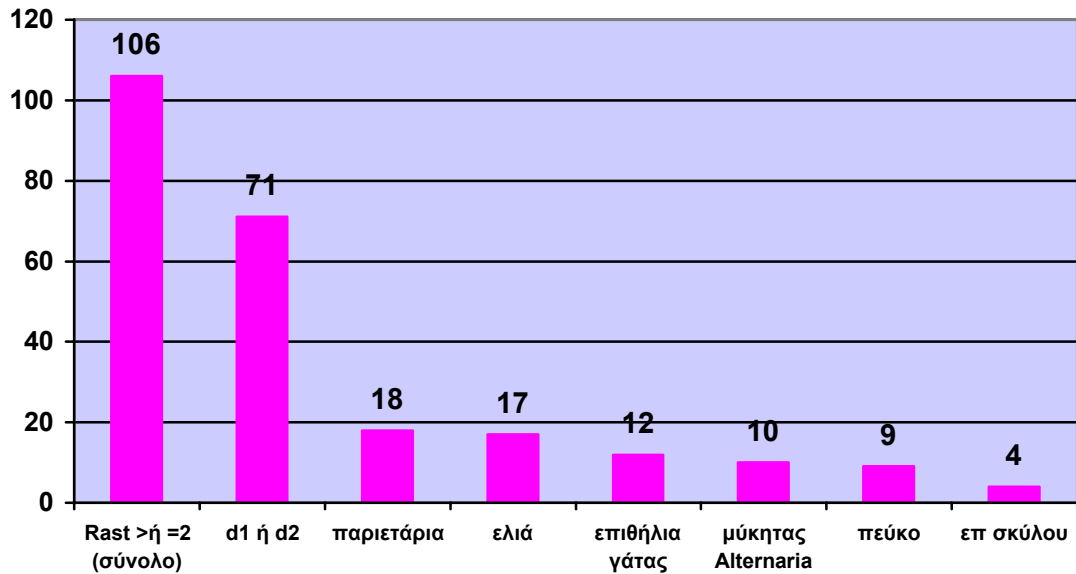
## 1.2. ΕΙΔΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ

Στα παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τα συχνότερα αλλεργιογόνα ήταν τα ακάρεα της οικιακής σκόνης (*dermatophagoides pteronyssinus* και *dermatophagoides pharinae*). Η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Ωστόσο, η έκθεση και ευαισθητοποίηση στα ακάρεα, στην παιδική ηλικία, φαίνεται ότι οδηγεί νωρίτερα στην εκδήλωση συμπτωμάτων άσθματος σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.

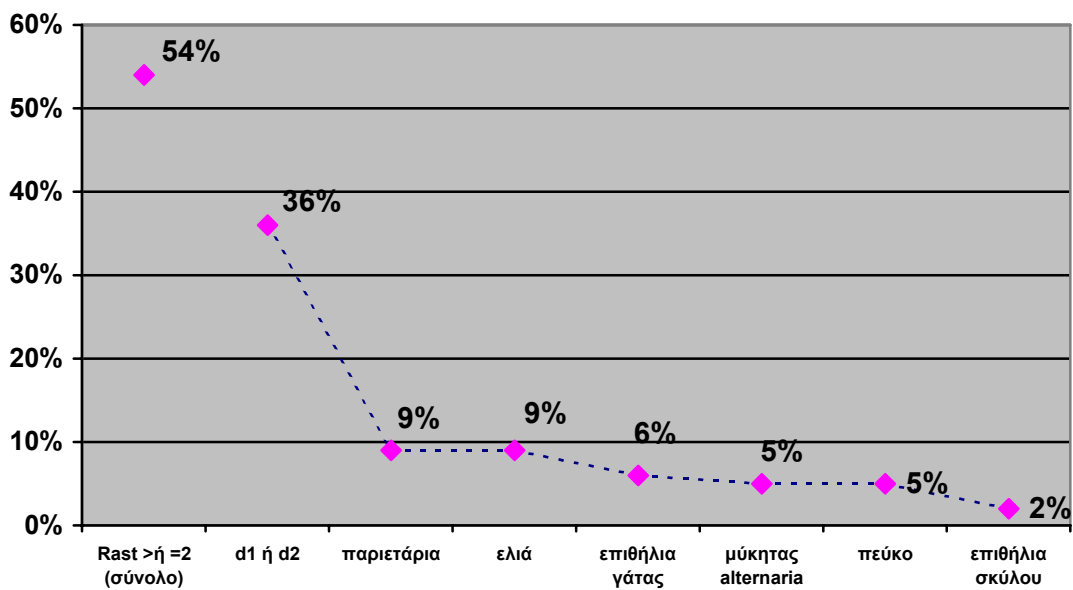
Τα παιδιά με άσθμα από την Κρήτη, που συμπεριλάβαμε στη μελέτη, βρέθηκε ότι είχαν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα σε ποσοστό 54%. Συγκεκριμένα, 106 από τους 196 ασθενείς που ελέγχθηκαν είχαν θετικά Rast ( $\geq 2$ ) σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα (ακάρεα d1 ή d2, παριετάρια *judaika*, γύρη ελιάς, επιθήλια γάτας και σκύλου, μύκητας *alternaria* και πεύκο). Ειδικότερα, σε ποσοστό 36% διαπιστώθηκε ειδική ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης\* και σε μικρότερο ποσοστό σε άλλα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα. Συγκεκριμένα, 71 από τους 196 (36%) ασθενείς παρουσίαζαν ειδική ευαισθητοποίηση στα ακάρεα (Rast  $\geq 2$ ), 18/196 (9%) παρουσίαζαν ειδική ευαισθητοποίηση στην παριετάρια *judaika*, 17/196 (9%) στη γύρη της ελιάς, 12/196 (6%) στα επιθήλια της γάτας, 10/196 (5%) στο μύκητα *alternaria*, 9/196 (6%) στο πεύκο και 4/196(2%) στα επιθήλια του σκύλου (**Εικ. 1.22 & 1.23**: αριθμοί και ποσοστά).

\* Το άκαρι της οικιακής σκόνης (συχνότερο αλλεργιογόνο στα ασθματικά παιδιά της Κρήτης)





Εικόνα 1.22



Εικόνα 1.23

### 1.3 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΑΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

Επιδημιολογικές μελέτες από διάφορες χώρες έδειξαν ότι παιδιά με άσθμα, που προέρχονται από χώρες με διαφορετικό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ή από διαφορετικές περιοχές της ίδιας χώρας, μπορεί να έχουν διαφορετική συχνότητα ατοπίας ή ατοπικών νοσημάτων.



Η Κρήτη, παρόλο που αποτελεί γεωγραφικά αυτοτελή ενότητα και φιλοξενεί ένα *γενετικά ομοιογενή πληθυσμό*, παρουσιάζει μεγάλη *γεωφυσική ετερογένεια* και διαφορετικούς ρυθμούς διαχρονικής εξέλιξης στις διάφορες περιοχές της. Για το λόγο αυτό, προσφέρεται για τη συγκριτική μελέτη των περιβαλλοντικών επιδράσεων στο άσθμα.

Οι αστικές περιοχές της Κρήτης βρίσκονται κυρίως στο Βόρειο άξονα του νησιού και είναι ως επί το πλείστον παραθαλάσσιες πόλεις με πληθυσμό 50.000-200.000 κατοίκους. Τις τελευταίες δεκαετίες παρουσίασαν ταχεία ανάπτυξη, με ανέγερση και λειτουργία μεγάλων ξενοδοχειακών και βιομηχανικών συγκροτημάτων, όπου απασχολείται σημαντικό μέρος του πληθυσμού. Το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού στο νησί κατοικεί και απασχολείται στις περιοχές αυτές.

Αντίθετα, οι αγροτικές περιοχές είναι συνήθως ορεινές, απομακρυσμένες από τη θάλασσα και πλήττονται συχνότερα από ισχυρούς νότιους ανέμους και δυσμενείς καιρικές συνθήκες (χιονοπτώσεις, χαμηλές θερμοκρασίες). Οι κάτοικοι στις αγροτικές περιοχές κατοικούν σε μονοκατοικίες, μακριά από βιομηχανικές μονάδες και συγκροτήματα.

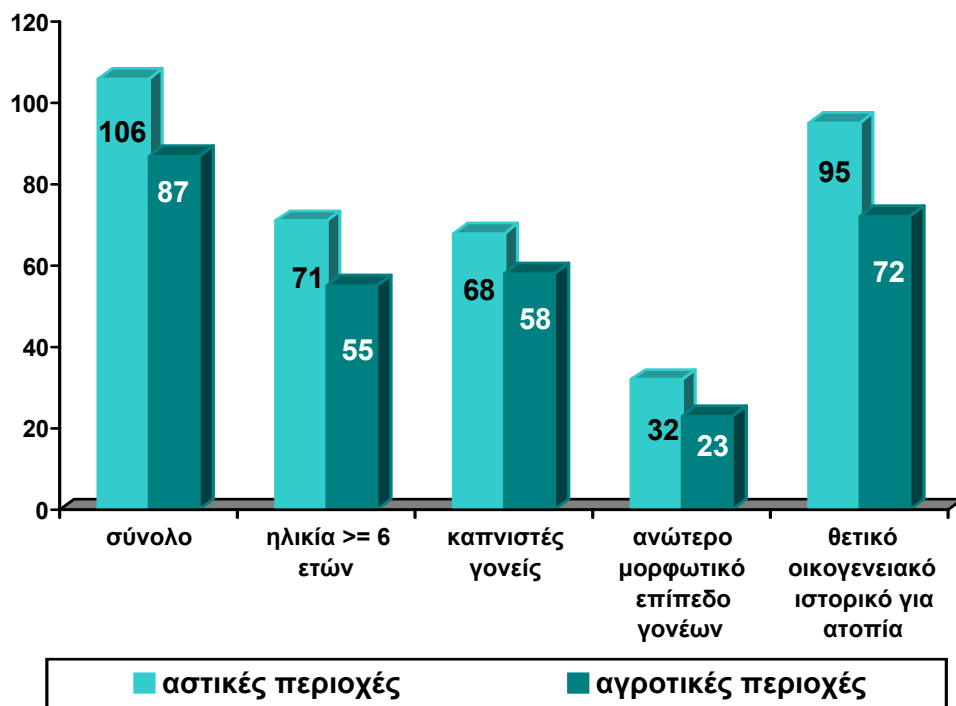
Στον πληθυσμό που μελετήθηκε, διερευνήθηκε ο γενικός δείκτης ατοπίας (ολική IgE) και η παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων σε κοινά μείζονα αλλεργιογόνα στον ορό σε παιδιά με άσθμα, που κατοικούν σε αστικές και αγροτικές περιοχές της Κρήτης με διαφορετικά περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά και κλιματολογικές συνθήκες.

Από τους 196 ασθενείς, ηλικίας 1-14 ετών, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 109 ασθενείς ζουν σε αστικές και 87 ασθενείς σε αγροτικές περιοχές.

Η κατανομή των ηλικιών και των φύλων, η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού για ατοπικό νόσημα σε συγγενείς πρώτου βαθμού, η συχνότητα του καπνίσματος στο ενδοοικιακό περιβάλλον και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων ήταν ανάλογα, στις δύο ομάδες που συγκρίθηκαν.

Συγκεκριμένα, στην ομάδα ασθενών από αστικές περιοχές 71/109 (65%) ασθενείς είχαν ηλικία  $\geq 6$  ετών, 68/109 (62%) είχαν γονείς καπνιστές, 32/109 (29%) είχαν γονείς με ανώτερο ή υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και 95 /109 (87%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία σε συγγενείς α' βαθμού. Στην ομάδα ασθενών από αγροτικές περιοχές 55/87 (63%) ασθενείς είχαν ηλικία  $\geq 6$  ετών, 58/87 (67%) είχαν τον ένα ή και τους δύο γονείς καπνιστές, 23/87

(26%) είχαν γονείς με ανώτερο ή υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και 72/87 (83%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Οι συγκρίσεις των αντίστοιχων ποσοστών δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές [ $\chi_1^2 : 0,39 \rightarrow p : 0,534$ ,  $\chi_2^2 : 0,33 \rightarrow p : 0,566$ ,  $\chi_3^2 : 1,93 \rightarrow p : 0,165$ ,  $\chi^2 : 0,97 \rightarrow p : 0,39$  (n=1)] (*Εικ. 1.24 & 1.25*: αριθμοί και ποσοστά).



**Εικόνα 1.24**



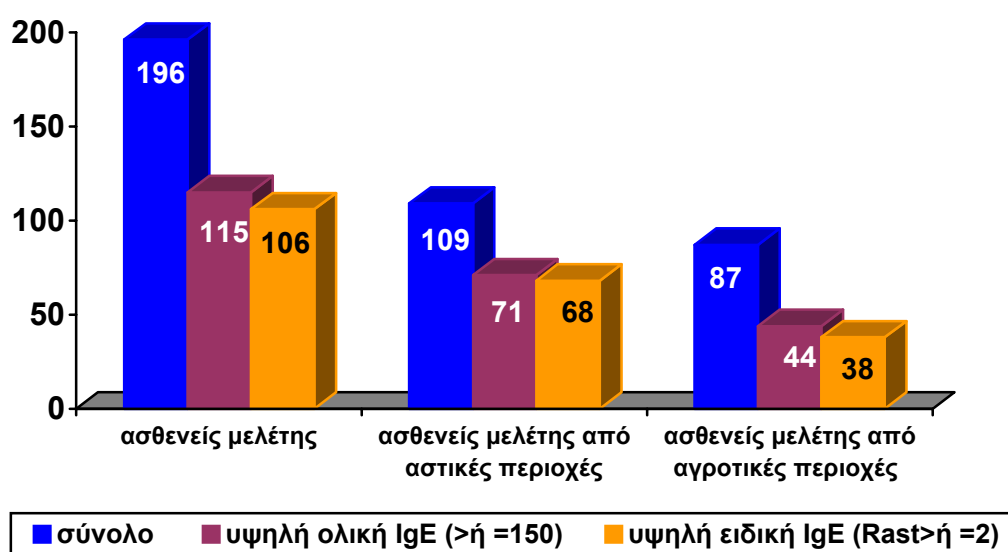
**Εικόνα 1.25**

Αστικές – αγροτικές περιοχές (σύγκριση)

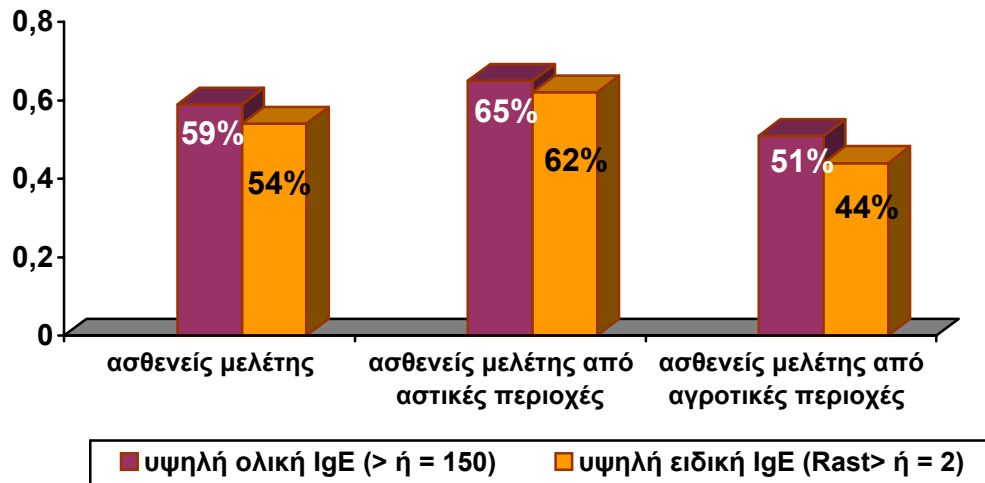
Από τα 196 παιδιά με βρογχικό άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 115 (ποσοστό 59%) είχαν υψηλή τιμή ολικής IgE ( $\geq 150$ ). Από τα 109 παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και προέρχονταν από αστικές περιοχές, 71 (ποσοστό 65%) βρέθηκε να έχουν υψηλές τιμές IgE. Από τα 87 παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και προέρχονταν από αγροτικές περιοχές, 44 (ποσοστό 51%) είχαν υψηλή τιμή IgE. Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική [ $\chi^2 : 5.34 (n=1) \rightarrow p < 0.05$ ].

Από τα 109 παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και προέρχονταν από αστικές περιοχές, 68 (ποσοστό 62%) βρέθηκε να έχουν ευαισθητοποιηθεί ειδικά σε ένα ή περισσότερα κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (θετικά Rast  $\geq 2$ ). Αντίθετα, από τα 87 παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και προέρχονταν από αγροτικές περιοχές, 38 (ποσοστό 44%) είχαν θετικά Rast σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα. Η διαφορά στην ειδική ευαισθητοποίηση, ανάμεσα στα παιδιά με άσθμα που προέρχονται από αστικές περιοχές και στα παιδιά με άσθμα που προέρχονται από αγροτικές περιοχές στην Κρήτη, βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική [ $\chi^2 : 6,82 (n=1) \rightarrow p < 0,001$ ].

Τα αποτελέσματα φαίνονται στις **Εικόνες 1.26 & 1.27** (αριθμοί και ποσοστά).



**Εικόνα 1.26**



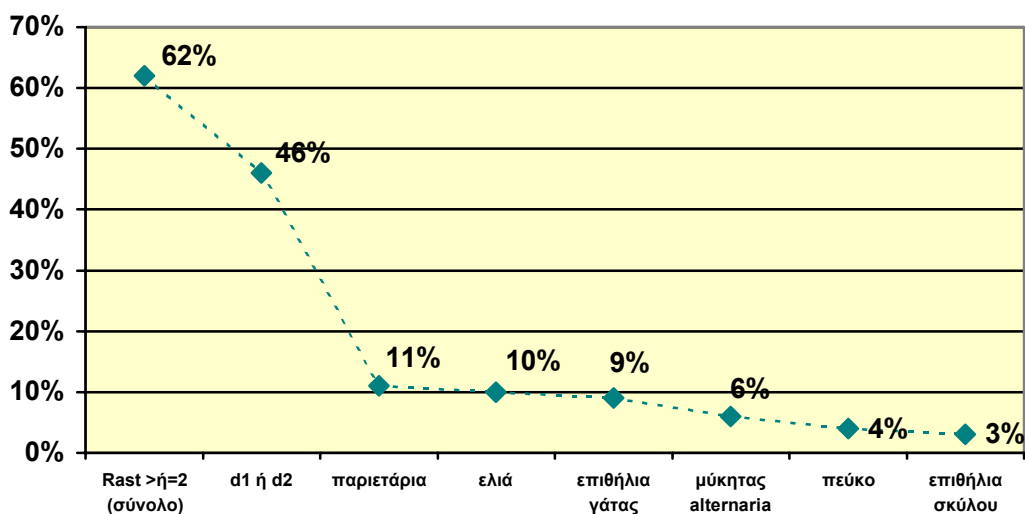
**Εικόνα 1.27**

Αναλυτικά, τα παιδιά με άσθμα, που προέρχονταν από αστικές περιοχές, είχαν ευαισθητοποιηθεί σε ποσοστό 46% (50/109) στα ακάρεα *dermatophagoides pharinae* ή *dermatophagoides pteronyssinus*, σε ποσοστό 11% (12/109) στην παριετάρια *judaika*, σε ποσοστό 10% (11/109) στη γύρη της ελιάς, 9% (10/109) στα επιθήλια της γάτας, 6% (6/109) στο μύκητα *Alternaria*, 4% (4/109) στο πεύκο και 3% (3/109) στα επιθήλια του σκύλου.

Τα παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και προέρχονταν από αγροτικές περιοχές, είχαν ευαισθητοποιηθεί σε ποσοστό 24% (21/87) στα ακάρεα *dermatophagoides pharinae* ή *dermatophagoides pteronyssinus*, σε ποσοστό 7% (6/87) στην παριετάρια *judaika*, σε ποσοστό 7% (6/87) στη γύρη της ελιάς, 2% (2/87) στα επιθήλια της γάτας, 5% (4/87) στο μύκητα *Alternaria*, 6% (5/87) στο πεύκο και 1% (1/87) στα επιθήλια του σκύλου.

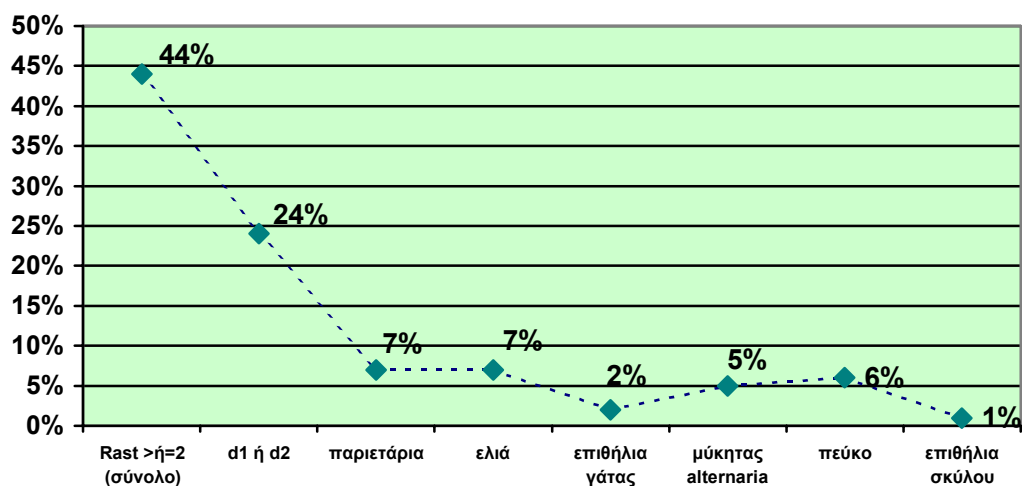
Διαπιστώνεται ότι τα παιδιά με άσθμα, που κατοικούν σε αστικές περιοχές, παρουσιάζουν, σχετικά με τα παιδιά που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές, υψηλότερη ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης και στα επιθήλια της γάτας. Οι διαφορές ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα αυτά βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα παιδιά της μελέτης με άσθμα, που κατοικούν σε αστικές και αγροτικές περιοχές, όσον αφορά την ευαισθητοποίηση σε άλλα κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (**Εικ. 1.28, 1.29**).

### αστικές περιοχές



Εικόνες 1.28 & 1.29

### αγροτικές περιοχές



## 1.4 ΣΧΟΛΙΑ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 1. Ηλικία ειδικής ευαισθητοποίησης στον παιδικό πληθυσμό με άσθμα στην Κρήτη. Προγνωστική σημασία ειδικής ευαισθητοποίησης για τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων του άσθματος

Στον παιδικό πληθυσμό, που μελετήσαμε, διαπιστώσαμε προοδευτικά αυξανόμενη συχνότητα ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα μετά την βρεφική ηλικία. Το ποσοστό ατοπίας σε παιδιά κάτω των τριών ετών βρέθηκε σχετικά χαμηλό, αυξάνεται προοδευτικά με την πρόοδο της ηλικίας και κορυφώνεται στην εφηβική ηλικία. Η προοδευτική αυτή αύξηση των

δεικτών ατοπίας με την πάροδο της ηλικίας, που διαπιστώθηκε στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε, έρχεται σε συμφωνία με αντίστοιχες μελέτες στο εξωτερικό.

Η έκφραση της ειδικής ανοσοσφαιρίνης E επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Η παραγωγή της ολικής και ειδικής IgE, η έκφραση των ειδικών υποδοχέων για την IgE και η απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής καθορίζεται γενετικά και είναι εφικτή από την 11<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα ζωής. Τα B-λεμφοκύτταρα του λώρου παράγουν επαρκείς ποσότητες IgE, όταν διεγερθούν από την IL4. Ωστόσο, στα νεογνά και τα βρέφη τα T-λεμφοκύτταρα παράγουν μικρότερες ποσότητες IL4, σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες. Η μειωμένη παραγωγή IL4 από τα T-λεμφοκύτταρα οδηγεί σε ελαττωμένη διέγερση B-λεμφοκυττάρων και τελικά μειωμένη παραγωγή IgE στη νεογνική και βρεφική ηλικία.

Επιπλέον, η περιορισμένη παραγωγή IgE στη βρεφική ηλικία αποδίδεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα μικρά ατοπικά βρέφη δεν έχουν εκτεθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα σε επαρκείς ποσότητες περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων και, παρά την ικανότητά τους να παράγουν ειδική και ολική IgE, ευαισθητοποιούνται τελικά σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Επομένως, η αύξηση της ειδικής ευαισθητοποίησης, από τη βρεφική στην παιδική ηλικία, αντανακλά όχι μόνο την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και την προοδευτικά αυξανόμενη «δόση» των περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων, καθώς και την αυξανόμενη διάρκεια έκθεσης σ' αυτά, με την πάροδο της ηλικίας.

*Τα παιδιά της μελέτης, που βρέθηκε να έχουν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα, διαπιστώθηκε ότι είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό βαρύτερο άσθμα, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοφωνίας για την ταξινόμηση της βαρύτητας του παιδικού άσθματος.*

*Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι η βαρύτητα του άσθματος σχετίζεται με τον αριθμό των περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων, στα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί οι ασθενείς με άσθμα. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα παρουσιάζουν πολλαπλές αλλεργίες σε μεγαλύτερο ποσοστό.*

Είναι γεγονός ότι, η έκθεση ενός ατοπικού ατόμου, σε κάποιο αλλεργιογόνο, προάγει την ανάπτυξη υπερευαισθησίας τύπου I (παραγωγή IgE ειδικής για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο). Αναπτύσσεται στη συνέχεια φλεγμονή των αεραγωγών και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Οι φλεγμαίνοντες βρόγχοι διευκολύνουν την είσοδο και ευαισθητοποίηση σε άλλα εισπνεόμενα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, στα οποία μπορεί να εκτίθενται. Η φλεγμονή και η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών επιτείνεται, με αποτέλεσμα να αντιδρούν με έντονα αποφρακτικά φαινόμενα, κάτω από την επίδραση ποικίλων εκλυτικών παραγόντων.

Ο ρόλος της πρωτογενούς πρόληψης (παρεμπόδιση ειδικής ευαισθητοποίησης), σε παιδιά υψηλού κινδύνου για άσθμα, είναι εμφανής. Τα παιδιά υψηλού κινδύνου (θετικό ατομικό ιστορικό ατοπίας και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας σε συγγενείς α' βαθμού) θα πρέπει να προφυλάσσονται από την έκθεση σε μεγάλες συγκεντρώσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα περιβαλλοντικών αεροαλλεργιογόνων, μέχρις ότου αξιοποιηθούν στο επίπεδο της πρωτογενούς πρόληψης πληροφορίες από τη γενετική του άσθματος. Το γεγονός ότι διαπιστώσαμε μεγαλύτερη βαρύτητα άσθματος στα παιδιά με πολλαπλές αλλεργίες, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, ακόμη και τα παιδιά που ήδη έχουν ευαισθητοποιηθεί σε κάποιο από τα κοινά αλλεργιογόνα, είναι ίσως σκόπιμο να προφυλάσσονται από την έκθεση όχι μόνο από τα αλλεργιογόνα στα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί, αλλά και από την έκθεση σε άλλα κοινά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.

Τέλος, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια κατάργησης της έκφρασης της νόσου, παρά την προηγηθείσα ειδική IgE ευαισθητοποίηση (δευτερογενής πρόληψη), όσο και καταστολή των συμπτωμάτων μετά την έκφραση της νόσου (τριτογενής πρόληψη). Τα βρέφη και παιδιά υψηλού κινδύνου, που διαπιστώνεται ότι έχουν ευαισθητοποιηθεί σε ένα ή περισσότερα αεροαλλεργιογόνα, πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά. Η κατάλληλη φαρμακευτική παρέμβαση, στα παιδιά που εκδηλώνουν συμπτώματα, έχει δώσει μέχρι σήμερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο βαθμό που μπορεί να καταστείλει τη φλεγμονή των αεραγωγών και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

## **2. Ειδική ευαισθητοποίηση σε παιδιά με άσθμα στην Κρήτη. Διαφορές σε αστικό και αγροτικό πληθυσμό**

**A.** Σημαντικό ποσοστό στο σύνολο των ασθενών με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (106/196 : 54%), παρουσίαζαν ευαισθητοποίηση σε κοινά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, ανεξάρτητα από το είδος του εκλυτικού παράγοντα, που προκαλεί τους ασθματικούς παροξυσμούς. Το ποσοστό αυτό παρουσιάζει μικρή απόκλιση (λίγο μικρότερο) από το ποσοστό ειδικής ευαισθητοποίησης, που αναφέρεται σε παιδικό πληθυσμό με άσθμα, σε περιοχές της Ηπειρωτικής και Κεντρικής Ελλάδος, ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σε νησιά της χώρας μας.

Το πρόβλημα του ποσοστού της ατοπίας και γενικά της συμμετοχής του αλλεργικού παράγοντα στο παιδικό άσθμα, έχει απασχολήσει σε περιορισμένη κλίμακα τη διεθνή βιβλιογραφία. Οι περισσότερες μελέτες για τα ποσοστά της ατοπίας στο άσθμα αφορούν ενήλικες και λίγες αφορούν παιδιά ή βρέφη. Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας και από τα αντίστοιχα άλλων ερευνητών ( $\geq 45\%$  μέχρι  $85\%$ ), προκύπτει ότι η πλειοψηφία των ασθματικών παιδιών είναι ατοπικά, όπως διαπιστώνεται με την ανίχνευση ειδικής IgE ή/και θετικών δερματικών δοκιμασιών σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα. Η σχετική διαφοροποίηση, που προκύπτει στα αποτελέσματα, πρέπει να έχει σχέση με παράγοντες που αφορούν τη μεθοδολογία (αριθμός των αλλεργιογόνων που ελέγχονται, εφαρμογή δερματικών δοκιμασιών ή ορολογικός έλεγχος και κριτήρια θετικότητας των δερματικών δοκιμασιών), αλλά και με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία, η προέλευση των ασθενών (π.χ. εξωτερικοί ασθενείς ή νοσηλευόμενοι), το κέντρο προέλευσης των ασθενών και η συμμετοχή ασθενών, στους οποίους η νόσος δεν έχει μόνιμο αλλά εποχικό χαρακτήρα.

Συχνότερα διαπιστώθηκε ευαισθητοποίηση στα ακάρεα *dermatophagoides pteronyssinus* και *dermatophagoides pharinae*. Η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Ωστόσο, η έκθεση και ευαισθητοποίηση στα ακάρεα στην παιδική ηλικία συνδέεται, όπως έχει αποδειχτεί σε άλλες μελέτες, με πρώιμη εκδήλωση και μεγαλύτερη συχνότητα άσθματος. Η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα θεωρείται συχνή στην παιδική ηλικία



και αυτό οφείλεται στις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζουν αυτοί οι μύκητες, σε σχέση με άλλα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα. Τα ακάρεα παράγουν ισχυρά πρωτεολυτικά ένζυμα, που δυνητικά διασπών τις κυτταρικές μεμβράνες των βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων. Σε υψηλές μάλιστα συγκεντρώσεις (>300 ng/ml) αυξάνουν την ηλεκτρική αντίσταση, που επηρεάζει τη διαβατότητα των κυτταρικών καλλιεργείων. Επιπλέον, ο *dermatophagoides pteronyssinus* απορυθμίζει το τοπικό ανοσολογικό σύστημα διασπώντας πρωτεολυτικά τους υποδοχείς υψηλής συγγένειας της IgE (IgE F<sub>c</sub> υποδοχείς), που βρίσκονται στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων. Σημαντικό ρόλο στην ευαισθητοποίηση σε ακάρεα, αλλά και άλλα εισπνεόμενα αεροαλλεργιογόνα, παίζει επίσης η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, που στη μελέτη μας φάνηκε να είναι ιδιαίτερα ψηλή, δεδομένου ότι σε όλες τις περιοχές της Κρήτης, που ελέγχθηκαν, το ποσοστό γονέων καπνιστών ήταν >60%. Ο καπνός του τσιγάρου παραβλάπτει το φραγμό του βρογχικού επιθηλίου και μπορεί να επιτρέπει την αθρόα διέλευση των ακάρεων και άλλων αλλεργιογόνων στο βρογχικό βλεννογόνο, με επακόλουθη την ευαισθητοποίηση των αεραγωγών. Φαίνεται ότι ο καπνός του τσιγάρου αυξάνει τη διαπερατότητα του βρογχικού επιθηλίου, την κινητικότητα των ακαρέων και τη διείσδυσή τους στο βρογχικό επιθήλιο, με επακόλουθο την πρωτολυτική διάσπαση των δεσμών μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, την είσοδο των αλλεργιογόνων στα κύτταρα και την τελική ευαισθητοποίηση των γενετικά προδιατεθειμένων ατόμων.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχετικά συχνή ευαισθητοποίηση που εμφανίζουν τα παιδιά με άσθμα στην Κρήτη στο αγρωστώδες *parietaria judaika*. Ποσοστό 10% περίπου των ασθενών της μελέτης βρέθηκε να έχουν ευαισθητοποιηθεί στο αλλεργιογόνο αυτό. Η *parietaria* (περδικάκι ή κολιτσάνι) είναι σύνηθες αυτοφυές αγρωστώδες, που ευδοκιμεί στην Κρήτη και εμφανίζει χαρακτηριστικά δύο περιόδους ανθοφορίας (Φθινόπωρο και Άνοιξη). Βρίσκεται σε αφθονία σε όλες της περιοχές της Κρήτης, σε κατοικημένες περιοχές, αλλά και σε δυσπρόσιτες ορεινές περιοχές. Οι κλιματολογικές συνθήκες στο νησί, η υγρασία, οι ασθενείς βροχοπτώσεις και κυρίως οι ισχυροί νότιοι άνεμοι, που πλήττουν κατά καιρούς το νησί, ευνοούν την ανάπτυξη και μεταφορά των αλλεργιογόνων της παριετάριας σε μεγάλες χιλιομετρικές αποστάσεις ακόμη και σε περιοχές, όπου η παριετάρια δεν φύεται.

