

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΣΥΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ**

**Η CLARA CELL SECRETORY PROTEIN 16 (CCSP 16)**  
**ΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**  
**ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**ΕΛΕΝΗΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ**  
**ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ**  
**ΛΑΡΙΣΑ 2011**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>Γ. ΣΥΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ</b>	<b>Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b> <b>Επιβλέπων Καθηγητής</b>
<b>Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ</b>	<b>Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b>
<b>Ν. ΚΑΡΑΜΑΝΟΣ</b>	<b>Καθηγητής Βιοχημείας Πανεπιστημίου Πατρών</b>

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>Γ. ΣΥΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ</b>	<b>Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b> <b>Επιβλέπων Καθηγητής</b>
<b>Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ</b>	<b>Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b>
<b>Ν. ΚΑΡΑΜΑΝΟΣ</b>	<b>Καθηγητής Βιοχημείας Πανεπιστημίου Πατρών</b>
<b>Ν. ΣΚΕΝΤΕΡΗΣ</b>	<b>Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής</b> <b>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b>
<b>Ι. ΓΡΙΒΕΑ</b>	<b>Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής</b> <b>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b>
<b>Ζ. ΔΑΝΙΗΛ</b>	<b>Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας</b> <b>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b>
<b>Ε. ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΥ</b>	<b>Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας</b> <b>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας</b>

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ .....	7
---------------------------------	---

### Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Βρογχικό άσθμα

I Ορισμός .....	10
II. Ορισμοί επιμέρους εννοιών .....	14
III. Επιδημιολογία .....	20
IV. Η συχνότητα του παιδικού άσθματος στη χώρα μας .....	21
V Θεωρία « της υγιεινής διαβίωσης» .....	30
VI Αναπνευστικές λοιμώξεις .....	31
VII Παθογένεια βρογχικού άσθματος .....	39
VIII Παθολογική ανατομία .....	44

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

1. Ανατομία- μηχανικές ιδιότητες .....	48
2. Κυτταρική φυσιολογία- βιοχημεία .....	49

Η ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ: ΑΠΟ ΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΑ

Ανατομία .....	51
----------------	----

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ.....	53
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	55
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....	56

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ, ΝΗΠΙΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ .....	66
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	71
1) ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ .....	72
2) ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΕΚΠΝΟΗΣ (squeeze technique) .....	75
3) ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ .....	75
4) ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΑΧΕΙΑΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ (ROCC, Rapid Occlusion Technique)....	77
5) ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ .....	78
Εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ( eNO) .....	82
Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (EBC,Exhaled Breath Condensate) .....	83
Ηωσινοφιλικές πρωτεΐνες στο αίμα και στα ούρα .....	86

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΡΙΓΜΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ .....	88
Η κλινική σημασία και η πρόγνωση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία .....	89
Παιδιά με επεισόδια συριγμού που παρουσιάζουν προοδευτική ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας .....	92

Παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν βρέφη με συριγμό σε επίμονο άσθμα μετά τα 6 πρώτα έτη της ζωής .....	92
Αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία .....	93
Αντιμετώπιση του επεισοδίου συριγμού στην προσχολική ηλικία .....	94
Η θέση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση του οξέος συριγμού .....	95
Χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών στην οξεία βρογχιολίτιδα .....	97
Οι θέσεις για τη χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού.....	99
Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή στο συριγμό της προσχολικής ηλικίας .....	99
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή .....	101
Οι β2-αγωνιστές μακράς δράσης (LABA) .....	104

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

CLARA CELL SECRETORY PROTEIN .....	106
Δομή και προέλευση της CCSP .....	107
Ο ρόλος της CCSP στη φλεγμονή .....	109
Κλινική σημασία της CCSP στο βρογχικό άσθμα και άλλες παθολογικές καταστάσεις .....	110

## B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....	116
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	126

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	127
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	147
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	160
ABSTRACT.....	163
 <b>Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	 <b>166</b>

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ-ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Με την περάτωση του παρόντος πονήματος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Γεώργιο Συρογιαννόπουλο, χωρίς την ουσιαστική βοήθεια του οποίου δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Ευχαριστώ θερμά την Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Βάλια Μικράκη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το εξαιρετικά ενδιαφέρον αυτό κομμάτι της έρευνας, για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγησή της, το συνεχές ενδιαφέρον και την ανεκτίμητη βοήθειά της.

Επιπλέον, πολλά ευχαριστώ οφείλω στον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη που από την αρχή υπήρξε δίπλα μου με συμβουλές και τις παραινέσεις του.

Θερμά ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Καραμάνο για την βοήθειά του στην περάτωση της μελέτης αυτής και ιδιαίτερα την Ξανθή Γιολδάση , επιστημονικό συνεργάτη του Εργαστηρίου Βιοχημείας του Πανεπιστημίου Πατρών , όπου έγινε η επεξεργασία των δειγμάτων και μετρήθηκε η συγκέντρωση της πρωτεΐνης Clara.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Παιδίατρο- Παιδοπνευμονολόγο κ. Αθανάσιο Καδίτη, ο οποίος βοήθησε στο σχεδιασμό και την εκτέλεση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω στον Νικόλαο Σκεντέρη - Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής, στην Ιωάννα Γριβέα – Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, στην Ζωή Δανιήλ – Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας και στην Ειρήνη Ρηγοπούλου- Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας για τη συμμετοχή τους στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή.

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

Θα ήταν σημαντική παράλειψη εάν δεν ευχαριστούσα ιδιαίτερα και όλους τους γονείς παιδιών που δέχτηκαν να συμμετάσχουν σε αυτό το ερευνητικό πρωτόκολλο. Ας μην ξεχνάμε ότι η διεξαγωγή της παρούσας διατριβής έγινε εφικτή χάρη σε αυτούς τους ανθρώπους και ελπίζω να έρθει κάποτε η στιγμή που θα καρπωθούν και οι ίδιοι όφελος από τα αποτελέσματά της.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

---

### **ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**

#### **Ι Ορισμός του βρογχικού άσθματος**

Το βρογχικό άσθμα είναι κλινικό σύνδρομο (1) χαρακτηριζόμενο από συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών, βρογχική υπεραντιδραστικότητα και χρόνια φλεγμονή. Ένας επιπλέον παράγοντας είναι η υπερέκκριση και συσσώρευση βλέννας στο βρογχικό αυλό.

Τα κλινικά συμπτώματα είναι μερικώς ή πλήρως αναστρέψιμα με ή χωρίς κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Η νόσος κλινικώς παρουσιάζει αυτόματες εξάρσεις και υφέσεις, καθώς και μεγάλα μεσοδιαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι πολλαπλές και η βαρύτητα της νόσου ποικίλλει, από την εμφάνιση ξηρού βήχα ή ήπιας δύσπνοιας με ή χωρίς συριγμό έως την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω βαριάς ασθματικής κρίσης (status asthmaticus). Η κλινική συμπτωματολογία, όμως, της νόσου παρατηρείται σε σημαντικό αριθμό παιδιών τα πρώτα χρόνια της ζωής και, ακολούθως, παρουσιάζει ύφεση κατά τη σχολική ηλικία. Η πορεία αυτή έχει επιβεβαιωθεί από προδρομικές μελέτες παρακολούθησης παιδιών από τη γέννηση μέχρι την ενήλικη ζωή (2, 3, 4). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι η άποψη πως τα παιδιά με επεισόδια συριγμού πιθανώς έχουν άσθμα δεν επιβεβαιώνεται από την εξέλιξη της νόσου στο σύνολο των παιδιών προσχολικής ηλικίας με ανάλογα επεισόδια. Το 1998 προτάθηκε, από την τρίτη διεθνή διάσκεψη για την αντιμετώπιση του παιδικού άσθματος(5), να χαρακτηρίζονται ως άσθμα τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού ή και επίμονου βήχα σε περιβάλλον όπου είναι πιθανή η εμφάνιση άσθματος και υπό την προϋπόθεση ότι οι σπάνιες καταστάσεις έχουν αποκλειστεί. Επομένως, η απουσία ατοπίας δυσχεραίνει τον χαρακτηρισμό της νόσου ως άσθμα με μόνο δεδομένο τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού. Μετά την ηλικία των 3 ετών, η διάγνωση τίθεται σταδιακά ευκολότερα και μετά την ηλικία των 6 ετών χρησιμοποιείται ο ορισμός της Global Initiative for Asthma (GINA), National

Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. Το πρόγραμμα της GINA προτείνει τη χρήση του όρου "άσθμα" για όλες τις περιπτώσεις, αναγνωρίζοντας, ωστόσο, την ύπαρξη διαφορετικών φαινοτύπων και πρόγνωσης ανάλογα με τον φαινότυπο.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση 1246 παιδιών από τη γέννησή τους (1980-1984), στο πλαίσιο της μελέτης της Tuscon (6), έδειξε ότι υπάρχουν τρεις ξεχωριστοί φαινότυποι άσθματος στην προσχολική ηλικία. Η κατάταξη αυτή αποτελεί σήμερα μία κατευθυντήρια γραμμή. Ως ατοπία θεωρήθηκε η παρουσία μίας τουλάχιστον θετικής δερματικής δοκιμασίας ( $>2\text{mm}$ ) σε αεροαλλεργιογόνο σε ηλικία 6 ετών.

***α) Παιδιά με επεισόδια συριγμού μέχρι την ηλικία των τριών ετών***

(Φαινότυπος I ή παροδική πρώιμη συρίττουσα αναπνοή ή βρεφικό άσθμα)

Τα περισσότερα παιδιά με επεισόδια συριγμού τα 2-3 πρώτα έτη της ζωής τους, χωρίς όμως προβλήματα στο 6ο και 11ο έτος της ζωής. Υπολογίζεται ότι 80% των βρεφών με επεισόδια συριγμού, 60% των παιδιών με ανάλογα επεισόδια το δεύτερο έτος της ζωής και 30-40% των παιδιών με επεισόδια συριγμού το τρίτο έτος της ζωής δεν παρουσιάζουν στη συνέχεια υποτροπές. Η εκτέλεση δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη βρεφική ηλικία σε υποπληθυσμό των παιδιών της μελέτης αυτής έδειξε ότι παράγοντας κινδύνου για τη συγκεκριμένη κατηγορία είναι η υπολειπόμενη αναπνευστική λειτουργία, πριν από την εμφάνιση λοίμωξης του αναπνευστικού, καθώς και το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη. Αντίθετα, τα παιδιά αυτά δεν διέφεραν ως προς το μητρικό ιστορικό άσθματος, τα επίπεδα IgE και ηωσινοφίλων και το ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας, σε σύγκριση με εκείνα που ήταν ελεύθερα επεισοδίων συριγμού. Τα παιδιά αυτά έχουν κατά πάσα πιθανότητα συγγενώς μικρούς αεραγωγούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση εκπνευστικού συριγμού επ' ευκαιρία ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού. Το εύρος των αεραγωγών

αυξάνεται με την ηλικία με συνέπεια την αναστολή εμφάνισης κρίσεων. Η ομάδα αυτή πιθανόν περιλαμβάνει τα παιδιά με σπαστική ή ασθματοειδή βρογχίτιδα.

***β) Μη ατοπικά παιδιά με επεισόδια συριγμού και μετά την ηλικία των 3 ετών.***

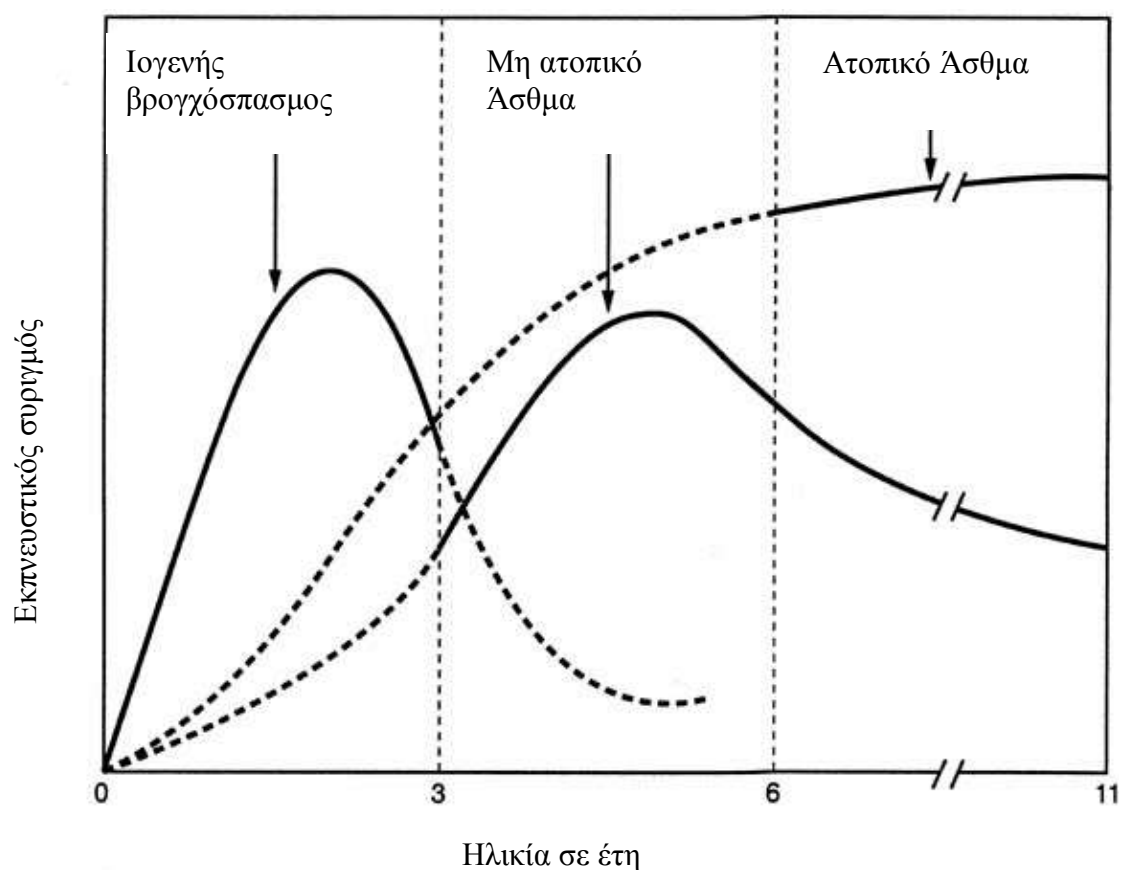
(Ο φαινότυπος II ή μη ατοπική συρίττουσα αναπνοή ή μη ατοπικό άσθμα)

Τα παιδιά αυτά εμφανίζουν επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών μετά το 3ο έτος της ζωής, χωρίς όμως συμπτώματα κατά το 11ο έτος. Υπολογίζεται ότι 60% των παιδιών με συριγμό κατά την ηλικία των 6 ετών είναι μη ατοπικά παιδιά. Έχει προταθεί ότι τα παιδιά αυτά δεν έχουν φλεγμονή των αεραγωγών και επομένως δεν πάσχουν από βρογχικό άσθμα. Η διαλείπουσα απόφραξη έχει αποδοθεί στις μεγάλες διακυμάνσεις του τόνου των λείων μυϊκών ινών στη διάρκεια του 24ωρου που ενδεχομένως επιτείνεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ο καπνός του τσιγάρου και οι αναπνευστικοί ιοί. Προηγηθείσα βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυτή την ομάδα ασθενών, καθώς παιδιά με ανάλογο ιστορικό έχουν τριπλάσιο έως πενταπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης επεισοδίων συριγμού μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος μειώνεται σταδιακά στη συνέχεια και εξαλείφεται μετά την ηλικία των 13 ετών. Δεν έχει διευκρινιστεί αν πρόκειται για συγγενή διαταραχή ή για επιπλοκή προηγηθείσας λοίμωξης με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό. Τα παιδιά αυτά έχουν φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, αρνητική βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη χορήγηση μεταχολίνης, φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη E (IgE) και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για αλλεργία. Φαίνεται πως στην εκδήλωση παίζουν ρόλο συγκεκριμένοι παράγοντες, όπως η ειδική ή μη ειδική ανοσιακή απάντηση και οι ιστολογικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις (7).

**γ) Ατοπικά παιδιά με επεισόδια συριγμού. (Ο φαινότυπος III ή ατοπικό άσθμα)**

Τα περισσότερα παιδιά με ατοπικό άσθμα εμφανίζουν τα πρώτα συμπτώματα μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει παιδιά με πρώιμη (πριν από την ηλικία των 3 ετών) και με όψιμη έναρξη συμπτωμάτων (μετά την ηλικία των 3 ετών, αλλά πριν από τα 6 έτη ζωής). Η αναπνευστική λειτουργία των παιδιών με πρώιμη έναρξη συμπτωμάτων υπολείπεται σε σχέση με εκείνη των παιδιών με όψιμη έναρξη, σύμφωνα με μετρήσεις που έγιναν σε ηλικία 6 και 11 ετών (6). Οι παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με την ομάδα αυτή ήταν εκείνοι που έχουν αναφερθεί για το άσθμα σε μεγαλύτερες ηλικίες, δηλαδή υψηλή IgE, ιστορικό χρόνιας ρινίτιδας, εκζέματος, άσθματος στη μητέρα, καθώς και ιστορικό καπνίστριας μητέρας. Η ομάδα αυτή κατά πάσα πιθανότητα αντιστοιχεί σε παιδιά με γνήσιο βρογχικό άσθμα, χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και, ενδεχομένως, προοδευτική έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας (airway remodeling) εφόσον δε χορηγηθεί έγκαιρα η κατάλληλη αγωγή.

Είναι, επομένως, σαφές ότι έχει σημασία να αναγνωριστεί η κατηγορία των παιδιών με πρώιμο ατοπικό άσθμα, τα οποία αναμένεται να αντιμετωπίσουν χρόνια προβλήματα. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για την ανεύρεση δεικτών που θα διαχώριζαν τις δύο κατηγορίες παιδιών (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** «Φαινοτυπική ετερογένεια» του άσθματος στα παιδιά

## II. Ορισμοί επιμέρους εννοιών

**Συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών:** Επεισόδια βήχα, ιδίως στη διάρκεια της νύκτας, δύσπνοιας και εκπνευστικού συριγμού. Η απόφραξη προκαλείται από σπασμό των λείων μυικών ινών του βρογχικού δένδρου (βρογχόσπασμο), οίδημα του βρογχικού βλεννογόνου και συσσώρευση βλέννας στον αυλό των αεραγωγών.

**Βρογχική υπεραντιδραστικότητα (ΒΥΑ):** Αντίδραση των αεραγωγών με βρογχόσπασμο σε ποικίλα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Περιλαμβάνει τρία διακριτά στοιχεία:

α) την "υπερευαισθησία" (hypersensitivity), που αναφέρεται στην αριστερή μετατόπιση της καμπύλης δόσης- απόκρισης

β) την "υπεραντιδραστικότητα" (hyperreactivity), που αφορά στην αύξηση της κλίσης της καμπύλης δόσης- απόκρισης και

γ) την απώλεια της μέγιστης στένωσης (plateau).

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της BYA γίνεται με τις δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης και το αποτέλεσμα εκφράζεται ως η συγκέντρωση του παράγοντα που απαιτείται για να προκληθεί μείωση συνήθως του FEV<sub>1</sub> κατά 20% σε σχέση με την τιμή ηρεμίας.

Οι βρογχικές προκλήσεις διακρίνονται σε ειδικές και μη ειδικές:

**α) Ειδικές** θεωρούνται εκείνες στις οποίες χορηγείται το αλλεργιογόνο που το άτομο είναι ευαισθητοποιημένο. Σύμφωνα με την παρατηρούμενη αντίδραση διακρίνεται **πρώιμη** (εντός 5-15 min) και **όψιμη φάση** (επόμενες 3-8 ώρες).

**β) Οι μη ειδικές** διακρίνονται στις **άμεσες**, όταν οι χορηγούμενοι παράγοντες δρουν απευθείας στους υποδοχείς των λείων μυικών ινών των αεραγωγών και στις **έμμεσες**, όπου οι παράγοντες προκαλούν σύσπαση είτε με απελευθέρωση μεσολαβητών από τα φλεγμονώδη κύτταρα είτε διεγείροντας νευρωνικούς υποδοχείς με κεντρική ή περιφερική δράση. Παράγοντες με άμεση δράση είναι η ισταμίνη, η μεταχολίνη και προϊόντα του αραχιδονικού οξέος (προσταγλανδίνη D<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, λευκοτριένια) και με έμμεση δράση φυσικά ερεθίσματα όπως είναι η άσκηση, ο υπεραερισμός, ο κρύος αέρας ή φαρμακολογικοί παράγοντες όπως η αδενοσίνη, οι ταχυκινίνες, η βραδυκινίνη, η μανιτόλη κ.λ.π.

Ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο φυσιολογίας της αναπνοής για τη μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας είναι και τα ακόλουθα: υπεραερισμός με εισπνοή ψυχρού και ξηρού αέρα, εισπνοή νεφελοποιημένου

διαλύματος μεταχολίνης, άσκηση. Οι μετρήσεις που γίνονται αφορούν σε μεταβολές στους σπироμετρικούς δείκτες μετά την έκθεση στο κατάλληλο ερέθισμα.

### **Βρογχική υπεραπαντητικότητα και άσθμα:**

Παρά το γεγονός ότι η BYA αποτελεί σημαντικό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό του άσθματος, δεν αποτελεί ταυτόχρονα απόλυτα ειδικό δείκτη της νόσου. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με θετικό κλινικό ιστορικό άσθματος εμφανίζουν BYA σε ποσοστό >80%, ενώ παρόντων των ασθματικών συμπτωμάτων BYA ανευρίσκεται στο 98-100% των ασθενών, υποδηλώνοντας την υψηλή ευαισθησία της μεθόδου. Η ειδικότητα της μεθόδου παραμένει χαμηλή (<50%), διότι BYA απαντάται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως: χρόνιες πνευμονικές παθήσεις (κυστική ίνωση, σαρκοείδωση, φυματίωση, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, εμφύσημα, βρογχίτιδα), γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έκθεση ή/και ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα κ.λ.π.

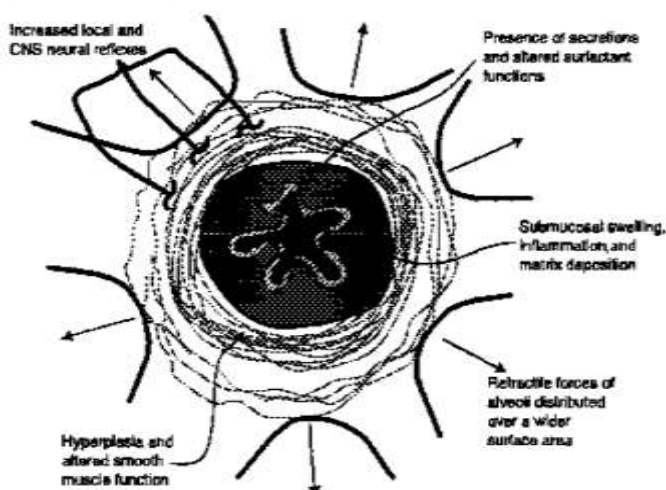
Φαίνεται ότι σε άτομα με άσθμα, ο βαθμός της BYA σχετίζεται ικανοποιητικά με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων του άσθματος, τις τιμές του FEV<sub>1</sub> και τους χρόνους των εκπνευστικών ροών κατά τη σπироμέτρηση. Η παρουσία BYA στη βρεφική ηλικία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ασθματικών συμπτωμάτων στην παιδική ηλικία.

Στην παθογένεια της BYA συμμετέχουν μία σειρά παραγόντων κάθε ένας από τους οποίους έχει διαφορετική σημασία σε διαφορετικούς ασθενείς ή κάτω από διαφορετικές κλινικές συνθήκες. Αναλυτικά, η αναδόμηση του τοιχώματος των αεραγωγών, η υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυικών ινών, η διεύρυνση των βρογχικών τριχοειδών, η νεοαγγείωση, οι νευρογενείς μηχανισμοί μέσω υπερδιέγερσης ή ευαισθησίας των νευρικών απολήξεων, καθώς και η ενεργοποίηση τοπικών αξονικών αντανεκλαστικών συμβάλουν στην παθογένεια της BYA (8).



Πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στην ικανότητα των λείων μυικών ινών των αεραγωγών να απελευθερώνουν μεσολαβητές επάγοντας φλεγμονή και ΒΥΑ. Τέλος, η φλεγμονή, αν και αποτελεί θεμελιώδες χαρακτηριστικό του άσθματος, δεν φαίνεται ότι σχετίζεται ισχυρά με τη ΒΥΑ (σχήμα1).

Σχήμα 1-Μηχανισμοί βρογχικής υπεραντιδραστικότητας



Αν και η σχέση ΒΥΑ και άσθματος έχει μελετηθεί εκτενώς, πολύ λιγότερα γνωρίζουμε για την “παροδική” ΒΥΑ, η οποία επάγεται από μία σειρά παραγόντων.

Μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε διάφορους ρύπους της ατμόσφαιρας, όπως όζον και διοξείδιο του αζώτου και της εμφάνισης με αυξημένη συχνότητα ΒΥΑ τόσο σε ασθματικά όσο και σε φυσιολογικά άτομα.

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΒΥΑ στα παιδιά είναι η ατοπία. Ευαισθητοποίηση σε οικιακά ζώα, ακάρεα και οικιακή σκόνη φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση ΒΥΑ και άσθματος. Παιδιά φυσιολογικά ή με ρινίτιδα και θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε οικιακή σκόνη ή σε τρίχωμα της γάτας έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΒΥΑ.

Στην παιδική ηλικία ο συχνότερος και, κατά συνέπεια, σημαντικότερος παράγοντας που προκαλεί ΒΥΑ είναι οι ιογενείς λοιμώξεις. Οι ιογενείς λοιμώξεις του

αναπνευστικού έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση ή επιδείνωση της BYA σε υγιείς και ασθματικούς ασθενείς. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει επαγωγή BYA μετά από πειραματικές λοιμώξεις με παραμυξοϊούς, αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και ιούς της γρίπης. Είναι επίσης γνωστό ότι ο ρινοϊός αποτελεί τον συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και των επακολουθούντων παροξυσμών άσθματος σε παιδιά και ενήλικους, καθώς και σημαντικού ποσοστού επεισοδίων συριγμού σε βρέφη.

Στους μηχανισμούς που ενέχονται στην πρόκληση BYA μετά από ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού περιλαμβάνονται : η βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου, η αύξηση της βρογχικής επιθηλιακής και ενδοθηλιακής διαπερατότητας, η έκθεση του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος στους ερεθιστικούς παράγοντες, η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής και πιθανώς συμμετοχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (9).

Αντικείμενο μελέτης από πολλούς ερευνητές έχει αποτελέσει η διάρκεια και οι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση BYA μετά από ιογενείς λοιμώξεις. Όσον αφορά στη διάρκεια, μελέτες σε πειραματόζωα που μολύνθηκαν με ιό έδειξαν ότι η αύξηση της BYA μετά από λοίμωξη του αναπνευστικού μπορεί να διαρκεί από λίγες μέρες έως και αρκετές εβδομάδες (10). Εικοσιπέντε χρόνια πριν, οι Empey και συν κατέγραψαν αύξηση της μη ειδικής BYA σε φυσιολογικά άτομα μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, διάρκειας περίπου 7 εβδομάδων. Μετέπειτα μελέτες αξιολόγησης της BYA μετά από ιογενείς λοιμώξεις χρησιμοποίησαν μοντέλα πειραματικών λοιμώξεων σε ανθρώπους με ρινοϊούς, όπου όμως συνήθως προκαλούνται ήπια έως μέτριας βαρύτητας κρυολογήματα και ήπιες εξάρσεις άσθματος. Στις παραπάνω μελέτες χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες χρονικές στιγμές μέτρησης της BYA, έως και 8 εβδομάδων, αποκλείοντας με αυτόν τον τρόπο

αφενός μεν την πιθανότητα αξιολόγησης της επίδρασης επιπρόσθετων κρυολογημάτων στη διάρκεια της ΒΥΑ αφετέρου τη δυνατότητα μελέτης της διάρκειας της ΒΥΑ σε "πραγματικές" συνθήκες.