Η ευαισθητοποίηση στη γύρη της ελιάς, που ευδοκιμεί σε όλη την Κρήτη, είναι μικρότερη σε σχέση με άλλες περιοχές της Ελλάδας. Αυτό οφείλεται κατά ένα μέρος σε διαφορετικά είδη ελιάς, που ευδοκίμουν στο νησί, με καθυστερημένη περίοδο ανθοφορίας, σε πεδινές κυρίως περιοχές που δεν πλήττονται από ισχυρούς ανέμους. Το είδος της ελιάς, που ευδοκιμεί στην Κρήτη, είναι μικρότερο σε σχέση με την ήμερη καλλιεργούμενη Ευρωπαϊκή ελιά, έχει μικρότερα φύλλα και καρπούς και σχετικά μικρά άνθη, που σχηματίζουν μια λευκή, καλά προστατευμένη από τους ανέμους στεφάνη.

Παρόλο που η συχνότητα ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα της γάτας και του σκύλου δεν βρέθηκε ιδιαίτερα υψηλή (ποσοστό 6 και 5% αντίστοιχα) στο σύνολο των παιδιών με άσθμα, που μελετήθηκαν, μπορεί να προκαλέσουν σημαντικό πρόβλημα μαζί με τα ακάρεα, διότι η πηγή προέλευσης δεν είναι μόνο το ενδοοικιακό περιβάλλον, αλλά και άλλοι χώροι διαβίωσης για τα παιδιά, όπως είναι οι παιδικοί σταθμοί και το σχολείο. Στο σύνολο των 196 ασθενών, που μελετήθηκαν, 39 (ποσοστό 20%) ανέφεραν ότι συντηρούσαν γάτες μέσα στο σπίτι, ενώ 46 (ποσοστό 23%) είχαν δικό τους σκύλο. Τα ποσοστά αυτά είναι κατά πολύ μικρότερα από τα αντίστοιχα στις ΗΠΑ και την Ευρώπη (>40%) και ερμηνεύουν εν μέρει τα μικρότερα ποσοστά ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα των ζώων στην περιοχή μας. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με άλλα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα απαιτείται μακρύς χρόνος έκθεσης στα αλλεργιογόνα των ζώων, προκειμένου να επέλθει ευαισθητοποίηση και αυτό ερμηνεύει, σε ένα βαθμό, το μικρότερο βαθμό ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα των ζώων στα παιδιά γενικότερα, σε σχέση με τους ενήλικες. Τέλος, με την πάροδο των ετών και με τις δυνατότητες της σύγχρονης ιατρικής ενημέρωσης, όλο και περισσότεροι ασθματικοί ή αλλεργικοί γονείς δεν επιθυμούν να συντηρούν γάτες ή σκύλους στα σπίτια τους, με αποτέλεσμα να απομακρύνουν τα ζώα από το σπίτι και να προστατεύουν, εκτός από τους ίδιους, και τα παιδιά τους από την ευαισθητοποίηση στα αλλεργιογόνα των ζώων.

Ευαισθητοποίηση έναντι των μυκήτων διαπιστώθηκε σε ποσοστό 5% (9/196) στο μύκητα *Alternaria*. Η συχνότητα αυτή θεωρείται μικρότερη, από αυτήν που διαπιστώνεται σε παιδιά με άσθμα σε άλλα μέρη της Ευρώπης και της Ελλάδας, που κυμαίνεται από 16-56%. Ο προσδιορισμός *in vitro* ειδικών αντισωμάτων θεωρείται μέθοδος με επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα για να

εκτιμηθεί η ευαισθητοποίηση στο μύκητα *Alternaria*, που θεωρείται ο πιο σημαντικός από τους εισπνεόμενους εξωοικιακούς κυρίως μύκητες. Η ευαισθητοποίηση στο μύκητα *Alternaria* σχετίζεται με την εκδήλωση αποφρακτικών συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σε μικρότερο βαθμό, από ότι σχετίζεται η ευαισθητοποίηση σε ενδοοικιακά αλλεργιογόνα. Η κύρια πηγή προέλευσης των εξωοικιακών μυκήτων είναι οι φυτικές ύλες σε αποσύνθεση. Η ιδιαιτερότητα της Κρητικής χλωρίδας, όπου επικρατούν κυρίως αιθαλή δένδρα, δεν επιτρέπει τη συγκέντρωση των φυτικών υλών σε αποσύνθεση, στο βαθμό που αυτές ανευρίσκονται στη Βόρεια Ευρώπη και τις ΗΠΑ και δικαιολογεί εν μέρει τα χαμηλά ποσοστά ευαισθητοποίησης έναντι των μυκήτων στο νησί.

**B.** Στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε, διαπιστώσαμε σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ειδικής ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα των ακαρέων, ανάμεσα σε παιδιά με άσθμα που προέρχονταν από αστικές περιοχές και σε παιδιά με άσθμα που προέρχονταν από αγροτικές περιοχές. Παρότι πρόκειται για γενετικά ομοιογενή πληθυσμό, που κατοικεί σε μια συγκεκριμένη και γεωγραφικά κλειστή περιοχή, οι συνθήκες διαβίωσης παρουσιάζουν ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα αστικά κέντρα του νησιού και την επαρχία. Η υιοθέτηση ενός αστικού-δυτικού τρόπου ζωής (*westernization*), στην αναπτυσσόμενη βόρεια περιφέρεια της Κρήτης, μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της συχνότητας ευαισθητοποίησης και των αλλεργικών νοσημάτων. Στις αστικές περιοχές ο αριθμός των πρόσφατα κατασκευασμένων κατοικιών (νέα κατασκευαστικά υλικά, ενισχυμένη μόνωση, ελλιπής αερισμός, air conditioning, αυξημένη ενδοοικιακή υγρασία), η πυκνοκατοίκηση, η απουσία ανοιχτών χώρων και η ατμοσφαιρική ρύπανση ευνοούν την ανάπτυξη ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα ενδοοικιακά αλλεργιογόνα, κυρίως στα ακάρεα, σε μεγαλύτερα ποσοστά. Επίσης, τα παιδιά της πόλης περνούν τον περισσότερο χρόνο τους κυρίως σε σύγχρονους κλειστούς χώρους με υψηλές θερμοκρασίες, με αποτέλεσμα να εκτίθενται σε μεγαλύτερο ποσοστό και για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια σε υψηλές συγκεντρώσεις ενδοοικιακών αλλεργιογόνων και ειδικότερα την οικιακή σκόνη.

Επιπλέον, οι ιδιαίτερες κλιματολογικές συνθήκες στη Βόρεια «αστική» περιφέρεια του Νησιού, που χαρακτηρίζουν οι σχετικά υψηλές θερμοκρασίες ακόμη και τους χειμερινούς μήνες και η υψηλή υγρασία (>50%) ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των ακαρέων καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου.



**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>**  
**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**  
**ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλές μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητα του παιδικού άσθματος έχει αυξηθεί σημαντικά. Η αύξηση αυτή είναι πραγματική και μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Λίγες όμως δεκαετίες δεν επαρκούν για να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολές του γενετικού υλικού, επομένως η αύξηση του παιδικού άσθματος, που συμβαδίζει με την αύξηση της ατοπίας, θα πρέπει να αποδοθεί κατά κύριο λόγο σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Η Κρήτη αποτελεί από γεωγραφική άποψη μια αυτοτελή ενότητα, με σχετικά "κλειστό" γενετικό πληθυσμό, καθώς και με κλιματολογικές και περιβαλλοντικές ιδιαιτερότητες σε σχέση με την υπόλοιπη Ελλάδα. Τα τελευταία χρόνια οι επιστημονικές και πολιτισμικές παρεμβάσεις στο νησί (εμβολιασμοί, καλύτερες συνθήκες διαβίωσης και υγιεινής, δημιουργία κοινών χώρων παιδικής ανατροφής) συνεισέφεραν στη μείωση έως και εξάλειψη ορισμένων επιδημικών νοσημάτων. Ωστόσο, αν και η ισχυρή παρέμβαση στον περιβάλλοντα χώρο του αναπτυσσόμενου πνεύμονα μείωσε τη συχνότητα των επιδημικών νοσημάτων και βελτίωσε το βιοτικό επίπεδο, ίσως να δημιούργησε νέα προβλήματα όπως η αύξηση των αλλεργικών νοσημάτων και η ευρεία μετάδοση και κυκλοφορία των ιογενών κυρίως λοιμώξεων.

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία, παρά το ότι υπάρχει σχετική ομοφωνία ως προς τον τρόπο αντιμετώπισης του χρόνιου παιδικού άσθματος και των ασθματικών παροξυσμών (*παροξυσμός ή κρίση ή επεισόδιο = αιφνίδια ή προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος και κυρίως του βήχα, της δύσπνοιας και του συριγμού. Μπορεί να συνυπάρχουν αίσθημα σύσφιξης ή πόνος στο στήθος, πόνος στην κοιλιά, εμετός κόπωση*), υπάρχουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα, προβληματισμοί και διχογνωμίες σχετικά με το ρόλο των λοιμώξεων στο παιδικό άσθμα, καθώς σχετικά με το ρόλο των περιβαλλοντικών επιδράσεων στο παιδικό άσθμα, στο βαθμό που αυτές επηρεάζουν την έκφραση και το είδος των ατοπικών δεικτών.

Η άποψη ότι οι λοιμώξεις προστατεύουν από την ανάπτυξη ατοπίας διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Strachan το 1989, με τη θεωρία "της υγιεινής διαβίωσης", όπου υποστηρίζεται ότι η έκφραση της ατοπίας στα παιδιά είναι αντίστροφα ανάλογη του βιοτικού επιπέδου του μεγέθους της οικογένειας και της σειράς γέννησης του παιδιού. Κοινός παρονομαστής και στις τρεις

περιπτώσεις είναι οι λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της βρεφικής και της παιδικής ηλικίας, με την έννοια κυρίως της συχνότητας και της βαρύτερης μορφής.

Από την άλλη μεριά, υπάρχουν ενδείξεις για το ρόλο των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού στην παραγωγή κυτταροκινών, στην εγκατάσταση φλεγμονής των βρόγχων και έμμεσα στον παροξυσμό του άσθματος. Επιπλέον, οι υποστηρικτές αυτής της πλευράς θεωρούν δύσκολο ένα βραχυχρόνιο ερέθισμα, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις, να διαμορφώνει μια μακροχρόνια και ανθιστάμενη ανοσιακή απάντηση.

Τα παιδιά με άσθμα, που εκδηλώνουν από μικρή ηλικία ασθματικούς παροξυσμούς, εγκαθιστούν από νωρίς χρόνια φλεγμονή στους αναπτυσσόμενους αεραγωγούς και μπορεί να διαμορφώνουν ειδική ανοσιακή απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Πιστεύεται ότι η πρώιμη εμφάνιση του παιδικού άσθματος (παιδικού άσθματος και όχι wheezing) σχετίζεται με βαρύτερη πρόγνωση. Επομένως, η οποιαδήποτε σχέση των λοιμώξεων με την εμφάνιση των παροξυσμών του άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία αντανακλά τη σχέση των λοιμώξεων με τη βαρύτητα του άσθματος.

Τέλος, η άποψη ότι οι λοιμώξεις πέρα από τον εκλυτικό ρόλο που μπορεί να έχουν στην πρόκληση των ασθματικών παροξυσμών στα παιδιά, μπορεί να συνδέονται αιτιοπαθογενετικά με την εμφάνιση ατοπίας (προάγουν την ειδική ευαισθητοποίηση) αποτελεί ανοιχτό ερώτημα και παρόλο που η σχέση των λοιμώξεων με το άσθμα φαίνεται πολυδιάστατη, η συγκεκριμένη συσχέτιση αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα κάτω από το πρίσμα ουσιαστικών περιβαλλοντικών μεταβολών τις τελευταίες δεκαετίες.

*Το πόσο ενισχύεται ή επηρεάζεται ο ρόλος των ιογενών λοιμώξεων στην έκλυση των ασθματικών παροξυσμών στα παιδιά, από την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού, σε σχέση με το ρόλο άλλων εκλυτικών παραγόντων, δεν είναι απόλυτα γνωστό.*

Η απάντηση σ' αυτό το ερώτημα θα μπορούσε να έχει προγνωστικό και πρωτογενή προληπτικό χαρακτήρα, μέχρις ότου αξιοποιηθούν σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης οι πληροφορίες από τη γενετική του άσθματος.

## 2.1 ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ & ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

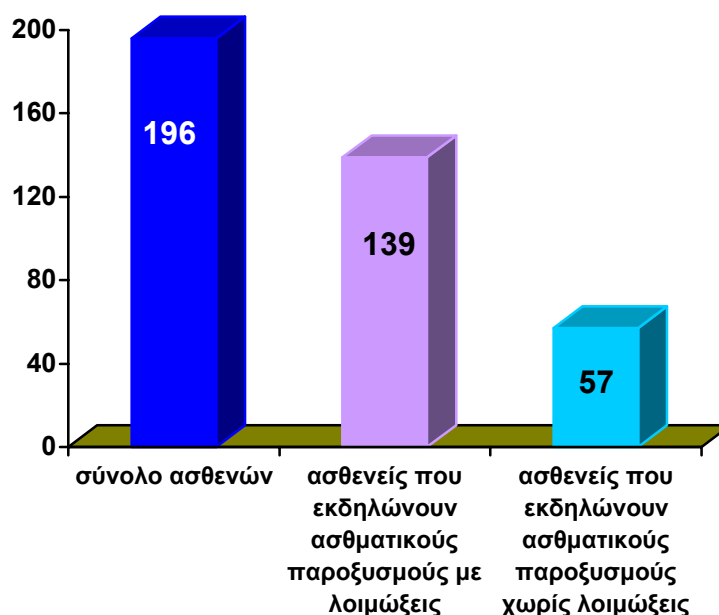
### 2.1.1. ΓΕΝΙΚΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΩΝ ΣΤΙΣ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

#### ΓΕΝΙΚΑ

Φαίνεται ότι, όταν οι κοινές (ιογενείς κατά κανόνα) λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος προσβάλλουν παιδιά με διαμορφωμένο ήδη ατοπικό φαινότυπο, όπως τα παιδιά με άσθμα, προκαλούν έναρξη ή επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος.

Από την παρακολούθηση για δύο έτη 196 ασθενών, ηλικίας 1-14 ετών με βρογχικό άσθμα, προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Στο σύνολο των ασθενών με άσθμα, 139/196 (ποσοστό 71%) παρουσιάζουν ασθματικούς παροξυσμούς κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. 57/196 (29%) ασθενείς εκδήλωσαν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλα εκλυτικά αίτια (**Εικ. 2.1**).



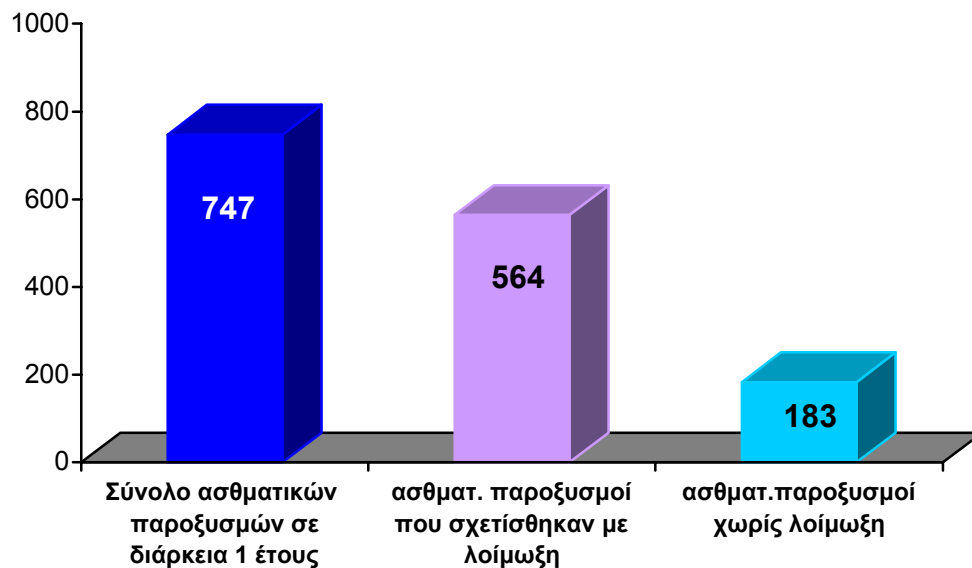
**Εικόνα 2.1**

- Όταν οι γονείς των παιδιών με άσθμα, ή τα ίδια τα παιδιά, ρωτήθηκαν για τη σημασία που αποδίδουν στους διάφορους εκλυτικούς παράγοντες των ασθματικών κρίσεων, οι περισσότεροι ανέφεραν τις αναπνευστικές λοιμώξεις σαν τον συχνότερο εκλυτικό παράγοντα.



- Κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου παρακολούθησης οι ασθενείς παρουσίασαν συνολικά 747 ασθματικούς παροξυσμούς. Από αυτούς 564 (75%) σχετίστηκαν με λοίμωξη του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και 183 (25%) αποδόθηκαν σε άλλους εκλυτικούς παράγοντες (**Εικ. 2.2**). Συγκεκριμένα, οι άλλοι εκλυτικοί παράγοντες, που σχετίστηκαν με την εκδήλωση παροξυσμών στα παιδιά με βρογχικό άσθμα ήταν:

1. Μεταβολές του καιρού – υγρασία – νότος
2. Απότομη έκθεση σε κρύο (μεταβολή θερμοκρασίας)
3. Έντονα συναισθηματικά ερεθίσματα
4. Γέλιο – κλάμα
5. Έκθεση σε γύρη ή διάφορα φυτά (άνθος ελιάς)
6. Έκθεση σε καπνό
7. Χημικά aerosol
8. Έντονες οσμές
9. Αποκλειστικά και μόνο σε άσκηση

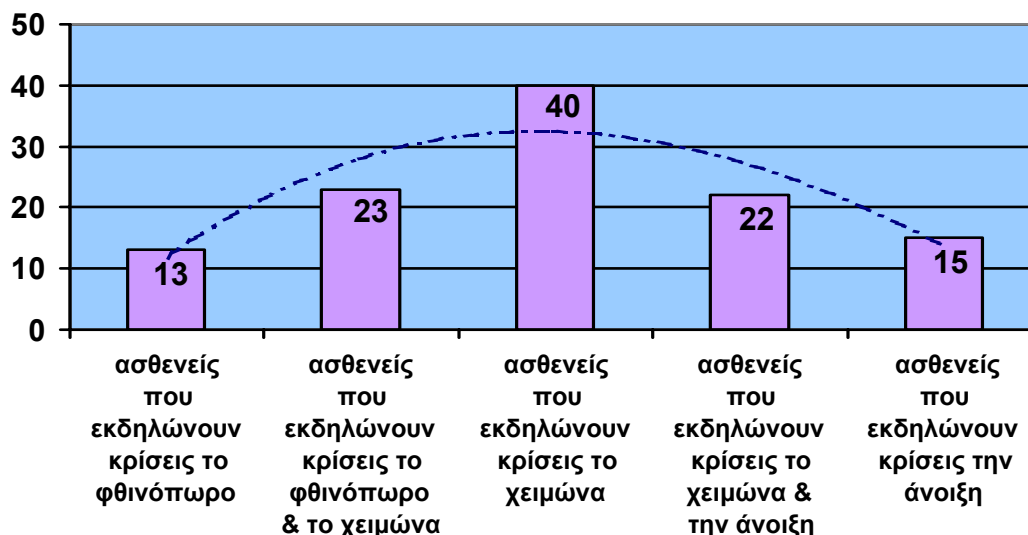


**Εικόνα 2.2**

Σε ανάλογη πρόσφατη προδρομική μελέτη 13 μηνών, των Johnston και συν., μελετήθηκε η σχέση των ιογενών λοιμώξεων και των επεισοδίων βήχα και συριγμού σε παιδιά με άσθμα, ηλικίας 9-11 ετών. Χορηγήθηκε ημερολογιακή κάρτα και ροόμετρο για την καταγραφή των συμπτωμάτων και της μέγιστης

εκπνευστικής ροής (PEF). Σε περίπτωση αρχόμενης συμπτωματολογίας ή/και πτώσης της PEF υπήρχε άμεση ενημέρωση, αξιολόγηση και λήψη ρινικού εκπλύματος. Ο προσδιορισμός των τίτλων των ιών έγινε με PCR. Στα 80-85% των αναφερομένων επεισοδίων άσθματος απομονώθηκε ιός και στα 2/3 των περιπτώσεων ήταν ρινοϊός. Η πρόδρομη συμπτωματολογία των επεισοδίων ήταν τυπική λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού σε όλα τα επεισόδια.

Στην κλινική πράξη δεν είναι λίγες οι φορές που η επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος αποδίδεται σε «ιογενή» λοίμωξη του αναπνευστικού. Παρόλο που δεν έγινε ορολογική ή άλλη τεκμηρίωση ιογενούς λοίμωξης στους ασθενείς που παρακολουθήσαμε, πρέπει να αναφερθεί ότι σε όλα τα επεισόδια ασθματικών παροξυσμών, που διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται με λοιμώξεις αναπνευστικού, υπήρχε μια τυπική πρόδρομη συμπτωματολογία «κοινού κρυολογήματος» από το ανώτερο αναπνευστικό. Η εποχιακή κατανομή της καμπύλης του αριθμού των ασθενών, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, συμπίπτει με την καμπύλη εποχιακής έξαρσης των ιώσεων του αναπνευστικού και αυτό, σε συνδυασμό με την χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία και την τελική καλή έκβαση, μπορεί να ερμηνευθεί σαν έμμεση αιτιολογική συσχέτιση των ιογενών λοιμώξεων με τους ασθματικούς παροξυσμούς (**Εικ. 2.3**).



**Εικόνα 2.3**

Οι ιοί που ευθύνονται για την έξαρση των ασθματικών εκδηλώσεων εξαρτώνται από την ηλικία και την εποχή που καταγράφονται τα συμπτώματα, αλλά θεωρείται πιθανό ότι ενοχοποιούνται όλοι οι ιοί που μπορεί να

προκαλέσουν κοινό κρυολόγημα. Ο ρόλος των βακτηριδιακών λοιμώξεων του αναπνευστικού, παρόλο που δεν μπορεί να αμφισβητηθεί με επαρκή τεκμηρίωση, φαίνεται λιγότερο ξεκάθαρος. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι οι βακτηριδιακές λοιμώξεις του αναπνευστικού (με εξαίρεση τις παραρρινοκολπίτιδες) μπορεί να σχετίζονται με την εκδήλωση ασθματικών παροξυσμών. Μελέτες με καλλιέργειες ενδοτραχειακών εκκρίσεων σε ασθενείς με ασθματική κρίση και σε υγιείς μάρτυρες, δεν κατάφεραν να αποδείξουν (με εξαίρεση τα χλαμύδια) υπεροχή βακτηριδιακής ανάπτυξης στους ασθενείς με άσθμα.

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΩΝ ΣΤΙΣ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Τα τελευταία χρόνια έγινε γνωστό ότι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, ανάλογα με τη φύση του ιού, προκαλούν καταστροφή της δομής και της λειτουργίας του επιθηλίου, έκλυση κυτταροκινών και χημειοκινών από το επιθήλιο και τελικά διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα. Ο τρόπος με τον οποίο οι ιογενείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, επιδρούν στην επιδείνωση των εκδηλώσεων του άσθματος μπορεί να γίνει ευκολότερα αντιληπτός. Αυτό δεν ισχύει για τις ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, όπου φαίνεται να ενέχονται μηχανισμοί χρόνιου airway remodeling.

Η μελέτη του τρόπου με τον οποίο οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού οδηγούν σε εκδήλωση ασθματικών παροξυσμών στα παιδιά και τους ενήλικες, βοηθά στην κατανόηση των μηχανισμών που ενέχονται στην παθογένεια των ασθματικών παροξυσμών γενικότερα και ανοίγει νέες προοπτικές θεραπευτικής παρέμβασης στο άσθμα.

Οι ιοί που προσβάλλουν το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (ΑΑΣ), όπως ο RSV, οι ρινοϊοί, ο ιός της γρίπης Α και οι ιοί της παραγρίπης, έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθματικούς εθελοντές, που μπορεί να παρατείνεται έως και 15 μέρες μετά την αρχική λοίμωξη.

Σημαντικές είναι οι *παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του επιθηλίου* που παρατηρήθηκαν στο αναπνευστικό σύστημα μετά από ιογενείς λοιμώξεις ΑΑΣ. Η βρογχοσκόπηση και βιοψία, σε ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κατέδειξαν απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων ως το

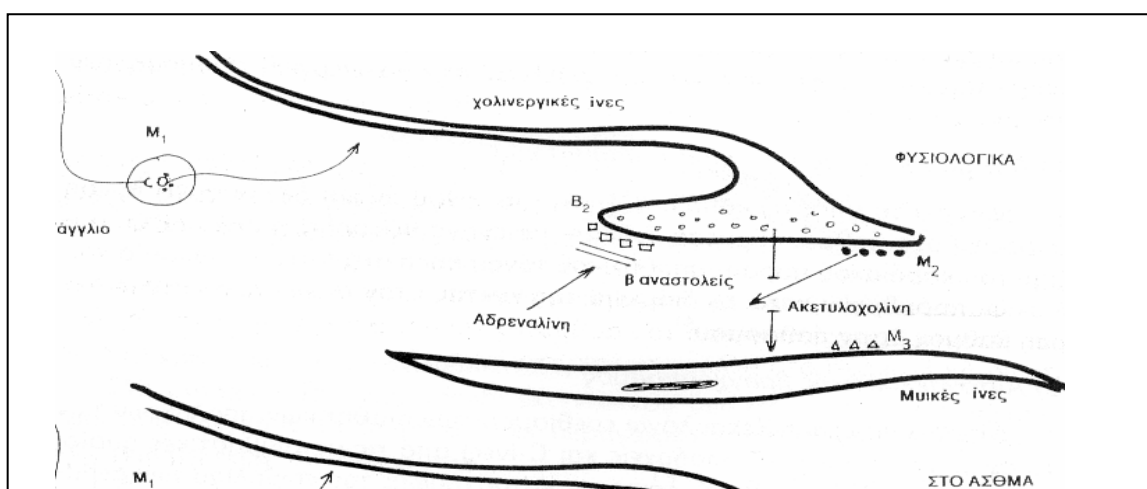
επίπεδο της βασικής μεμβράνης, πάχυνση, υαλινοποίηση και παραμόρφωση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής. Επίσης διαπιστώθηκαν διαταραχές στην λειτουργία των κροσσών, τόσο του κατώτερου όσο και του ανώτερου αναπνευστικού, με αποτέλεσμα την μειωμένη κάθαρση (καθυστερημένη απομάκρυνση) των ιών από το αναπνευστικό επιθήλιο.

Οι ιοί του αναπνευστικού *μειώνουν τη λειτουργία των β-αδρενεργικών υποδοχέων*, που θεωρείται θεμελιώδης διαταραχή στο άσθμα.

Η *διέγερση του χολινεργικού συστήματος* είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς με τους οποίους οι ιοί προκαλούν αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Ο μηχανισμός αυτός αίρεται με τη χρήση ατροπίνης και αντίστροφα ενισχύεται με τη χρήση ισοπρεναλίνης. Πειραματικά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση αυτή και δείχνουν ότι αυξάνεται η δραστηριότητα των προσαγωγών χολινεργικών νεύρων, καθόσον μετά από ιογενή λοίμωξη παρατηρείται εντονότερος βρογχόσπασμος, μετά από ηλεκτρική διέγερση του παρασυμπαθητικού.

Στους ασθματικούς ασθενείς, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα, υπάρχει ήδη μια δυσλειτουργία των  $M_2$  μουσκαρινικών αυτοϋποδοχέων, που βρίσκονται στις απολήξεις των χολινεργικών ιών και αναστέλλουν την έκλυση της ακετυλοχολίνης, περιορίζοντας έτσι τον βρογχόσπασμο (**Σχήμα 2.1**).

Οι ιοί φαίνεται ότι αυξάνουν τη χολινεργική δραστηριότητα, μέσω της περαιτέρω δυσλειτουργίας που προκαλούν στους  $M_2$  μουσκαρινικούς υποδοχείς (αυτοϋποδοχείς).



### **Σχήμα 2.1**

Οι ιοί μπλοκάρουν τη λειτουργία των  $M_2$  αυτοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα να μην ελέγχεται η έκλυση ακετυλχολίνης και να προκαλείται διέγερση και εντονότερος σπασμός των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.

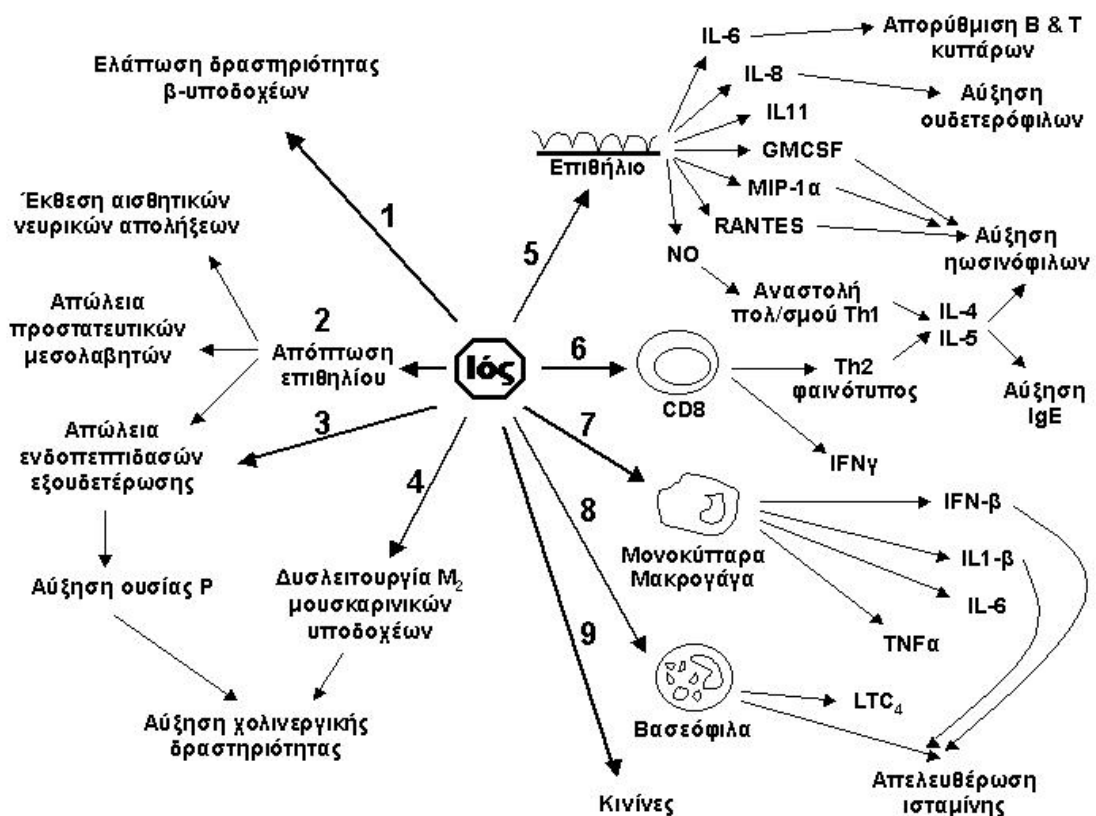
Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους οι ιοί προκαλούν δυσλειτουργία των  $M_2$  υποδοχέων είναι αρκετοί. Θεωρείται ότι οι νευραμινιδάσες των ιών αποσπούν το σιαλικό οξύ από τους  $M_2$  υποδοχείς και μειώνουν έτσι τη δραστηρότητά τους. Σε συμφωνία με τη θεωρία αυτή έρχεται η χρήση των αναστολέων της νευραμινιδάσης, που αποδείχτηκε ότι καταργούν την δράση των ιών της παραινφλουέντζας στους υποδοχείς  $M_2$ . Επίσης, φαίνεται ότι στις ηπιότερες ιογενείς λοιμώξεις εκλύονται φλεγμονώδη κύτταρα που καταστρέφουν τους  $M_2$  υποδοχείς, ενώ αρκετοί μεσολαβητές, όπως η ισταμίνη, η θρομβοξάνη, η σεροτονίνη και κυρίως οι ταχυκινίνες (ουσία P), που δρουν σαν ρυθμιστές του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, μεταβάλλονται στην περίοδο των ιογενών λοιμώξεων.