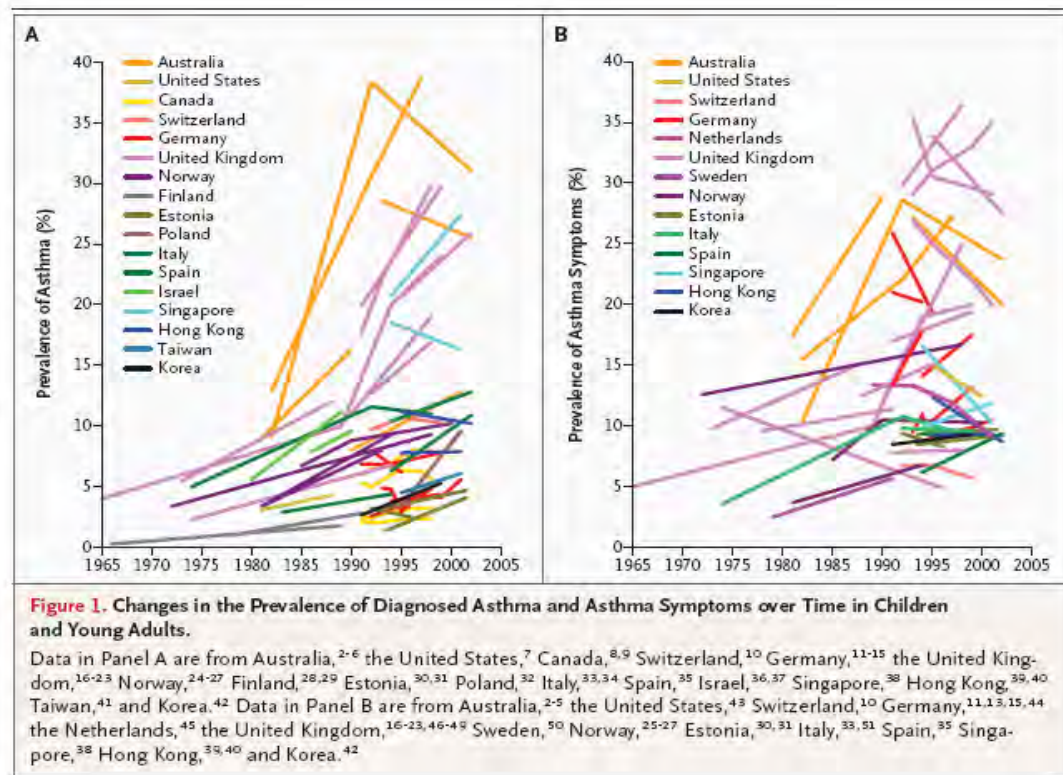
Όσον αφορά στους παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση ΒΥΑ μετά από ιογενείς λοιμώξεις, φαίνεται ότι η ατοπία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Έχειδειχθεί ότι η ΒΥΑ μετά από ιώσεις είναι αυξημένη στα ατοπικά σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα (11). Είναι γνωστό ότι η ατοπία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και επιμονή των συμπτωμάτων άσθματος στην παιδική ηλικία. Η παρουσία ατοπίας στην ηλικία των 12 μηνών αυξάνει 3-4 φορές τον κίνδυνο επιμονής του άσθματος στην ενηλικίωση. Είναι πιθανό ότι γονίδια υπεύθυνα για την εμφάνιση άσθματος και ατοπίας δρουν συνεργικά στην εκδήλωση του ασθματικού φαινότυπου (12). Επιπροσθέτως, έχει προταθεί ότι η αναδόμηση του τοιχώματος των αεραγωγών, στοιχείο χαρακτηριστικό του άσθματος και της ΒΥΑ, ευοδώνεται περαιτέρω παρουσία περιβάλλοντος Th 2 κυτταροκινών. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι παρουσία ατοπικού περιβάλλοντος η Th1 ανοσιακή απάντηση των ασθματικών ασθενών στις λοιμώξεις από ρινοϊό είναι μειωμένη. Πιθανώς αυτό να οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση του ιού, επιμονή της φλεγμονής και παράταση της ΒΥΑ (13,14).

### III. Επιδημιολογία

Το άσθμα είναι η πιο συχνή χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας, από την οποία πάσχουν περίπου 5 εκατομμύρια παιδιά στις ΗΠΑ. Από αυτά περίπου 825.000 παιδιά είναι κάτω της ηλικίας των 5 ετών

Παρά τις σημαντικές διακυμάνσεις στην επίπτωση της νόσου μεταξύ πληθυσμών, επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι εμφανίζεται σε όλες τις περιοχές του πλανήτη, με τις χώρες της Δυτικής Ευρώπης να κατέχουν μία από τις υψηλότερες θέσεις στη συχνότητα καταγραφής ασθματικών ασθενών(15,16).

Εικόνα 2



Σύμφωνα με δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες, σημειώνεται αύξηση της τάξης του 2-4% ετησίως στη συχνότητα του άσθματος τα τελευταία 15 χρόνια σε διάφορες χώρες του κόσμου, στην Ευρώπη, αλλά και στην Ελλάδα (17,18).

Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στις αγγλόφωνες χώρες (Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία και Αγγλία), ενώ ο χαμηλότερος στην Ανατολική Ευρώπη και στις αναπτυσσόμενες χώρες (πίνακας 1) (19).

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά παραδείγματα επιπολασμού άσθματος σε παιδιά 13-14 ετών, σε χώρες που συμμετείχαν στην ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (19)

ΧΩΡΕΣ	ΑΣΘΜΑ (επιπολασμός, %)
Hong Kong	11,2
Κίνα	3,9
Πολωνία	2,4
Εσθονία	3,0
Ελλάδα	4,5
Ρωσία	2,4
Αυστραλία	26,6
N.Ζηλανδία	26,3
Η.Π.Α.	16,4
Μεγ. Βρετανία	22,8

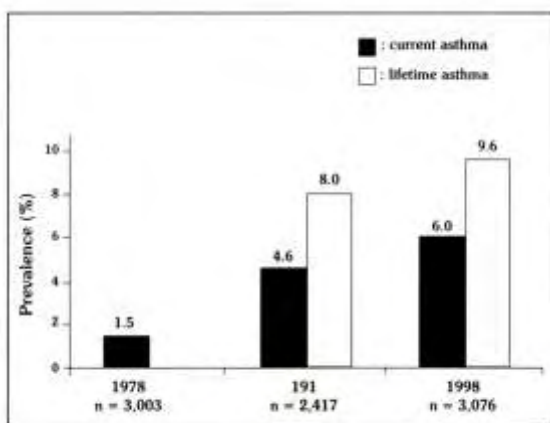
#### IV. Η συχνότητα του παιδικού άσθματος στη χώρα μας

Από μελέτες που έγιναν στην Ελλάδα βρέθηκε ότι στα παιδιά σχολικής ηλικίας τα συμπτώματα ασθματικού τύπου εμφανίζονται στο 5-10 % των μαθητών. Τα ποσοστά διπλασιάζονται όταν η ερώτηση δεν περιορίζεται στους τελευταίους 12 μήνες.

Η μελέτη PANACEA που μελέτησε 700 παιδιά σχολικής ηλικίας από την Αττική ανέδειξε ότι το 23,7 % των παιδιών κάποια στιγμή έχει εμφανίσει συμπτώματα άσθματος (27,6% τα αγόρια και 20,4% τα κορίτσια), ενώ ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας ανέφερε το 49,3% των ασθματικών αγοριών και το 42,4% των ασθματικών κοριτσιών. Παράλληλα, ο επιπολασμός του άσθματος τη χρονική στιγμή της έρευνας αυτής φαίνεται ότι είναι 7,3% (20).

Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει ευρεία διακύμανση από περιοχή σε περιοχή, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι παρατηρείται πάντοτε μεγαλύτερη συχνότητα στις μεγαλουπόλεις και μικρότερη στην επαρχία. Για παράδειγμα, η συχνότητα του άσθματος σε παιδιά σχολικής ηλικίας στην Κρήτη κατά τα μέσα της δεκαετίας του '90 βρέθηκε μεγαλύτερη από ότι στην Ήπειρο, ακόμα και στην Αθήνα.

Η πιο αντιπροσωπευτική μελέτη που δείχνει την αυξητική πορεία της συχνότητας της νόσου στη χώρα μας είναι εκείνη που έγινε σε παιδιά ηλικίας 8-9 ετών σε σχολεία της Πάτρας κατά τα έτη 1978, 1991 και 1998. Και οι τρεις μελέτες έγιναν στα ίδια σχολεία με το ίδιο ερωτηματολόγιο. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται παραστατικά στο διάγραμμα της Εικόνας 3, όπου η στήλη του « ολικού» άσθματος αντιπροσωπεύει τα παιδιά με συμπτώματα ανεξάρτητα από την ηλικία κατά την οποία εμφανίστηκαν για τελευταία φορά, ενώ η στήλη του «ενεργού» άσθματος τα παιδιά που εκδήλωσαν συμπτώματα πρόσφατα, κατά την τελευταία διετία.



Εικ. 3  
Η αύξηση του επιπολασμού του παιδικού άσθματος στην Πάτρα

Η μελέτη δείχνει ότι η συχνότητα του «ενεργού» άσθματος αυξήθηκε από 1,5% το 1978 στο 6% το 1998, δηλαδή τετραπλασιάστηκε. Πιο πρόσφατα αποτελέσματα της ίδιας μελέτης μαρτυρούν ότι η αύξηση συνεχίστηκε και για τα επόμενα 5 χρόνια, καθώς ο επιπολασμός του άσθματος ήταν 6,9% το 2003. (21) Πέραν τούτου, φάνηκε ότι τουλάχιστον για μία φορά στη ζωή τους άσθμα ή συριγμό είχαν 8%, 9,6%, και 12,4% των παιδιών για τα έτη 1991, 1998, και 2003 αντίστοιχα.

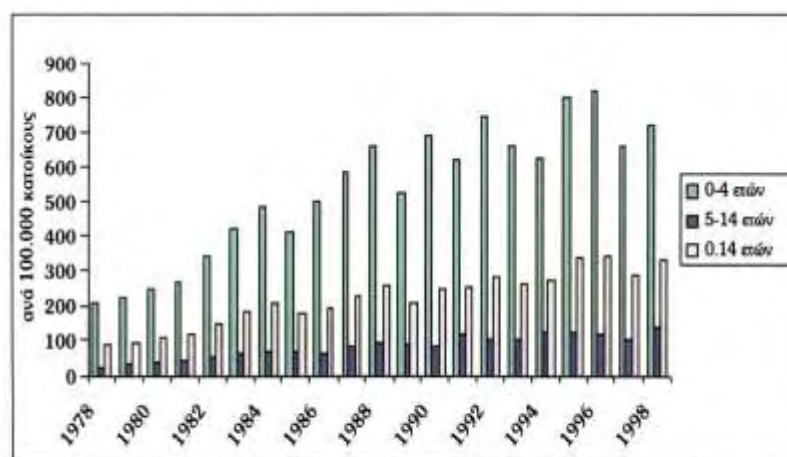
Μια άλλη έρευνα, που πραγματοποιήθηκε το 1998 στη πόλη της Λάρισας, εξέτασε τη συχνότητα του άσθματος σε 754 οικογένειες με ένα τουλάχιστον παιδί να παρακολουθεί σε βρεφονηπιακό σταθμό. Η συχνότητα του άσθματος φαίνεται να ανέρχεται στο 9,3%, με τη συχνότητα των επεισοδίων να μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Επιπλέον, φάνηκε ότι η πλειονότητα των παιδιών είχε ήπιο άσθμα (22).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 3.559 παιδιά ηλικίας 9-12 ετών την περίοδο 2000-2001 σε 5 πόλεις της Δυτικής Μακεδονίας (την Πτολεμαΐδα, τα Γρεβενά, την Κοζάνη, την Καστοριά και την Φλώρινα), λαμβάνοντας υπόψη και την περιβαλλοντική μόλυνση, ανέδειξε ότι τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στην Πτολεμαΐδα, που αποτελεί πόλη με υψηλή περιβαλλοντική μόλυνση. Χαρακτηριστικά ο επιπολασμός της ρινίτιδας ανέρχεται στο 40,3% και της λοιμώδους βρογχίτιδας στο 12,1%. Αντίθετα, τα μικρότερα ποσοστά 21,2% και 6,7% αντίστοιχα για τον επιπολασμό της ρινίτιδας και της λοιμώδους βρογχίτιδας εμφανίζονται στην πόλη των Γρεβενών, που είναι αρκετά περισσότερο καθαρή(23).

Μία ακόμη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Θεσσαλίας και περιλάμβανε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών, 583 παιδιά που διέμεναν σε περιοχή που βρισκόταν στο επίπεδο της θάλασσας, 180 παιδιά σε υψόμετρο 501-800 μέτρων και 111 παιδιά σε υψόμετρο 801-1200 μέτρων(24) έδειξε ότι ο επιπολασμός του

άσθματος είναι ο μισός σε υψόμετρο 801-1200 μέτρων, σε σύγκριση με τις περιοχές στο επίπεδο της θάλασσας ( 15,8% των παιδιών,  $p<0.001$ )

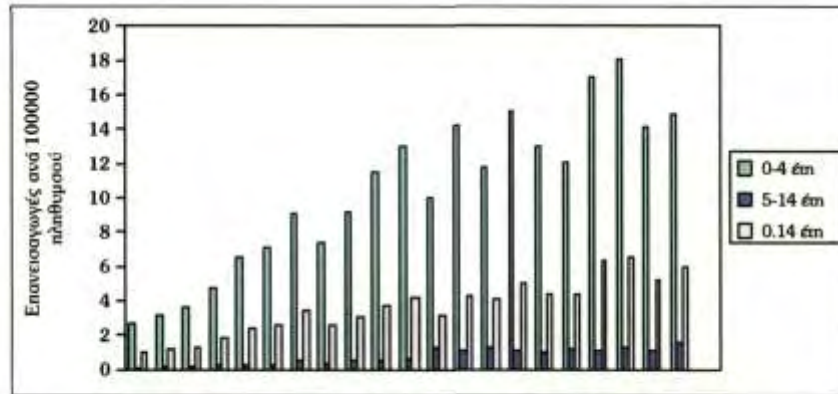
Αξιοσημείωτη είναι επίσης η αύξηση που έχει σημειωθεί στις εισαγωγές ασθματικών παιδιών στα νοσοκομεία. Σε μελέτη με υλικό από τα τρία νοσοκομεία της Αθήνας (Αγία Σοφία, Π.& Α. Κυριακού και Παιδων Πεντέλης) διαπιστώθηκε επίσης τετραπλασιασμός των παιδιών που εισήχθησαν με οξεία ασθματικά συμπτώματα κατά την περίοδο 1978-1998. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι υπάρχει μάλλον τάση σταθεροποίησης και αυτό ίσως οφείλεται στην καλύτερη φροντίδα που παρέχεται στο επίπεδο της πρόληψης (Εικόνα 4).



Εικ. 4 Αύξηση των εισαγωγών των ασθματικών παιδιών στα Νοσοκομεία της Αθήνας

Φαίνεται όμως ότι, εκτός από το πρόβλημα των εισαγωγών, απασχολούν και οι επανεισαγωγές, αφού η αυξητική τάση είναι και εδώ σαφής σε όλη την περίοδο, πλην της τελευταίας διετίας, που ίσως να αποτελεί το ξεκίνημα νέας περιόδου με αντίθετες τάσεις (Εικόνα 5). Αν αυτό συμβαίνει, θα αντανakλά την καλύτερη φροντίδα πρόληψης στα ήδη γνωστά ασθματικά παιδιά.

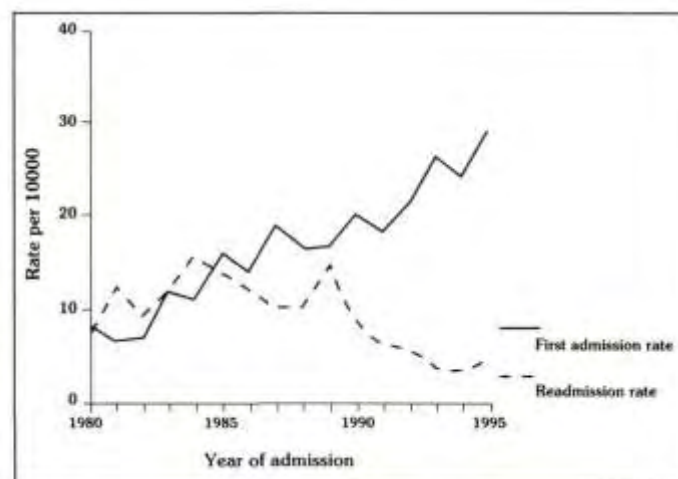




Εικ. 5 Αύξηση των επανεισαγωγών των ασθματικών παιδιών στα νοσοκομεία της Αθήνας

Αυτό έχει ήδη συμβεί στο Όσλο της Νορβηγίας και, ενώ οι εισαγωγές αυξάνουν, οι επανεισαγωγές μειώνονται (Εικόνα 6).

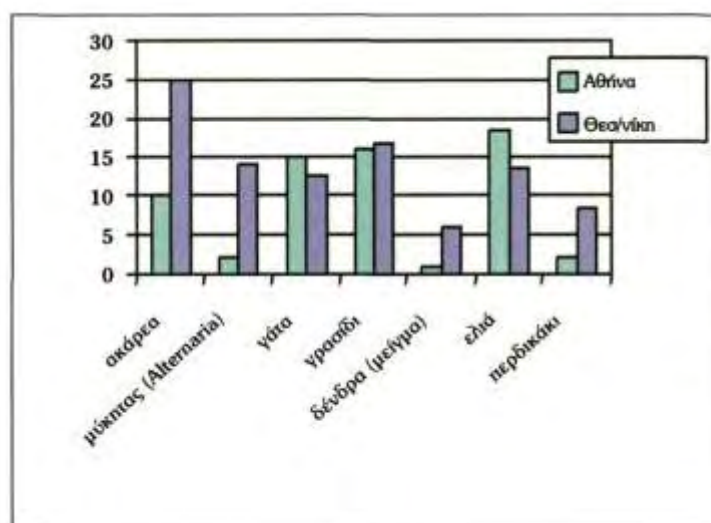
Εικ. 6 Αύξηση των εισαγωγών παιδικού άσθματος που γίνονται για πρώτη φορά αλλά μείωση των επανεισαγωγών στο Όσλο (1981-93)



Εντυπωσιακά, τέλος, είναι τα αποτελέσματα της μελέτης για τη συχνότητα του παιδικού άσθματος στη χώρα μας (Αθήνα και Θεσσαλονίκη, 2001), που πραγματοποιήθηκε με την εποπτεία του καθηγητή κ. Χαρ. Ρούσσου στο πλαίσιο της διεθνούς μελέτης ISAAC, φάση II. Μελετήθηκε τυχαίο δείγμα μαθητών και μαθητριών ηλικίας 10 ετών, οι 1000 από σχολεία της Αθήνας και οι άλλοι 1000 της Θεσσαλονίκης(25).

Διαπιστώθηκε ότι ασθματικά συμπτώματα παρουσίασε σε κάποια φάση της ζωής του το 25% των ελεγχθέντων παιδιών, ενώ «ενεργό» άσθμα (συμπτώματα κατά τους τελευταίους 12 μήνες) ανέφερε το 10%, με σχεδόν ίδια συχνότητα και στις δύο πόλεις.

Ευαισθητοποίηση σε κάποιο αλλεργιογόνο (θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε ένα τουλάχιστον από τα συνήθη εισπνεόμενα αλλεργιογόνα) διαπιστώθηκε στο 20% των παιδιών που διαμένουν στην Αθήνα και στο 30% αυτών που διαμένουν στη Θεσσαλονίκη. Βρέθηκε, δηλαδή, ότι τα παιδιά της Αθήνας παρουσιάζουν άσθμα περίπου στην ίδια συχνότητα με εκείνα της Θεσσαλονίκης, αλλά τα δεύτερα έχουν σαφώς περισσότερη αλλεργία έναντι των πρώτων. Το αλλεργιογόνο που ευαισθητοποιεί συχνότερα στην Αθήνα ήταν η γύρη της ελιάς, ενώ στη Θεσσαλονίκη τα ακάρεα (Εικόνα7).



Εικ. 7 Η συχνότητα ευαισθητοποίησης και το είδος του αλλεργιογόνου, σε παιδιά Αθήνας και Θεσσαλονίκης που πάσχουν από «ενεργό» άσθμα.

Πρόκειται για τυπικό παράδειγμα που φανερώνει την επίδραση του περιβάλλοντος, αφού με την υψηλότερη υγρασία της Θεσσαλονίκης ευνοείται η ανάπτυξη αλλεργίας στα ακάρεα και στους μύκητες, παράλληλα όμως καταδεικνύεται η πολυπαραγοντικότητα της αιτιολογίας της νόσου, αφού τελικά και στις δύο πόλεις το άσθμα εκδηλώνεται στην ίδια περίπου συχνότητα.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μία αγροτική περιοχή (Αλίαρτο Θήβας) και σε μία αστική περιοχή (Μαρούσι Αττικής) σε τρεις διαδοχικές χρονικές περιόδους (1995-6, 1999-2000 και 2003-2004) αναδείχτηκαν αυξητικές τάσεις στον επιπολασμό του άσθματος και στις δύο περιοχές, χωρίς ωστόσο ο επιπολασμός του άσθματος να διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο περιοχών (26). Παρόλα αυτά, σημαντική είναι η διαφορά, που προκύπτει στον επιπολασμό της εμφάνισης αλλεργικής ρινίτιδας μεταξύ των δύο περιοχών κατά τις περιόδους 1999-2000 και 2003-2004 (26).

Επιπλέον, φαίνεται ότι υπήρξε σταθερή αύξηση στο ποσοστό των εισαγωγών για παιδικό άσθμα στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών κατά την 10ετία 1978-1988 (27), ενώ κατά την περίοδο 1988-2000 φαίνεται ότι η αύξηση του επιπολασμού συνεχίστηκε. Μάλιστα, η ποσοστιαία αύξηση των εισαγωγών για άσθμα σε παιδιά 0-14 ετών αυξήθηκε κατά 271% (28). Μεγαλύτερη δε αύξηση παρατηρήθηκε σύμφωνα με την ίδια έρευνα το 1996 και το 1994 για παιδιά ηλικίας 0-4 και 5-14 ετών αντίστοιχα (27).

Παρόλη την αύξηση στον επιπολασμό του άσθματος, φαίνεται ότι υπάρχει μια αντίστροφη πορεία στα ποσοστά των εισαγωγών παιδιών με άσθμα. Έτσι, από το 1996 έως το 2000 παρατηρείται μία σταθεροποίηση στον αριθμό των εισαγωγών (plateau) (27). Στοιχεία που αφορούν στην περίοδο 2001-2005 και στην ηλικιακή ομάδα 0-14 ετών μαρτυρούν ότι το ποσοστό των εισαγωγών μειώθηκε κατά 50,2% και το ποσοστό επανεισαγωγών κατά 7,6%. Την τάση αυτή παραμένει ακόμη ασαφές το τι την προκάλεσε. Φαίνεται ότι πιθανώς για την Ελλάδα να συμβάλλουν αλλαγές στο Εθνικό Σύστημα Υγείας ή στην ασφάλιση και στις πολιτικές υγείας στην Ελλάδα, που ευνοούν τη μείωση των εισαγωγών με οξεία συμπτώματα άσθματος. Από την άλλη μεριά, η καλύτερη ενημέρωση για την φλεγμονώδη φύση του νοσήματος και η

διάδοση των επίσημων οδηγιών για την καλύτερη διαχείριση φαίνεται ότι έχουν ευαισθητοποιήσει τους γιατρούς για την θεραπεία του άσθματος και την πιο επιθετική χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Κατά συνέπεια, ενδέχεται η αύξηση της συχνότητας που παρουσιάζει η νόσος να μην είναι πραγματική, αλλά πλασματική. Μάλιστα ενδέχεται να αποδίδεται στην μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του ιατρικού κόσμου και την καλύτερη διάγνωση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου. Γιαυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητο να πραγματοποιηθούν και άλλες έρευνες προκειμένου να αποσαφηνιστεί το αν η αύξηση της συχνότητας της νόσου είναι επίπλαστη ή αληθής.

Συνοπτικός πίνακας παρουσίασης μελετών επιπολασμού παιδικού άσθματος στην Ελλάδα (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2**

Αναφορά	Περιοχή	Δείγμα	Αποτελέσματα
Ανθρακό- πουλος και συν(18)	Πάτρα	Παιδιά 8-10 ετών 1978,1991, 1998	Επιπολασμός του άσθματος το 1978 1,5%, το 1988 4,6% και το 1998 6% (1978-91:p=0.01, 1991-98: p=0.02, 1978-98: p= 0.03)
Ανθρακό- πουλος και συν(21)	Πάτρα	Παιδιά 8-10 ετών 1978.1991,1998 και 2003	Επιπολασμός του παρόντος άσθματος ή συριγμού το 1978, 1,5%, το 1991 4,6%, το 1998 6% και το 2003 6,9% των παιδιών. Ενώ τουλάχιστον για μία φορά άσθμα ή συριγμό είχαν το 1991 8%, το 1998 9,6% και το 2003 12,4% των παιδιών
Γουργου- λιάνης 2001(24)	Θεσσαλία	857 παιδιά 6-12 ετών (583 στο επίπεδο της θάλασσας, 180 σε υψόμετρο 501-800 μέτρα και 111 σε υψόμετρο 801-1200 μέτρα)	Επιπολασμός του άσθματος είναι ο μισός σε υψόμετρο 801-1200 μέτρων σε σύγκριση με τις περιοχές στο επίπεδο της θάλασσας (15,8% των παιδιών p< 0.001)
Κρομμύ- δας και συν (22)	Λάρισα	754 οικογένειες με τουλάχιστον 1 παιδί ηλικίας 4-8 ετών	Επιπολασμός άσθματος 9,3% με την συχνότητα εμφάνισης άσθματος να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Επιπολασμός αλλεργικής ρινίτιδας 31,4% και εκζέματος 14,2%

<b>Πρίφτης 1993 (28)</b>	Αθήνα	Εισαγωγές άσθματος στα τρία μεγαλύτερα νοσοκομεία Παιδών της Αττικής για παιδιά ηλικίας 0-14 ετών κατά την περίοδο 1978-1988	
<b>Πρίφτης 2005 (27)</b>	Αθήνα	Εισαγωγές παιδιών με άσθμα στα τρία μεγαλύτερα νοσοκομεία Παιδών της Αττικής για παιδιά ηλικίας 0-14 ετών κατά την περίοδο 1978-2000	Εισαγωγές παιδιών με άσθμα αυξήθηκαν κατά 271% ( $p < 0.0001$ ) (στα παιδιά 0-4 ετών και 5-15 ετών 250% και 276% αντίστοιχα) Η ετήσια αύξηση των εισαγωγών ήταν 12,2% (1978-1987), 4,7% (1988-1993) και 0,6% (1994-2000)
<b>Πρίφτης 2007 (29)</b>	Αθήνα	Εισαγωγές άσθματος στα τρία μεγαλύτερα νοσοκομεία Παιδών της Αττικής για παιδιά ηλικίας 0-14 ετών κατά την περίοδο 2001-2005	Οι εισαγωγές παιδιών με άσθμα μειώθηκαν κατά 50,2% ( $p < 0.0001$ ) (στα παιδιά 0-4 ετών και στα παιδιά 5-15 ετών 61,3% και 32,4% αντίστοιχα). Η ετήσια μείωση των εισαγωγών ήταν 8,2%
<b>Πρίφτης και συν(20) Μελέτη PANACEA</b>	Αθήνα	700 παιδιά σχολικής ηλικίας	Επιπολασμός συμπτωμάτων άσθματος 23,7% (στα αγόρια 27,6% και στα κορίτσια 20,4%). Επιπολασμός αλλεργικής ρινίτιδας 49,3% των αγοριών με άσθμα και 42,4% των κοριτσιών με άσθμα. Επιπολασμός παρόντος άσθματος ή συριγμού 7,3%
<b>Πρίφτης 2007 (26)</b>	Μαρούσι-Αττικής (αστική περιοχή), Αλίαρτος-Θήβα (αγροτική περιοχή)	620 παιδιά από το Μαρούσι και 418 παιδιά από την Αλίαρτο, ηλικίας 8-10 ετών. Αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σε 3 φάσεις, τα έτη 1995-6, 1999-2000 και 2003-2004	Ο επιπολασμός του άσθματος για το Μαρούσι για τις 3 περιόδους είναι 12,8%, 13,3% και 13,6% αντίστοιχα, ενώ στην Αλίαρτο 10,2%, 14,5% και 14,4% αντίστοιχα (μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιοχών)
<b>Σιγλετίδης και συν(30)</b>	Πολίχνη Θεσσαλονίκης	2005 παιδιά ηλικίας 9-12 ετών	Επιπολασμός άσθματος 6,1% και της αλλεργικής ρινίτιδας 12,6%. 38% των γονέων ήξερε ότι το παιδί έπασχε από άσθμα και το 32% των παιδιών ρινίτιδα