Με τη βοήθεια του ινοβρογχοσκόπιου διαπιστώθηκαν ουσιώδεις πρΰμιμες και όψιμες μεταβολές στους κυτταρικούς πληθυσμούς των αεραγωγών κατά τη διάρκεια κοινού κρυολογήματος σε ατοπικούς ασθενείς. Στη βιοψία βρογχικών υλικών παρατηρήθηκε σε ασθματικούς ασθενείς *διαταραχή των CD4 και CD8 T λεμφοκυττάρων*, καθώς και αύξηση των ηωσινοφίλων κατά την οξεία φάση της λοίμωξης. Κλινικές μελέτες κατέδειξαν T-κυτταρικές αντιδράσεις μετά από ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Μελέτες στο

περιφερικό αίμα δείχνουν ότι οι ιοί μπορεί να προάγουν την παραγωγή τόσο των TH1, όσο και των TH2 κυττάρων. Αντίθετα ορισμένες μελέτες έδειξαν υπεροχή των TH1 κυτταρικών απαντήσεων (αύξηση IFN- $\gamma$  σε ρινικό έκπλυμα μετά από λοίμωξη από ρινοϊό). Άλλες πάλι μελέτες έδειξαν υπεροχή των TH2 κυτταρικών απαντήσεων (περιφερικά μονοπύρνα υγιών εθελοντών, που εμβολιάστηκαν για ιλαρά, έδειξαν μετά από καλλιέργεια 72 ωρών μειωμένη παραγωγή IFN- $\gamma$  και IL-1 $\alpha$ ). Η πραγματικότητα είναι ότι οι μελέτες για την παραγωγή κυτταροκινών από τα T λεμφοκύτταρα είναι αντικρουόμενες. Τόσο τα CD4 όσο και CD8 λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην παραγωγή κυτταροκινών και υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν *αυξημένη παραγωγή εξίσου TH1 και TH2 τύπου κυτταροκινών*. Όλες οι ανοσολογικές απαντήσεις θα πρέπει να θεωρηθούν ότι συνεισφέρουν στην εκδήλωση των ασθματικών παροξυσμών. Η INF- $\gamma$ , μια σημαντική κυτταροκίνη τύπου TH1, μπορεί να προκαλεί αύξηση της αποκοκκίωσης ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα κύτταρα, ενώ η αυξημένη παραγωγή IL-4 και IL-5 προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την ηωσινοφιλία.

Η επίδραση των ιογενών λοιμώξεων στη λειτουργία των μονοκυττάρων και μακροφάγων, καθώς και των βασεόφιλων κυττάρων, είναι εξάλλου σημαντική. Μελέτες κατέδειξαν αυξημένη απελευθέρωση ισταμίνης και παραγωγή λευκοτριενίων C4. Τέλος, οι ιογενείς λοιμώξεις φάνηκε ότι αυξάνουν τα επίπεδα των κινινών, που έχουν βρογχοσυσπαστική και φλεγμονώδη δράση.

Σχηματικά και συνοπτικά, ο τρόπος με τον οποίο οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού μπορεί να αποδιοργανώσουν το αναπνευστικό επιθήλιο και να διευκολύνουν την εκδήλωση ασθματικών παροξυσμών, φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



**Σχήμα 2.2.** Οι ιογενείς λοιμώξεις του ΑΑΣ (κέντρο) οδηγούν σε: **1)** ελάττωση της δραστηριότητας των β- υποδοχέων. **2)** απόπτωση και αποδιοργάνωση του επιθηλίου με αποτέλεσμα: α) έκθεση των αισθητικών νευρικών απολήξεων β) απώλεια των προστατευτικών μεσολαβητών γ) απώλεια των ενδοπεπτιδασών εξουδετέρωσης. **3)** απευθείας εξουδετέρωση των ενδοπεπτιδασών και αύξηση της ουσίας P που ενισχύει την αύξηση της χολινεργικής δραστηριότητας. **4)** αύξηση της χολινεργικής δραστηριότητας μέσω της δυσλειτουργίας των M<sub>2</sub> μουσκαρινικών υποδοχέων. **5)** προαγωγή της παραγωγής IL-6, IL-8, IL-11, GMCSF και των χημειοκινών MIP-1α και RANTES\* από το αναπνευστικό επιθήλιο. Οι κυτταροκίνες αυτές απορρυθμίζουν τα B και T λεμφοκύτταρα και οδηγούν σε αύξηση των ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί σε αύξηση NO που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των TH1 και μέσω της αύξησης της IL-4 και IL-5 οδηγεί σε ηωσινοφιλία και αύξηση IgE. **6)** διέγερση των CD 8 λεμφοκυττάρων και TH2 κυτταροκινική αντίδραση. **7)** διέγερση των μακροφάγων, μονοκυττάρων και προαγωγή IFN-β, IL-1β, IL-6 και TNF-α. **8)** διέγερση των βασεόφιλων, απελευθέρωση ισταμίνης και παραγωγή LC<sub>4</sub>\*. **9)** Αύξηση της παραγωγής κινινών.

\* IL: ιντερλευκίνη, GM-CSF: παράγοντας διέγερσης των κοκκιοκυττάρων μακροφάγων, RANTES και MIP-1 α: χημειοκίνες, IFN: ιντερφερόνη, TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκου, LTC<sub>4</sub>: λευκοτριαινία C<sub>4</sub>.

### 2.1.2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ

Η συσχέτιση των λοιμώξεων του αναπνευστικού με την εμφάνιση των ασθματικών παροξυσμών φάνηκε εμφανέστερη στις μικρότερες ηλικίες. Οι 196 ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη ηλικία ( $\leq 6$  και  $>6$  ετών). Ο διαχωρισμός των ηλικιών δεν εξυπηρετεί απλά μια επιδημιολογική σκοπιμότητα. Στα μικρότερα παιδιά οι λοιμώξεις του αναπνευστικού αυξάνουν τον κίνδυνο ασθματικών παροξυσμών τόσο σε εκείνα που εμφανίζουν συμπτώματα βρογχικής απόφραξης, όσο και σε εκείνα που δεν εμφανίζουν. Αυτό αποδεικνύει ότι ο ρόλος των λοιμώξεων στην μικρή παιδική ηλικία για την εκδήλωση συμπτωμάτων άσθματος, ή για την εμμονή του άσθματος, μπορεί να μην εξαρτάται μόνο από την παρουσία προϋπάρχουσας βρογχικής απόφραξης.

Σε αντίθεση με τα όσα οι περισσότεροι υποστηρίζουν για το ρόλο των λοιμώξεων στο άσθμα, βρίσκεται η «υπόθεση της υγιεινής», που διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Strachan το 1989. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η έκφραση της ατοπίας στα παιδιά είναι ανάλογη με το κοινωνικοοικονομικό τους επίπεδο, το μέγεθος της οικογένειας και τη σειρά της γέννησης στη οικογένεια. Τα τελευταία χρόνια το μέγεθος της οικογένειας μειώνεται, οι συνθήκες ενδοοικιακής διαβίωσης αστικοποιούνται και βελτιώνονται και σαν αποτέλεσμα υπάρχουν λιγότερες ευκαιρίες «κυκλοφορίας» των ιών στις νέες οικογένειες. Η άρση του προστατευτικού, κατά τον Strachan, ρόλου των ιογενών λοιμώξεων στη σύγχρονη οικογένεια, είχε σαν αποτέλεσμα την ευρεία έξαρση των ατοπικών νοσημάτων στα μικρά παιδιά. Αρχικά η υπόθεση αυτή εκλήφθηκε με σκεπτικισμό, επειδή η επικρατούσα ανοσολογική άποψη την εποχή αυτή, θεωρούσε τις λοιμώξεις εκλυτικό παράγοντα ατοπικών εκδηλώσεων και όχι προστατευτικό. Όμως η θεωρία αυτή υποστήριξε ότι οι περισσότερες ιογενείς λοιμώξεις προάγουν μια κατεξοχήν TH1 ανοσολογική απάντηση. Ίσως και τα βακτηρίδια κυρίως μειώνουν τις TH2 αντιδράσεις, ασκώντας κυρίως μια τύπου TH1 αντίδραση. Περισσότερο από τους ιούς η μείωση των βακτηριδιακών λοιμώξεων στις σύγχρονες κοινωνίες, οδήγησε σε σχετική αύξηση των TH2 αντιδράσεων (Θεωρία BCG). Οι ατοπικές ανοσολογικές αντιδράσεις από την άλλη μεριά, χαρακτηρίζονται από επικράτηση TH2 λεμφοκυττάρων. Αν και η διάκριση μεταξύ TH1 και TH2 λεμφοκυττάρων είναι μια σχηματική υπεραπλούστευση των ανοσολογικών απαντήσεων, φαίνεται ότι υπάρχει μια



διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στα TH1 και TH2 λεμφοκύτταρα, καθώς οι κυτοκίνες που παράγονται από τα TH1 λεμφοκύτταρα αναστέλλουν την παραγωγή TH2 λεμφοκυττάρων και το αντίστροφο. Για το λόγο αυτό αν οι ιογενείς λοιμώξεις, κατά τη θεωρία της υγιεινής, μπορεί να προάγουν μια TH1 ανοσολογική απάντηση, μπορεί να ασκούν ανασταλτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των TH2 κυτταρικών κλώνων, που με τη σειρά τους προάγουν την παραγωγή IgE και με τον τρόπο αυτό αποτρέπουν την εμφάνιση ατοπικών εκδηλώσεων. Με αυτό τον τρόπο οι λοιμώξεις θα μπορούσαν να παίζουν «προστατευτικό» ρόλο στην εκδήλωση του άσθματος στα παιδιά.

Στον παιδικό πληθυσμό που μελετήσαμε διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με άσθμα  $\leq 6$  ετών εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό τους ασθματικούς παροξυσμούς σε λοίμωξη (67/80: 84%). Το ποσοστό αυτό διαφέρει σημαντικά από το ποσοστό ασθματικών παροξυσμών που εμφανίζουν με λοίμωξη οι ασθενείς  $>6$  ετών (72/116: 62%) [ $\chi^2$  : 10,79,  $p < 0,001$  ( $n=1$ )]. Αντίθετα, οι μεγαλύτεροι ασθενείς εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες συχνότερα, σε σχέση με τους μικρότερους ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με αρκετές επιδημιολογικές μελέτες σε άλλες χώρες της Ευρώπης και την Αμερική και *δεν ενισχύουν την υπόθεση της «υγιεινής» για την προστατευτική δράση των λοιμώξεων στο άσθμα. Ωστόσο, αν και επιβεβαιώνουν τον ρόλο των ιογενών αναπνευστικών λοιμώξεων στην εκδήλωση παροξυσμών στις μικρές κυρίως ηλικίες, δεν αποδεικνύουν οποιαδήποτε αιτιολογική συσχέτιση.* Για την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων πρέπει να ληφθούν υπόψη αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί.

Ο σχετικά αυξημένος αριθμός ασθματικών παροξυσμών, που σχετίζονται με λοίμωξη σε παιδιά  $\leq 6$  ετών, μπορεί αρχικά να υποδηλώνει κάποια αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στις λοιμώξεις, τους ασθματικούς παροξυσμούς και την επιμονή του άσθματος στις μεγαλύτερες ηλικίες. Αρκετοί μηχανισμοί, όπως ήδη αναφέρθηκε, φαίνεται ότι μπορεί να ερμηνεύουν τον ευοδωτικό ρόλο των λοιμώξεων στην επιμονή του άσθματος στις μεγαλύτερες ηλικίες. Μπορεί οι ιοί να παραμένουν για παρατεταμένη χρονική περίοδο στο αναπνευστικό δένδρο και σε λανθάνουσα μορφή, ίσως μάλιστα και να προκαλούν μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις στην ανατομία των μικρών αεραγωγών. Μπορεί επίσης να διευκολύνουν την εκδήλωση νέων οξέων ή χρόνιων λοιμώξεων, αλλά και να εγκαθιστούν μια χρόνια τοπική ανοσολογική διέγερση.

Ωστόσο, αν και από πρώτη άποψη φαίνεται ότι ο ρόλος των λοιμώξεων στη πρόκληση των ασθματικών παροξυσμών και τη μετέπειτα επιμονή του άσθματος, είναι αιτιολογικός και το αντίστροφο είναι εξίσου πειστικό. Τα παιδιά με άσθμα μπορεί να έχουν μια ιδιαίτερη ευπάθεια στο να εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες αναπνευστικές λοιμώξεις στην μικρή τους ηλικία. Η φλεγμονή του αναπνευστικού βλεννογόνου δεν αποκαθίσταται γρήγορα στα ασθματικά παιδιά, με αποτέλεσμα να προσβάλλονται, πριν αναρρώσουν πλήρως, από νέες λοιμώξεις και να εκδηλώνουν παρατεταμένα και υποτροπιάζοντα συμπτώματα.

Χαρακτηριστικά αναφέρεται το παράδειγμα της ιογενούς λοίμωξης από RSV. Παιδιά σχολικής ηλικίας, με ιστορικό βρογχολίτιδας από RSV στη βρεφική ηλικία, βρέθηκε να έχουν επηρεασμένες πνευμονικές λειτουργίες στη σχολική ηλικία. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε σε δυσμενή επίδραση του ιού στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα και την πρόκληση μακροχρόνιων συνεπειών, που θα μπορούσαν να προάγουν την εκδήλωση άσθματος σε μεγαλύτερη ηλικία. Όμως δεν μπορεί να μην ληφθεί υπόψη η ιδιαιτερότητα και επιδεκτικότητα, που έχουν τα μικρά παιδιά με άσθμα, να εμφανίζουν συχνά λοιμώξεις αναπνευστικού, είτε να εμφανίζουν μια εξαρχής ανωριμότητα των ανοσολογικών λειτουργιών, που ευνοεί μια σοβαρή αρχική λοίμωξη και την περαιτέρω βλαπτική επίδραση των λοιμώξεων που επαναλαμβάνονται.

Τα παιδιά σχολικής ηλικίας >6 ετών στην ομάδα μελέτης εμφάνισαν επίσης σε σημαντικό ποσοστό (62%), αν και μικρότερο σε σχέση με τα μικρότερα παιδιά, ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με αρκετές επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α και αποδεικνύει ότι η σχέση ανάμεσα στις λοιμώξεις και το παιδικό άσθμα στην Κρήτη είναι στενή.

2.1.3. ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.  
ΠΡΩΙΜΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ (< 3 ΕΤΩΝ) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ  
ΕΧΟΥΝ ΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Τα περισσότερα παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας, διαπιστώθηκε ότι ξεκίνησαν να εμφανίζουν συμπτώματα σε ηλικία < 3 ετών (140/196 : 71%). Το ποσοστό αυτό είναι ιδιαίτερα υψηλό και αναφέρεται σε οποιοσδήποτε εκδηλώσεις ασθματικών παροξυσμών ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι λοίμωξης. Η σημασία της μικρής ηλικίας έναρξης του άσθματος στα παιδιά της μελέτης αποδεικνύεται από τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, που υποστηρίζουν στην πλειοψηφία τους ότι η μικρή ηλικία έναρξης του παιδικού άσθματος σχετίζεται συνήθως με βαρύτερη πρόγνωση.

Αρκετές μελέτες παρακολούθησης ασθενών με βρογχικό άσθμα από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή, δείχνουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθματικών παιδιών θα «ξεπεράσουν» το άσθμα τους στην ενήλικη ζωή. Ένας όμως από τους παράγοντες, που σχετίζονται με την έκβαση του παιδικού άσθματος, είναι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό. Παρόλο που ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων του άσθματος μπορεί να μη σχετίζεται με αρνητική έκβαση, οι περισσότεροι υποστηρίζουν ότι η πρώιμη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων του άσθματος (ιδιαίτερα <2 ετών) σχετίζεται με επιμονή του άσθματος στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Οι διαφορές που υπάρχουν σχετικά με το θέμα αυτό επιδέχονται ερμηνείες:

**A)** Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την έκβαση του παιδικού άσθματος είναι αναδρομικές. Οι ασθενείς καλούνται για αξιολόγηση συνήθως μετά την ηλικία των 7 ετών, οπότε και αρκετοί γονείς έχουν ξεχάσει ή δεν αξιολογούν ήπια επεισόδια “wheezing” στη μικρή παιδική ηλικία. Για το λόγο αυτό ορισμένες μελέτες μπορεί να έχουν υποεκτιμήσει το ποσοστό των παιδιών με άσθμα και πρώιμη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων του άσθματος.

**B)** Μια άλλη πιθανή αιτία, που ερμηνεύει τις διαφορές, είναι ότι τα μικρά παιδιά με συμπτώματα άσθματος μπορεί να διακριθούν αδρά σε δύο κατηγορίες:

- Στην πρώτη ανήκουν οι λεγόμενοι “happy wheezers”. Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται κυρίως παιδιά που έχουν μικρή διάμετρο αεραγωγών, αλλά δεν εμφανίζουν σημαντική βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Τα παιδιά

αυτά έχουν συνήθως καλή έκβαση, όσον αφορά την εξέλιξη των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό στη μετέπειτα παιδική ηλικία.

- Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν τα παιδιά με πρώιμη έκφραση επικείμενου άσθματος. Εδώ το “wheezing” σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ατοπικών δεικτών, βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και μείωση των πνευμονικών λειτουργιών του πνεύμονα τα 6 πρώτα χρόνια ζωής.

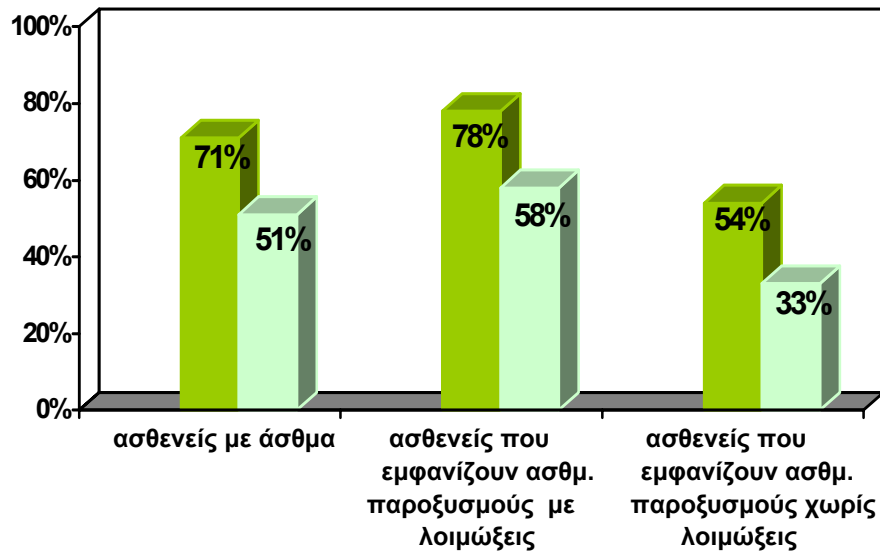
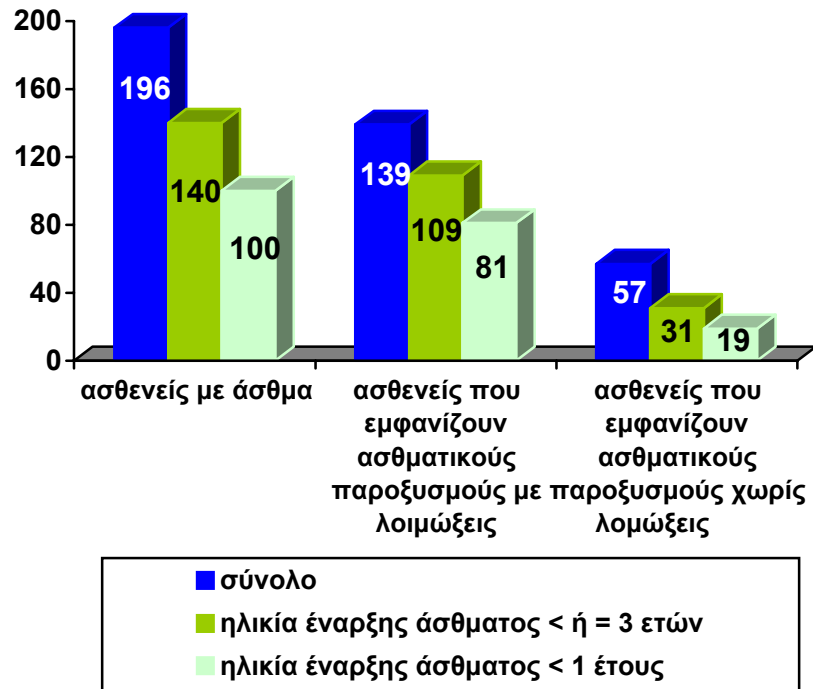
Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαγνωστικά κλινικά κριτήρια προκειμένου να κατατάξει κανείς τα βρέφη με wheezing σε μια από τις δύο κατηγορίες. Οι Martinez και συν., σε μια προσπάθεια να καθορίσουν ποια από τα βρέφη με wheezing θα έχουν επιμένοντα κλινικά συμπτώματα στην μετέπειτα παιδική ηλικία, υποστήριξαν ότι τα παιδιά που επιμένουν να εμφανίζουν συμπτώματα στη μετέπειτα παιδική ηλικία εμφανίζουν σε *υψηλότερο ποσοστό ατοπικούς δείκτες* (υψηλή ολική και ειδική IgE) και επιπλέον *εμφανίζουν πιο συχνά υποτροπιάζοντα συμπτώματα από το αναπνευστικό τα πρώτα χρόνια της ζωής τους*. Αυτό δείχνει ότι τα παιδιά με άσθμα θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται από τα πρώτα χρόνια της ζωής τους, ενώ πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να αναζητούνται έγκαιρα ατοπικοί ή άλλοι προγνωστικοί δείκτες για την τελική έκβαση του άσθματος.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθματικοί ασθενείς, οποιασδήποτε ηλικίας, αναφέρουν έναρξη ασθματικών εκδηλώσεων τα πρώτα 5-6 χρόνια της ζωής τους. Επιπλέον, φαίνεται ότι όταν το άσθμα ξεκινά νωρίς σχετίζεται όχι μόνο με επιμένοντα αλλά και με περισσότερο βαριά συμπτώματα.

*Εκείνο που φαίνεται ιδιαίτερα ενδιαφέρον, στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε, είναι η συσχέτιση της ηλικίας έναρξης του άσθματος με το είδος των εκλυτικών παραγόντων που προκαλούν τους ασθματικούς παροξυσμούς. Στη μελέτη των ασθενών, που παρακολουθήσαμε, διαπιστώθηκε ότι αν οι ασθματικοί παροξυσμοί συνδέονται με λοιμώξεις, τότε η ηλικία έναρξης συμπτωμάτων άσθματος φαίνεται να είναι μικρότερη σε σημαντικό ποσοστό. 109/139 (78%) ασθενείς με άσθμα, που εμφανίζουν παροξυσμούς με λοίμωξη, ξεκινούν το άσθμα σε ηλικία <3 ετών, ενώ 31/57 (54%) ασθενείς με άσθμα που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες ξεκινούν το άσθμα σε ηλικία <3 ετών [  $\chi^2$  : 11,439,  $p < 0.001$  (n=1) ].*

**Τα παιδιά δηλαδή που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις ξεκινούν το άσθμα τους νωρίτερα σε μεγαλύτερο ποσοστό, σε**

σχέση με τα παιδιά που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες (Εικ. 2.4 & 2.5).



Εικόνα 2.4 & Εικόνα 2.5

Η διάγνωση του άσθματος στα μικρά παιδιά παρουσιάζει ιδιαιτερότητες και δυσκολίες. Στην βρεφική και νηπιακή ηλικία οι διαγνωστικές τεχνικές είναι

περιορισμένες και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εύκολα αντικειμενικές μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας σαν μέθοδοι ρουτίνας. Χρησιμοποιήθηκαν και χρησιμοποιούνται κατά καιρούς διαφορετικά κριτήρια, όπως τρία ή περισσότερα επεισόδια wheezing και η παρουσία τεκμηριωμένης εργαστηριακά ατοπίας, καθώς και η γενετική προδιάθεση. Ωστόσο, αν και το wheezing μπορεί να αποτελεί την κλασσική κλινική έκφραση της απόφραξης των αεραγωγών το άσθμα στα μικρά παιδιά μπορεί να εκδηλώνεται (και) με διαφορετικά συμπτώματα και επιπλέον, αρκετά παιδιά με υποτροπιάζον wheezing μπορεί να έχουν κάτι διαφορετικό από άσθμα. Ανεξάρτητα από τις δυσκολίες που υπάρχουν για τη διάγνωση του άσθματος στα παιδιά, οι παιδίατροι έρχονται σχεδόν καθημερινά αντιμέτωποι με μικρούς ασθενείς, που τα συμπτώματά τους μπορεί να υποδηλώνουν άσθμα.

Μερικά μικρά παιδιά που εκδηλώνουν υποτροπιάζον wheezing *με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων* και που συχνά το πρώτο τους επεισόδιο σχετίζεται με λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, προέρχονται από μη ατοπικές οικογένειες και τα ίδια δεν έχουν θετικούς δείκτες ατοπίας. Ορισμένα από τα παιδιά αυτά ξεπερνούν το πρόβλημα στην προσχολική ηλικία και δεν εκδηλώνουν άσθμα στη συνέχεια, παρόλο που εμφανίζουν μικρές διαταραχές στις πνευμονικές λειτουργίες και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Το σύνδρομο αυτό, όπως αναφέρθηκε, έχει να κάνει περισσότερο με την ανατομία των αεραγωγών (μικροί και στενοί) και λιγότερο με τη φλεγμονή τους. Όμως τα μικρά παιδιά με wheezing, που τελικά θα εκδηλώσουν άσθμα, έχουν συχνά ατοπικό υπόβαθρο και εκδηλώνουν συμπτώματα που επιμένουν, ή υποτροπιάζουν συχνά, σε όλη τη βρεφική και ενήλικη ζωή. Στα παιδιά αυτά παρατηρούνται χαρακτηριστικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στους αεραγωγούς από πολύ νωρίς. Δυστυχώς δεν υπάρχουν σήμερα εύκολες κλινικές δοκιμασίες, που μπορεί να διαπιστώσουν την φλεγμονή των αεραγωγών. Μόνο η παρουσία της ατοπίας και η συχνότητα των παροξυσμών στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν οδηγό προγνωστικό σημείο, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι μόνο τα παιδιά αυτά έχουν άσθμα.

**Η σχέση των ιογενών λοιμώξεων με την αιτιολογία του παιδικού άσθματος είναι ανοιχτό ερώτημα.** Πέρα από τη σύγχυση, που επικρατεί σχετικά με την αιτιολογία του παιδικού άσθματος, υπάρχει αρκετή διστακτικότητα στην διάγνωση και κατά συνέπεια στη χορήγηση αντιασθματικής θεραπείας στα παιδιά.

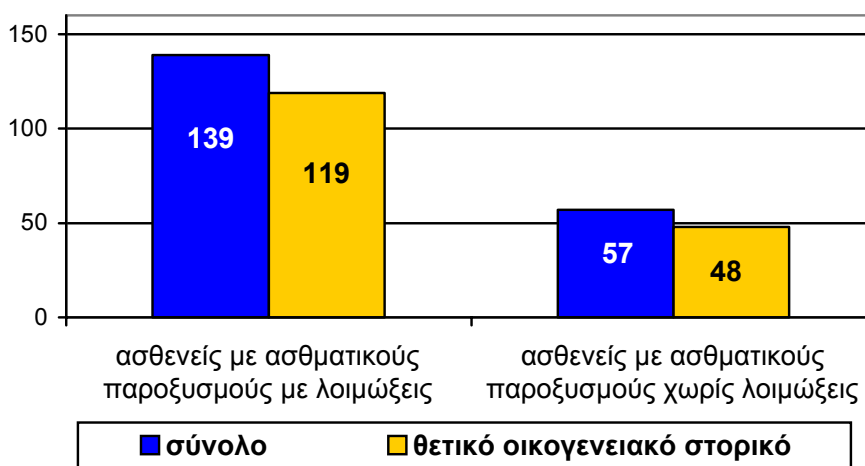
Τα συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό, στα παιδιά, είναι σχεδόν καθημερινά στην κλινική πράξη, σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις και συχνά η διάγνωση του άσθματος διαφεύγει και το παιδί στερείται την παροχή αντιασθματικής αγωγής.

Ακόμη και αν στα μικρά παιδιά υπάρχει πιθανότητα υπερθεραπείας, ακόμη και αν δεν μπορεί να τεθεί με επάρκεια η διάγνωση του άσθματος, τα επεισόδια υποτροπιάζοντος wheezing μπορεί να γίνουν βραχύτερα και ηπιότερα με την αποτελεσματική χρήση αντιφλεγμονώδους αγωγής και όχι με την αθρόα χρήση αντιβιοτικών και για το λόγο αυτό οι παιδίατροι πρέπει να ενθαρρύνονται στο να χρησιμοποιούν τη λέξη άσθμα αντί άλλες ορολογίες, που περιγράφουν τα συμπτώματα.

***Στη μελέτη μας τα περισσότερα παιδιά, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοίμωξη, ξεκινούν το άσθμα σε μικρή ηλικία.***

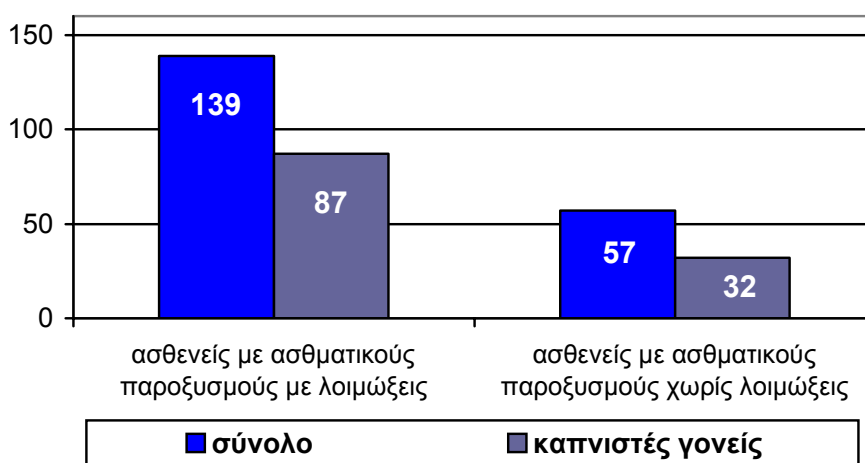
Από την ανάλυση των στοιχείων των 196 ασθενών, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, δεν φαίνεται «να διευκολύνουν τις λοιμώξεις» περισσότερο από άλλους εκλυτικούς παράγοντες, στην έξαρση ή πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων του άσθματος, ούτε η παρουσία οικογενειακού ιστορικού ατοπίας, ούτε το κάπνισμα ή ο συνδυασμός των δύο. Όπως φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα, η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού ή καπνίσματος ή συνδυασμού, σε συγγενείς α΄ βαθμού, φαίνεται ανεξάρτητη από το είδος των εκλυτικών παραγόντων που προκαλούν τους ασθματικούς παροξυσμούς.

Παιδιά με άσθμα, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, βρέθηκε να έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία σε συγγενείς α΄ βαθμού, σε υψηλό ποσοστό (119/139: 85,6%), αλλά το ποσοστό αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικότερο από το ποσοστό των παιδιών με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοίμωξη (48/57: 84,2%) (**Εικ. 2.6**)



**Εικόνα 2.6**

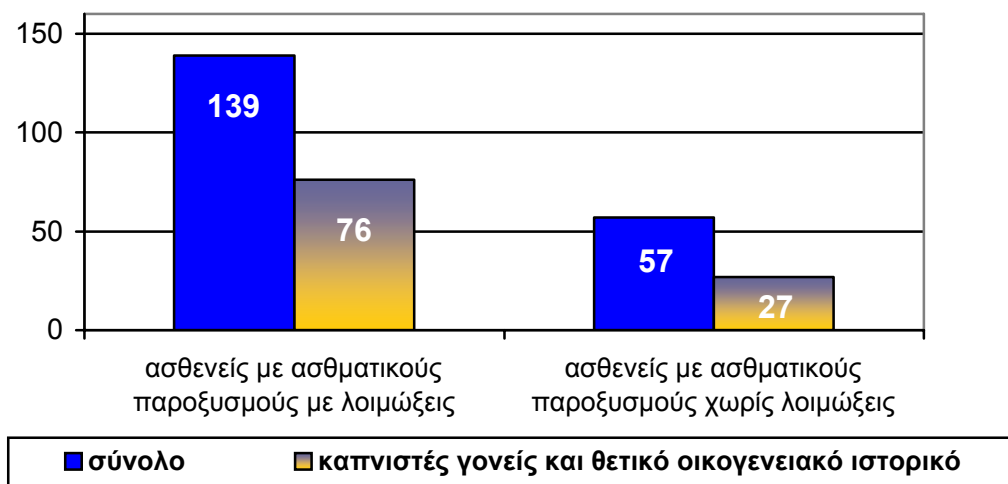
Οι ασθενείς, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, είχαν επίσης σε ανάλογα ποσοστά με τους ασθενείς, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, γονείς καπνιστές. Συγκεκριμένα, 87/139 (62,5%) ασθενείς με ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις είχαν τον ένα ή και τους δύο γονείς καπνιστές, ενώ 32/57 (56,1%) ασθενείς που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις έχουν γονέα καπνιστή. Η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική (**Εικ. 2.7**).



**Εικόνα 2.7**

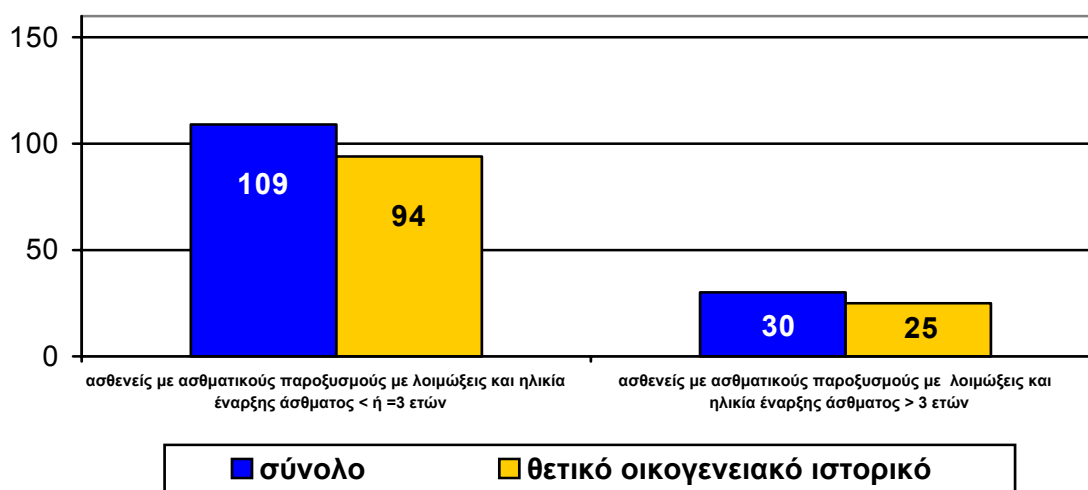


Όσον αφορά την συνύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού και παρουσίας καπνιστών γονέων, σε παιδιά που εκδηλώνουν παροξυσμούς με ή χωρίς λοιμώξεις τα ποσοστά επίσης δεν διαφέρουν σημαντικά (76/139 : 54,6% και 27/57 : 47,3%) (**Εικ. 2.8**).