<b>Χ. Ρούσσος Μελέτη ISAAC II (19)</b>	Αθήνα Θεσσαλο- νίκη	2000 παιδιά ηλικίας 10 ετών	25% των παιδιών εμφάνιση παρελθόντος ή παρόντος άσθματος 10% εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος τους 12 τελευταίους μήνες 30% και 20% εμφάνιση ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα σε Θεσσαλονίκη και Αθήνα αντίστοιχα
<b>Σιγλετίδης και συν (23)</b>	Δυτική Μακεδονία (Πτολεμαΐδα, Κοζάνη, Καστοριά, Φλώρινα, Γρεβενά)	3559 παιδιά ηλικίας 9-12 ετών (Πτολεμαΐδα 1046, Κοζάνη 1249, Καστοριά 419, Φλώρινα 466, Γρεβενά 379)	Επιπολασμός άσθματος 6,4% (Πτολεμαΐδα 6,9%, Καστοριά 8,4%, Κοζάνη 5,4%, Φλώρινα 6,2%, Γρεβενά 6,3%) Επιπολασμός ρινίτιδας 35,6% (Πτολεμαΐδα 40,3%, Κοζάνη 35,2%, Καστοριά 30,8%, Φλώρινα 39,2%, Γρεβενά 6,3%) Επιπολασμός λοιμώδους βρογχίτιδας 6,9% (Πτολεμαΐδα 12,1%, Καστοριά 9,7%, Κοζάνη 8,1%, Φλώρινα 10,1%, Γρεβενά 6,7%) Επιπολασμός οξείας βρογχίτιδας 13,5% (Πτολεμαΐδα 17%, Καστοριά 13,3%, Κοζάνη 12,3%, Φλώρινα 14,1%, Γρεβενά 7,1%)

## V. Θεωρία «της υγιεινής διαβίωσης»

Η συχνότητα αλλεργικών νόσων και άσθματος φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη στις αναπτυγμένες χώρες και σε βιομηχανικές περιοχές, όπου το άσθμα εμφανίζεται αρκετά νωρίς στην παιδική ηλικία. Η ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα όπως και η ρύπανση των εσωτερικών χώρων φαίνεται ότι μπορεί να δρουν συνεργικά με την έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα και παίζουν σημαντικό ρόλο. Το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η πρόωρη έκθεση των νεογνών στον καπνό, καθώς και οι ιογενείς λοιμώξεις των πρώτων χρόνων της ζωής αναγνωρίζονται σαν πιθανοί υπεύθυνοι παράγοντες.

Η άποψη ότι οι λοιμώξεις προστατεύουν από την ανάπτυξη ατοπίας διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον David Strachan το 1989, με τη θεωρία «της υγιεινής διαβίωσης», όπου υποστηρίζεται ότι η έκφραση της ατοπίας στα παιδιά είναι

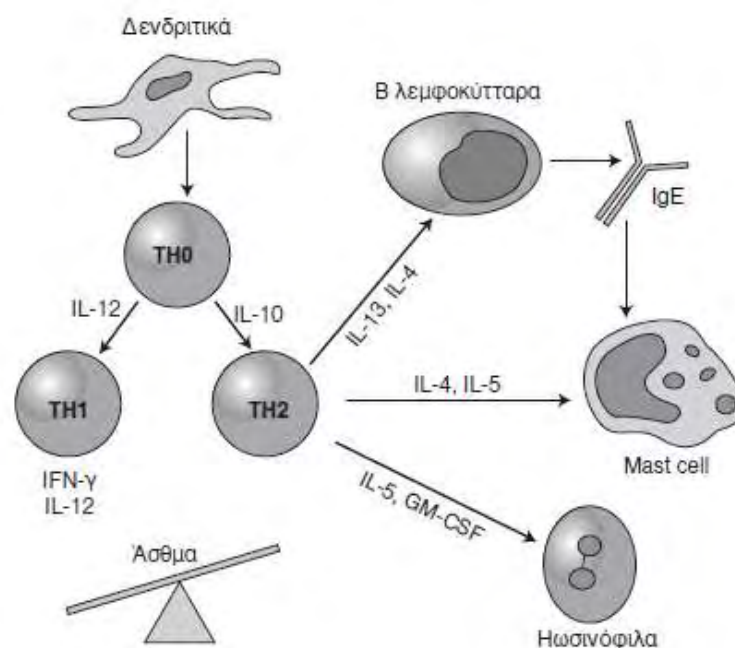
αντίστροφα ανάλογη του βιοτικού επιπέδου, του μεγέθους της οικογένειας και της σειράς γέννησης του παιδιού. Κοινός παρονομαστής και στις τρεις περιπτώσεις είναι οι λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, με την έννοια κυρίως της συχνότητας και της βαρύτερης μορφής. Ως συνέχεια της παραπάνω υπόθεσης έχει βρεθεί ότι η αλλαγή στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου δημιουργεί αλλεργική προδιάθεση, λόγω της μειωμένης κατανάλωσης μη παστεριωμένου γάλακτος και λόγω του σύγχρονου τρόπου διατροφής. Στη διαταραχή επίσης της χλωρίδας του εντέρου συμβάλλει η μειωμένη έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες και τα προϊόντα τους, όπως επίσης και η κατάχρηση των αντιβιοτικών(31). Σε ένα «αγροτικό» περιβάλλον, η έκθεση σε Gram αρνητικά βακτήρια οδηγεί στην έκθεση του γαστρεντερικού σωλήνα σε βακτηριακή ενδοτοξίνη. Η ενδοτοξίνη αυτή συμβάλλει στην επιβίωση και ωρίμανση των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων. Ως συνέπεια των παραπάνω, τα δενδριτικά κύτταρα αναπτύσσουν υποδοχείς TLR (Toll-Like Receptors) που συμβάλλουν στην ανάπτυξη μη αλλεργικής ανοσολογικής απάντησης. Αυτό συμβαίνει με την παραγωγή κατάλληλων κυτταροκινών (IL-12, INF-γ) και την επικράτηση των κυττάρων Th1 (32).

## ***VI. Αναπνευστικές λοιμώξεις***

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού έχουν μια πολύπλοκη συσχέτιση με το άσθμα. Επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ ιογενών λοιμώξεων και ασθματικών παροξυσμών τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες (33,34). Επίσης, μελέτες δείχνουν καθαρή συσχέτιση μεταξύ ιογενών λοιμώξεων, κυρίως βρογχολίτιδας από RSV, στη βρεφική ηλικία και ανάπτυξης άσθματος αργότερα στην ενήλικη ζωή (35). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, δύο πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες στη Γερμανία (36) και στις ΗΠΑ (37) έδειξαν ότι οι συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής έχουν

προστατευτική δράση στον κίνδυνο εμφάνισης ατοπίας και άσθματος στην ενήλικη ζωή. Η εκτροπή προς την μια ή την άλλη κατάσταση εξαρτάται κυρίως από την εκτροπή της ωρίμανσης των T-λεμφοκυττάρων προς την Th-1 ανοσία (παραγωγή δηλαδή ιντερφερόνης- $\gamma$  για την αντιμετώπιση του μικροβιακού αιτίου) ή την Th-2 ανοσία (παραγωγή δηλαδή IgE ανοσοσφαιρίνης για την αντιμετώπιση της ατοπίας). Όσο μεγαλύτερη είναι η παραγωγή Th-1 λεμφοκυττάρων τόσο μικρότερος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης ατοπίας και άσθματος (Σχήμα 2)

**Σχήμα 2.** Το σχήμα απεικονίζει τα δύο διαφορετικά αναπτυξιακά μονοπάτια που οδηγούν στην διαφοροποίηση των Th λεμφοκυττάρων του πνεύμονα σε Th-1 ή Th-2 λεμφοκύτταρα.



(N Engl J Med, Vol346, No11 March 14, 2002)

Τα αντιγόνα εισέρχονται μέσω του βρογχικού δένδρου στον πνεύμονα, περνούν την επιθηλιακή επιφάνεια και αντιδρούν με αδιαφοροποίητα Th κύτταρα και



δενδριτικά κύτταρα (DC). Με την επίδραση σημάτων από το μικροπεριβάλλον τα Th λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Th-1 ή Th-2. Η πόλωση προς τον τύπο 1 επάγεται μέσω STAT -1 και T-bet εξαρτώμενων μονοπατιών, υπό την επίδραση CD8a+ DC κυτταροκινών και κυτταροκινών από τα μακροφάγα. Η πόλωση προς τον τύπο 2 επάγεται μέσω STAT-6, GATA-3, Nuclear Factor of Activated T cells (NFATc) και c-maf εξαρτώμενων μονοπατιών, υπό την επίδραση CD8a-DC κυτταροκινών και IL-4 από τα μαστοκύτταρα.

Οι Th-1 τύπου αντιδράσεις διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και στις επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα παθήσεων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σαρκοείδωση και η φυματίωση. Αντιθέτως, οι Th2 τύπου αντιδράσεις διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων, ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα και προκαλούν ιστική ηωσινοφιλία. Παίζουν κεντρικό ρόλο στις αλλεργίες και στις παρασιτικές λοιμώξεις. Αποτελούν τον κύριο τύπο ανοσολογικής απάντησης που λαμβάνει χώρα στους ασθματικούς αεραγωγούς, όπου αυξημένα επίπεδα IL-4, IL-5, IL-13 και IL-9 έχουν αναφερθεί από διάφορους ερευνητές (38).

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 πρόωπη 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 πρόωπη παιδική ηλικία αντανακλά τη σχέση των λοιμώξεων με τη βαρύτητα του άσθματος.

Σημαντικές είναι οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του επιθηλίου που

παρατηρήθηκαν στο αναπνευστικό σύστημα μετά από ιογενείς λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού. 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, καθώς και 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 ινών και αναστέλλουν την έκλυση της ακετυλχολίνης, περιορίζοντας έτσι τον βρογχόσπασμο.

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

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 μυικών 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 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 ως ρυθμιστές του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, μεταβάλλονται στην περίοδο των ιογενών λοιμώξεων.

Με τη βοήθεια του ινοβρογχοσκοπίου διαπιστώθηκαν ουσιώδεις πρώιμες 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 των Th κυττάρων τύπου 1 ανοσοαπάντησης (Th-1) (αύξηση INF- $\gamma$  σε ρινικό έκπλυμα μετά από λοίμωξη από ρινοϊό). Άλλες πάλι μελέτες έδειξαν υπεροχή των Th-2 κυτταρικών απαντήσεων (περιφερικά μονοπύρρηνα υγιών εθελοντών, που εμβολιάστηκαν για ιλαρά, έδειξαν μετά από καλλιέργεια 72 ωρών μειωμένη παραγωγή INF- $\gamma$  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 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 Σχήμα Νο3.

Οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού οδηγούν σε:

- 1) ελάττωση της δραστηριότητας των  $\beta$ - 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, GM-CSF και των χημειοκινών MIP-1a

και RANTES από το αναπνευστικό επιθήλιο (IL: ιντερλευκίνη, GM-CSF: παράγοντας διέγερσης των κοκκιοκυττάρων μακροφάγων, RANTES και MIP-1 α: χημειοκίνες, INF: ιντερφερόνη, TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκου, LTC<sub>4</sub>: λευκοτριένια C<sub>4</sub>). Οι κυτταροκίνες αυτές απορυθμίζουν 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

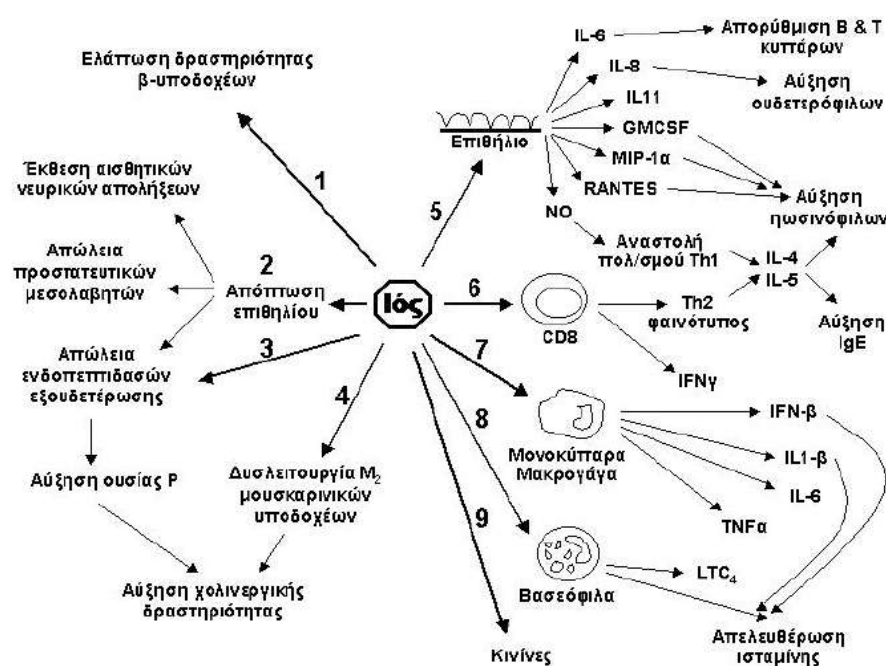
6) διέγερση των CD8 λεμφοκυττάρων και TH2 κυτταροκινική αντίδραση

7) διέγερση των μακροφάγων, μονοκυττάρων και προαγωγή INF-β, IL-1β, IL-6 και THF-α

8) διέγερση των βασεόφιλων κυττάρων, απελευθέρωση ισταμίνης και παραγωγή LC<sub>4</sub>

9) αύξηση της παραγωγής κινινών.

### Σχήμα No 3



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 απολύτως 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.

## VII. Παθογένεια βρογχικού άσθματος

### ▪ *Βρογχική φλεγμονή*

Το βρογχικό δένδρο ασθενών που πάσχουν από βρογχικό άσθμα παρουσιάζει χρόνια φλεγμονή.