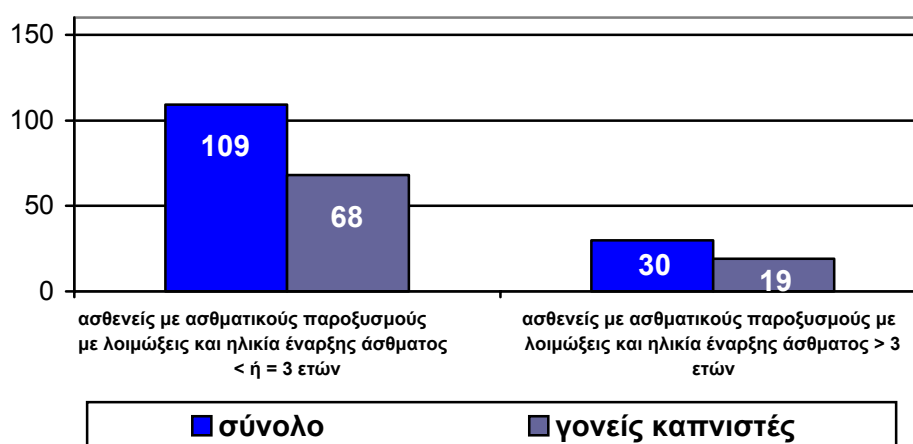


**Εικόνα 2.8**

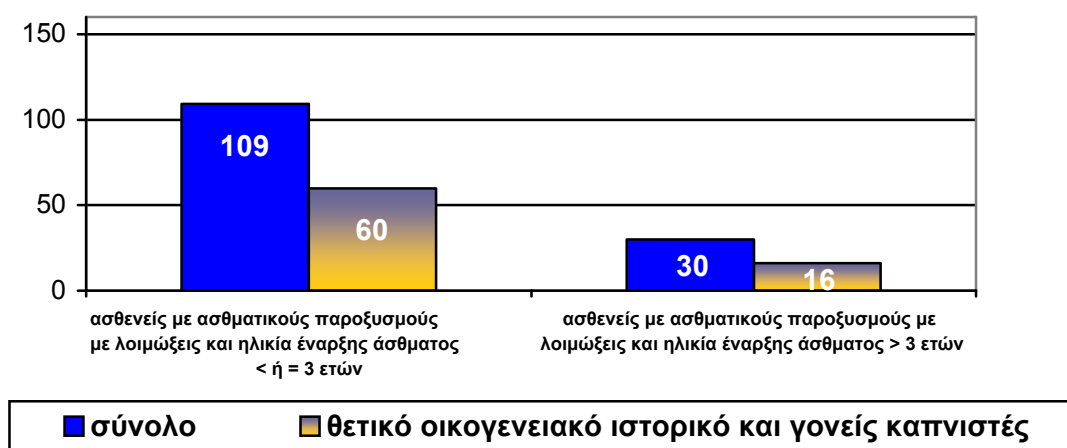
Επίσης η μικρότερη ηλικία έναρξης των ασθματικών παροξυσμών, σε παιδιά που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, δεν φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού σε συγγενείς α΄ βαθμού, καπνίσματος ή συνδυασμού των δύο, καθόσον τα παιδιά με ηλικία έναρξης άσθματος >3 ετών, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, είχαν οικογενειακό ιστορικό θετικό για ατοπία ή/και γονείς καπνιστές σε ανάλογα ποσοστά, με τα παιδιά που ξεκίνησαν το άσθμα σε ηλικία ≤3 ετών και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις (**Εικ. 2.9-2.11**).



**Εικόνα 2.9**



**Εικόνα 2.10**



**Εικόνα 2.11**

Ασθενείς της μελέτης, που εκδήλωναν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις και είχαν ηλικία έναρξης άσθματος  $\leq 3$  ετών, παρουσίασαν σε ποσοστό 86% (94/109) θετικό οικογενειακό ιστορικό, είχαν σε ποσοστό 62% (68/109) γονείς καπνιστές, ενώ σε ποσοστό 55% (60/109) διαπιστώθηκε θετικό οικογενειακό ιστορικό σε συνδυασμό με παρουσία γονέων καπνιστών. Ασθενείς, που εκδήλωναν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις και είχαν ηλικία έναρξης άσθματος  $> 3$  ετών, παρουσίαζαν σε ποσοστό 83% (25/30) θετικό οικογενειακό ιστορικό, σε ποσοστό 63% (19/30) είχαν γονείς καπνιστές και συνδυασμό των δύο είχαν σε ποσοστό 53% (16/30). Οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

#### 2.1.4. ΣΧΟΛΙΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

Οι διαπιστώσεις μέχρι τώρα οδηγούν στα παρακάτω συμπεράσματα και έχουν πρακτικές συνέπειες.

**A.** Τα παιδιά με βρογχικό άσθμα στον παιδικό πληθυσμό της μελέτης, που προέρχεται από την Κρήτη, στην πλειοψηφία ξεκίνησαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος στην πρώιμη παιδική και βρεφική ηλικία (140/196: 71.4% σε ηλικία <3 ετών).

**B.** Τα παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (139/196: 71% στον πληθυσμό της μελέτης).

**Γ.** Η συσχέτιση των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος με τους ασθματικούς παροξυσμούς βρέθηκε εμφανέστερη στις μικρές ηλικίες [ (67/80) 84% ασθενείς με άσθμα ≤6 ετών και (72/116) 62% ασθενείς >6 ετών εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοίμωξη ]. Με άλλα λόγια, όσο μικρότερο είναι ένα παιδί με άσθμα, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχει να εμφανίσει ασθματικούς παροξυσμούς με αναπνευστικές λοιμώξεις.

**Δ.** Οι κοινές ιογενείς κυρίως λοιμώξεις του αναπνευστικού στα παιδιά φέρουν νωρίτερα στην επιφάνεια το άσθμα, σε σχέση με άλλους εκλυτικούς παράγοντες. Τα παιδιά δηλαδή, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, ξεκινούν το άσθμα τους νωρίτερα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τα παιδιά που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες.

**E.** Η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού ή καπνίσματος ή και των δύο σε συγγενείς πρώτου βαθμού, *παρόλο που διαπιστώθηκε σε υψηλά ποσοστά, φαίνεται ανεξάρτητη από το είδος των εκλυτικών παραγόντων, που προκαλούν τους ασθματικούς παροξυσμούς.* Με άλλα λόγια, ο ρόλος των λοιμώξεων στην πρόκληση των ασθματικών παροξυσμών στα παιδιά δεν ενισχύεται περισσότερο, από ότι ο ρόλος άλλων εκλυτικών παραγόντων, από την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού σε συγγενείς α΄ βαθμού ή/και καπνίσματος στο περιβάλλον. Επιπλέον η παρουσία των παραπάνω παραγόντων δεν φάνηκε να σχετίζεται με την πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων του άσθματος στα παιδιά που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις.

Συμπερασματικά, τα παιδιά με άσθμα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας ξεκίνησαν να εκδηλώνουν στο μεγαλύτερο ποσοστό τους συμπτώματα άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία και μάλιστα στην πλειοψηφία τους με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων. Επειδή η συσχέτιση άσθματος – λοιμώξεων βρέθηκε εμφανέστερη στις μικρές ηλικίες, η εφαρμογή μεμονωμένης συμπτωματικής αντιμετώπισης των ασθματικών παροξυσμών, που υποτροπιάζουν και συνδέονται με λοιμώξεις στην πρώιμη παιδική ηλικία, συχνά παρακάμπτει ή μεταθέτει το πρόβλημα της υποκείμενης χρόνιας νόσου, με όλες τις πιθανές συνέπειες της χρόνιας φλεγμονής στον αναπτυσσόμενο παιδικό πνεύμονα.

Ανεξάρτητα από την τελική έκβαση και την αιτιολογία του άσθματος, φαίνεται να δικαιολογείται η εφαρμογή μιας στρατηγικής επιθετικής αντιμετώπισης των αποφρακτικών συμπτωμάτων από το αναπνευστικό στην πρώιμη παιδική ηλικία, με τη μακροχρόνια χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά, σε παιδιά που εμφανίζουν συχνές κρίσεις αναπνευστικής δυσχέρειας με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων, θα μπορούσαν να δράσουν σαν δευτερογενής πρόληψη της φλεγμονής και της ελάττωσης της πνευμονικής λειτουργίας, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα σε συγγενείς α΄ βαθμού ή/και περιβάλλον καπνίσματος.

## **2.2. ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ, ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ & ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΤΟΠΙΑΣ**

### 2.2.1. ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ – ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ, ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΤΟΠΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΟΛΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ IgE ΣΕ ΚΟΙΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ)

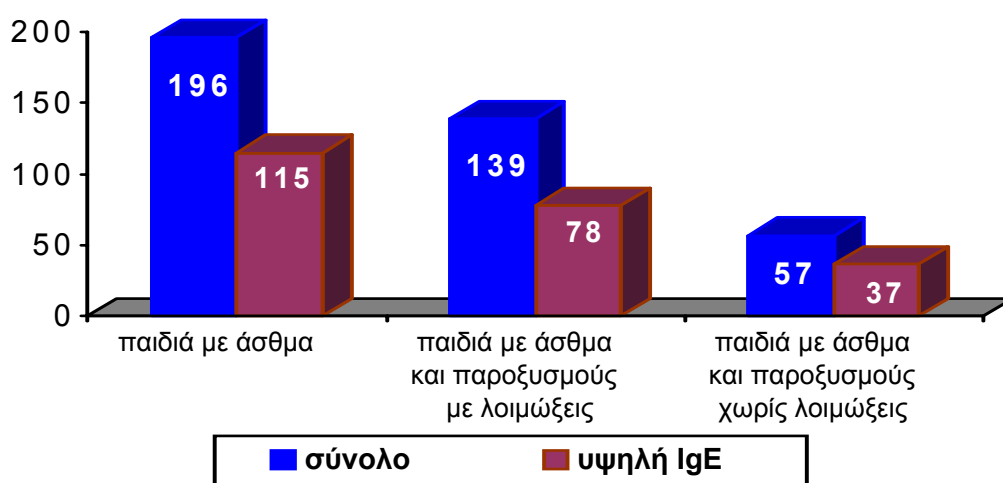
Οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά κινητοποιούν ποικίλους ανοσολογικούς μηχανισμούς. Μεταξύ των άλλων, όπως αναφέρθηκε ήδη, ορισμένοι θεωρούν ότι μπορούν να προάγουν ή και να καταστείλουν TH2 ανοσιακές απαντήσεις, που επάγουν την παραγωγή IgE και τελικά τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και την ανάπτυξη φλεγμονής.

Η διαμόρφωση του τύπου της ανοσιακής απάντησης αρχίζει από την ενδομήτριο ζωή. Η επιτυχής έκβαση της εγκυμοσύνης προϋποθέτει την καταστολή της κυτταρικής ανοσίας, για τον περιορισμό της αντιδραστικότητας του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας προς το έμβρυο, πράγμα που οδηγεί στη διαμόρφωση ενός μικροπεριβάλλοντος κυτταροκινών στο ενδομήτριο, που ευνοεί την επικράτηση του TH2 πληθυσμού. Φυσική συνέπεια των παραπάνω είναι η δημιουργία ώριμων συνθηκών για την παραγωγή ειδικής IgE στα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, που δυνητικά έρχονται σε επαφή με το έμβρυο μέσω της κυκλοφορίας της μητέρας. Έτσι, σήμερα πιστεύεται ότι σε κάθε νεογέννητο έχει επέλθει μια προεργασία ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά αλλεργιογόνα και έχουν δημιουργηθεί προϋποθέσεις για την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου. Η εδραίωση της IgE ευαισθητοποίησης και η ανάπτυξη αλλεργίας και άσθματος εξαρτώνται από την ατοπική προδιάθεση του νεογέννητου και τη συνεχιζόμενη ή μη έκθεση σε αλλεργιογόνα μετά τη γέννηση. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι διαγραφόμενη πορεία προς την αλλεργία είναι δυνατόν να ανατραπεί από τη δράση φυσικών TH1 ερεθισμάτων. Τα μικρόβια και οι μικροβιακές λοιμώξεις, υποστηρίζεται από ορισμένους, ότι αποτελούν εκλεκτικά TH1 ερεθίσματα για το ανοσολογικό σύστημα (η παραγωγή ειδικής IgE για κοινά βακτήρια με εξαίρεση το σύνδρομο υπερ-IgE, είναι εξαιρετικά σπάνια) και θεωρείται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αποτροπή της ανάπτυξης αλλεργίας και άσθματος, στην κρίσιμη περίοδο της ευαισθητοποίησης.

Οι κοινές ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, σε αντίθεση με τις κοινές βακτηριδιακές, μπορεί να οδηγούν συχνά σε ασθματικούς παροξυσμούς, διεγείροντας ανοσολογικές διεργασίες ανάλογες με εκείνες που προκαλούν τα κοινά αλλεργιογόνα.

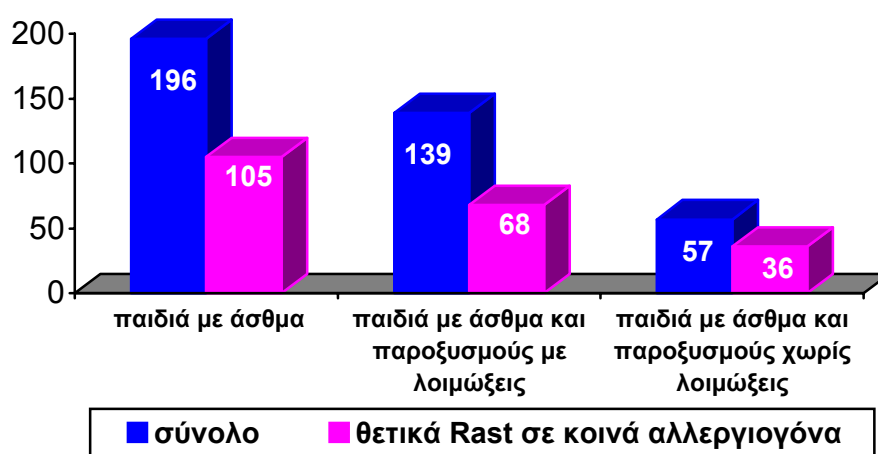
*Στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ιογενείς (κατά κανόνα) λοιμώξεις του αναπνευστικού στα παιδιά φέρουν στην επιφάνεια νωρίτερα, σε σχέση με άλλους εκλυτικούς παράγοντες, το άσθμα. Αυτό συχνά δεν γίνεται αντιληπτό και κατά συνέπεια υπάρχει αρκετός δισταγμός στην χορήγηση αντιασθματικής αγωγής. Δεν αποδείχτηκε όμως αν μέχρι τώρα οι ιογενείς λοιμώξεις αναδεικνύουν τα ευπαθή μικρά παιδιά, που θα αναπτύξουν αργότερα άσθμα, ή πραγματικά προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος.*

Στο σύνολο των ασθενών της μελέτης μας, 139 ασθενείς εμφάνιζαν ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία λοίμωξης του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού και 57 ασθενείς εκδήλωναν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλα εκλυτικά περιβαλλοντικά αίτια. Από την ανάλυση των εργαστηριακών στοιχείων των ασθενών αυτών προέκυψε ότι 78 από τα 139 παιδιά με άσθμα (ποσοστό 56%), που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις, εμφανίζουν υψηλές τιμές ολικής IgE (IgE>150 IU/ml). Τα παιδιά με άσθμα, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλα εκλυτικά αίτια, παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό 65% (37 από 57 παιδιά) υψηλές τιμές ολικής IgE, αλλά η διαφορά των ποσοστών δεν είναι στατιστικά σημαντική (**Εικ. 2.12**).



**Εικόνα 2.12**

Όσον αφορά την ειδική ευαισθητοποίηση σε ένα ή περισσότερα κοινά τροφικά ή εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αυγό, ακάρεα, μύκητες, επιθήλια ζώων, παριετάρια *judaika*, γύρεις ελιάς) οι διαφορές δεν βρέθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές, στο σύνολο του παιδικού πληθυσμού με άσθμα που παρακολουθήσαμε. 68 από 139 (49%) παιδιά με άσθμα, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, εμφανίζουν υψηλές τιμές ειδικής IgE (Rast  $\geq 2$  σε ένα ή περισσότερα κοινά αλλεργιογόνα), ενώ 36 από 57 (63%) παιδιά, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, εμφανίζουν αξιολογήσιμη ειδική ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα (**Εικ. 2.13**).



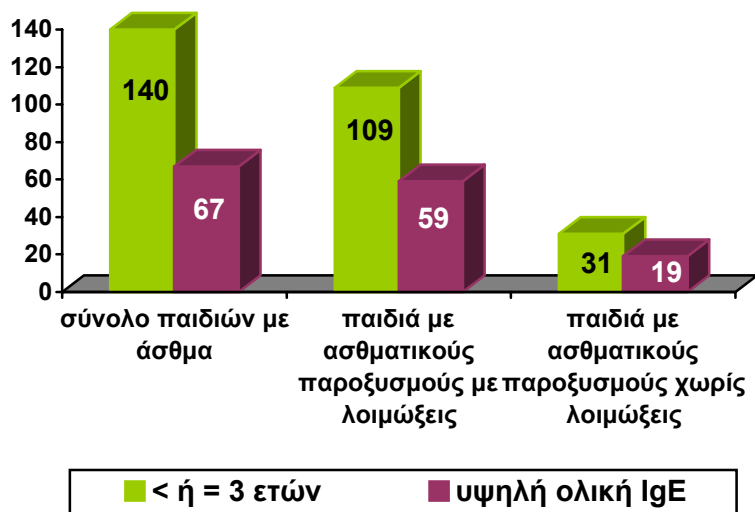
**Εικόνα 2.13**

Γεννάται το ερώτημα αν η πολύπλοκη ανοσολογική αντίδραση, που προκαλούν οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού στα μικρά παιδιά, μπορεί να προάγει την ειδική ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα και να διευκολύνει την μετέπειτα εκδήλωση ατοπικών αντιδράσεων.



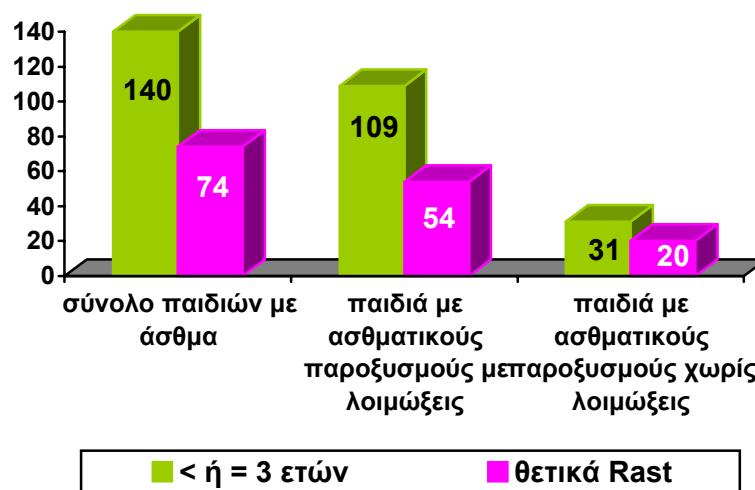
Όμως περαιτέρω αξιολόγηση των αποτικών δεικτών, στα παιδιά με άσθμα της μελέτης, δεν οδήγησε σε διαφορετικά αποτελέσματα, σχετικά με το σύνολο, σε παιδιά που ξεκινούν το άσθμα τους σε μικρές ηλικίες. Παιδιά που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία ( $\leq 3$  ετών) και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων, είχαν χαμηλότερη ολική ή ειδική IgE, σε σύγκριση με παιδιά που ξεκίνησαν μεν το άσθμα τους νωρίς ( $\leq 3$  ετών) αλλά εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλα εκλυτικά αίτια, όμως οι διαφορές δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Συγκεκριμένα 59 από 109 παιδιά (54%), που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος σε ηλικία  $\leq 3$  ετών και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, είχαν υψηλή ολική IgE ( $>150$  IU/ml), ενώ 19 από τα 31 παιδιά (61%) που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος σε ηλικία  $\leq 3$  ετών, αλλά εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, είχαν υψηλή ολική IgE (**Εικ. 2.14**).



**Εικόνα 2.14**

54 από 109 παιδιά (50%) που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος σε ηλικία  $\leq 3$  ετών και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, είχαν υψηλή ειδική IgE, ενώ 20 από τα 31 παιδιά (64%) που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος σε ηλικία  $\leq 3$  ετών, αλλά εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, είχαν υψηλή ειδική IgE. Συμπερασματικά τα μικρότερα των 3 ετών παιδιά, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, εμφανίζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά θετικούς δείκτες ατοπίας (υψηλές τιμές ολικής ή ειδικής IgE) από τα παιδιά που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, αλλά οι διαφορές δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές (*Εικ. 2.15*).



**Εικόνα 2.15**

Από τη μέχρι τώρα ανάλυση των ατοπικών δεικτών σε παιδιά με άσθμα δεν αποδεικνύεται ότι οι λοιμώξεις προάγουν τις ατοπικές εκδηλώσεις. Αντίθετα, παρόλο που οι αριθμοί είναι μικροί για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, ακόμη και αν οι διαφορές δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές, διαφαίνεται μια ελαφρά υπεροχή των ατοπικών δεικτών σε παιδιά που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες, τόσο στο σύνολο των ασθενών της μελέτης, όσο και στα παιδιά που ξεκινούν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία.

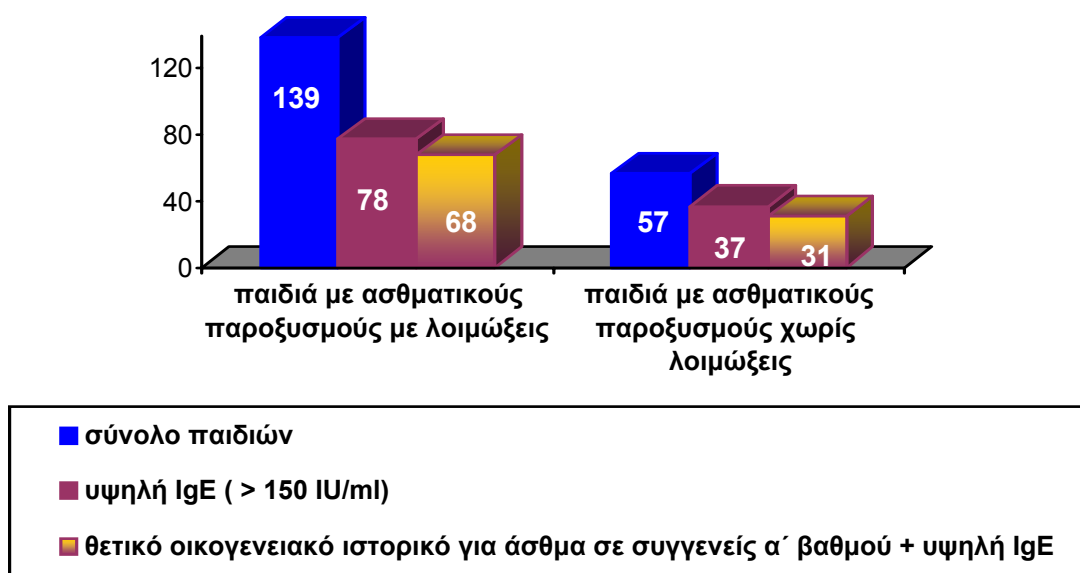
Σε προδρομικές μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιά με άσθμα, διαπιστώθηκε ότι παιδιά με άσθμα που στη βρεφική τους ηλικία εκδήλωσαν ασθματικό παροξυσμό μετά λοίμωξη αναπνευστικού από RSV, είχαν αναπτύξει αρχικά σε υψηλό ποσοστό ειδικά IgE αντισώματα έναντι του RSV, σε σχέση με τα παιδιά που τελικά δεν εκδήλωσαν άσθμα σε ηλικία 9 ετών. Ωστόσο, στη μετέπειτα παιδική ηλικία, δεν διαπιστώθηκε στα παιδιά αυτά με δερματικές δοκιμασίες, υπεροχή των αντιδράσεων τύπου IgE σε άλλα αλλεργιογόνα σε σχέση με άλλα παιδιά με άσθμα που δεν εκδήλωσαν λοίμωξη από RSV στη βρεφική τους ηλικία.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κατανομή των ηλικιών, όπως και οι κοινωνικοοικονομικές και περιβαλλοντικές συνθήκες, ήταν ανάλογες σε όλες τις ομάδες της μελέτης, καθόσον οι φυσιολογικές τιμές της IgE διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία (αυξάνονται προοδευτικά από τη βρεφική ηλικία μέχρι την εφηβική οπότε και προσεγγίζουν τα επίπεδα του ενήλικος) και επηρεάζονται από περιβαλλοντικά αίτια.

Παρόλα αυτά τα παιδιά με άσθμα είχαν γενικά χαμηλότερη IgE, όταν οι ασθματικοί παροξυσμοί συνδέθηκαν με λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η περιοδική και όχι συνεχής, έκθεση των ασθενών στις ιογενείς λοιμώξεις θα μπορούσε να ερμηνεύσει εν μέρει το φαινόμενο αυτό. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι προσδιορισμοί των ατοπικών δεικτών δεν έγιναν κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών, ανεξάρτητα από το είδος του εκλυτικού παράγοντα και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει γενικά σε μικρότερα ποσοστά αυξημένων ατοπικών δεικτών σε όλες τις ομάδες μελέτης.

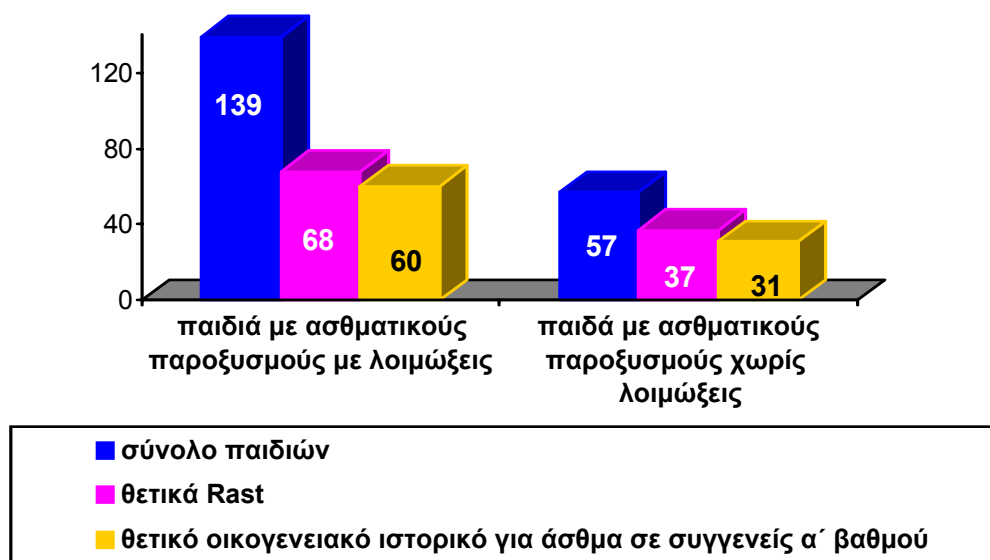
Όσον αφορά τα μικρότερα ποσοστά ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά αλλεργιογόνα, στην ομάδα των ασθενών που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν προσδιορίστηκε ειδική IgE έναντι των ιών. Βρέφη με βρογχολίτιδα που απαντούν με αύξηση της ειδικής IgE έναντι του RSV κατά τη διάρκεια της λοίμωξης έχει διαπιστωθεί ότι έχουν τάση να απαντούν με αύξηση της ειδικής IgE έναντι και άλλων ιών (π.χ παραγρίππης) σε επόμενες λοιμώξεις. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη ειδικής IgE έναντι ιών, σχετίζεται με την μετέπειτα ανάπτυξη ειδικής ευαισθητοποίησης έναντι και άλλων ιογενών λοιμώξεων, αλλά δεν φαίνεται να προδιαθέτει για την εμφάνιση ειδικής ευαισθητοποίησης έναντι των κοινών αλλεργιογόνων. Για την ανάπτυξη ολικής και ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά αλλεργιογόνα ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης φαίνεται καθοριστικός.

Στο σύνολο των ασθενών τις μελέτης 78 από τα 139 (56%) παιδιά, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις, βρέθηκε να έχουν υψηλή ολική IgE. 68 από τα 78 αυτά παιδιά (87%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα σε συγγενείς α' βαθμού. 37 από τα 57 παιδιά (65%), που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, βρέθηκε να έχουν υψηλή ολική IgE. 31 από τα 37 αυτά παιδιά (84%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα σε συγγενείς α' βαθμού (**Εικ. 2.16**).



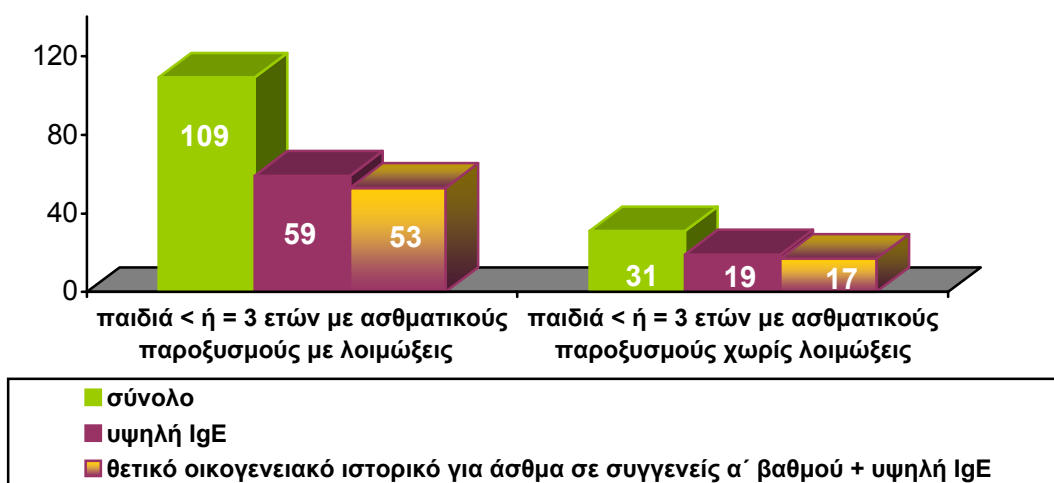
**Εικόνα 2.16**

Όσον αφορά την παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού για άσθμα, σε παιδιά που είχαν θετικά Rast και παρουσίαζαν ασθματικούς παροξυσμούς με ή χωρίς λοιμώξεις, τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα. Συγκεκριμένα, από τα 68 παιδιά του συνόλου, που παρουσίαζαν ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις και είχαν θετικά Rast σε ένα ή περισσότερα συνήθη αλλεργιογόνα, 60 παιδιά (88%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία σε συγγενείς α΄ βαθμού, ενώ από τα 36 παιδιά του συνόλου, που παρουσίαζαν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες και είχαν θετικά Rast, 31 παιδιά (86%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα σε συγγενείς α΄ βαθμού (**Εικ. 2.17**).



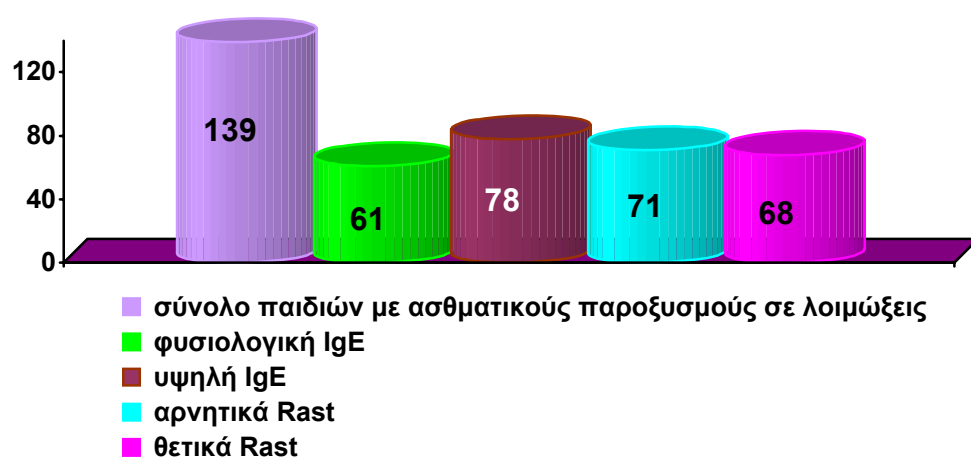
**Εικόνα 2.17**

Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και από την ανάλυση των στοιχείων για τους ασθενείς με άσθμα, που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία. 59 από τα 109 (54%) παιδιά με άσθμα, που άρχισαν να εκδηλώνουν συμπτώματα άσθματος σε μικρή ηλικία ( $\leq 3$  ετών) και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις, βρέθηκε ότι είχαν υψηλή IgE. 53 από τα 59 αυτά παιδιά (90%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα σε συγγενείς α΄ βαθμού. Αντίστοιχα, 19 από τα 31 παιδιά (61%), που ξεκίνησαν το άσθμα τους νωρίς και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς χωρίς λοιμώξεις, βρέθηκαν να έχουν υψηλή IgE. 17 από τα 19 αυτά παιδιά (89%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία σε συγγενείς α΄ βαθμού. Αντίστοιχα είναι και τα ποσοστά σε σχέση με την ειδική IgE. (**Εικ. 2.18**).



**Εικόνα 2.18**

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, δεν εμφανίζουν θετικούς δείκτες ατοπίας. Συγκεκριμένα, 61 από 139 (44%) παιδιά με άσθμα, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, δεν είχαν υψηλές τιμές ολικής IgE και 71 από τους 139 ασθενείς (51%) δεν παρουσίαζαν ειδική ευαισθητοποίηση στα συνήθη αλλεργιογόνα (Rast αρνητικά) (**Εικ. 2.19**).



**Εικόνα 2.19**

### 2.2.2 ΣΧΟΛΙΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

**A.** Τα παιδιά με άσθμα από την Κρήτη, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με ή χωρίς λοιμώξεις, έχουν σε υψηλά ποσοστά θετικούς δείκτες ατοπίας, όπως αυτοί εκφράζονται με τον προσδιορισμό της ολικής ή και της ειδικής IgE (υψηλή ολική IgE : ποσοστά 56% και 65% αντίστοιχα και ειδική IgE σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα: ποσοστά 49% και 63% αντίστοιχα. Διαφορές NSS). Όπως φαίνεται, στη μελέτη αυτή, δεν αποδεικνύεται σε παιδιά με άσθμα, ότι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού μπορεί να προάγουν την ολική ή ειδική ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα, περισσότερο ή λιγότερο, από άλλους εκλυτικούς παράγοντες, ακόμα και αν οι παροξυσμοί του άσθματος ξεκινούν από την πρώιμη παιδική ηλικία, όπου ο ρόλος των λοιμώξεων στην πρόκληση των ασθματικών παροξυσμών είναι πολύ σημαντικός.

Τα παιδιά με υψηλούς δείκτες ατοπίας, που εμφάνιζαν ασθματικούς παροξυσμούς με ή χωρίς λοιμώξεις, είχαν σε υψηλά ποσοστά ( $\geq 84\%$ ) θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα σε συγγενείς α' βαθμού, ανεξάρτητα από την ηλικία. Επομένως, η αύξηση της ολικής IgE και η ανάπτυξη ειδικής ευαισθητοποίησης σε κοινά αλλεργιογόνα στα παιδιά με άσθμα στην Κρήτη, δεν φαίνεται να επηρεάζεται τόσο από το είδος του εκλυτικού παράγοντα, που προκαλεί ασθματικούς παροξυσμούς στην πρώιμη ή μετέπειτα παιδική ηλικία, αλλά καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από την ατοπική γενετική προδιάθεση του ατόμου.

*Με άλλα λόγια, στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι οι «ιογενείς» λοιμώξεις, όπως και οι άλλοι εκλυτικοί ασθματικοί παράγοντες στα παιδιά, περισσότερο αναδεικνύουν τα ευπαθή, γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, που αργότερα θα αναπτύξουν ατοπία και άσθμα, ενώ δεν είναι γνωστό αν προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος.*

**B.** Παρόλα αυτά, αν και δεν υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις προκαλούν μόνιμες ανοσολογικές διαταραχές, που διευκολύνουν τις ατοπικές εκδηλώσεις, όπως φάνηκε από τη μελέτη που πραγματοποιήσαμε, οι ασθενείς, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς σε λοιμώξεις, μπορεί να εμφανίσουν σε σημαντικό ποσοστό ειδική ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα (68/139: 49%) και δεν αποκλείεται να εκδηλώσουν αργότερα ασθματικούς παροξυσμούς με άλλα αίτια. Σε άλλες μελέτες έχει



αποδειχθεί ότι η φλεγμονή, που προκαλείται στους αεραγωγούς, επιτρέπει την διείσδυση των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων δια μέσου του προσβεβλημένου αναπνευστικού βλεννογόνου και μπορεί να διευκολύνει την ειδική ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα.

Γ. Σημαντικό ποσοστό ασθενών με άσθμα, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, δεν εμφανίζουν υψηλούς δείκτες ατοπίας (71/139: 51%). Τα παιδιά αυτά δεν παρουσιάζουν διαφορετικό φαινότυπο, σε σχέση με τα παιδιά που εμφανίζουν υψηλούς ατοπικούς δείκτες, οδηγούνται σε ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων και απαντούν ανάλογα στην αντιασθματική αγωγή.

Η φυσιολογικές τιμές της ολικής και ειδικής IgE στους ασθενείς αυτούς θα μπορούσαν αρχικά να αποδοθούν σε μεθοδολογικές ατέλειες στον προσδιορισμό των ατοπικών δεικτών και σε ανεπαρκή ευαισθησία της ορολογικής μεθόδου για τον προσδιορισμό ειδικής IgE. Είναι γνωστό και έχει ήδη συζητηθεί ότι τα ασθματικά παιδιά, ιδιαίτερα όσα είναι μικρότερα των 4 ετών, παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά ατοπίας σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ασθματικούς ενήλικες. Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι, τόσο με *in vivo* δερματικές δοκιμασίες, όσο και με *in vitro* (Rast) μεθόδους δεν καθίσταται δυνατό να αποδειχθεί, στις περισσότερες τουλάχιστον περιπτώσεις, η συμμετοχή των IgE αντισωμάτων στο μηχανισμό της νόσου.

Σ' αυτή την ομάδα των ηλικιών (< 4 ετών) η εμφάνιση των ασθματικών παροξυσμών θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι σχετίζεται με μικρότερο εύρος των αεραγωγών, που οδηγεί σε μειωμένες εξαρχής πνευμονικές λειτουργίες και καθιστά ευάλωτους τους ασθενείς σε βαρύτερα αποφρακτικά φαινόμενα, με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων. Επιπλέον, η εκδήλωση ασθματικών παροξυσμών με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων, σε παιδιά με χαμηλούς ατοπικούς δείκτες, θα μπορούσε να συσχετισθεί με την γενετική ετερογένεια που εμπλέκεται στο μηχανισμό του άσθματος. Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις στους γόνους που ρυθμίζουν την αυξημένη «ευπάθεια» των αεραγωγών σε ιογενείς λοιμώξεις (διαφορετικές από αυτές που ρυθμίζουν την ατοπία), όπως εκείνες που οδηγούν σε αυξημένη ενδοκυττάρια έκφραση των μορίων προσκόλλησης (ICAM)-1, μπορεί να επηρεάζουν γόνους που ρυθμίζουν τις ανοσολογικές απαντήσεις στους ιούς και άλλα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα.

Η πρόγνωση του παιδικού άσθματος σήμερα, φαίνεται, ότι εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, τις περιβαλλοντικές μεταβολές και τους γενετικούς δείκτες, που καθορίζουν όχι μόνο την ατοπική έκφραση αλλά και την υπεραντιδραστικότητα ή ειδική ευπάθεια των αεραγωγών στις λοιμώξεις. Μέχρις ότου η γενετική ανάλυση μας επιτρέψει να ξεκαθαρίσουμε τους διαφορετικούς γονότυπους των ασθενών με άσθμα, η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών και του άσθματος κρίνεται σκόπιμο και θεωρείται σήμερα ενιαία, ανεξάρτητα από το είδος των εκλυτικών παραγόντων των ασθματικών παροξυσμών και το αποδεδειγμένο ή όχι ατοπικό υπόβαθρο του παιδικού άσθματος.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**  
**ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ**  
**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

3.1. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΩΝ ΜΕ ΣΥΝΟΔΟ Ή ΟΧΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ – ΒΡΟΓΧΟΔΙΑ-ΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ. ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ.

Ο προβληματισμός, που τίθεται για το ρόλο των συχνών αναπνευστικών λοιμώξεων στο παιδικό άσθμα, είναι αντίστοιχος με τον προβληματισμό για το ρόλο της συχνής χρήσης των αντιβιοτικών, κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών λοιμώξεων, στην εξέλιξη του παιδικού άσθματος.

Συχνά η ανάγκη για εναρμόνιση με τους κανόνες της μαζικής ιατρικής συμπεριφοράς οδηγεί στο φαινόμενο της «προληπτικής συνταγογραφίας αντιβιοτικών» στα παιδιά με άσθμα, που προσβάλλονται από λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η επίδραση των αντιβιοτικών στην ασθματική πορεία είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, ανεξάρτητα από την επίδραση των αναπνευστικών λοιμώξεων. Από την άλλη μεριά, φαίνεται ότι αν η θέση των αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών δημιουργεί την ψευδαίσθηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, λίγος χώρος και χρόνος απομένει στους γιατρούς και τους γονείς να αποδεχθούν την ανάγκη για μακροχρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος (και επομένως να επηρεάσουν θετικά την πορεία του άσθματος).

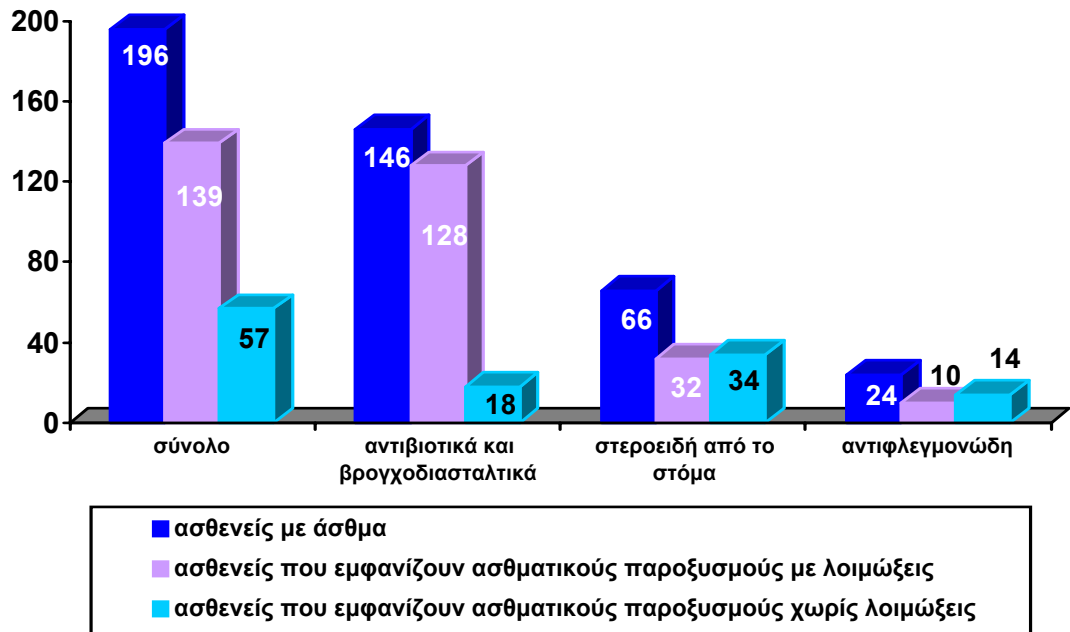
Τα παιδιά με βρογχικό άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας, πριν την έναρξη της τακτικής παρακολούθησης στο Παιδιατρικό Αναπνευστικό Ιατρείο της Κλινικής, αντιμετωπιζόταν στην πλειοψηφία τους σε Ιδιωτικά Ιατρεία, Κέντρα Υγείας και τμήματα Επειγόντων Περιστατικών Νοσοκομείων, κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών τους.

Οι Παιδίατροι και όσοι ασχολούνται με την υγεία του παιδιού, συχνά έρχονται αντιμέτωποι με παιδιά, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς, ιδιαίτερα μετά από λοιμώξεις. Οι αρχές για την αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών έχουν καθορισθεί πρόσφατα από το Εθνικό Ινστιτούτο Νοσημάτων Καρδιάς, Θώρακος και Αίματος (NHLBI), σε συνεργασία με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) στις Η.Π.Α. (GINA), αλλά και από την Βρετανική Εταιρεία Νοσημάτων Θώρακος και ανανεώνονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα, με βάση τις τρέχουσες επιστημονικές εξελίξεις. Σύμφωνα με τις

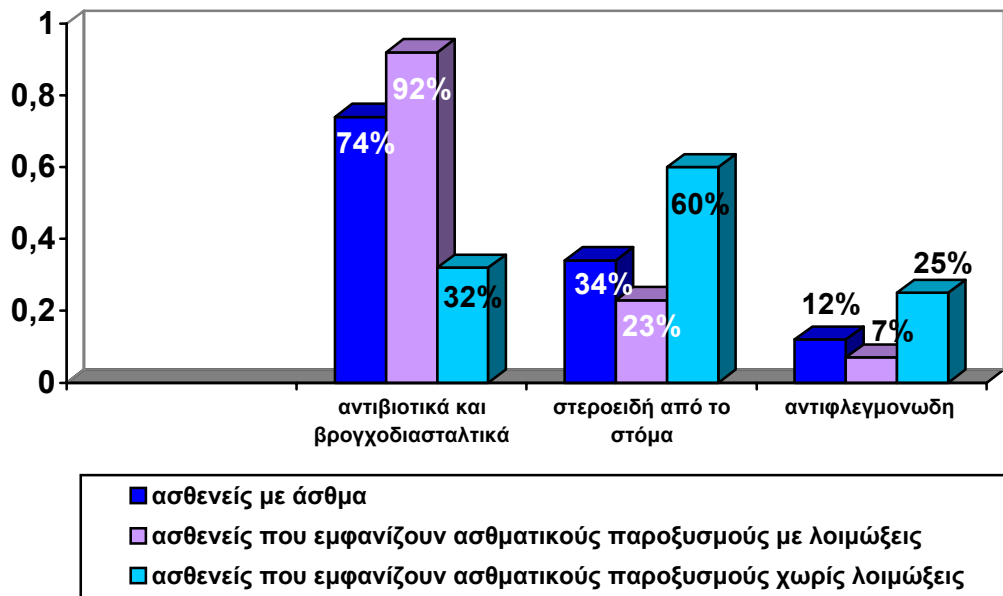
διεθνείς οδηγίες, κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών, συστήνεται η από του στόματος χορήγηση στεροειδών και η αποφυγή χορήγησης αντιβιοτικών, όταν δεν υπάρχει εμφανής βακτηριδιακή λοίμωξη, όπως παραρρινοκολπίτιδα ή πνευμονία.

Τα παιδιά με άσθμα στην Κρήτη διαπιστώθηκε ότι λαμβάνουν συχνά αντιβιοτικά, μαζί με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα βραχείας διάρκειας, κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών, που συσχετίζονται ή όχι με λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (146 από τους 196 ασθενείς της μελέτης (74%) έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών). Αντίθετα, μικρότερο ποσοστό ασθενών έλαβαν στεροειδή σε βραχεία σχήματα από το στόμα (66/196 ποσοστό: 34%). Τέλος, ελάχιστα παιδιά έλαβαν από τους γιατρούς τους χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή για το άσθμα τους (24/196 (12%)).

Η χορήγηση αντιβιοτικών είναι ιδιαίτερα συχνή σε παιδιά που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (128/139 ποσοστό 92%). Από τα παιδιά αυτά, λίγα λαμβάνουν κορτικοειδή, κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών (32/139 ποσοστό 23%) και ελάχιστα λαμβάνουν αντιφλεγμονώδη αγωγή για το άσθμα (10/139 (7%)). (**Εικ. 3.1 & 3.2**).



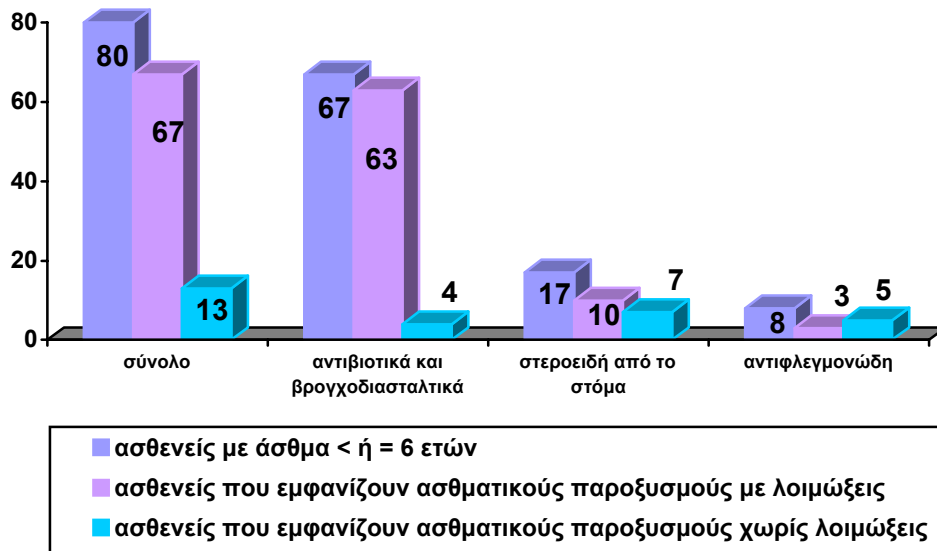
Εικόνα 3.1



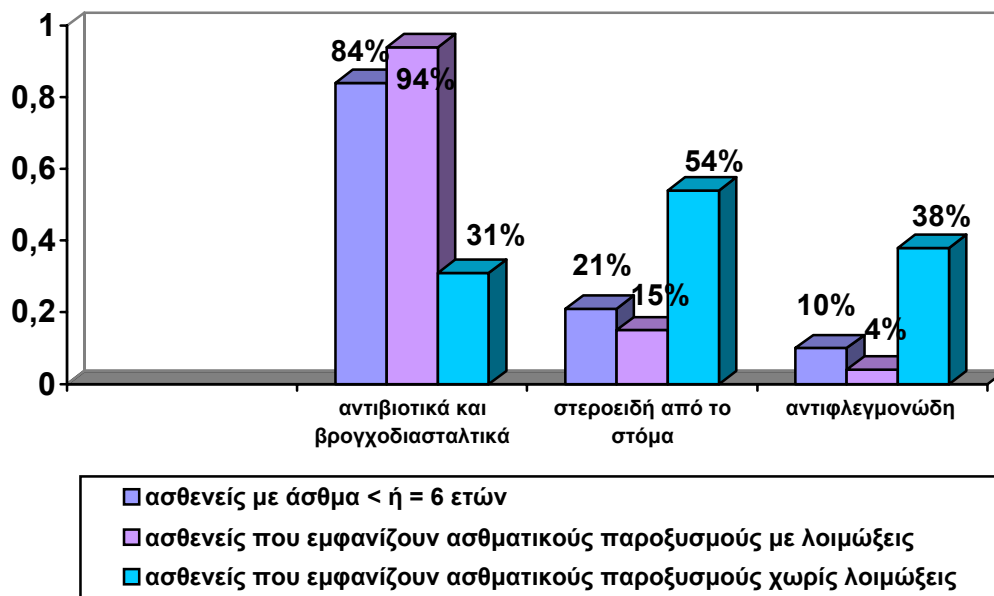
Εικόνα 3.2

Τα μικρότερα παιδιά με άσθμα (80 ασθενείς  $\leq 6$  ετών) λαμβάνουν σε μεγαλύτερα ποσοστά αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών, σε

σχέση με τα παιδιά σχολικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, σε 67 από τους 80 ασθενείς της μελέτης με ηλικία  $\leq 6$  ετών (84%) συγχορηγήθηκαν αντιβιοτικά μαζί με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Αντίθετα, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα των ασθματικών κρίσεων, τα ποσοστά χορήγησης βραχέων σχημάτων κορτικοειδών από το στόμα, είναι μικρότερα στα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, 17 από τα 80 παιδιά (21%) έλαβαν κορτικοειδή από το στόμα κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών τους. Τέλος, μόλις σε 8 από τα 80 παιδιά (10%) είχε συστηθεί αντιφλεγμονώδης αγωγή για το άσθμα. Η χορήγηση αντιβιοτικών και βρογχοδιασταλτικών είναι συχνότερη στα μικρά παιδιά με άσθμα, όταν οι ασθματικοί παροξυσμοί συνδέονται με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (63 από τους 67 ασθενείς (94%) με άσθμα, ηλικίας  $\leq 6$  ετών, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών τους). Αντίθετα, λίγοι από τους ασθενείς αυτούς (10/67 ποσοστό 15%) έλαβαν κορτικοειδή σε βραχέα σχήματα και σε ακόμη λιγότερους (3/67 ποσοστό 4%) συνεστήθη αντιφλεγμονώδης αγωγή για το άσθμα (**Εικ. 3.3 & 3.4**).



Εικόνα 3.3

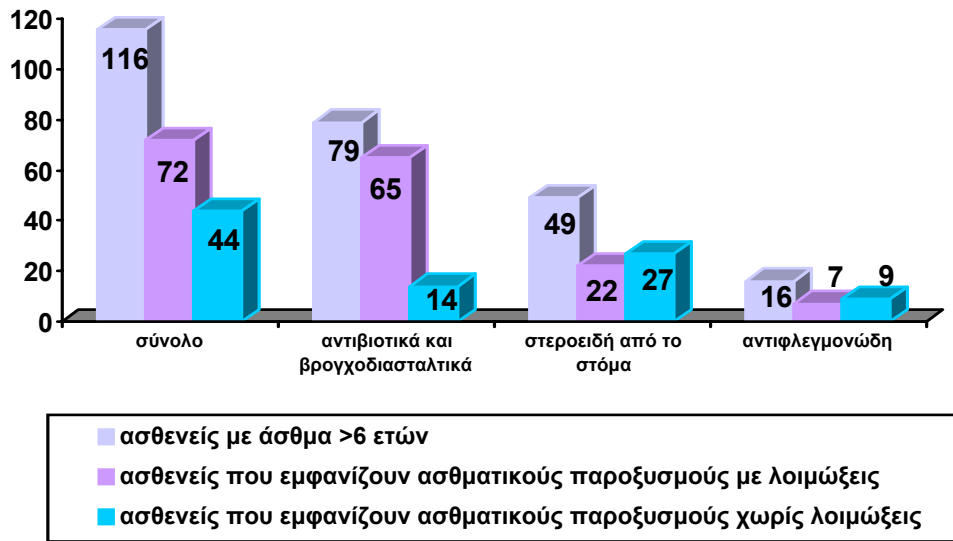


Εικόνα 3.4

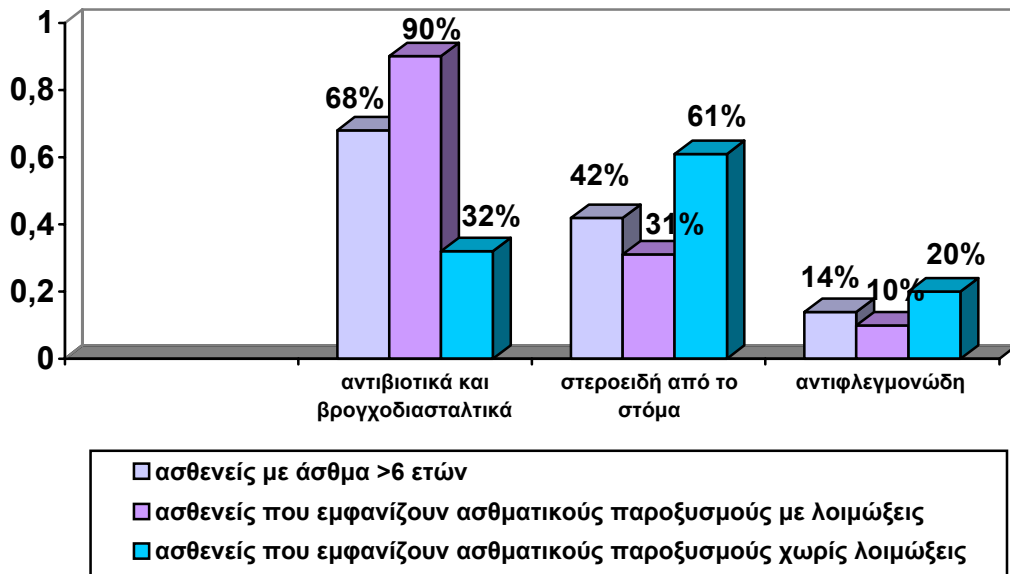


Τα παιδιά με άσθμα σχολικής ηλικίας στην Κρήτη, επίσης, λαμβάνουν αντιβιοτικά συχνά κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών. Σε 79 από τα 116 παιδιά >6 ετών (68%) είχαν χορηγηθεί αντιβιοτικά μαζί με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Το ποσοστό αυτό όμως είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερο από το αντίστοιχο ποσοστό στα παιδιά προσχολικής ηλικίας [ $\chi^2$ : 6.09,  $p < 0.05$  ( $n=1$ )]. Αντίθετα, διαπιστώνεται ότι οι γιατροί χορηγούν ευκολότερα κορτικοειδή σε βραχέα σχήματα, από το στόμα, σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών τους. Συγκεκριμένα, 49 από τα 116 παιδιά (42%) έλαβαν κορτικοειδή από το στόμα κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών. Το ποσοστό αυτό επίσης διαφέρει σημαντικά από το αντίστοιχο ποσοστό σε παιδιά προσχολικής ηλικίας [ $\chi^2$ : 9.341,  $p < 0.01$  ( $n=1$ )]. Τέλος, σε 16 από τα 116 παιδιά σχολικής ηλικίας με άσθμα (14%) είχαν χορηγηθεί εισπνεόμενα αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Τα μεγαλύτερα παιδιά με άσθμα λαμβάνουν επίσης συχνότερα αντιβιοτικά, όταν οι ασθματικοί παροξυσμοί σχετίζονται με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (65 από τους 72 ασθενείς (90%) >6 ετών, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών τους). Κορτικοειδή σε βραχέα σχήματα έλαβαν 22 από τους 72 αυτούς ασθενείς (31%), κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών που συσχετίστηκαν με αναπνευστικές λοιμώξεις, ενώ ελάχιστοι από τους ασθενείς αυτούς (7/72 ποσοστό 10%) είχαν συστάσεις για θεραπεία με εισπνεόμενα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (**Εικ. 3.5 & 3.6**).



Εικόνα 3.5



Εικόνα 3.6

Συμπερασματικά, τα περισσότερα παιδιά με άσθμα, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, λαμβάνουν αντιβιοτικά μαζί με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Υπάρχει αρκετός δισταγμός στη χορήγηση κορτικοειδών σε βραχεία σχήματα από το στόμα, ιδιαίτερα στα παιδιά προσχολικής ηλικίας που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων. Τέλος, ελάχιστοι ασθενείς

**διαπιστώθηκε ότι είχαν συστάσεις για χορήγηση εισπνεόμενων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του άσθματος.**

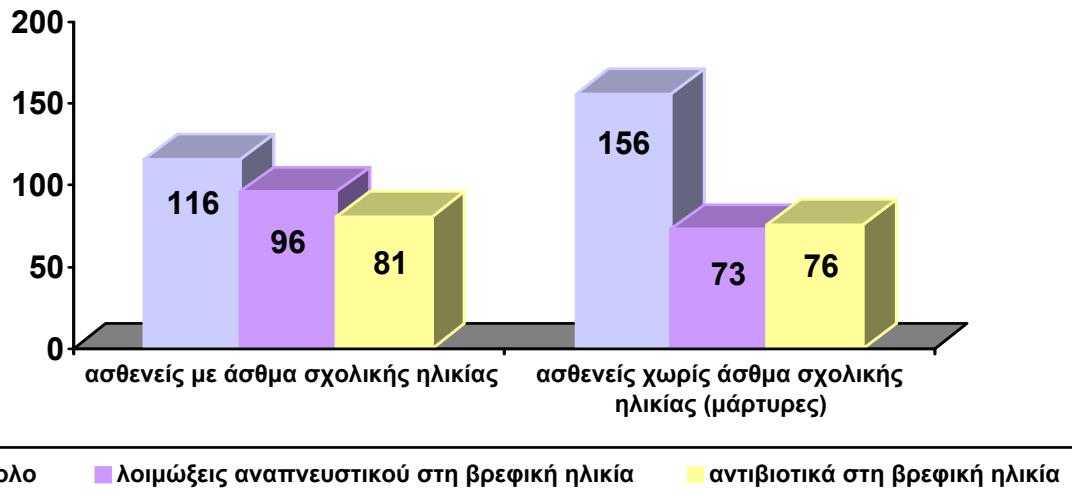
Στα παιδιά με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα ποσοστά χορήγησης αντιβιοτικών, κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών στην προσχολική και σχολική ηλικία [67/80 (84%) και 79/116 (68%) αντίστοιχα] είναι ανάλογα με τα ποσοστά εμφάνισης ασθματικών παροξυσμών, κατά τη διάρκεια αναπνευστικών λοιμώξεων στην προσχολική και σχολική ηλικία [67/80 (84%) και 72/116 (62%) αντίστοιχα]. *Αν και ορισμένα παιδιά λαμβάνουν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών, που εμφανίζονται χωρίς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, διαπιστώθηκε ότι τα περισσότερα παιδιά της μελέτης, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς που σχετίζονται με λοιμώξεις του αναπνευστικού, έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών τους.*

Προκειμένου να ερευνησουμε αν υπάρχει σχέση ανάμεσα στις λοιμώξεις, την κατανάλωση αντιβιοτικών στη βρεφική ηλικία και τη μετέπειτα εκδήλωση άσθματος, μελετήσαμε τα παιδιά σχολικής ηλικίας, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (116), σε σχέση με υγιή παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (156), που επισκέφθηκαν τα τμήματα Επειγόντων περιστατικών του Νοσοκομείου για μη αναπνευστικά ή μικροχειρουργικά προβλήματα. Οι γονείς ρωτήθηκαν σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας, αλλά και σχετικά με τη χορήγηση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Τα στοιχεία που καταγράψαμε στηρίχτηκαν στις πληροφορίες που έδωσαν οι γονείς, αλλά και σε καταγεγραμμένα στοιχεία για πιθανές διαγνώσεις και θεραπευτική αντιμετώπιση από τους θεράποντες ιατρούς των παιδιών, όπως είχαν σημειωθεί στο βιβλιάριο Υγείας των αρρώστων, από τη γέννησή τους ως τη στιγμή της προσέλευσης.

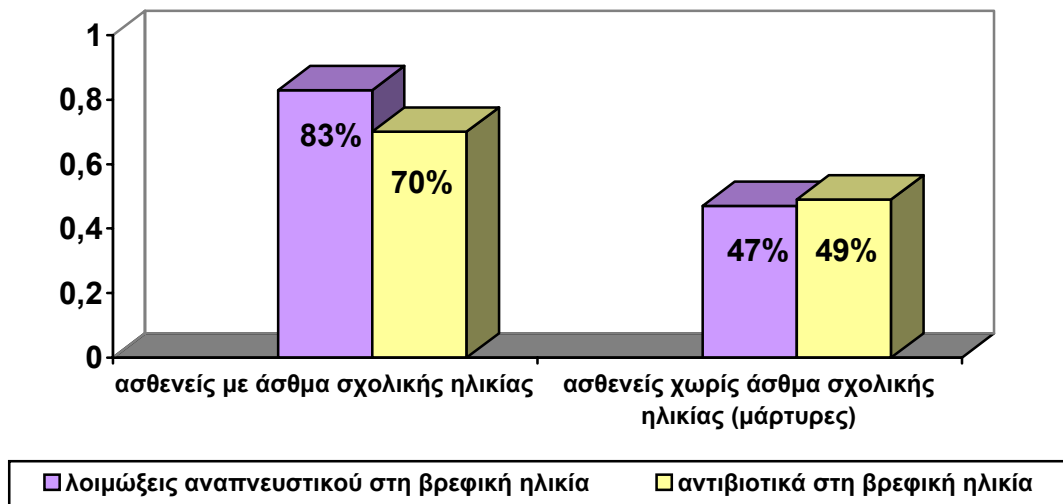
Από την ανάλυση των στοιχείων προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα: Από τους 116 ασθενείς με άσθμα σχολικής ηλικίας, 96 (83%) ανέφεραν ότι είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Από τους 156 ασθενείς χωρίς άσθμα αντίστοιχης ηλικίας, 73 (47%) είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης αναπνευστικού κατά τη βρεφική τους ηλικία [ $\chi^2$ : 36.572,  $p < 0.001$  ( $n=1$ )].

Από τους ασθενείς με άσθμα 81 (70%) έλαβαν μια ή περισσότερες φορές θεραπεία με αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας, ενώ από τους

ασθενείς χωρίς άσθμα μόνο 76 (49%) πήραν, τουλάχιστον μια φορά, αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας [ $\chi^2$ : 12.148,  $p < 0.001$  ( $n=1$ )]. (**Εικ. 3.7 & 3.8**).



**Εικόνα 3.7**



**Εικόνα 3.8**

Από την συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, φαίνεται ότι τα παιδιά με άσθμα σχολικής ηλικίας ανέφεραν περισσότερες λοιμώξεις, κατά τη διάρκεια της βρεφικής τους ηλικίας και έλαβαν συχνότερα αντιβιοτικά, τη χρονική αυτή περίοδο της ζωής τους.

Αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν δοθεί οποιαδήποτε ερμηνεία στα παραπάνω ευρήματα. Αρχικά, τα παιδιά στην ομάδα ελέγχου δεν υπεβλήθησαν σε σπιρομέτρηση και ο αποκλεισμός της διάγνωσης του άσθματος στηρίχτηκε κυρίως στις πληροφορίες από την οικογένεια και το βιβλιάριο υγείας του αρρώστου. Επιπλέον, οι γονείς των παιδιών με άσθμα τείνουν, λόγω της χρονιότητας της νόσου, να θυμούνται και να καταγράφουν καλύτερα προηγούμενα νοσήματα και θεραπείες, σε σχέση με τους γονείς υγιών παιδιών, που μπορεί να ξεχνούν ευκολότερα πιθανά προβλήματα υγείας στην πρώιμη παιδική ηλικία. Το γεγονός αυτό (recall bias) μπορεί να κατευθύνει κατά κάποιον τρόπο τα αποτελέσματα σε μεγαλύτερες από την πραγματικότητα διαφορές. Ωστόσο, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν δεν μπορεί να αποδοθούν αποκλειστικά και μόνο σε προβλήματα ανάκλησης μνήμης. Τα παιδιά, που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ελέγχου, είχαν αρκετές πληροφορίες καταγεγραμμένες από τον παιδίατρό τους στο βιβλιάριο Υγείας τους, κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> χρόνου ζωής και επιπλέον αρκετά από αυτά τα παιδιά είχαν εξετασθεί επανειλημμένα στα τμήματα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου, όπου και συχνά εξυπηρετούνται περιστατικά πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

Τα αποτελέσματά της σύγκρισης είναι σε συμφωνία με αυτά από άλλες μελέτες, που δεν ενισχύουν την υπόθεση της υγιεινής, σχετικά με τον προστατευτικό ρόλο των λοιμώξεων στο παιδικό άσθμα. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι, τελικά, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού μπορεί να επηρεάσουν την λειτουργία των πνευμόνων, για μια αρκετά μεγάλη περίοδο μετά την αρχική λοίμωξη. Όμως, είναι αρκετά δύσκολο να αναδειχθεί αν, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και η επακόλουθη χορήγηση αντιβιοτικών, συνιστούν παράγοντες κινδύνου για το άσθμα, ή το άσθμα από μόνο του προδιαθέτει σε αναπνευστικές λοιμώξεις και κατανάλωση αντιβιοτικών. Χρειάζονται μακροχρόνιες προδρομικές μελέτες από τη βρεφική ηλικία, για να εκτιμηθεί η πιθανή διαταραχή του αναπνευστικού επιθηλίου και η μεταβολή της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Οι μελέτες αυτές, επιπλέον, απαιτούν ιδανικά την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας πριν από την λοίμωξη. Στη μελέτη μας, όπως και στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, οι λόγοι για τους οποίους τα παιδιά με άσθμα εμφανίζουν συχνότερα λοιμώξεις και

καταναλώνουν συχνότερα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της βρεφικής τους ηλικίας, δεν μπορούν να καθορισθούν με ακρίβεια.

**Συμπερασματικά**, στη σύγκριση αυτή αναδείχθηκε ότι υπάρχει μια σχέση ανάμεσα στο παιδικό άσθμα, τις αναπνευστικές λοιμώξεις και την κατανάλωση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας, παρόλο που η σχέση αυτή δεν αποδεικνύεται κατ' ανάγκη αιτιολογική. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τους μηχανισμούς και την παθοφυσιολογία αυτής της σχέσης.

Η ενημέρωση των γιατρών της Πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, σχετικά με την αντιμετώπιση του χρόνιου παιδικού άσθματος, μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντική. Ως τότε, η συνταγογράφηση των αντιβιοτικών στην βρεφική ηλικία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών, θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά.

Σε αρκετές μελέτες διαπιστώνεται ότι τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται συχνά, κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών σε παιδιά και ενήλικες. Οι συστάσεις των Διεθνών Αναπνευστικών Εταιρειών, σχετικά με την αποφυγή χορήγησης αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών που σχετίζονται με λοιμώξεις, στηρίζονται κατά κύριο λόγο στο ότι οι περισσότερες λοιμώξεις, που πυροδοτούν τις ασθματικές κρίσεις στα παιδιά και τους ενήλικες, είναι ιογενείς και τα αντιβιοτικά δεν προσφέρουν πρόσθετο όφελος, όταν δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις βακτηριδιακής λοίμωξης.

Όμως οι περισσότεροι γιατροί, που έρχονται αντιμέτωποι με ασθματικούς παροξυσμούς που πυροδοτούνται από αναπνευστικές λοιμώξεις, αντιμετωπίζουν εμπειρικά και με βάση την κλινική εκτίμηση, τις ασθματικές κρίσεις, χωρίς να έχουν τη δυνατότητα ακτινολογικών ή εργαστηριακών εξετάσεων. Πρόσφατες μελέτες σε ενήλικες και παιδιά έδειξαν ότι, οι ασθματικοί παροξυσμοί μπορεί να συσχετίζονται με λοιμώξεις των αεραγωγών από χλαμύδια της πνευμονίας, που είναι υποχρεωτικώς ενδοκυττάριο μικροοργανισμοί και προκαλούν λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η πρώτη αναφορά της συσχέτισης του άσθματος με τα χλαμύδια έγινε από τους Hahn και συν., οι οποίοι ανέφεραν ότι σε 9 από τους 19 ενήλικες ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο άσθμα, υπήρχαν ορολογικές ενδείξεις πρόσφατης λοίμωξης με χλαμύδια της πνευμονίας. Στη συνέχεια μελέτησαν 163 ασθενείς με οξύ συριγμό ή χρόνια άσθμα και διαπίστωσαν παρουσία λοίμωξης σε 20 ασθενείς (12%) εκ των οποίων 10 είχαν

πρωτοεμφανιζόμενο συριγμό και 10 είχαν προϋπάρχουσα διάγνωση χρόνιου άσθματος. Οι Cunningham και συν. έδειξαν θετική συσχέτιση της παρουσίας IgA αντισωμάτων έναντι των χλαμυδίων, στο φαρυγγικό επίχρισμα των παιδιών με άσθμα, με τον αριθμό των παροξυσμών άσθματος κατά τη διάρκεια της μελέτης. Παρά τα υπάρχοντα δεδομένα, ο ρόλος των χλαμυδίων στην παθογένεια των ασθματικών παροξυσμών είναι πρόωρο να εκτιμηθεί και παρά το ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η αντιμετώπιση με μακρολίδες θα μπορούσε να έχει περισσότερο θεραπευτικό όφελος από τις πενικιλίνες, στην αντιμετώπιση πρωτοεμφανιζόμενων ασθματικών παροξυσμών, η γενικευμένη χρήση αντιμικροβιακής αγωγής θεωρείται βιαστική και μη τεκμηριωμένη.

***Τα παιδιά με βρογχικό άσθμα, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, αντιμετωπίζονται συχνά με αντιβιοτικά και όπως έχει διαπιστωθεί λαμβάνουν πολύ συχνότερα αντιβιοτικά από παιδιά αντίστοιχης ηλικίας χωρίς άσθμα. Στην πραγματικότητα, ο αριθμός των θεραπευτικών σχημάτων με αντιβιοτικά, στα παιδιά με βρογχικό άσθμα, αντανakλά τη συχνότητα με την οποία προσβάλλονται τα παιδιά αυτά με ιογενείς κυρίως λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.***

Οι λόγοι για τους οποίους διαπιστώνονται υψηλά ποσοστά χορήγησης αντιβιοτικών σε παιδιά με άσθμα, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια αναπνευστικών λοιμώξεων, δεν μπορούν να καθορισθούν με ακρίβεια στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες.

Τις περισσότερες φορές η αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών σε έδαφος αναπνευστικών λοιμώξεων γίνεται σε εξωτερική βάση (ιατρεία, τμήματα επειγόντων περιστατικών, κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας) και στηρίζεται, κατά κύριο λόγο, στην αξιολόγηση των ευρημάτων από την αντικειμενική εξέταση. Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής γίνεται συχνά άμεσα, χωρίς τη βοήθεια ή τη δυνατότητα εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου. Η συχνή χορήγηση αντιβιοτικών, στις περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές, εκφράζει αφενός μεν την αδυναμία τεκμηρίωσης της ιογενούς ή όχι φύσης της αναπνευστικής λοίμωξης και αφετέρου τη δυσκολία, την οποία έχει ο θεράπων ιατρός, να αποδώσει πλήρως τα ευρήματα από τη αντικειμενική του εξέταση σε ιογενή λοίμωξη. Επιπλέον, η πιεστική

συμπεριφορά του οικείου περιβάλλοντος οδηγεί αρκετές φορές στην, έστω και εκ των υστέρων, χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής στις περιπτώσεις με επιμένοντα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα.

Ακόμη όμως και στις περιπτώσεις που υπάρχει δυνατότητα εργαστηριακών εξετάσεων και απεικονιστικού ελέγχου, η συχνή χρήση των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών, που σχετίζονται με αναπνευστικές λοιμώξεις, εκφράζει την ανασφάλεια των θεραπόντων ιατρών να αποδώσουν ασαφή κλινικά και ακτινολογικά, κυρίως, ευρήματα σε συνήθη ιογενή παθολόγνα.

Τέλος, αρκετά συχνά τα παιδιά με ασθματική κρίση προσέρχονται για αντιμετώπιση σε τμήματα επειγόντων περιστατικών υπό αντιβιοτική ήδη αγωγή, λόγω αναφερόμενης προηγηθείσας εστιακής μικροβιακής λοίμωξης του αναπνευστικού, που προφανώς δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ή να αμφισβητηθεί εκ των υστέρων.

Ειδικότερα, τα μικρότερα παιδιά με άσθμα είναι πιθανότερο να αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά, κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών, καθώς η διάγνωση του άσθματος καθορίζεται με δυσκολία στις μικρότερες ηλικίες.

Η **χρήση βραχέων σχημάτων κορτικοειδών** από το στόμα για την αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών, όσον αφορά το σύνολο των ασθενών της μελέτης (34%) φαίνεται συγκρίσιμη αναλογικά με άλλες μελέτες και υποδηλώνει το ότι οι γιατροί, που ασχολούνται με τη φροντίδα υγείας του παιδιού, διστάζουν να χρησιμοποιούν κορτικοειδή στους ασθματικούς παροξυσμούς, ιδιαίτερα όταν σχετίζονται με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (23%), ακόμη και για λίγες ημέρες από το στόμα. Η χορήγηση κορτικοειδών από το στόμα σε βραχεία σχήματα έχει αποδειχθεί ασφαλής και πολύτιμη στην πορεία της σοβαρής, ή ατελώς ανταποκρινόμενης στα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, ασθματικής κρίσης. Παρόλα αυτά το σχετικά χαμηλό ποσοστό χορήγησης κορτικοειδών ιδιαίτερα στα μικρότερα παιδιά, που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με αναπνευστικές λοιμώξεις, θα μπορούσε να αποδοθεί, πέρα από το δισταγμό του θεράποντα ιατρού, στη δυσκολία χορήγησης σε εξωτερική βάση μη εύληπτων σκευασμάτων κορτικοειδών (μη εύγευστα χάπια από το στόμα) για τα μικρά παιδιά στη χώρα



μας και στη διαφορετική βαρύτητα των ασθματικών κρίσεων των ασθενών, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

**Εντυπωσιακά χαμηλά ήταν τα ποσοστά χορήγησης χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής**, στα παιδιά με βρογχικό άσθμα στην Κρήτη (12%), πριν την έναρξη τακτικής παρακολούθησης σε ειδική Παιδοπνευμονολογική μονάδα, ακόμη και στις περιπτώσεις που τα παιδιά εμφάνιζαν πολύ συχνά ασθματικούς παροξυσμούς. Τα παιδιά, που εκδήλωναν ασθματικούς παροξυσμούς με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων, ελάμβαναν σε ακόμη μικρότερα ποσοστά (7%) αντιφλεγμονώδη αγωγή για το άσθμα.

Οι γιατροί, που ασχολούνται με την φροντίδα της υγείας του παιδιού, φαίνονται διστακτικοί στη χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή στα παιδιά με άσθμα. Οι γιατροί αυτοί αρκετά συχνά αισθάνονται ανασφαλείς να θέσουν τη διάγνωση του άσθματος στα μικρά παιδιά. Άλλοτε διστάζουν να χρησιμοποιήσουν τον όρο άσθμα ενώπιον της οικογένειας με όλες τις κοινωνικές και οικονομικές επεκτάσεις του και άλλοτε διστάζουν να εφαρμόσουν μια σύγχρονη θεραπευτική αγωγή, που στηρίζεται σε πρόσφατη εμπειρία ή γνώση .

### 3.2. ΣΧΟΛΙΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ –ΣΥΖΗΤΗΣΗ

**A.** Τα ευρήματα από τη μελέτη μας, σχετικά με την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών στις ασθματικές κρίσεις, κυρίως όταν σχετίζονται με λοιμώξεις από το αναπνευστικό σύστημα, ενισχύουν τα ευρήματα από άλλες αναδρομικές μελέτες, που όμως στηρίζονται σε Νοσοκομειακό πληθυσμό. Η ισχύς της συγκεκριμένης μελέτης, που αφορά πληθυσμό κοινότητας, κρίνεται

επικρατέστερη, καθόσον, σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, μικρό ποσοστό των παιδιών (επιλεγμένος πληθυσμός) που εμφανίζουν ασθματικές κρίσεις κατά τη διάρκεια αναπνευστικών λοιμώξεων, εισάγεται στο Νοσοκομείο.

Ο προβληματισμός, που τίθεται για το ρόλο της συχνής χρήσης αντιβιοτικών στην εξέλιξη του παιδικού άσθματος, είναι αντίστοιχος με τον προβληματισμό για το ρόλο των συχνών λοιμώξεων για το παιδικό άσθμα. Τα υψηλά ποσοστά χρήσης αντιβιοτικών και λοιμώξεων στα παιδιά με άσθμα αντανακλούν την ισχύ της συσχέτισης ανάμεσα στις λοιμώξεις τα αντιβιοτικά και το άσθμα, αλλά όχι και την κατεύθυνση. Με άλλα λόγια, η συχνή χρήση των αντιβιοτικών και οι συχνές λοιμώξεις μπορεί να συνδέονται αιτιολογικά με το άσθμα, αλλά και αντίστροφα τα παιδιά με άσθμα μπορεί να έχουν υποκείμενη ευπάθεια, που προδιαθέτει σε συχνές λοιμώξεις και κατά συνέπεια σε συχνή χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων.

Είναι γνωστή η σχέση υπερκατανάλωσης αντιμικροβιακών φαρμάκων και επικράτησης ανθεκτικών στελεχών, ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων και επιλογών, που πραγματοποιούνται από τα διάφορα μικρόβια σαν άμυνα στην επίθεση που δέχονται. Η διασπορά τέτοιων στελεχών σε ασθενείς και υγιείς μέσα και έξω από το Νοσοκομείο, δημιουργεί την ανάγκη ανακάλυψης νέων ισχυρότερων αντιβιοτικών τα οποία στη διαδρομή αυτού του κύκλου, θα χάσουν την αποτελεσματικότητά τους από νέα ανθεκτικά στελέχη κ.ο.κ. Οι προοπτικές όμως στην παραγωγή νέων αντιμικροβιακών παραγόντων δεν είναι εξαιρετικά ευνοϊκές για το εγγύς μέλλον και επομένως ο παιδίατρος πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικού πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπόψη και αυτή την παράμετρο.

Στην πράξη οι γιατροί εγείρουν αρκετά επιχειρήματα για την υπερβολική κατανάλωση αντιβιοτικών στις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και κυρίως: α) ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μεταβάλλοντας τους τοπικούς μηχανισμούς άμυνας ευνοούν τη δράση των βακτηριδίων, όπως τούτο συμβαίνει συχνά με τους ιούς της γρίππης που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη βακτηριδιακής πνευμονίας (σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος της ομάδας Α) β) τη δυσκολία στη διαφορική διάγνωση τους είδους της βακτηριδιακής λοίμωξης με ασαφή ακροαστικά ή/και ακτινολογικά ευρήματα και γ) το γεγονός ότι, οι βακτηριδιακές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, αν και αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1/10 του συνόλου των αναπνευστικών λοιμώξεων, εν τούτοις ευθύνονται για τα 2/3 των θανάτων από αυτή την αιτία. Όλες οι προηγούμενες αιτιάσεις

μπορούν να δικαιολογήσουν μια επιθετική στάση στην αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων, από την άλλη μεριά δεν πρέπει να αντιπαρερχόμαστε με αδιαφορία πρακτικές χορήγησης αντιβιοτικού και μάλιστα ευρέως φάσματος σε κάθε περίπτωση ακροαστικών ευρημάτων που συνήθως δεν υποδηλώνουν πνευμονία ή το συνδυασμό αντιβιοτικών σε μη επιπλακείσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Ακόμη περισσότερο είναι λάθος η προληπτική αντιμικροβιακή θεραπεία σε ιογενείς λοιμώξεις με την προσδοκία να αποφευχθεί πιθανή επιμόλυνση και επέκταση της λοίμωξης. Η τελευταία αντίληψη έχει πλέον αποδειχθεί ανεδαφική όχι μόνο γιατί δεν προσφέρει «κάλυψη» αλλά και γιατί μπορεί να οδηγήσει στο αντίθετο αποτέλεσμα. Σχετική μελέτη σε 565 παιδιά, με τεκμηριωμένη λοίμωξη από RSV, έδειξε ότι μικροβιακή πνευμονία ανέπτυξαν το 0,6 % όσων παιδιών δεν έλαβαν αντιβίωση και το 4,5 % στα οποία χορηγήθηκε παρεντερικά, ενώ στη υποομάδα των 35 παιδιών που η ενδοφλέβια αντιβίωση παρατάθηκε πέραν του πενθημέρου η συχνότητα ανήλθε στο 11%. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι τα αντιβιοτικά χορηγούμενα από το στόμα στις ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτυγχάνουν στο να αλλάξουν τη φυσική πορεία της νόσου όσο και να προλάβουν μικροβιακές επιπλοκές, οι οποίες αν συμβούν μπορεί να οφείλονται σε ανθεκτικό στέλεχος. Παρόλα αυτά η αντίληψη της προφυλακτικής δράσης των αντιβιοτικών στις λοιμώξεις του αναπνευστικού φαίνεται ευρέως διαδεδομένη στις αναπτυσσόμενες και αναπτυσσόμενες χώρες.

**B.** Σε αντίθεση με την ευρεία χρήση αντιβιοτικών στους ασθματικούς παροξυσμούς υπάρχει αρκετός δισταγμός στη χορήγηση βραχέων σχημάτων κορτικοειδών από το στόμα και ακόμη μεγαλύτερος δισταγμός, που εγγίζει τα όρια της άρνησης, για τη χορήγηση χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής στα παιδιά με άσθμα.

Σήμερα, οι γνώσεις μας για το παιδικό άσθμα, απέχουν αρκετά από την παραδοσιακή αντίληψη των περασμένων δεκαετιών όπου το άσθμα ταυτιζόταν με μια κατάσταση συχνών επεισοδίων βρογχόσπασμου. Γνωρίζουμε σήμερα, ότι το άσθμα είναι κατά κύριο λόγο μια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών και μάλιστα χρόνια. Οι κυριότεροι παράγοντες, που συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας αλλά και της θνητότητας από το άσθμα στα μικρά παιδιά, είναι η υποδιάγνωση και η ακατάλληλη θεραπεία. Οι οδηγίες όλων των Διεθνών Αναπνευστικών Εταιρειών για το παιδικό άσθμα συνιστούν ανεπιφύλακτα την

χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής σε όλα ανεξαιρέτως τα παιδιά με υποτροπιάζοντα συμπτώματα άσθματος, που σχετίζονται ή όχι με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Η μακροχρόνια αντιφλεγμονώδης αγωγή στηρίζεται στην αντιμετώπιση των παθοφυσιολογικών διαταραχών που διαπιστώνονται στο άσθμα και όχι στην απλή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του και πρέπει να θεωρείται «εκ των ων ουκ άνευ» στο παιδικό άσθμα. Έχει επιβεβαιωθεί ότι τα συνολικά οφέλη από την μακροχρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή στον αναπτυσσόμενο παιδικό πνεύμονα υπερνικούν κατά πολύ τον αντίλογο της πιθανής υπερθεραπείας.

Διαθέτουμε σήμερα αποτελεσματικά φάρμακα για τον έλεγχο του άσθματος, την πρόληψη των ασθματικών παροξυσμών και τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, που εξασφαλίζουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής στα παιδιά με άσθμα και τις οικογένειές τους. Ο μακροχρόνιος έλεγχος μιας χρόνιας νόσου, όπως το άσθμα απαιτεί μακροχρόνια φαρμακευτική και ιατρική υποστήριξη ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η ενημέρωση των γιατρών που ασχολούνται με τη φροντίδα υγείας του παιδιού για στις σύγχρονες εξελίξεις, μεταβολές και αναθεωρήσεις για το παιδικό άσθμα κρίνεται αναγκαία και επιβεβλημένη. Η τακτική παρακολούθηση των παιδιών με άσθμα από εξειδικευμένους επαγγελματίες – λειτουργούς υγείας εξασφαλίζει τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από άσθμα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθματικού παιδιού και της οικογένειάς του.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**  
**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ**  
**ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΗ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ**  
**ΜΟΝΑΔΑ. ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ**  
**ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΙΔΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**  
**ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

## **ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ, ΜΕ ΤΑΚΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ**

### **4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Όπως είναι ήδη γνωστό, το παιδικό άσθμα είναι η πιο συχνή χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας. Έχει τεκμηριωθεί ότι, η συχνότητα των αλλεργικών νοσημάτων και του άσθματος αυξάνεται από το 1980 έως σήμερα, ιδιαίτερα στις βιομηχανικές και αναπτυσσόμενες χώρες. Αρκετές μελέτες κατέδειξαν ότι αυτή η αύξηση της συχνότητας είναι πραγματική, παρά τις πρόσφατες εξελίξεις και προόδους στο χώρο του παιδικού άσθματος, που βελτίωσαν σημαντικά την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και τις δυνατότητές μας για αποτελεσματική αντιμετώπισή του.

Η αύξηση της συχνότητας του άσθματος αποτελεί μόνο ένα σκέλος του προβλήματος. Η αύξηση της νοσηρότητας, που οφείλεται στην αύξηση των ασθματικών παροξυσμών και την επιμονή των συμπτωμάτων του άσθματος, αντανακλούν μια τεράστια ατομική και κοινωνική επιβάρυνση. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε αρκετές χώρες του κόσμου, κατέδειξαν επίσης ότι εκτός από την αύξηση των ασθματικών παροξυσμών, αύξηση παρατηρήθηκε και στη συχνότητα των εισαγωγών στα νοσοκομεία, λόγω του άσθματος. Η αύξηση αυτή ήταν ιδιαίτερα εμφανής από το 1970 έως τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 1990. Παρατηρήθηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, όμως ήταν ιδιαίτερα σημαντική σε παιδιά ηλικίας 0-4 ετών. Αναδρομικές μελέτες κατέδειξαν ότι, το αντίστοιχο διάστημα, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα κριτήρια εισαγωγής των αρρώστων στα νοσοκομεία. Για το λόγο αυτό αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η παρατηρηθείσα αύξηση της συχνότητας των ασθματικών παροξυσμών και των εισαγωγών στο νοσοκομείο, λόγω άσθματος, μπορεί να αποδοθεί σε πραγματική αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας του άσθματος. Άλλες πιθανές ερμηνείες αφορούν προγενέστερη υποδιάγνωση του άσθματος αλλά και τη χορήγηση ανεπαρκούς αντιφλεγμονώδους προφυλακτικής αγωγής για το παιδικό άσθμα.

Άλλες, πιο πρόσφατες μελέτες, έδειξαν ότι, τελικά, παρά την αναμφισβήτητη αύξηση της συχνότητας του άσθματος, παρατηρήθηκε σε

ορισμένες χώρες μείωση των εισαγωγών στα νοσοκομεία. Ο κυριότερος λόγος της μείωσης των εισαγωγών στα νοσοκομεία φαίνεται να είναι η έμφαση, που δόθηκε τα τελευταία χρόνια, στην χρόνια προφυλακτική αντιφλεγμονώδη αγωγή για το παιδικό άσθμα.

Στην Ελλάδα, όπως δείχνουν ορισμένες μελέτες, παρατηρήθηκε επίσης αύξηση των εισαγωγών στα νοσοκομεία από το 1978 έως το 1990. Στην Κρήτη το ποσοστό των παιδιών, που πάσχουν από άσθμα, φαίνεται να είναι υψηλό. Σημαντικό ποσοστό από τα παιδιά αυτά αντιμετωπίζεται από εξωτερικούς παιδίατρους και γενικούς ιατρούς. Πρόσφατη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Ανατολική Κρήτη, έδειξε ότι η συχνότητα του ενεργού άσθματος το 1998 ανέρχεται σε ποσοστό 16.7%. Αυτή η συχνότητα φαίνεται μεγαλύτερη από τη συχνότητα ενεργού άσθματος, που διαπιστώθηκε στην Πάτρα και Αθήνα κατά την αντίστοιχη χρονική περίοδο (ποσοστά 6% και 10% αντίστοιχα).

Πρόσφατα, μετά από συλλογική προσπάθεια, το Ινστιτούτο Νοσημάτων Καρδιάς, Θώρακος και Αίματος των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (NIH, USA) και Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) εξέδωσαν διεθνείς οδηγίες για τους επαγγελματίες της δημόσιας υγείας, με σκοπό να εξασφαλίσουν της μείωση της συχνότητας, της νοσηρότητας αλλά και της υπάρχουσας θνητότητας από το άσθμα (GINA: Global Initiative for Asthma, NHLBI / WHO workshop report) Παράλληλα εκδόθηκαν αρχές για την στρατηγική πρόληψης και αντιμετώπισης του άσθματος, στα παιδιά και τους ενήλικες, από τη Βρετανική Εταιρεία Νοσημάτων Θώρακος. Μια σειρά από αλγόριθμους και πίνακες συνοψίζουν τις κυριότερες συστάσεις για την αντιμετώπιση του άσθματος. Στα Νοσοκομεία της Αγγλίας οι πίνακες αυτοί τοποθετούνται σαν ανηρτημένοι χάρτες στους χώρους νοσηλείας και αντιμετώπισης των ασθενών.

Η συχνότητα του άσθματος και η ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας στους ασθενείς με άσθμα αντανακλούν στον αριθμό των εισαγωγών και των επισκέψεων των ασθενών στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων (ΤΕΠ). Η συχνότητα εισαγωγών στο Νοσοκομείο, λόγω άσθματος, καθώς και η συχνότητα επισκέψεων στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων αποτελούν βασικούς δείκτες νοσηρότητας του άσθματος. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, προσπαθήσαμε να εκτιμήσουμε πιθανές μεταβολές στη νοσηρότητα από το παιδικό άσθμα την Κρήτη, υπολογίζοντας τις εισαγωγές στην Παιδιατρική Κλινική και τις επισκέψεις στα ΤΕΠ, πριν και μετά από ένα

χρόνο τακτικής παρακολούθησης σε ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο. Προκειμένου να εκτιμήσουμε αν η ποιότητα ζωής των ασθματικών παιδιών και των οικογενειών τους θα μπορούσε να βελτιωθεί, εφαρμόσαμε στην περιοχή μας τις αρχές αντιμετώπισης του άσθματος, όπως αυτές καθορίζονται από τις διεθνείς ομοφωνίες (GINA ή/και British guidelines).

#### 4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Οργανώσαμε ένα ειδικό Παιδιατρικό Πνευμονολογικό εξωτερικό ιατρείο τριτοβάθμιας περίθαλψης το 1996, στο Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης. Το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο εξυπηρετεί τον μεικτό αστικό και αγροτικό πληθυσμό των 600.000 κατοίκων του νησιού, από τους οποίους 90.000 είναι παιδιά ηλικίας κάτω των 14 ετών. Οι εξωτερικοί ιατροί μπορούσαν να παραπέμπουν στο Ιατρείο αυτό παιδιά με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος και να αντιμετωπισθεί ανάλογα η νόσος.

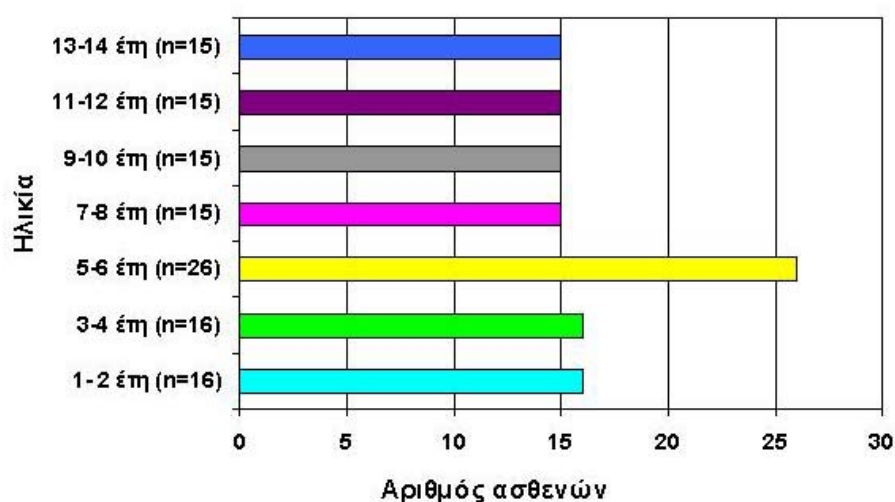
Κατά τη διάρκεια των επισκέψεων των ασθενών στο Ιατρείο αυτό γινόταν λεπτομερής καταγραφή των δημογραφικών πληροφοριών, αλλά και του περιγεννητικού ιστορικού, του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, με ιδιαίτερη έμφαση στα υπάρχοντα γνωστά αλλεργικά νοσήματα (ρινίτιδα, έκζεμα), καθώς και καταγραφή της τρέχουσας ή προηγηθείσης θεραπευτικής αγωγής για άσθμα. Ακολούθως σε κάθε ασθενή ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος συμπεριλάμβανε: ακτινογραφία θώρακος, γενική εξέταση αίματος, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αδρό ανοσολογικό έλεγχο με εκτίμηση IgG, IgM, IgA and IgE, καθώς και ειδικό αλλεργιολογικό έλεγχο με προσδιορισμό της ειδικής IgE σε κοινά και μη κοινά, όπως προέκυπταν από το ιστορικό, αλλεργιογόνα (*dermatophagoides pteronyssinus* και *dermatophagoides farinae* (d1 or d2), *parietaria judaika*, γύρη ελιάς, επιθήλια σκύλου και γάτας, πεύκο, fungi). (Rast) (*Cyppress diagnostic In vitro allergy, disk system. 3012 Leuven – Belgium* ). Σε μεγαλύτερα παιδιά πραγματοποιήθηκαν δερματικές δοκιμασίες. Τέλος, πραγματοποιήθηκε σπιρομέτρηση σε όσα από τα μεγαλύτερα παιδιά μπόρεσαν να συνεργαστούν στην ανάλογη δοκιμασία, με τη χρήση σπιρόμετρου Jaeger. Καταγράφηκαν οι ροές FVC, FEV1 και PEF κατά την αρχική επίσκεψη, καθώς και ένα χρόνο μετά από την τακτική παρακολούθηση στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο.



118 παιδιά (60 αγόρια και 58 κορίτσια, ηλικίας 1-14 ετών, μέση ηλικία 6,2 έτη) με συμπτώματα από ήπιο έως μέτριο και σπανιότερα σοβαρό άσθμα, διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών, συμπεριλήφθηκαν για παρακολούθηση στη μελέτη.

Συμπεριλάβαμε στη μελέτη όλους τους ασθματικούς ασθενείς, που παραπέμφθηκαν στο ειδικό ιατρείο για αξιολόγηση και αντιμετώπιση άσθματος. Ασθενείς με άλλα χρόνια νοσήματα με παρόμοια συμπτωματολογία (κυστική ίνωση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση) δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Επίσης, αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με χρόνια νευρομεταβολικά και καρδιολογικά νοσήματα.

Η κατανομή ηλικιών των ασθενών φαίνεται στην **Εικόνα 1**.



**Εικόνα 4.1.**

Η διάγνωση του άσθματος πραγματοποιήθηκε από ομάδα κατάλληλα εκπαιδευμένων παιδίατρων στα παιδοπνευμονολογικά νοσήματα. Σύμφωνα με τις οδηγίες των διεθνών ομοφωνιών για το άσθμα στα παιδιά, η διάγνωση βασίσθηκε στο λεπτομερές ιστορικό, στη φυσική εξέταση στις εργαστηριακές εξετάσεις και στην αξιολόγηση των δοκιμασιών ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας (GINA).

Τα παιδιά, που έλαβαν αντιφλεγμονώδη θεραπεία για το άσθμα, τέθηκαν σε τακτική παρακολούθηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα, κάθε 1-3 μήνες ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και το είδος της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Ανάμεσα στις τακτές επισκέψεις, οι εξωτερικοί

παιδιάτροι και γιατροί άλλων ειδικοτήτων αντιμετώπιζαν τους ασθενείς σε περίπτωση ασθματικών παροξυσμών ή άλλης νόσου.

Σε κάθε επίσκεψη, που γινόταν στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, καταγραφόταν η πορεία και η πρόοδος ή όχι στο μεσοδιάστημα απουσίας και ειδικότερα συμπτώματα όπως βήχας, παρατεινόμενο wheezing, δύσπνοια λοιμώξεις των ανωτέρων και κατωτέρων αναπνευστικών οδών, καθώς επίσης και όλες οι τυχόν επισκέψεις, λόγω ασθματικών παροξυσμών, στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων και σε εξωτερικούς ιατρούς. Σε όσους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε ροόμετρο γινόταν καταγραφή της πρωινής και βραδινής καλύτερης μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR).

Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν γραπτές οδηγίες για την έναρξη ή τροποποίηση εξατομικευμένης αντιφλεγμονώδους αγωγής για το άσθμα, καθώς επίσης και γραπτές οδηγίες για την αντιμετώπιση πιθανών ασθματικών παροξυσμών. Επιπλέον, γινόταν σε κάθε επίσκεψη επίδειξη της χρησιμοποιούμενης συσκευής ή/και των ειδικών αεροθαλάμων, που κάθε παιδί χρησιμοποιούσε.

Σαν ασθματική κρίση (ασθματικός παροξυσμός) ορίστηκε η αιφνίδια ή προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος που χαρακτηρίζεται κυρίως από δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό (wheezing) και βήχα και που καταλήγει σε απρόβλεπτη επίσκεψη στον παιδίατρο ή σε τμήματα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών.