Μακροσκοπικά, τόσο στους μεγάλους όσο και στους μικρούς αεραγωγούς είναι δυνατό να ανιχνευθούν έμβολα που αποτελούνται από βλέννα, πρωτεΐνες του ορού και φλεγμονώδη κύτταρα.

Μικροσκοπικά, το τοίχωμα των αεραγωγών εμφανίζεται διηθημένο με ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, ενώ μπορεί να υπάρχει σε πολλά σημεία καταστροφή του επιθηλιακού φραγμού του βλεννογόνου. Άλλες ιστολογικές αλλοιώσεις είναι η υπερτροφία των λείων μυικών ινών, η εναπόθεση ινών κολλαγόνου κάτω από το επιθήλιο και η αύξηση του αριθμού των λαγνοειδών κυττάρων που παράγουν βλέννα (14).

### ▪ *Βρογχικό άσθμα και αναφυλακτικού τύπου υπερευαισθησία*

Τα μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα, ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην επιμονή του βρογχόσπασμου, της χρόνιας φλεγμονής και της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν μια ποικιλία προσχηματισμένων και νεοσυντεθεισών διαμεσολαβητικών ουσιών (π. χ. ισταμίνη, σεροτονίνη, βραδυκινίνη, λευκοτριένια, κυτταροκίνες) που δρουν στον αεραγωγό προκαλώντας βρογχόσπασμο, ευοδώνοντας τη διήθηση του τοιχώματός του με φλεγμονώδη κύτταρα και, στη συνέχεια, συντηρώντας τη χρόνια φλεγμονή (39).

Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς απελευθέρωσης διαμεσολαβητικών ουσιών είναι και η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I

(αναφυλακτικού τύπου). Τα λεμφοκύτταρα γενετικά προδιατεθειμένων ατόμων παράγουν ειδικές ανοσοσφαιρίνες E (IgE) έναντι κοινών περιβαλλοντικών αντιγόνων (αλλεργιογόνων), οι οποίες προσκολλώνται σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των μαστοκυττάρων και άλλων κυττάρων (ευαισθητοποίηση). Σε δεύτερη επαφή με το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, η σύνδεση αλλεργιογόνου και ειδικής ανοσοσφαιρίνης E προκαλεί ενεργοποίηση του μαστοκυττάρου στο οποίο η ανοσοσφαιρίνη είναι προσδεσμένη και απελευθέρωση διαμεσολαβητικών ουσιών. Η ευαισθητοποίηση του ασθενούς σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα εκτιμάται είτε με δερματικές δοκιμασίες άμεσης υπερευαισθησίας (αναφυλακτικού τύπου) είτε με *in vitro* μέτρηση των ειδικών ανοσοσφαιρινών E. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται από το ιστορικό έξαρσης των συμπτωμάτων μετά την επαφή με το πιθανό αλλεργιογόνο.

▪ ***Μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων από το αίμα στους αεραγωγούς***

Η διήθηση του βρογχικού βλεννογόνου από φλεγμονώδη κύτταρα προϋποθέτει την μετανάστευσή τους από το αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ενός πολύπλοκου συστήματος ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης (endothelial adhesion molecules) τα οποία επιτρέπουν την πρόσδεση υποδοχέων που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη των λευκοκυττάρων.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτταροκίνες, όπως IL-1, TNF- $\alpha$  και IFN- $\gamma$ , που επάγουν την παραγωγή μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του πνευμονικού αγγειακού δικτύου (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin).

Κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε κάποιο αλλεργιογόνο ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα προσκολλώνται στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδεδεμένα με μόρια προσκόλλησης. Ακολουθεί μετανάστευση των ηωσινοφίλων στις περιοχές της



φλεγμονής και ενεργοποίησή τους υπό την επίδραση των κυτταροκινών που έχουν απελευθερωθεί από τα T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα.

- ***Ο ρόλος της φλεγμονής των αεραγωγών στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος***

Στο παρελθόν η απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών θεωρούνταν το αποτέλεσμα βρογχόσπασμου γιαυτό και ακρογωνιαίος λίθος της αντι-ασθματικής αγωγής ήταν τα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Σήμερα όμως αναγνωρίζεται ότι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τη βαρύτητα της νόσου είναι η φλεγμονή των αεραγωγών.

Τα αλλεργιογόνα που βρίσκονται στο περιβάλλον του ασθενούς παρουσιάζονται μέσω των μακροφάγων στα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα. Υπάρχουν δύο υπότυποι T βοηθητικών λεμφοκυττάρων, τα Th1 και τα Th2, τα οποία θεωρείται ότι κυριαρχούν στα ασθματικά άτομα. Τα Th2 λεμφοκύτταρα, όταν εκτεθούν στο αντιγόνο, παράγουν ιντερλευκίνες IL-4 και IL-5, οι οποίες επάγουν την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E (IgE) από τα B λεμφοκύτταρα και, επιπλέον, προκαλούν ηωσινοφιλία (40). Τα διεγερμένα Th1 λεμφοκύτταρα παράγουν IL-2, IFN- $\gamma$  και TNF- $\beta$  που προάγουν την κυτταρική υπερευαισθησία. Ακόμη, η IFN- $\gamma$  αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Th2 και την παραγωγή IgE, αναστέλλοντας τελικά την αντίδραση υπερευαισθησίας.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, κυτταροκίνες των μακροφάγων (IL-1, TNF- $\alpha$  και IFN- $\gamma$ ) προάγουν την έκφραση ICAM-1 και VCAM-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών τριχοειδών, επιτρέποντας έτσι την προσκόλληση λευκοκυττάρων και τη διαπίδυσή τους προς το βρογχικό βλεννογόνο. Μια σειρά από επιβλαβείς διεργασίες ακολουθούν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων από το αίμα προς τους αεραγωγούς, όπως διακοπή της συνέχειας του επιθηλιακού φραγμού,

ανωμαλίες στο νευρικό έλεγχο του τόνου των λείων μυικών ινών των βρόγχων, αλλαγές στην κινητικότητα των κροσσών του βρογχικού βλεννογόνου και αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα (41).

Πολλά ερευνητικά δεδομένα υπογραμμίζουν ιδιαίτερα τη σημασία των ηωσινόφιλων ανάμεσα στα άλλα φλεγμονώδη κύτταρα στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος (42). Ασθενείς με σοβαρό άσθμα εμφανίζουν σημαντική ηωσινοφιλική διήθηση των αεραγωγών, ενώ τα εκκριτικά προϊόντα των ηωσινόφιλων (π.χ. μείζων βασική πρωτεΐνη, ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη) βρίσκονται σε υψηλή συγκέντρωση σε βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα. Κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα τύπου Th2 λεμφοκύτταρα, όπως IL-3, IL-5 και GM-CSF, παρατείνουν την επιβίωση των ηωσινόφιλων στους αεραγωγούς και διευκολύνουν τις λειτουργίες τους. Τα ηωσινόφιλα, εκτός από ουσίες όπως η μείζων βασική πρωτεΐνη και η ηωσινοφιλική πρωτεΐνη, εκκρίνουν λευκοτριένια που προάγουν ακόμη περισσότερο το βρογχόσπασμο και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα.

Ενδιαφέρον είναι ο μηχανισμός με τον οποίο η βρογχική υπεραντιδραστικότητα ενισχύεται από τη βλάβη που η φλεγμονή προκαλεί στο αναπνευστικό επιθήλιο. Το αναπνευστικό επιθήλιο δρα προστατευτικά έναντι βλαπτικών εξωτερικών ερεθισμάτων. Εξαιτίας των διαμεσολαβητικών ουσιών που απελευθερώνονται από τα κύτταρα της φλεγμονής ο επιθηλιακός φραγμός διακόπτεται με αποτέλεσμα προσαγωγές νευρικές απολήξεις να βρίσκονται εκτιθεμένες σε μηχανικά και χημικά ερεθίσματα. Μέσω αντανακλαστικού νευρικού τόξου τα προσαγωγά νεύρα άγουν νευρικές ώσεις που οδηγούν σε βρογχόσπασμο και παραγωγή βλέννας από τα λαγηνοειδή κύτταρα του βλεννογόνου.

- *Χρόνια φλεγμονή και ανακατασκευή του τοιχώματος των αεραγωγών (airway remodeling)*

Η χρόνια φλεγμονή έχει ως συνέπεια συνεχείς διεργασίες κυτταρικής βλάβης και αποκατάστασης, που μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμες ιστολογικές ανωμαλίες του τοιχώματος του αεραγωγού (43). Συγκεκριμένα, παρατηρείται πολλαπλασιασμός μυο-ινοβλαστών που βρίσκονται κάτω από το επιθήλιο. Οι μυο-ινοβλάστες παράγουν ίνες κολλαγόνου που εναποτίθενται στη βασική μεμβράνη προκαλώντας πάχυνσή της. Οι ίνες που εναποτίθενται είναι κυρίως τύπου III και V και φαίνεται ότι η σύνθεσή τους βρίσκεται υπό τον έλεγχο παραγόντων όπως το TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) και η ενδοθηλίνη. Η κλινική σημασία των αλλαγών αυτών είναι μέχρι σήμερα άγνωστη.

Παράλληλα με την πάχυνση της βασικής μεμβράνης, παρατηρείται υπερπλασία και υπερτροφία των λείων μυικών ινών και έχει περιγραφεί συσχέτιση ανάμεσα στο πάχος της στιβάδας των λείων μυικών ινών και στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Οι προηγούμενες αλλαγές περιγράφονται στην αγγλική βιβλιογραφία ως “airway remodeling” (ανακατασκευή του αεραγωγού). Υποστηρίζεται ότι οι ιστολογικές αυτές αλλοιώσεις των αεραγωγών παρατηρούνται σε ασθενείς που για μεγάλα χρονικά διαστήματα δεν έλαβαν την κατάλληλη αντιφλεγμονώδη αγωγή και ότι αυτές σηματοδοτούν την κλινική εικόνα μη αναστρέψιμης απόφραξης του βρογχικού δένδρου.

- *Είναι το βρογχικό άσθμα κατά την παιδική ηλικία φλεγμονώδης νόσος;*

Οι πληροφορίες που αφορούν στο ρόλο της φλεγμονής στο βρογχικό άσθμα κατά την ενήλικη ζωή προέρχονται από βρογχοκυψελιδική έκπλυση και βιοψία με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου. Για ηθικούς λόγους οι πληροφορίες που έχουμε για τη φλεγμονή των αεραγωγών στα παιδιά είναι περιορισμένες. Προκύπτει όμως ότι και

στα παιδιά οι βλάβες είναι ανάλογες και συμβατές με airway remodeling: έμβολα από βλέννα, υπερπλασία των λαγηνοειδών κυττάρων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερτροφία των λείων μυικών ινών και διήθηση του βρογχικού βλεννογόνου με ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα και ελάττωση των κροσσωτών επιθηλιακών κυττάρων (44). Η μέτρηση των επιπέδων NO στον εκπνεόμενο αέρα έχει χρησιμοποιηθεί για την έμμεση εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε παιδιά με βρογχικό άσθμα(45). Τα επίπεδα NO στις περιπτώσεις αυτές είναι αυξημένα λόγω επαγωγής της συνθέτασης του NO από τις κυτταροκίνες που παράγονται από κύτταρα της φλεγμονής. Η αγωγή με συστηματικά ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ελαττώνει τα επίπεδα αυτά.

Βιοχημικά ευρήματα συμβατά με κλασική ασθματική φλεγμονή των αεραγωγών έχουν διαπιστωθεί σε βρέφη με επεισόδια εκπνευστικού συριγμού: αυξημένα επίπεδα ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης σε βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα και αυξημένη συγκέντρωση θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, λευκοτριένης B<sub>4</sub> και TNF-α σε κυψελιδικά μακροφάγα (46).

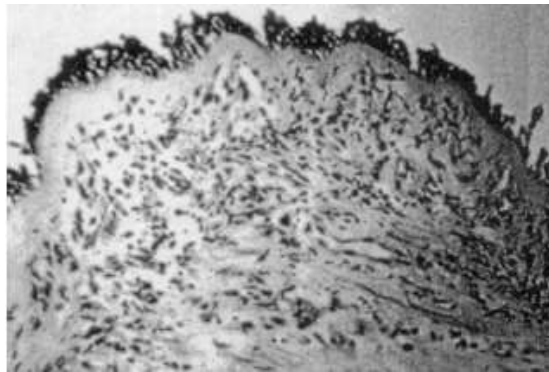
### ***VIII. Παθολογική ανατομία***

Στο άσθμα παρατηρείται αλλαγή της δομής των αεραγωγών (47). Αυτό οφείλεται σε μια ετερογενή διαδικασία, κατά την οποία αλλοιώνεται η σύσταση του συνδετικού ιστού και η αρχιτεκτονική των αεραγωγών, λόγω της αποδιαφοροποίησης, μετανάστευσης, διαφοροποίησης και ωρίμανσης των στηρικτικών κυττάρων.

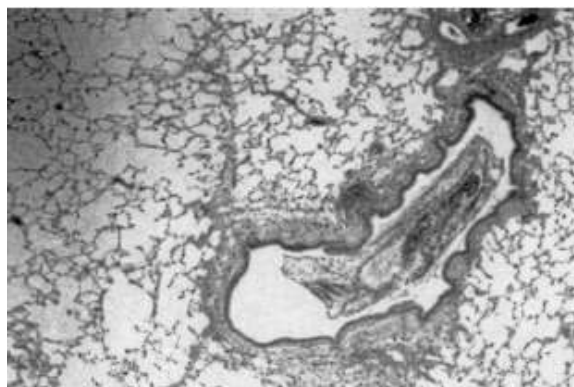
Στους βρόγχους η βασική μεμβράνη είναι φυσιολογικού πάχους, αλλά υπάρχει πάχυνση στην δικτυωτή στιβάδα της μεμβράνης ( lamina reticularis) από τα πρώτα στάδια της νόσου (Εικόνα 8,9). Η πάχυνση προκαλείται από την εναπόθεση ινών κολλαγόνου I, III και V και φιμπρονεκτίνης, που παράγονται από ενεργοποιημένους

μυο-ινοβλάστες, οι οποίοι προέρχονται από ινοβλάστες που βρίσκονται ακριβώς κάτω από το επιθήλιο (48). Η παρατήρηση ότι αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στην δικτυωτή στιβάδα συμβαίνει μόνο στο άσθμα δείχνει ότι αυτή η ανωμαλία συνδέεται στενά με την παθογένεια της νόσου.