*Τόσο οι ασθματικοί παροξυσμοί, όσο και οι εισαγωγές, λόγω ασθματικών παροξυσμών, στην Παιδιατρική κλινική θεωρούνται σημαντικοί δείκτες νοσηρότητας του άσθματος.*

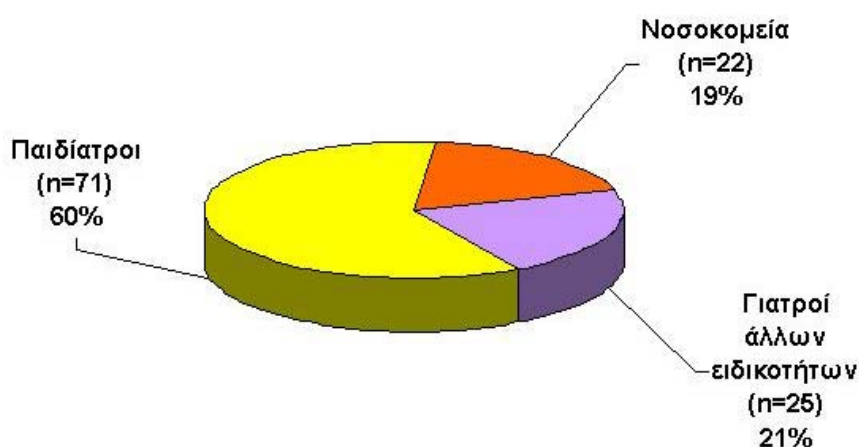
Αξιολογήσαμε τον αριθμό των εισαγωγών στο Νοσοκομείο λόγω ασθματικών παροξυσμών, τον αριθμό των ασθματικών παροξυσμών, καθώς τους σπιρομετρικούς δείκτες αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας (όπου ήταν εφικτό) 12 μήνες πριν και 12 μήνες μετά την έναρξη της τακτικής παρακολούθησης στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο.

Δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου για λόγους ηθικής, αλλά εκτιμήσαμε αναδρομικά τη συχνότητα εισαγωγών ασθματικών παιδιών στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης, στα οποία, για διάφορους λόγους, δεν παρασχέθηκε ιατρική φροντίδα στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο κατά την χρονική περίοδο στη οποία διεξήχθη η μελέτη.

Έγινε συγκριτική στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, πριν και μετά την τακτική παρακολούθηση στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, με τη χρήση Student's t-test κατά ζεύγη .

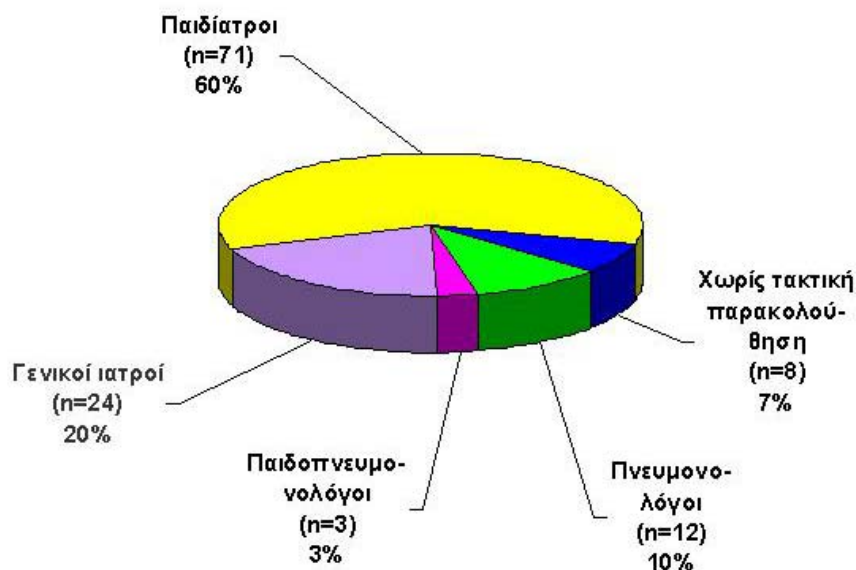
#### 4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς, που παραπέμφθηκαν στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, προέρχονταν από Παιδιάτρους (n=71 : 60%), από άλλα νοσοκομεία (n=22 : 19%) καθώς και από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων (n=25 : 21%) (**Εικόνα 2**).



**Εικόνα 4.2.**

Πριν την αρχική επίσκεψη στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, 60% (n=71) αυτών των παιδιών, με άσθμα, είχε τακτική παρακολούθηση και αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας από ειδικευμένους παιδιάτρους, ενώ 20% (n=24) των ασθενών αντιμετωπιζόταν από ειδικευμένους γενικούς ιατρούς, 10% (n=12) από πνευμονολόγους και 3% (n=3) από ειδικό παιδίατρο με παιδοπνευμονολογική εξειδίκευση. Τέλος 7% (n=8) των παιδιών με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, δεν είχαν καμιά ιατρική παρακολούθηση και αντιμετωπιζόταν θεραπευτικά, κατά τη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών, στα τμήματα επειγόντων παιδιατρικών περιστατικών των διαφόρων νοσοκομείων της Κρήτης (**Εικόνα 3**). Ας σημειωθεί ότι δύο από αυτά είχαν μεταφερθεί με ειδικό στρατιωτικό αεροπλάνο σε μονάδα εντατικής νοσηλείας εκτός της Κρήτης.



**Εικόνα 4.3.**

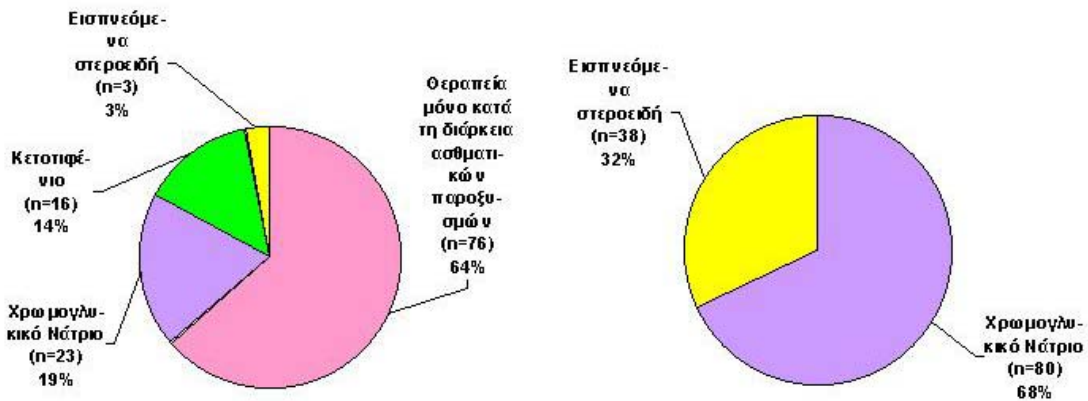
Σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του άσθματος, βρήκαμε ότι από το σύνολο των ασθενών, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 85 υπέφεραν από ήπιο επίμονο άσθμα [85/118 (72%)] ενώ 33 υπέφεραν από μέσης βαρύτητας έως σοβαρό άσθμα [33/118 (28%)].

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης ελάμβαναν συχνά από το στόμα  $\beta_2$  διεγέρτες σε μορφή σιροπιού, ενώ μόνο λίγοι ασθενείς, κατά κανόνα μεγαλύτερης ηλικίας, ελάμβαναν εισπνεόμενους  $\beta_2$  διεγέρτες.

Από τα 118 παιδιά με άσθμα, 35% (n=42) ελάμβαναν μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή με αντιφλεγμονώδη φάρμακα (κετοτοφαίνιο, χρωμογλυκικό νάτριο, λιγότερο συχνά εισπνεόμενα κορτικοειδή με ειδικούς αεροθαλάμους) πριν την έναρξη παρακολούθησης στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο. Ειδικότερα 19% (n=23) των ασθενών ελάμβαναν εισπνεόμενο χρωμογλυκικό νάτριο, 3% (n=3) εισπνεόμενα κορτικοειδή και 14% (n=16) κετοτιφένιο από το στόμα σε σιρόπι. Μετά την αρχική επίσκεψη στο ιατρείο αυτό, όλα τα παιδιά με άσθμα έλαβαν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή σύμφωνα με τις οδηγίες της διεθνούς ομοφωνίας (GINA, International Guidelines for childhood asthma management and treatment) για την αντιμετώπιση του άσθματος, με βάση την βαρύτητα της νόσου (**Εικόνα 4**).

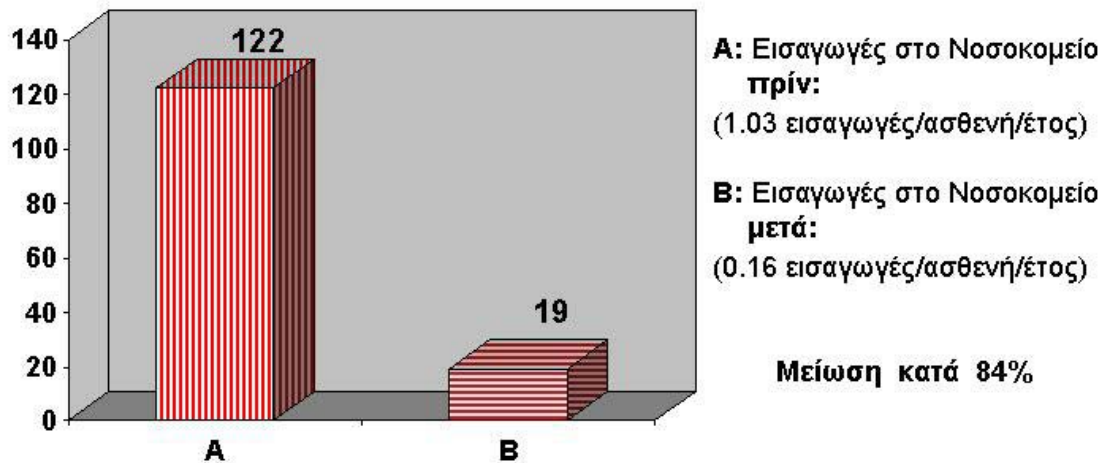
**Πριν την έναρξη τακτικής παρακολούθησης σε Ειδικό Παιδοπνευμονολογικό Ιατρείο**

**Μετά την έναρξη τακτικής παρακολούθησης σε Ειδικό Παιδοπνευμονολογικό Ιατρείο (Αντιφλεγμονώδης αγωγή)**



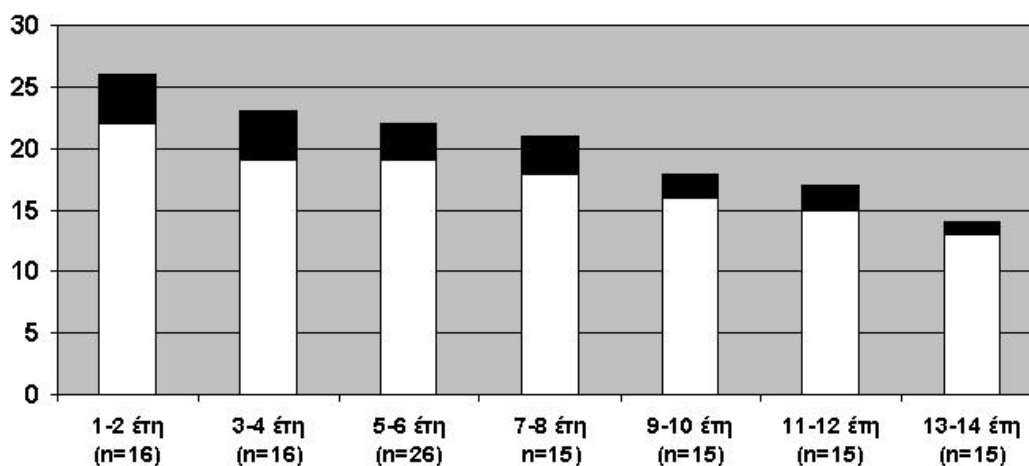
**Εικόνα 4.4.**

Στο σύνολο των 118 παιδιών με άσθμα, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ο ολικός αριθμός εισαγωγών στο Νοσοκομείο, λόγω ασθματικών παροξυσμών, ήταν 122 κατά τη διάρκεια της 12-μηνιαίας περιόδου πριν την έναρξη παρακολούθησης στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο. Κατά τη διάρκεια της 12-μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης, μετά την πρώτη επίσκεψη στο ειδικό ιατρείο και μετά την επακόλουθη έναρξη κατάλληλης αντιφλεγμονώδους αγωγής για το παιδικό άσθμα, ο αριθμός των εισαγωγών λόγω άσθματος στους ασθενείς αυτούς μειώθηκε σημαντικά σε 19 (μείωση κατά 84%) (**Εικόνα 5**). Δεν υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία που να αναδεικνύουν ανάλογη μείωση εισαγωγών από άσθμα μέσα σε χρονική περίοδο ενός έτους.



**Εικόνα 5. 5.**

Παρατηρήσαμε ότι, πριν την έναρξη της νέας στρατηγικής παρακολούθησης των ασθενών με άσθμα, η συχνότητα εισαγωγών οφειλόμενων σε ασθματικούς παροξυσμούς, μεταξύ διαδοχικών ομάδων ηλικιών, διέφερε λιγότερο από 14%, με δεδομένο ότι ανάλογος αριθμός ασθενών συμπεριλήφθηκε σε κάθε ομάδα ηλικίας (όπως για παράδειγμα φαίνεται στην ηλικιακή ομάδα 11-12 ετών σε σχέση με την ηλικιακή ομάδα 13-14 ετών). Είναι εξάλλου ενδιαφέρον ότι, ανάμεσα σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες, δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά στη συχνότητα εισαγωγών με την αύξηση της ηλικίας (παράδειγμα η συχνότητα εισαγωγών στην ηλικιακή ομάδα 3-4 ετών σε σχέση με τη συχνότητα εισαγωγών στην ηλικιακή ομάδα 5-6 ετών). Από την άλλη μεριά, μετά την εφαρμογή νέας στρατηγικής παρακολούθησης των ασθενών με άσθμα, η συχνότητα εισαγωγών μειώθηκε περισσότερο από 82% μέσα σε ένα χρόνο (όπως φαίνεται στην κάθε ηλικιακή ομάδα από τη διαφορά στην έκταση μεταξύ της λευκής και της μαύρης στήλης, που εκπροσωπεί τη συχνότητα ένα χρόνο πριν και ένα χρόνο μετά τη νέα στρατηγική). Έτσι, η αύξηση της ηλικίας δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της νοσηρότητας του άσθματος, όπως αρχικά θα μπορούσε κανείς να ισχυρισθεί (**Εικόνα 6**).



**Εικόνα 6 :** Εισαγωγές για άσθμα ανά ηλικιακή ομάδα **πριν** & **μετά** την τακτική παρακολούθηση στο Ειδικό Παιδοπνευμολογικό Ιατρείο

**Λευκές μπάρες :** εισαγωγές **πριν**

**Μαύρες μπάρες :** εισαγωγές **μετά**

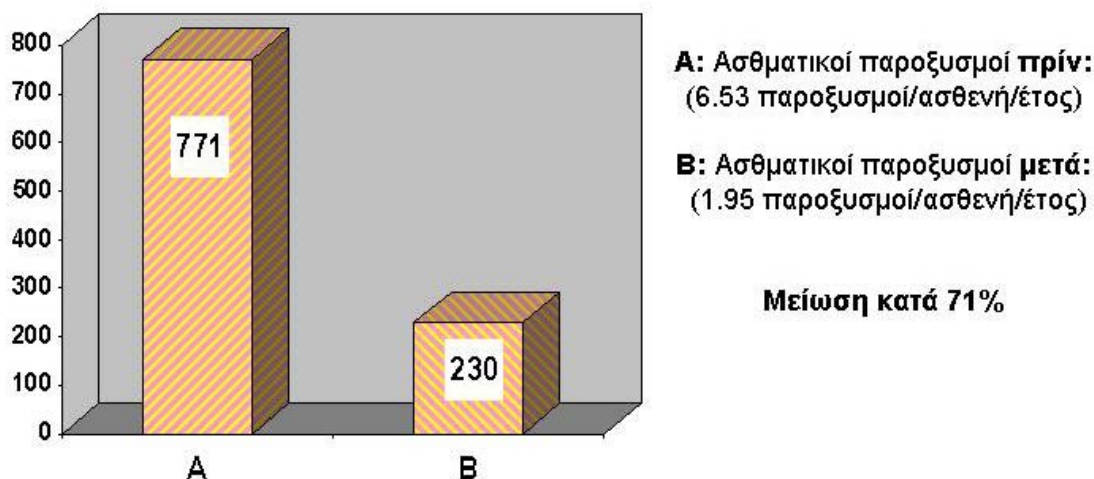
**n :** υποδηλώνει τον αριθμό των ασθενών σε κάθε ηλικιακή ομάδα

#### **Εικόνα 4.6.**

Στη συνέχεια, όταν αναδρομικά μελετήσαμε τη συχνότητα εισαγωγών, λόγω ασθματικών παροξυσμών, παιδιών με άσθμα ηλικίας 1-14 ετών, που δεν παρακολούθηθηκαν στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, βρήκαμε ότι αυτή μειώθηκε ελάχιστα κατά την αντίστοιχη χρονική περίοδο της μελέτης .

Πράγματι, σε 180 παιδιά με άσθμα, που δεν παραπέμφθηκαν στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, καταγράφηκαν 296 εισαγωγές στο νοσοκομείο, λόγω άσθματος, το 1996. Στους ίδιους ασθενείς καταγράφηκαν συνολικά 257 εισαγωγές στο νοσοκομείο, λόγω άσθματος, κατά το επόμενο έτος 1997 (μείωση κατά 13%). Για το λόγο αυτό είναι λογικό να ισχυρισθεί κανείς ότι, τουλάχιστον κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης, η συχνότητα εισαγωγών στο νοσοκομείο θα έπρεπε να είναι σταθερή ή ελάχιστα μειωμένη αν τα παιδιά της μελέτης δεν είχαν την τακτική παρακολούθηση και φροντίδα, που τους παρασχέθηκε στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο.

Ο ολικός αριθμός ασθματικών παροξυσμών, πριν τη χρονική διάρκεια παρακολούθησης στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, ήταν 771 και κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης στο ιατρείο αυτό, μειώθηκε σε 230 παροξυσμούς (μείωση κατά 71%) (**Εικόνα 7**).



**Εικόνα 4.7.**

Δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας εφαρμόστηκαν, κατά την έναρξη και στο τέλος της χρονικής περιόδου παρακολούθησης, σε 41 παιδιά με άσθμα. Από τα 118 παιδιά, που τέθηκαν σε τακτική παρακολούθηση στο ειδικό ιατρείο, 60 παιδιά πληρούσαν το κριτήριο της ηλικίας (>6 ετών) για εφαρμογή αντικειμενικού ελέγχου δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας. Από αυτά 41 παιδιά πραγματοποίησαν αποδεκτή σπιρομέτρηση με το σπιρόμετρο Jaeger, όπως αυτή καθορίζεται με βάση συγκεκριμένα κριτήρια αποδοχής (standardized by American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) for acceptable pulmonary function tests). Αποφασίσαμε να συμπεριλάβουμε τα αποτελέσματα αυτά στη μελέτη σαν ένα πρόσθετο δείγμα αντικειμενικής βελτίωσης των παιδιών με άσθμα που παρακολουθήσαμε.

Η FVC (forced vital capacity) ήταν  $92.85 \pm 15.49$  % της προβλεπόμενης για την ηλικία και το ύψος τους ασθενούς, πριν την έναρξη τακτικής παρακολούθησης στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο και  $105.5 \pm 10.97$ % στο τέλος της 12-μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης στο ειδικό ιατρείο. (Mean difference  $\pm$  SE:  $12.6 \pm 1.16$ , 95% CI: 10.3-14.9). Μετρήθηκε επίσης η PEF (Peak Expiratory Flow) η οποία ήταν  $81.82 \pm 19.45$ % πριν και  $90.56 \pm 18.27$ % μετά (Mean difference  $\pm$  SE:  $8.7 \pm 0.16$ , 95% CI: 7.8 – 9.6). Τέλος, η FEV1 (Forced Expiratory Volume 1) ήταν  $93.08 \pm 17.08$ % πριν και  $102.67 \pm 13.09$ % μετά τη 12-μηνιαία παρακολούθηση στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο (Mean difference  $\pm$  SE:  $9.6 \pm 0.7$ , 95% CI of the MD: 8.2- 11)



FVC, PEF and FEV1 (% του αναμενόμενου), 12 - μήνες πριν και 12 - μήνες μετά την τακτική παρακολούθηση σε ειδικό παιδοπνευμονολογικό ιατρείο ( <i>paired Student's t test</i> ).				
	Πριν	Μετά	Mean differences $\pm$ SE	95% CI
	n = 41	n = 41	(MD $\pm$ SE)	
	GM $\pm$ SD	GM $\pm$ SD		
FVC (% αναμενόμενου)	92.85 $\pm$ 15.49	105.48 $\pm$ 10.97	12.6 $\pm$ 1.16	10.3 - 14.9
PEF (% αναμενόμενου)	81.82 $\pm$ 19.45	90.56 $\pm$ 18.27	8.7 $\pm$ 0.16	7.8 - 9.6
FEV1 (% αναμενόμενου)	93.08 $\pm$ 17.08	102.67 $\pm$ 13.09	9.6 $\pm$ 0.70	8.2 - 11

**(Πίνακας)**

#### 4.4 ΣΧΟΛΙΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή διαπιστώνεται μια σημαντική μείωση της νοσηρότητας από το παιδικό άσθμα στην Κρήτη, κατά τη διάρκεια μιας 12-μηνιαίας παρακολούθησης σε ειδικό Παιδιατρικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, όπως αποδεικνύεται με την ελάττωση του αριθμού των εισαγωγών των ασθματικών παιδιών στο νοσοκομείο και τη μείωση του συνολικού αριθμού των ασθματικών παροξυσμών κατά την αντίστοιχη χρονική περίοδο παρακολούθησης.

Ανάλογες περιπτώσεις έχουν κατά καιρούς αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που καταγράφεται στην περιοχή της Μεσογείου και είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας επίπονης εργασίας αλλά και της συνεχιζόμενης ως σήμερα προσπάθειας βελτίωσης της παροχής υπηρεσιών υγείας στα παιδιά με άσθμα στο νησί, μέσα στα πλαίσια ενός σχετικά πρόσφατα αναπτυγμένου Εθνικού Συστήματος Υγείας στην περιοχή μας. Ο Stromberg στην Σουηδία διεξήγαγε μια μελέτη στο Νοσοκομείο Norrköping, το οποίο εξυπηρετεί τις ανάγκες ενός πληθυσμού 165.000 κατοίκων από τους οποίους 36.000 είναι παιδιά. Το κύριο εύρημα από αυτή τη μελέτη ήταν ότι η συχνότητα εισαγωγών για το παιδικό άσθμα μειώθηκε σημαντικά από το 1983 ως σήμερα, ειδικότερα στα παιδιά σχολικής ηλικίας, παρά την παρατηρηθείσα και διεθνώς αναγνωρισμένη και αποδεκτή αύξηση της συχνότητας του άσθματος παγκοσμίως, κατά την αντίστοιχη χρονική περίοδο. Το 1996, η Tereza To και οι συνεργάτες της (Ontario Canada) καθώς και οι G Wennegren και συνεργάτες (Goteborg, Sweden) επιβεβαίωσαν μείωση του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο, λόγω άσθματος σε παιδιά, στις αρχές του 1990. Στις μελέτες αυτές καταγράφηκε ιδιαίτερη μείωση της συχνότητας των εισαγωγών ιδιαίτερα σε

παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών. Είναι πιθανό, για τους συγγραφείς αυτούς, ότι η παρατηρηθείς μείωση της συχνότητας των εισαγωγών με άσθμα, ιδιαίτερα ανάμεσα σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ευρεία χρήση χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής με χρωμογλυκικό νάτριο και εισπνεόμενα κορτικοειδή. Πιο πρόσφατα οι Morrison DS και Mc Loone P. (Glasgow, UK) κατέδειξαν ότι, μετά από μια σημαντική περίοδο αύξηση των εισαγωγών στα παιδιατρικά νοσοκομεία λόγω άσθματος στη Σκωτία, παρατηρήθηκε αξιόλογη μείωση στις εισαγωγές λόγω άσθματος σε παιδιά, ειδικότερα μετά το 1992. Η μείωση αυτή αφορούσε, τόσο το αριθμό των επανεισαγωγών, όσο και των αριθμό εισαγωγών νέων περιπτώσεων παιδιών με άσθμα.

Φαίνεται ότι, η συχνή φροντίδα και η τακτική παρακολούθηση σε μια μονάδα ειδικά οργανωμένη για παιδιά με άσθμα, μπορεί να προσφέρει πολλαπλά οφέλη στα παιδιά με άσθμα, όπως τις εξειδικευμένες γνώσεις και πληροφορίες για τη νόσο τους αλλά και την εξοικείωση με τη διάγνωση και την ορολογία του «άσθματος», που συχνά, ιδιαίτερα στην αρχική φάση αντιμετώπισης της νόσου, αποτελεί φραγμό για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Εξασφαλίζει, επίσης, στον άρρωστο με άσθμα και την οικογένειά του γνώσεις και εκπαίδευση, ούτως ώστε να μπορούν να χειρίζονται κατάλληλα και με ευελιξία τα ανακουφιστικά φάρμακα, σύμφωνα πάντα με ένα εξατομικευμένο πλάνο αντιμετώπισης της οξείας ασθματικής κρίσης, όπως αυτό καθορίζεται από έμπειρο κα εξειδικευμένο γιατρό.

Οι γονείς των ασθματικών παιδιών συχνά ανέφεραν ότι το παιδί τους είχε ήδη ή θα έπρεπε να αποκτήσει ένα δικαιολογητικό από τον εξειδικευμένο παιδίατρο, για να απέχει νόμιμα από τις γυμναστικές δραστηριότητες του σχολείου του, προκειμένου να αποφύγει την εκδήλωση ασθματικού παροξυσμού κατά τη διάρκεια της άσκησης. Σε άλλες περιπτώσεις, τα παιδιά με άσθμα, απείχαν εκούσια από τη γυμναστική, χωρίς έγγραφη δικαιολογία, για τον ίδιο λόγο.

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (38%) στη μελέτη μας, ηλικίας <5 ετών, παρουσίαζε επίσης περιορισμό στις αθλητικές δραστηριότητες, όπως αξιολογήθηκε από τις αναφορές των γονέων, όταν ρωτήθηκαν για τη δυνατότητα και επαρκή συμμετοχή του παιδιού τους σε συνηθισμένες δραστηριότητες της προσχολικής ηλικίας, όπως το παιχνίδι με άλλα παιδιά.

Εκτός από τις αναμφισβήτητες κοινωνικές και οικογενειακές επιπτώσεις του άσθματος, υπάρχουν επίσης και σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις. Η κάθε χώρα έχει τις δικές της οικονομικές ιδιαιτερότητες και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για την εφαρμογή κάθε νέου προγράμματος παρέμβασης στο παιδικό άσθμα. Αν και είναι δύσκολο να υπολογιστεί το οικονομικό όφελος σε προγράμματα υγείας, ακόμη και όταν πρόκειται για ένα απλό πρόγραμμα παρέμβασης, που αφορά μόνο το άσθμα, προσπαθήσαμε να υπολογίσουμε το οικονομικό όφελος μετά από τη μείωση των δεικτών νοσηρότητας (αριθμός εισαγωγών στο νοσοκομείο για άσθμα και αριθμός ασθματικών παροξυσμών) για το παιδικό άσθμα.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας για το άσθμα στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης υπολογίζεται σε 3,6 ημέρες και το κόστος για κάθε ημέρα νοσηλείας ανέρχεται σε 200,00 €. Το κόστος της νοσηλείας, κατά τη διάρκεια του έτους, πριν την έναρξη παρακολούθησης στο Ειδικό Παιδοπνευμονολογικό Ιατρείο, με βάση τη μέση διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες για το παιδικό άσθμα, υπολογίστηκε σε 87.840,00 € ( $3,6 \times 122 \times 200$ ).

Το κόστος για τη 12-μηνιαία θεραπευτική παρακολούθηση του παιδικού άσθματος ανέρχεται κατά ασθενή σε περίπου 100,00–200,00 € στη χώρα μας. Με δεδομένο ότι σε όλα τα παιδιά κατά τη διάρκεια της τακτικής παρακολούθησης παρασχέθηκε χρόνια αντιφλεγμονώδης αγωγή για το άσθμα, το μέγιστο κόστος υπολογίζεται σε περίπου 23.600,00 € ( $200 \times 118$ ) για τους ασθενείς της μελέτης. Ακόμη και αν προσθέσουμε στο ποσό αυτό το κόστος από τις εισαγωγές στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης ( $13.680,00 \text{ €} = 19 \times 200 \times 3,6$ ) το συνολικό κόστος κατά τη διάρκεια παρακολούθησης υπολογίστηκε σε ( $23.600,00 + 13.680,00 \text{ €}$ ). Αυτό το ποσό είναι σημαντικά χαμηλότερο από το κόστος κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της μελέτης, όπου ως σημειωθεί δεν προστέθηκαν έξοδα εξωνοσοκομειακής φαρμακευτικής φροντίδας.

Το κόστος καθίσταται ακόμη μικρότερο κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου της μελέτης αν αξιολογήσουμε και το σημαντικά μικρότερο αριθμό ασθματικών παροξυσμών, που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά.

Η εξοικείωση των γονέων με τις μεθόδους χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων για το άσθμα, ήταν επίσης θεμελιώδους αξίας για τη θεραπευτική

αντιμετώπιση των ασθενών. Κατά την αρχική επίσκεψη στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο διαπιστώσαμε ότι 80% των παιδιών δεν ελάμβαναν σωστά τα εισπνεόμενα φάρμακα (ανακουφιστικά ή χρόνια αντιφλεγμονώδη φάρμακα). Η εξοικείωση με τη χρήση των εισπνεόμενων κορτικοειδών πιστεύουμε ότι συνέβαλε σημαντικά στη μείωση της νοσηρότητας από το παιδικό άσθμα στην Κρήτη, καθώς οι γονείς είναι συχνά αρκετά διστακτικοί στη χορήγηση κορτικοειδών από το στόμα στα παιδιά τους. Επιπλέον, τα ευρήματα από τον ειδικό εργαστηριακό έλεγχο, τις δερματικές δοκιμασίες και τα Rast, πάντα σε συνδυασμό με τη λήψη ενός λεπτομερέστατου ιστορικού, συνέβαλαν ζωτικά στην πληρέστερη ενημέρωση των γονέων για την αποφυγή των εκάστοτε ειδικών εκλυτικών παραγόντων.

Σύμφωνα με τις αρχές της Διεθνούς Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του άσθματος (GINA), το παιδικό άσθμα πρέπει να αντιμετωπίζεται και να θεραπεύεται σαν χρόνια νόσημα. Για το μακροχρόνιο έλεγχο του άσθματος απαιτείται η χρήση μακροχρόνιας θεραπείας, που καθορίζεται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Το παιδικό άσθμα δεν πρέπει να παραμελείται και να αντιμετωπίζεται με την ελπίδα ότι είναι «κάτι το παροδικό».

Συμπερασματικά, στη μελέτη αυτή η παρατηρηθείσα μείωση της συχνότητας εισαγωγών λόγω άσθματος, καθώς και η μείωση στις επείγουσες επισκέψεις σε τμήματα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών, που αντανάκλα τη μείωση των ασθματικών παροξυσμών από άσθμα, αλλά και η βελτίωση των δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας στα παιδιά μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, μπορεί να αποδοθεί στους παρακάτω λόγους:

(α). Τακτική παρακολούθηση και φροντίδα σε μια καλά οργανωμένη Παιδοπνευμονολογική μονάδα, όπου τόσο τα άρρωστα παιδιά, όσο και οι γονείς επιτηρούνται, κατευθύνονται και υποστηρίζονται από έμπειρους λειτουργούς υγείας, καλά εκπαιδευμένους στην αντιμετώπιση του χρόνιου άσθματος αλλά και του ασθματικού παροξυσμού.

Πριν την αρχική επίσκεψη στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, περίπου 62% (26/42) από τους λίγους ασθενείς, που έπαιρναν αντιφλεγμονώδη αγωγή για το άσθμα, ελάμβαναν εισπνεόμενα προφυλακτικά φάρμακα για το άσθμα, σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του άσθματος (GINA). Μόνο 11 από 26 γονείς ήσαν ενήμεροι και

χρησιμοποιούσαν σωστά με την κατάλληλη τεχνική τις συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Μετά την αρχική επίσκεψη σε όλα τα παιδιά με άσθμα συνταγογραφήθηκαν εισπνεόμενα προφυλακτικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ανάλογα με τη βαρύτητα του άσθματος και προτάθηκε, ανάλογα με την ηλικία, η καταλληλότερη συσκευή χορήγησης. Με την κατάλληλη εκπαίδευση στη χρήση των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων, επετεύχθη η μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και ο γρήγορος έλεγχος της συχνότητας και της βαρύτητας των ασθματικών παροξυσμών. Αυτό αποτελεί και την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση της χρόνιας νόσου.