**Εικόνα 8** Ο βρογχικός βλεννογόνος ασθενούς με άσθμα, όπως φαίνεται στο οπτικό μικροσκόπιο. Φαίνεται καθαρά η απώλεια του βρογχικού επιθηλίου και η πάχυνση της δικτυωτής στιβάδας της βασικής μεμβράνης



**Εικόνα 9** Βιοψία πνεύμονα ασθενούς με άσθμα, όπως φαίνεται στο οπτικό μικροσκόπιο. Φαίνεται καθαρά η απόφραξη των μικρών αεραγωγών από βύσματα βλέννης και η πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών, ενώ οι κυψελίδες παραμένουν άθικτες.



Ο συνδυασμός βλάβης στο επιθήλιο, αναγέννησης του επιθηλίου, υπερπαραγωγής προ-ινωτικών αυξητικών παραγόντων (π.χ. TGF-β) και πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των ινοβλαστών σε μυοβλάστες πιστεύεται ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην αναδιάταξη των αεραγωγών. Οι ενεργοποιημένοι μυο-ινοβλάστες παράγουν μία σειρά αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και κυτταροκινών, που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών ινών των αεραγωγών και αυξάνουν την μικροαγγειακή διαπερατότητα και το νευρικό δίκτυο. Επειδή αυτές οι αλλαγές έχουν παρατηρηθεί σε παιδιά πριν από την έναρξη του άσθματος, έχει προταθεί ότι η ενεργοποίηση της μεσεγχυματικής επιθηλιακής τροφικής μονάδας σε συνδυασμό με την φλεγμονή είναι αυτό που διαφοροποιεί την ανθρώπινη νόσο από την σχετικά οξεία αλλεργική φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται σε ζωικά μοντέλα της νόσου. Εναπόθεση μορίων του διάμεσου χώρου, όπως οι πρωτεογλυκάνες, βαθιά στο τοίχωμα των αεραγωγών έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν πεθάνει από άσθμα και η έκτασή της αυξάνει με την διάρκεια της νόσου.

Ο εξωκυττάριος διάμεσος χώρος είναι μια δυναμική κατασκευή που χαρακτηρίζεται υπό φυσιολογικές συνθήκες από ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και αποδόμησης των συστατικών του μορίων. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP) που αποδομούν μόρια του εξωκυττάριου χώρου (MMP-2, MMP-9) έχουν ιδιαίτερη σημασία σε αυτή την διαδικασία, όπως και οι αντίστοιχοι αναστολείς τους, οι ιστικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών-1 και 2 (TIMP-1, TIMP-2). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες έχουν επίσης εμπλακεί στην αγγειογένεση και στην υπερπλασία των μυικών ινών μέσω της απελευθέρωσης ενεργών μορφών αυξητικών παραγόντων, ενώ ακόμα παίζουν ρόλο στην μετακίνηση φλεγμονωδών και στηρικτικών κυττάρων.

Μόρια του εξωκυττάριου χώρου επίσης αντιδρούν με φλεγμονώδη κύτταρα. Οι πρωτεογλυκάνες επίσης χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, ως παγίδες για νερό, προκαλώντας οίδημα ιστού, ως συνδετικά μορίων προσκολλητικότητας των φλεγμονωδών κυττάρων, ενώ αυξάνουν την απελευθέρωση μεταβιβαστών και επάγουν την σύνθεση πρωτεϊνών του εξωκυττάριου χώρου( 49,50).

Υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυικών ινών, των καλυκοειδών κυττάρων και των υποβλεννογόνιων αδένων συμβαίνει στους βρόγχους ανθρώπων με άσθμα, ειδικά σε αυτούς με χρόνια και βαριά νόσο. Γενικά, οι αεραγωγοί στο άσθμα παρουσιάζουν διάφορες δομικές αλλαγές που συνολικά συμβάλλουν στη γενική αύξηση του πάχους του τοιχώματος των αεραγωγών. Για χρόνια το άσθμα θεωρούνταν μία πάθηση με αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Στην πλειονότητα των ασθενών ακόμα και μακροχρόνιες ανωμαλίες της FEV<sub>1</sub> αναστρέφονται μετά από θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοειδή. Ωστόσο, σε πολλούς ασθενείς με άσθμα υπάρχει περιορισμός της ροής στους αεραγωγούς, ακόμα και μετά από τέτοια αγωγή, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Το παραπάνω πιθανώς οφείλεται στην αναδιάταξη των αεραγωγών. Η αναδιάταξη των αεραγωγών μπορεί να είναι επίσης σημαντική στην παθογένεια της μη ειδικής βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ειδικά όταν αυτή αναστρέφεται πολύ αργά (σε 1-2 έτη) ή ημιτελώς μετά από αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοειδή(51).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ .

#### ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

##### 1. ANATOMIA-MΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη ο μηχανισμός που δίνει το έναυσμα για την πρώτη αναπνοή του νεογνού. Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι ο τοκετός δημιουργεί συνθήκες υποξίας η οποία διεγείρει τα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια. Διαπιστώθηκε όμως ότι η διακοπή της νεύρωσης των χημειούποδοχέων δεν αναστέλλει την έναρξη αναπνευστικών κινήσεων. Η άποψη που επικρατεί σήμερα είναι ότι η απομάκρυνση κάποιου παράγοντα ανασταλτικού για την αναπνοή που εκκρίνεται από τον πλακούντα επιτρέπει την εμφάνιση αυτόματων αναπνοών. Η ουσία που κατά πάσα πιθανότητα διαδραματίζει αυτόν το ρόλο είναι η προσταγλανδίνη  $E_2$  (52).

Ο «άγνωστος» μηχανισμός δίνει με επιτυχία, στην πλειονότητα των γεννήσεων, το μήνυμα στους αναπνευστικούς μύες να επιτελέσουν ένα βαρύτατο μηχανικό έργο, εκείνο της πρώτης αναπνοής. Το έργο αυτό περιλαμβάνει:

1. Μετακίνηση αέρα μέσα στο υγρό που καταλαμβάνει το βρογχικό δένδρο
2. Υπερνίκηση της ελαστικής δύναμης επαναφοράς των πνευμόνων
3. Υπερνίκηση της επιφανειακής τάσης η οποία δημιουργείται καθώς ο αέρας εισχωρεί στο πνευμονικό υγρό και σχηματίζει επιφάνεια επαφής υγρού και αέρα.

Κατά την πρώτη αναπνοή παράγεται αρνητική ενδοθωρακική πίεση 40-80 cmH<sub>2</sub>O.

Το μέγεθος αυτής της προσπάθειας του νεογνού γίνεται αντιληπτό εάν λάβει κανείς



υπόψη ότι, προκειμένου ένας ενήλικας να υπερνικήσει τις στατικές δυνάμεις του αναπνευστικού του συστήματος και να εισπνεύσει μέχρι το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας, θα πρέπει να δημιουργήσει αρνητική ενδοθωρακική πίεση περίπου 40 cmH<sub>2</sub>O.

Πολύ σύντομα μετά την πρώτη αναπνοή σημειώνεται σημαντική ελάττωση των αντιστάσεων του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και συνακόλουθη αύξηση της ροής αίματος στους πνεύμονες, απαραίτητη για την επίτευξη επαρκούς ανταλλαγής αερίων. Δύο κυρίως μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την ελάττωση αυτή:

1. Η αντικατάσταση του εμβρυικού πνευμονικού υγρού με αέρα με σύγχρονη έκπτυξη των πνευμόνων και διαστολή των πνευμονικών αγγείων.
2. Η αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στις κυψελίδες που προκαλεί επιπλέον διαστολή του δικτύου της πνευμονικής αρτηρίας. Περαιτέρω μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων συμβαίνει κατά τους πρώτους μήνες της ζωής με την αναστροφή της πάχυνσης της στιβάδας των λείων μυικών ινών των αγγείων που έχει εγκατασταθεί κατά την εμβρυϊκή ζωή.

## 2. ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ- ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας είναι ένα μείγμα λιπιδίων ( κατά 85%) και πρωτεϊνών (κατά 15%-τύπου A, B, C και D). Το κυριότερο λιπίδιο είναι η φωσφατιδυλοχολίνη, μόριο με υδρόφιλη πολική «κεφαλή» και υδρόφοβη «ουρά». Θεωρείται ότι οι πνευμονικές κυψελίδες συμπεριφέρονται σαν μικρές σφαιρικές δομές των οποίων το εσωτερικό επαλείφεται από λεπτή στιβάδα υγρού. Τα μόρια του υγρού έλκονται μεταξύ τους τείνοντας να ελαττώσουν τη συνολική σφαιρική επιφάνεια (επιφανειακή τάση). Συνεπώς, η επιφανειακή τάση ευνοεί τη σύμπτωση των τοιχωμάτων της κυψελίδας. Πιστεύεται ότι τα μόρια της φωσφατιδυλοχολίνης

«αγκυροβολούν» με την πολική «κεφαλή» εντός του υγρού, με αποτέλεσμα οι απωθητικές δυνάμεις μεταξύ των «ουρών» να αντιτίθενται στις δυνάμεις της επιφανειακής τάσης, μειώνοντάς τη και, παράλληλα, ελαττώνοντας το απαιτούμενο μηχανικό έργο για την έκπτυξη των πνευμόνων.

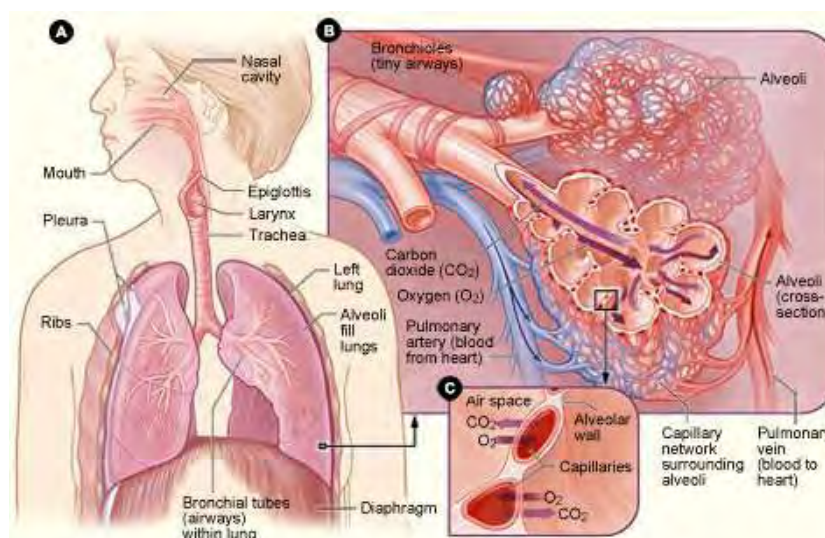
Μια άλλη διεργασία που πρέπει να ολοκληρωθεί σε κυτταρικό επίπεδο για να μπορεί να επιτευχθεί επαρκής ανταλλαγή αερίων είναι και η μεταβολή της λειτουργίας των επιθηλιακών κυττάρων του βρογχικού δένδρου από μονάδες έκκρισης εμβρυικού πνευμονικού υγρού σε μονάδες απορρόφησής του. Η αλλαγή αυτή γίνεται με τη δράση των κατεχολαμινών που εκλύονται με το stress του τοκετού. Το υγρό που δεν απορροφάται αποβάλλεται διαμέσου του βρογχικού δένδρου κατά τη συμπίεση του θώρακα, καθώς το νεογνό εξέρχεται από το γεννητικό σωλήνα.

## Η ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ:

### ΑΠΟ ΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

#### Ανατομία

Το νεογνό διαθέτει κατά μέσο όρο 20 εκατομμύρια κυψελίδες, ενώ ο ενήλικας περίπου 300 εκατομμύρια. Δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με την ηλικία που παύει ο σχηματισμός νέων κυψελίδων, φαίνεται όμως ότι αυτό συμβαίνει μεταξύ 2 και 8 ετών(53). Άλλοι μηχανισμοί ανάπτυξης της συνολικής επιφάνειας της αναπνευστικής μεμβράνης είναι η αύξηση του μεγέθους των κυψελίδων που ήδη υπάρχουν, καθώς και η πολύπλοκη δομή τους. Όσον αφορά στη μετεμβρυική ανάπτυξη των αεραγωγών, οι πληροφορίες είναι ελάχιστες. Γνωρίζουμε ότι ο αριθμός των αεραγωγών καθορίζεται κατά την εμβρυική ζωή και ότι, στη συνέχεια, απλά αυξάνει το μέγεθός τους (εικόνα10).



**Εικόνα 10.** Βασική ανατομία του πνεύμονα, όπου φαίνεται η μεταφορική μοίρα στην εικόνα Α και Β, καθώς και η αναπνευστική μοίρα στην εικόνα C

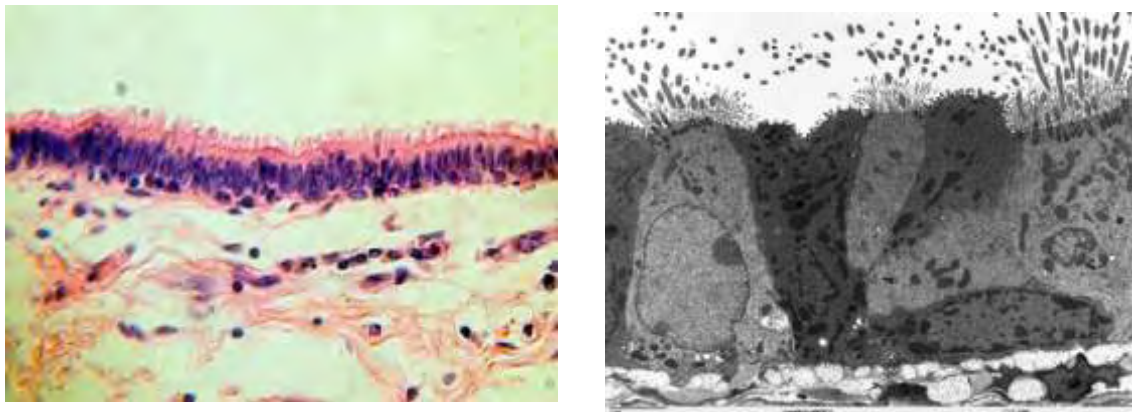
Το πρότυπο της διακλάδωσης των αγγείων τόσο σε προ-λοβιδιακό όσο και μετ-λοβιδιακό επίπεδο προσομοιάζει με εκείνο των βρόγχων, όμως συμβαίνει με ελαφρά καθυστέρηση σε σχέση με τους βρόγχους. Οι αγγειακοί κλάδοι έχουν καθορισθεί ήδη από την 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Μετά τη γέννηση αυξάνεται η διάμετρος των αγγείων, γεγονός που αντανakλά διεργασία υπερπλασίας. Η διάμετρος μιας αρτηρίας σε δεδομένη ανατομική θέση σχετίζεται γραμμικά με το μήκος της περιφερικά της θέσης αυτής. Επομένως, διάφορες αρτηρίες σε απόσταση 1 cm από το περιφερικό τους άκρο έχουν παρόμοια διάμετρο. Το μέγεθος των αρτηριών αυξάνει με ταχύτερο ρυθμό κατά τους πρώτους 18 μήνες ζωής, ενώ οι μετέπειτα ρυθμοί αύξησης ελαττώνονται αισθητά.