Στους ασθενείς και στους γονείς τους έγινε αρχικά επίδειξη των διαθέσιμων συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων και τόσο οι γονείς, όσο και οι ίδιοι οι ασθενείς συναποφάσισαν μαζί μας, και μετά από δική μας υπόδειξη, την επιλογή της πιο κατάλληλης συσκευής για αυτούς. Οι μελέτες σε παιδιά και ενήλικους έχουν δείξει ότι υπάρχουν προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπεία σε περίπου 50% των ασθενών, που λαμβάνουν χρόνια προληπτική αγωγή για το άσθμα τους. Για να βελτιώσουμε τη συμμόρφωση στη χρόνια θεραπευτική αγωγή, πέρα από την ατομική επίδειξη και επιλογή της καταλληλότερης συσκευής χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων, προσφέρθηκε στους γονείς ένα διήμερο εκπαιδευτικής πληροφόρησης, από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, για το άσθμα και τη θεραπεία του. Τέλος σε κάθε επίσκεψη των αρρώστων στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο οι συσκευές χορήγησης και οι αεροθάλαμοι, που χρησιμοποιούνταν από τον κάθε άρρωστο, ελεγχόταν για την ακεραιότητά και τη λειτουργικότητά τους, ενώ οι ασθενείς επεδείκνυαν τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιούσαν τις συσκευές στον θεράποντα ιατρό.

Κατά την αρχική επίσκεψη, πέρα από την ενημέρωση, προσφερόταν στους ασθενείς ειδικές γραπτές πληροφορίες σχετικά με το άσθμα και τη θεραπεία του. Όλοι επίσης οι ασθενείς έλαβαν γραπτές οδηγίες για την καθημερινή χρήση των φαρμάκων που χορηγήθηκαν.

Επιπρόσθετα, σε μεγαλύτερα παιδιά με άσθμα έγινε σταδιακά επίδειξη τη συσκευής ροομετρίας, προκειμένου να μετράται και να καταγράφεται στο σπίτι η PEF (peak expiratory flow: μέγιστη εκπνευστική ροή). Με τον τρόπο αυτό, οι γονείς και οι ασθενείς απέκτησαν επιπρόσθετα ένα προσωπικό αντικειμενικό

κριτήριο για ενδεχόμενη επιδείνωση της νόσου και άρα την ανάγκη χορήγησης πρόσθετης ανακουφιστικής αγωγής.

Τέλος, οι ειδικευόμενοι γιατροί στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, εκπαιδεύτηκαν κατάλληλα, ούτως ώστε να μπορούν να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τους ασθματικούς παροξυσμούς, με τους οποίους συχνά βρίσκονται αντιμέτωποι. Πιστεύουμε ότι η μεγαλύτερη πρόκληση για το άσθμα στην εποχή μας είναι η κληροδότηση των θεραπευτικών αρμοδιοτήτων στους ειδικούς γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, ώστε να αντιμετωπίζουν με επάρκεια και γνώση την πλειοψηφία των ασθματικών στην καθημερινή πρακτική τους. Για το σκοπό αυτό ξεκινήσαμε το 1997 ειδικές εκπαιδευτικές δραστηριότητες για το άσθμα με σκοπό την επιμόρφωση των γενικών παιδίατρων αλλά και των γιατρών της γενικής ιατρικής, που εκπαιδεύονται στην Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική. *Ελπίζουμε ότι μετά από τα αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη θα ενισχυθούν οι προσπάθειές μας για περισσότερο αποτελεσματική και συστηματική εκπαίδευση των νέων ιατρών.*

(β) Η σχέση που αναπτύχθηκε ανάμεσα στο εξειδικευμένο προσωπικό και τους ασθενείς με άσθμα, εξασφάλισε τη συνεχή επικοινωνία μας με τους αρρώστους. Η σχέση αυτή βοήθησε στην καλύτερη κατανόηση της νόσου από την πλευρά του ασθενούς. Από την πλευρά του ιατρού, μια καλή σχέση με τον άρρωστό του, οδηγεί στην αναγνώριση των συνθηκών, που επικρατούν στο οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον, της πιθανής έκθεσης σε διάφορα αλλεργιογόνα αλλά και στην επίτευξη της συμμόρφωσης στην προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή.

(γ) Η αξιολόγηση των δοκιμασιών αναπνευστικής λειτουργίας, προκειμένου να καταγραφεί με τη χρήση σπιρομέτρου και να παρακολουθηθεί με αντικειμενικότητα η πορεία τους άσθματος και η ανταπόκριση του ασθενούς στην εφαρμοσθείσα φαρμακευτική αγωγή.

Τα περισσότερα από τα μεγαλύτερα παιδιά, που παραπέμφθηκαν στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, εκτιμήθηκαν με σπιρομέτρηση (πριν και μετά άσκηση όπου υπήρχαν ενδείξεις, καθώς και πριν και μετά βρογχοδιαστολή με β2-διεγέρτες). Οι μετρήσεις της FEV<sub>1</sub> και FVC ελήφθησαν μετά από βίαιη εκπνευστική προσπάθεια με τη χρήση του σπιρόμετρου Jaeger. Οι αξιολόγηση των δεικτών από τη σπιρομέτρηση είναι χρήσιμη όχι μόνο για τη διάγνωση του άσθματος και της βαρύτητάς του, αλλά και της απάντησης στην εφαρμοζόμενη

χρόνια θεραπευτική αγωγή και την ανάλογη βασιζόμενη σε αντικειμενικά κριτήρια τροποποίηση ή όχι της θεραπείας.

Ο αποτελεσματικός έλεγχος του παιδικού άσθματος μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τον καθορισμό σχεδίων για την αντιμετώπιση των αιφνίδιων ασθματικών παροξυσμών, καθώς και με τον καθορισμό της χρόνιας προφυλακτικής αγωγής κατά περίπτωση. Η πρόληψη είναι ο καλύτερος τρόπος για τον έλεγχο του άσθματος και την αποφυγή ανεπιθύμητων προσωπικών, οικογενειακών και οικονομικών επιβαρύνσεων. Σήμερα, που γνωρίζουμε ότι ο κύριος στόχος στην αντιμετώπιση του παιδικού άσθματος είναι η πρόληψη, μπορούμε να προλάβουμε τις επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, λόγω ασθματικών παροξυσμών, καθώς και τις εισαγωγές λόγω άσθματος με την εφαρμογή κατάλληλης στρατηγικής πρόληψης, όπως έγινε στη μελέτη μας. Η μη φαρμακολογική παρέμβαση π.χ. η αποφυγή έκθεσης σε γνωστά κοινά αεροαλλεργιογόνα και η αποφυγή ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος μπορεί να μειώσουν την φλεγμονή και την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η μη φαρμακολογική αυτή παρέμβαση αποτέλεσε ένα σημαντικό συμπληρωματικό τμήμα στο σύνολο των θεραπευτικών παρεμβάσεων στους ασθενείς της μελέτης, εκτός από την ειδική φαρμακευτική αγωγή που χορηγήσαμε.

Η πρόληψη και ο έλεγχος του άσθματος εξαρτώνται από την έγκαιρη και κατάλληλη διάγνωση του άσθματος στα παιδιά, την ανίχνευση και τον εντοπισμό των εκλυτικών παραγόντων και την έναρξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, προκειμένου να ελεγχθούν τα συμπτώματα της νόσου, αλλά και η χρόνια φλεγμονή στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα. Τα παραπάνω απαιτούν επαρκή και εξειδικευμένη ιατρική γνώση, κατάλληλη εκπαίδευση του αρρώστου, όπως επίσης και εξασφάλιση καλής σχέσης και τακτής επικοινωνίας μεταξύ αρρώστου και ιατρού.

**Ο αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος θα μειώσει τη νοσηρότητα και αποτελεί σήμερα το βασικό όραμα για το παιδικό άσθμα.** Αυτό σημαίνει ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα από το άσθμα, ελαχιστοποίηση των επισκέψεων στα τμήματα επειγόντων περιστατικών και εισαγωγών λόγω άσθματος στις παιδιατρικές κλινικές, κανένας περιορισμός στις αθλητικές δραστηριότητες και στο παιχνίδι, φυσιολογικούς δείκτες πνευμονικής

λειτουργίας, κirkάδια μεταβλητότητα PEF<20%, σπάνια χρήση β2 διεγερτών και ιδανικά καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια από τα φάρμακα.

Αποδείξαμε, με αυτή τη μελέτη, ότι τα παραπάνω επιτυγχάνονται καλύτερα με την τακτική φροντίδα και παρακολούθηση σε ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο, όπου παρέχεται ειδική παιδιατρική φροντίδα και εκπαίδευση. Αναπτύχθηκε στενή σχέση και επικοινωνία μεταξύ ιατρού και αρρώστων, ενώ οι ασθενείς και οι γονείς είχαν τακτική εποπτεία, υποστήριξη και επαναλαμβανόμενη εκπαίδευση σχετικά με τη χρόνια νόσο και την αποτελεσματική παρέμβασή τους στην εμφάνιση τυχόν ασθματικού παροξυσμού.

Η νοσηρότητα από το παιδικό άσθμα, που εκφράζεται κυρίως με τη συχνότητα των ασθματικών παροξυσμών και τη συχνότητα εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω άσθματος, αποτελεί βαρύ φορτίο τόσο σε ατομικό, όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Πέρα από τις σαφείς κοινωνικές επιπτώσεις συνδέεται άμεσα και με σοβαρές οικονομικές επιπτώσεις. Όσο αναπτύσσονται προγράμματα πρόληψης και αντιμετώπισης του άσθματος, τόσο ανανεώνεται και η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα. Πρέπει να εκτιμάται περιοδικά και με αντικειμενικότητα η επιτυχία αυτών των προγραμμάτων και, όπου κρίνεται σκόπιμο, να αναπροσαρμόζονται ανάλογα με την εκάστοτε αποτελεσματικότητά τους, ζυγίζοντας πάντα το κοινωνικοοικονομικό κόστος και όφελος.



## (Αγγλική περίληψη)

### Summary

Asthma is a multifactorial disease of genetic, immunologic and environmental etiology. Many studies suggest that there has been a true increase in morbidity, despite recent advances in science which have improved our understanding of asthma and our abilities to manage it effectively. Its recent increasing prevalence is attributed to environmental changes, atopy and early childhood sensitization possibly interacting with genetic factors.

We were interested in studying the nature of childhood asthma in Crete. We investigated if there is a relationship between atopy, respiratory infections and childhood asthma in Crete. We also evaluated the contribution of a well organized pediatric pulmonary outpatient clinic to the reduction of childhood asthma morbidity in our region.

We included in the study a group of 196 randomly selected children aged one to fourteen years with the diagnosis of asthma who had been referred at the Pediatric Pulmonary Outpatient Clinic of the University Hospital of Heraklion, Crete .

We first evaluated the presence of atopy by means of high IgE (higher than 150 IU/ml) and of specific sensitization (positive ( $\geq 2$ ) radioallergosorbent test (Rast) for specific IgE antibodies, Pharmacia) to common aeroallergens i.e. *dermatophagoides pteronyssinus* and *dermatophagoides farinae* (d1 or d2), *parietaria judaika*, olive pollen, cat and dog epithelia, pine and fungi.

The total IgE value was higher than normal in 56% of children with asthma when respiratory infections had been linked to the exacerbation of their asthma and in 65% of children with asthma and acute asthma exacerbations with other triggers. Specific sensitization to one or more common aeroallergens was found in 56% and 65% respectively.

We also evaluated possible differences in atopic markers between asthmatic children in urban and rural areas in Crete. We found more urban (80%) than rural (63%) children having high IgE ( $p < 0.01$ ). More urban (56%) than rural (41%) children were sensitized to one or more common aeroallergens ( $p < 0.01$ ). More urban than rural children were sensitized against house dust

mites, house dust and dog allergens while more rural than urban children were sensitized to *parietaria judaica*. The family history for asthma was similarly positive in urban (62%) and rural (66%) patients. The exposure to passive smoking was also similar between urban (60%) and rural (58%) patients

Secondly we investigated if there is a relationship between respiratory infections, atopy and childhood asthma in Crete. Among the 196 with asthma, 139 (71%) had more than one reports of acute exacerbation of asthma disease during an acute respiratory tract infection. We found that children with acute exacerbations of asthma during acute respiratory infections, start having asthma symptoms earlier in their life.

Prior to their initial visit to the specialized pediatric pulmonary outpatient clinic all children were receiving inhaled b<sub>2</sub> agonists during acute asthma attacks. 74% (146/196) of the asthmatic children were receiving antibiotics with bronchodilators during acute asthma exacerbations, especially during the first year of their life. 34% (66/196) of the asthmatic children had received a short course of oral corticosteroid therapy while only 12% (24/196) had received long-term controller anti-inflammatory medications (cromoglycate or inhaled corticosteroids).

We followed-up 118 of these asthmatic children, aged 1-14 years, at a special pediatric pulmonary outpatient clinic (PPOC). We evaluated the total number of hospital admissions due to asthma as well as asthma exacerbations during the 12 months before and 12 months after the regular follow-up care at the special pediatric pulmonary outpatient clinic. The total annual number of hospital admissions of the 118 children before and after the regular follow-up was 122 and 19 respectively (reduction of 84%). Similarly, the total number of asthma exacerbations was 771 before and 230 after the one-year follow-up (reduction of 71%).

In this study, the observed decreasing trend in hospital admissions due to asthma and emergency room visits in addition to lung function improvement among children, can be attributed to regular follow up care of asthmatic patients in a well organized pediatric pulmonary outpatient clinic (PPOC), where both parents and patients are supervised and supported by health care professionals, well-educated to manage both chronic and acute symptoms of asthma.

Prevention and asthma control are dependant on proper diagnosis of asthma, (which children have asthma), detection of asthma triggers and institution of proper medication to control symptoms and chronic lung inflammation. The above require accurate and specialized medical knowledge concerning asthma, proper patient education as well as a high patient-doctor continuity.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aalberse RC, Stapel SO, van Ree R. Standardization of in vivo and in vitro diagnostic procedures in food allergy. *Allergy* 1998; 53(46 Suppl):62-4
2. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19(1):59-63
3. Addo Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, Asafo-Agyei AP, Woodcock A. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren. *Thorax* 1997; 52(2): 161-165
4. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 27: 137-147
5. Anderson HR, Bailey P, West S. Trends in the hospital care of acute childhood asthma in 1970-1978: a regional study. *BMJ* 1980; 281: 1191-1194
6. Anthrakopoulos M, Karatza M, Liolios E, Triga M, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years. *Thorax* 2001; 56(7): 569-571
7. Arshad SH, Karmaus W, Matthews S, Mealy B, Dean T, Frischer T, Tsitoura S, Bojarskas J, Kuehr J, Forster J; SPACE study group (Study of Prevention of Allergy in Children of Europe). Association of allergy-related symptoms with sensitization to common allergens in an adult European population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11(2):94-102
8. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 52-66; discussion 90 -91
9. Backer V, Ulrik CS, Wendelboe D, Bach-Mortensen N, Hansen KK, Laursen EM, Dirksen A. Distribution of serum IgE in children and adolescents aged 7 to 16 years in Copenhagen, in relation to factors of importance. *Allergy* 1992; 47(5): 484-9
10. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn W, Lebowitz M, Burrows B. A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking, and atopic status. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79(6): 919-27
11. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 2): S65-72

12. Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P, Mac Neill S, Hole AM, Harris J, Kalogeraki S, Chatzinikolaou M, Drakonakis N, Bibaki – Liakou V, Newman Taylor AJ, Bibakis I. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy* 2001; 31(12): 1822-1828
13. Burney B, Chin S, Ronna RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-9
14. Beasley R, Leadbitter P, Pearce N, Crane J. Is enhanced fetal growth a risk factor for the development of atopy or asthma? *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118(2-4): 408-10
15. Becker AB. Is primary prevention of asthma possible? *Can Respir J* 1998; 5 Suppl A: 45A-9A
16. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, Lis G, Pekkanen J, Priftanji A, Riiikjarv MA. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998; 12(2):432-7
17. Bjorksten B. The environmental influence on childhood asthma. *Allergy* 1999; 54(S49): 17-23
18. Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, Vonk JM, Gerritsen J, Hoek G, Brunekreef B, Rijcken B, Schouten JP. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999; 353(9156): 874-8
19. Boner AL, Bodini A, Piacentini GL. Environmental allergens and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 76-81.
20. Boquete M, Carballada F, Armisen M, Nieto A, Martin S, Polo F, Carreira J. Factors influencing the clinical picture and the differential sensitization to house dust mites and storage mites. *Investig Alergol Clin Immunol* 2000, 10(4): 229-34
21. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Bjorksten B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(9): 826-35
22. Braback L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riiikjarv MA, Vasar M, Bjorksten B. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitization in the Baltic area. *Arch Dis Child* 1995; 72: 487-93

23. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebijn KF, Dutch CNSLD Study Group. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54:103-7
24. Braun–Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wuthrich B. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer’s children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(1): 28-34
25. Braun–Fahrlander C. Allergic diseases in farmer ‘s children. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: suppl 13: 19-22
26. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 2000; 105(1): e3
27. Buist S. Asthma mortality: What have we learned? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84(3): 275-83
28. Burney PGJ, Chin S, Ronna RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-9
29. Burr ML. Pollution: does it cause asthma? *Arch Dis Child* 1995; 72:377-87
30. Burr ML, Anderson HR, Austin JB, Harkins LS, Kaur B, Strachan DP, Warner JO. Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey. *Thorax* 1999; 54: 27-32
31. Burrows B, Halonen M, Barbee RA, Lebowitz MD. The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124(5): 523-5
32. Call RS, Smith TF, Morris E, Vhapman MD, Platts-Mills TA. Risk factors for asthma in inner city children. *J Pediatr* 1992; 121(6): 862-6
33. Carswell F, Hughes AO, Merrett TG, Merrett J, Harland PS, Meakins RH. Immediate hypersensitivity, IgE and asthma. *Clin Allergy* 1984; 14(5): 401-6
34. Cavazos Galvan M, Lara Becerra A, Trevino Hernandez M. Bronchial asthma: clinical course, serum IgE and skin tests. *Rev Alerg Mex* 1994; 41(3): 77-9

35. Chan MTS, Leung DYM, Szeffler SJ, Spahn JD. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 594-601
36. Charpin D, Dutau H. Role of allergens in the natural history of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18:34-6
37. Chhabra SK, Gupta CK, Chhabra P, Rajpal S. Risk factors for development of bronchial asthma in children in Delhi. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(5): 385-90
38. Christiansen SC, Martin SB, Scheicher NC, Koziol JA, Hamilton R, Zuraw BL. Exposure and sensitization to environmental allergen of predominantly Hispanic children with asthma in San Diego inner city. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(2): 288-94
39. Cook DG, Strachan DP. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax* 1998; 53:295-301
40. Corbo GM, Forastiere F, Dell'Orco V, Pistelli R, Agabiti N, De Stefanis B, Ciappi G, Perucci CA. Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(4): 616-23
41. Corne J, Smith S, Schreiber J, Holgate ST. Prevalence of atopy in asthma. *Lancet* 1994; 344(8918): 344-5
42. Corne JM, Holgate ST. Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax* 1997; 52:380-389
43. Coutts JA, NA Gibson, JY Patton. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332-333
44. Crimi P, Boidi M, Minale P, Tazzer C, Zandri S, Ciprandi G. Difference in prevalence of allergic sensitization in urban and rural schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(3): 252-256
45. Criqui MH, Seibles JA, Hamburger RN, Coughlin SS, Gabriel S. Epidemiology of immunoglobulin E levels in a defined population. *Ann Allergy* 1990; 64(3): 308-13
46. Croner S, Kjellman N-IM, Eriksson B, Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch Dis Child* 1982; 57:364-8

47. Cunnigham AF, Johnston SL, Julios SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 81: 339-44
48. Custovic A, Hallam C, Woodcock H, Simpson B, Houghton N, Simpson A, Woodcock A. Synthetic pillows contain higher levels of cat and dog allergen than feather pillows. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:71-3
49. Custovic A, Woodcock A. Exposure and sensitization in infants and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(2): 133-38
50. Dawson KP. The severity of asthma in children admitted to hospital: a 20 year review. *N Z Med J* 1987; 100: 520 –21
51. Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 638-45
52. Delaunois L, Salamon E, Prignot J. Influence of hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract on clinical score, total and specific IgE levels, and skin test in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1985; 55(2): 150-2
53. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67:1018-22
54. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. *Ascaris* – specific IgE and allergic sensitization in a cohort of schoolchildren in the former East Germany. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102(3): 414-420
55. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Van Bever HP, Vermeire PA. Lung function measures and their relationship to respiratory symptoms in 7- and 8-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(4): 260-6
56. Duff AL, Gelber L, Deuell B. Development of inhalant allergy in early childhood: Association with asthma and atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol* 87:233, 1991
57. Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients.



- Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(4): 347-52
58. Edwards AM, Lyons J, Weinberg E, Weinberg F, Gullies JD, Reid G, Robertson CF, Robinson P, Dalton M, Van Asperen P, Wilson C, Mullineux J, Mullineux A, Sly PD, Cox M, Isles AF. Early use of inhaled nedocromil sodium in children following an acute episode of asthma. *Thorax* 1999; 54: 308- 15
  59. Eigenmann PA, Calza A-M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:95-100
  60. Eseverri JL, Cozzo M, Marin AM, Botey J. Epidemiology and chronology of allergic diseases and their risk factors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998; 26(3): 90-7
  61. Eseverri JL, Botey J, Cozzo M, Pena M, Marin AM. Prevalence of allergy to latex in the pediatric population. *Allergol Immunopathol* 1999; 27(3): 133-40
  62. Esposito S, Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs* 2001; 3(3): 159-68
  63. Etzel R, Rylander R. Indoor mold and children's health. *Environ Health Perspect* 1999; 107(Suppl 3): 463
  64. Evans D, R Mellins, K Lobach, C Ramos, M Pincett-Heller, S Wiesemann, I Klein, C Donahue, D Burke, Levison M et al. Improving care for minority children with asthma: Professional education in public health clinics. *Pediatrics* 1997; 99(2): 157-164
  65. Ezeamuzie CI, Al-Ali SF, Al-Dowaisan A, Khan M, Hijazi Z, Thomson MS. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy among the young adult Kuwaiti population. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 375-81
  66. Filipiak B, Heinrich J, Nowak D, Wiechmann HE. The distribution in specific IgE and the prevalence of allergic symptoms in 25-64-years old inhabitants of an eastern and a western German city--results from Augsburg and Erfurt. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(1): 77-84
  67. Filipiak B, Heinrich J, Schafer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany—results from the MONICA/ KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(12): 1829-38

68. Frank TL, Adisesh A, Pickering AC, Morrison JFJ, Wright T, Francis H, Fletcher A, Frank PI, Hannaford P. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1032-36
69. Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills TA. Sensitization and exposure to indoor allergens (dust mite, cat and cockroach) as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147(3): 572-578
70. Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization: identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990; 264: 1688-1687
71. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999; 88(3): 310-4
72. Global Initiative for Asthma. (GINA). Global strategy for asthma Management and Prevention. (GINA: National Institute of Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) / World Health Organization (WHO) workshop report ) 2002
73. Goren AL, Helmann S. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from a long term study in Israel. *J Epid Comm Health* 1997; 51: 227-232
74. Gregory A, Doull I, Pearce N, Cheng S, Leadbitter P, Holgate S, Beasley R. The relationship between anthropometric measurements at birth: asthma and atopy in childhood. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 330-3
75. Guidelines on the management of asthma. British Thoracic Society. *Thorax* 1993; 48: Suppl: S1-S24
76. Hallstrom M, Vesikari T, Janas M, Ikonen S, Tammela O. Screening of rotavirus and adenovirus infections during prolonged hospitalization in a neonatal unit. *Acta Paediatr* 2001; 90:1196-1198
77. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1356-61
78. Hahn DL, McDonald R. Can acute chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 339-44

79. Hasan MM, Gofin R, Bar-Yishay E. Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in the Palestinian Authority. *J Asthma* 2000; 37(4): 353-60
80. Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B, Johansson SG. The prevalence of allergy and IgE antibodies to inhalant allergens in Swedish school children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76(2):349-55
81. Hijazi N, Abalkhail B, Seatin A. Asthma and respiratory symptoms in urban and rural Saudi Arabia. *Eur Respir J* 1998, 12(1): 41-44
82. Howarth PH. Is allergy increasing? – early life influences. *Clin Exp Allergy*, 1998; 28 Suppl 6: 2-7
83. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy* 1999, 29(6): 725-72
84. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(11): 1083-91
85. Jenmalm MC, Bjorksten B. Development of immunoglobulin G subclass antibodies to ovalbumin, birch and cat during the first eight years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2): 112-21
86. Johnston SI, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 225-1229
87. Jonasson G, Lodrup Carlsen KC, Leegard J, Carlsen KH, Mowinckel P, Halvorsen KS. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, 1980-1995. *Allergy* 2000; 55(3): 232-239
88. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy* 1992; 47(4 Pt 1): 277-80
89. Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. *Respir Med* 2000; 94(5): 454-65
90. Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85(2): 440-4

91. Kraft M, Pak J, Borish L, Martin RJ. Theophylline's effect on neutrophil function and the late asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(2): 251-7
92. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21(2): 301-13
93. Krieger JW, Song L, Takaro TK, Stout J. Asthma and the home environment of low-income urban children: preliminary findings from the Seattle-King County healthy homes project. *J Urban Health* 2000; 77(1): 50-67
94. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Schraub S, Urbanek R, Karmaus W, Forster J. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(3): 655-62
95. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(2): 61-7
96. Kuwahara Y, Kondoh J, Tatara K, Azume E, Nakajima T, Hashimoto M, Komachi Y. Involvement of urban living environments in atopy and enhanced eosinophil activity: potential risk factors of airway allergic symptoms. *Allergy* 2001; 56(3): 224-30
97. Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B. Family concordance of IgE, atopy, and disease. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(2): 259-64
98. Lestringant G, Bener A, Galadari I, Frossard P. Serum IgE level and clinical allergic diseases in the United Arab Emirates. *Allerg Immunol (Paris)* 1997; 29(8): 230-2
99. Lewis CE, Rachelefsky G, Lewis MA, Sota A, Kaplan M. A randomized trial of asthma care training (A.C.T.) for kids. *Pediatrics* 1984; 74(4): 478-486
100. Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST, O'Connor GT, Long AA, Ohman JL. Sensitization to cat allergen is associated with asthma in older men and predicts new-onset airway hyperresponsiveness. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1): 23-7

101. Malstrom K, Korhonen K, Kaila M, Dunder T, Nermes M, Klaukka T, Sarna S, Jutunen-Backman K. Acute childhood asthma in Finland: a retrospective review of hospital admissions from 1976 to 1995. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(4): 236-240
102. Marth E, Haselbacher-Marko S, Schaffler K. A cohort study with children living in an air-polluted region—a model for public health. *Toxicol Lett* 1996; 88(1-3): 155-9
103. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, for the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *NEJM* 1995; 332(3):133-138
104. Medina RR, Mora PM. Evaluation of the RAST in the diagnosis of children with food allergy. *Rev Allerg Mex* 1996; 43(1): 9-12
105. Meurer JR, Kuhn EM, George V, Yauck JS, Layde PM. Charges for childhood asthma by hospital characteristics. *Pediatrics* 1998; 102(6): E70
106. Mitchell EA. International trends in hospital admission rates for asthma. *Arch Dis Child*, 1985; 60: 376-378
107. Morrison DS, McLoone P. Changing patterns of hospital admissions for asthma, 1981-1997. *Thorax* 2001; 56(9): 687-90
108. Mrazek DA, Klinnert M, Mrazek PJ, Brower A, McCormick D, Rubin B, Ikle D, Kastner W, Larsen G, Harbeck R, Jones J. Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(2): 85-94
109. Munir AK, Kjellman NI, Bjorksten B. Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(2): 177-81
110. Myers TR. Pediatric asthma epidemiology: incidence, morbidity, and mortality. *Respir Care Clin N Am* 2000; 6(1): 1-14
111. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JI. Exposure to pets and atopy related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001, 56(4): 267-69
112. Nicolai T, Illi S, von Mutius E. Effect of dampness at home in childhood on bronchial hyperreactivity in adolescence. *Thorax* 1998; 53(12): 1035-40
113. Norris G, YoungPong SN, Koenig JQ, Larson TV, Sheppard L, Stout JW. An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle. *Environ Health Perspect* 1999; 107(6): 489-93
114. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI. Exposure to an aeroallergen as a possible

- precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991, 7:324(6): 359-63
115. Papageorgiou PS. Particularities of pollen exposure in Greece. *Pediatr Pulmonol Suppl* 199; 18: 168-71
  116. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 141-6
  117. Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 3:475-482
  118. Pedersen OF, Miller MR. Lung function. *Eur Respir Mon* 2000; 15: 167-98
  119. Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Perez JA, Ayerbe Garcia R, Gomez Entrena M, Gravalos Guzman J. Relation between asthma and atopy markers in children and young adults. *Arch Bronchoneumol* 1997; 33(6): 272-7
  120. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1442-6
  121. Perzanowski MS, Ronmark E, Nold B, Lundback B, Platts-Mills TA. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: schools as a major site of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103(6): 1018-1024
  122. Petridou E, Kanariou M, Liatsis M, Spanou K, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D. Factors influencing serum immunoglobulin E levels in Greek children. *Allergy* 1995; 50(3): 210-4
  123. Platts-Mills TA. Reduction of bronchial hyperactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-678
  124. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 2): S503-8
  125. Ponsonby A-L, Gatenby P, Glasgow N, Mullins R, McDonald T, Hurwitz M. Which clinical subgroups within the spectrum of child asthma are attributable to atopy? *Chest* 2002; 121(10): 135-42

126. Priftis K, Orfanou E, Petraki M, Saxoni-Papageorgiou F, Haidas A, Harokopos S. Increase of hospital admissions for childhood asthma in Athens. *Pediatrica* 1992; 55: 17-24
127. Priftis k, Ziva M, Mathioudakis G, Iliá M, Grypari M, Anagnostakis J, Saxoni- Papageorgiou P. Sensitization of asthmatic children to common environmental allergens according to their residence. *J Asthma* 1993; 30(6): 445-450
128. Prior C, Falk M, Frank A. Early sensitization to farming-related antigens among young farmers: analysis of risk factors. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111(2): 182-7
129. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. 1993 update. *Eur Respir J* 1993; 16: 14-40
130. Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault 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(4): 584-93
131. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(2): 153-57
132. Ring J, Kramer U, Schafer T, Abeck D, Vieluf D, Behrendt H. Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118(2-4): 403-7
133. Rizzo MC, Arruda LK, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TA, Naspitz CK. IgG and IgE antibody responses to dust mite allergens among children with asthma in Brazil. *Ann Allergy* 1993; 71(2): 152-8
134. Rozario NA, Vilela MM. Quantitative skin prick tests and serum IgE antibodies in atopic asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7(1): 40-5
135. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality-of-life assessment in children and adolescents with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:486-94

136. Sakai K, Yokoyama A, Kohno N, Hiwada K. Effect of different sensitizing doses of antigen in a murine model of atopic asthma. *Clin Exp Immunol* 1999; 118(1): 9-15
137. Salkie ML, Weimer N, Herbert EA. Serum total IgE and allergen specific IgE in an adult asthmatic population. *Diagn Immunol* 1983; 1(2): 72-4
138. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(11): 883-5
139. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(11):949-56
140. Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5:82-9
141. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 98-102
142. Silvestri M, Oddera S, Rossi GA, Crimi P. Sensitization to airborne allergens in children with respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76(3): 239-44
143. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(4):335-40
144. Simoni M, Biavati P, Baldacci S, Carrozzi L, Pedreschi M, Di Pede F, Sapigni T, Viegi G. The Po River Delta epidemiological survey: reference values of total serum IgE levels in a normal population sample of North Italy (8-78 yrs). *Eur J Epidemiol* 2001; 17(3):231-9
145. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8(6): 376-82
146. Song CH. Skin sensitization in asthmatic children less than 36 months of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(3): 273-6



147. Sperber K, Kendler D, Yu LM, Nayak H, Pizzimenti A. Prevalence of atopy in an inner-city asthmatic population. *Mt Sinai J Med* 1993; 60(3): 227-31
148. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323(8): 502-7
149. Squillace SP, Sporik RB, Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, Zhang J, Platts-Mills TAE. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156(6): 1760-1764
150. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, Martinez FD. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tuscon Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149(11): 1030-7
151. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; 70(3): 174-8
152. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312(7040): 1195-9
153. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitization in children. *Thorax* 1998; 53(2): 117-23
154. Stromberg L. Decreasing admissions for childhood asthma to a Swedish county hospital. *Acta Paediatr* 1996; 85: 173-6
155. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics* 1992; 90(5): 657-662
156. To T, P Dick, Felman W, Hernandez R. A cohort study on childhood asthma admissions and readmissions. *Pediatrics* 1996; 98(2): 191-195
157. Turner KJ, Dowse GK, Stewart GA, Alpers MP. Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77(4): 558-66

158. Ulrik CS, Backer V, Hesse B, Dirksen A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: findings from a longitudinal population study. *Respir Med* 1996; 90(10): 623-30
159. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function *Eur Respir J* 1999; 13: 904-18
160. Van Essen-Zandvliet E, Huges M, Waalkens HJ, Duiverman E, Kerrebijn K. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1994; 7(1): 63-68
161. Van Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998; 53(48 Suppl): 49-53
162. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, Von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exper Allergy* 2000, 30(2): 187-193
163. Von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996; 51(Suppl 1): S3-S6
164. Von Mutius E, Illi S, Niolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitization and bronchial responsiveness: survey of children in South Bavaria. *BMJ* 1996, 312(7044): 1448-50
165. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsich C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149(2): 358-64
166. Von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 Suppl 2:112-5
167. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsich C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999, 14(4): 862-70
168. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, Perrin JM. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673-77
169. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegard IL. Decrease in hospitalization of childhood asthma with increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase in prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(3): 742-748

170. Wickens K, Pearce N, Siebers R, Ellis I, Patchett K, Sawyer G, Stone L, Tohill S, Kennedy J, Slater T, Lewis S, Fitzharris P, Crane J. Indoor environment, atopy and the risk of the asthma in children in New Zealand. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(3):199-208
171. Wright A, Holberg C, Martinez FD, Taussig I and Group Health Medical Associates. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illness in infancy. *J Pediatr* 1991; 118: 207-14
172. Zeiger RS. Atopy in infancy and early childhood: Natural history and the role of skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 633.