Η σχέση του μεγέθους αεραγωγών και πνευμονικού παρεγχύματος αξίζει να συζητηθεί ιδιαίτερα. Σε πολλές μελέτες προσδιορισμού τιμών αναφοράς για τους δείκτες σπυρομέτρησης επιβεβαιώθηκε ότι ο λόγος FEV<sub>1</sub>/FVC δε σχετίζεται με την ηλικία ή τους ανθρωπομετρικούς δείκτες. Η παρατηρούμενη μεταβλητότητα στη σχέση μεταξύ των δεικτών μέγιστων εκπνευστικών ροών (πχ FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>25</sub>) και πνευμονικών όγκων (πχVC) υποστηρίζεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι κάποια άτομα έχουν μεγάλου εύρους αεραγωγούς σε σχέση με τους πνευμονικούς τους όγκους, ενώ κάποια άλλα μικρού εύρους αεραγωγούς. Για το φαινόμενο αυτό, δηλαδή της δυσανάλογης ανάπτυξης του πνευμονικού παρεγχύματος σε σχέση με το μέγεθος των αεραγωγών, επινοήθηκε ο όρος «dysanapsis» από τα ελληνικά συστατικά δυσ και ανάπτυξη (54).

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη δυσανάλογη ανάπτυξη αεραγωγών και πνευμονικού παρεγχύματος σε κάποια άτομα μπορεί να είναι περιβαλλοντικοί ή/και γενετικοί. Για παράδειγμα, οι πνεύμονες κατοίκων περιοχών με μεγάλο υψόμετρο έχουν αυξημένο αριθμό κυψελίδων και συνηθισμένο μέγεθος αεραγωγών(55). Εάν δε

ληφθεί υπ' όψη η προηγούμενη σχέση αεραγωγών/ κυψελίδων στα άτομα αυτά, ο δείκτης FEV<sub>1</sub>/FVC μπορεί να ερμηνευθεί λαθεμένα ως ενδεικτικός απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών. Υπάρχουν όμως και στοιχεία που δείχνουν ότι η σχέση μεγέθους αεραγωγών και πνευμονικού παρεγχύματος έχει ήδη καθορισθεί κατά την πρώιμη παιδική ηλικία και επομένως ελέγχεται γενετικά(56).

Λείες μυικές ίνες υπάρχουν στο τοίχωμα των αεραγωγών ήδη από την εμβρυική ζωή. Μολονότι τα βρέφη έχουν λιγότερο εκτεταμένο δίκτυο λείων μυικών ινών σε σχέση με τον ενήλικα, οι ίνες αυτές είναι αρκετές για να προκαλέσουν βρογχόσπασμο.



**Εικόνα 12.** Εικόνα από οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο του φυσιολογικού αναπνευστικού βρογχολίου

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

Στα πρώτα χρόνια της ζωής υπάρχουν αρκετές φυσιολογικές ιδιομορφίες, που προδιαθέτουν σε εμφάνιση αποφρακτικής νόσου των αεραγωγών. Συγκεκριμένα:

α) Οι περιφερικοί αεραγωγοί στα παιδιά έχουν φτωχότερη ανάπτυξη των λείων μυικών ινών, σε σύγκριση με τους ενήλικες, με αποτέλεσμα την μικρότερη υποστήριξη των βρογχολίων.

β) Η υπερπλασία των βλεννωδών αδένων στους μεγάλους βρόγχους των παιδιών, σε σύγκριση με τους ενήλικες, οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή βλέννας ενδοαυλικά.

γ) Μέχρι την ηλικία των 5 ετών οι περιφερικοί αεραγωγοί είναι δυσανάλογα στενοί, με αποτέλεσμα τα βρέφη και τα νήπια να είναι ευάλωτα σε νόσους που προσβάλλουν τους μικρού εύρους αεραγωγούς.

δ) Οι στατικές ελαστικές ιδιότητες του νεαρού σε ηλικία πνεύμονα είναι ελαττωμένες και προδιαθέτουν σε γρήγορη απόφραξη, ακόμη και σε ήρεμη αναπνοή, με αποτέλεσμα διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης και υποξαιμία.

ε) Ο θωρακικός κλωβός είναι εξαιρετικά ευένδοτος και η γωνία πρόσφυσης του διαφράγματος είναι σχεδόν οριζόντια στα βρέφη και νήπια ( στον ενήλικα αντίθετα είναι λοξή). Έτσι τα νήπια και βρέφη δεν μπορούν να αυξήσουν το διαφραγματικό έργο της αναπνοής (μηχανική ακαταλληλότητα θωρακικού κλωβού).

στ) Το διάφραγμα στις μικρές αυτές ηλικίες είναι φτωχό σε ισχυρές, ανθεκτικές στην κόπωση μυικές ίνες, σε αντίθεση με τους ενήλικες. Αυτός είναι ένας επιπρόσθετος λόγος που το διάφραγμα δεν μπορεί να έχει υψηλή απόδοση έργου στα νήπια και βρέφη.

ζ) Ο παράπλευρος αερισμός μέσω των πόρων των Kohn και Lambert είναι φτωχά αναπτυγμένος.

Ο συνδυασμός των ανωτέρω παραγόντων με την ευαισθησία των βρεφών και νηπίων στις ιογενείς λοιμώξεις καθιστούν αυτή την ομάδα ηλικιών ιδιαίτερα ευάλωτη στη δημιουργία αποφρακτικής νόσου του κατώτερου αναπνευστικού.

Τέλος, λόγω των παραπάνω διαφοροποιήσεων, τα κλινικά συμπτώματα της νόσου ( συριγμός, σιγμός, παράδοξη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, εισολκές, μικρή εφεδρεία αναπνευστικής λειτουργίας) εμφανίζονται πολύ ευκολότερα στην περίοδο της παιδικής ηλικίας.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ηλικία που παύει ο σχηματισμός νέων κυψελίδων αφορά άμεσα στην καθημερινή κλινική πράξη. Έτσι, υποστηρίζεται ότι η εκτομή κάποιας πνευμονικής βλάβης πρέπει να γίνεται μέσα στο χρονικό «παράθυρο» του σχηματισμού νέων κυψελίδων, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα επίτευξης κατά το δυνατό φυσιολογικής αναπνευστικής λειτουργίας από τον αναπτυσσόμενο πνεύμονα (57). Ωστόσο, ο ισχυρισμός αυτός δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Το φαινόμενο της δυσανάλογης ανάπτυξης αεραγωγών πνευμονικού παρεγχύματος μπορεί να ερμηνεύσει την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε βρέφη χωρίς ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Τα βρέφη αυτά διαπιστώθηκε ότι έχουν σχετικά μικρούς αεραγωγούς για το μέγεθος των πνευμόνων τους και η σχέση αυτή ενδεχομένως γίνεται ακόμη πιο δυσανάλογη εξαιτίας του οιδήματος των αεραγωγών που προκαλείται από την ιογενή λοίμωξη (58).

Είναι σχετικά διαδεδομένη η αντίληψη ότι τα βρέφη δεν έχουν επαρκές δίκτυο λείων μυικών ινών ώστε να εμφανίζουν βρογχική υπεραπαντητικότητα και βρογχόσπασμο. Δεδομένα από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αντίληψη αυτή είναι ανακριβής (59). Επομένως, βρέφη με συριγμό δε θα πρέπει να στερούνται της ευεργετικής δράσης των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων στις περιπτώσεις εκείνες που η κλινική εξέταση (επισκόπηση, ακρόαση θώρακα) ή οι πνευμονικές λειτουργίες (οξυμετρία, πληθυσμογραφία κ.λπ.) ανιχνεύουν θετική κλινική ανταπόκριση μετά από χορήγηση φαρμάκου.

Φυσιολογικά, κατά την εισπνοή τόσο το θωρακικό όσο και το κοιλιακό

τοίχωμα κινούνται προς τα έξω (εκπύσσονται). Επειδή το θωρακικό τοίχωμα των βρεφών είναι ευένδοτο, χωρίς την υποστήριξη των μεσοπλευρίων μυών, υποχωρεί υπό την επίδραση της αρνητικής πίεσης που δημιουργεί το συσπώμενο διάφραγμα. Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM η δραστηριότητα των μεσοπλευρίων μυών ελαττώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα να παρατηρείται παράδοξη κινητικότητα θωρακικού (προς τα μέσα) και κοιλιακού (προς τα έξω) τοιχώματος στη διάρκεια του ύπνου REM των βρεφών. Η φυσιολογική αυτή κατάσταση θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την παράδοξη κινητικότητα που οφείλεται σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.

#### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί σχηματικά ότι αποτελείται από μία μεμβράνη ανταλλαγής αερίων (την κυψελιδοτριχοειδική επιφάνεια), μία αντλία ( τους πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα) και ένα νευρικό κέντρο που ελέγχει την αντλία μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος προσαγωγών και απαγωγών νευρικών ινών.

Η πίεση που πρέπει να ασκηθεί από τους αναπνευστικούς μύες για να αλλάξει ο όγκος του πνεύμονα κατά την διάρκεια της αναπνοής έχει δύο στοιχεία. Το πρώτο ή ελαστικό στοιχείο πρέπει να υπερνικήσει την τάση για σύμπτυξη (elastic recoil) του θωρακικού τοιχώματος και των πνευμόνων. Το δεύτερο ή στοιχείο αντίστασης πρέπει να υπερνικήσει την αντίσταση στη ροή του αέρα που προβάλλουν οι αεραγωγοί και οι ιστοί. Παρόλο που και οι δύο παράγοντες αυξάνουν σε παιδιά με αναπνευστική νόσο, είναι ουσιώδες να διαχωριστούν οι καταστάσεις όπου αυξάνεται κυρίως η ελαστική πίεση (περιοριστικού τύπου αναπνευστικά νοσήματα) από τις καταστάσεις όπου κυρίως αυξάνουν οι πιέσεις αντίστασης (αποφρακτικού τύπου αναπνευστικά



νοσήματα).

Συγκεκριμένα, στα περιοριστικού τύπου αναπνευστικά νοσήματα η πίεση που απαιτείται για την υπερνίκηση της ελαστικότητας του αναπνευστικού συστήματος εξαρτάται από τον όγκο των πνευμόνων. Η σχέση πίεσης- όγκου των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος ποικίλει. Η σχέση αυτή αναφέρεται σ' ένα συγκεκριμένο εύρος πνευμονικών όγκων με το πηλίκο των μεταβολών όγκο- πιέσεων, που καθορίζει την έννοια της ευενδοτότητας (compliance). Όταν ελαττωθεί η ευενδοτότητα των πνευμόνων, οι αναπνευστικοί μύες πρέπει να ασκήσουν μεγαλύτερες πιέσεις και να παράγουν μεγαλύτερο έργο για να εκπτύξουν τους πνεύμονες. Μία παρόμοια κατάσταση εμφανίζεται όταν ελαττωθεί η ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος. Και στις δύο περιπτώσεις η έκπτυξη του θώρακα περιορίζεται. Παραδείγματα περιοριστικού τύπου αναπνευστικών νοσημάτων από παρεγχυματικές βλάβες των πνευμόνων περιλαμβάνουν καταστάσεις με διήθηση από υγρό (οίδημα ή λοίμωξη) του διάμεσου πνευμονικού ιστού ή όταν ο αριθμός των διαθέσιμων κυψελίδων έχει ελαττωθεί είτε λόγω ατελεκτασίας είτε λόγω καταστροφής. Περιοριστικού τύπου βλάβες του θωρακικού τοιχώματος εμφανίζονται όταν παρεμποδίζεται η έκπτυξη του θώρακα λόγω κοιλιακής διάτασης, συγγενών ανωμαλιών ή νευρομυικών νόσων.

Η ελάττωση της ευενδοτότητας είτε λόγω νόσου των πνευμόνων είτε λόγω βλάβης του θωρακικού τοιχώματος έχει δύο συνέπειες. Πρώτον, αυξάνει το έργο της αναπνοής. Δεύτερον, οι αυξημένες ελαστικές δυνάμεις σύμπτυξης (elastic recoil) ελαττώνουν τον όγκο των πνευμόνων, επειδή οι κυψελίδες είναι ασταθείς σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους. Έτσι, περιοριστικού τύπου αναπνευστικές διαταραχές συχνά συνδέονται με κυψελιδική ατελεκτασία και έκδηλη υποξαιμία.

Στα αποφρακτικού τύπου αναπνευστικά νοσήματα, το μεγαλύτερο ποσοστό

των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος είναι αποτέλεσμα της τριβής των μορίων του αέρα πάνω στο τοίχωμα των αεραγωγών. Ο αυλός των αεραγωγών αλλάζει εύρος κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και, επομένως, αλλάζουν και οι αντιστάσεις των αεραγωγών. Οι μεταβολές αυτές του εύρους των αεραγωγών εξαρτώνται από το αν αυτοί είναι ένδο ή εξωθωρακικοί.

Οι πιέσεις που απαιτούνται για να υπερνικηθούν οι αντιστάσεις εξαρτώνται από τον ρυθμό της ροής του αέρα που εισέρχεται ή εξέρχεται από τους πνεύμονες. Αυτές οι δυνάμεις παρουσιάζονται μόνο όταν υπάρχει μετακίνηση αέρα. Γενικά οι εισπνευστικές δυνάμεις αντίστασης είναι πιο σημαντικές από ενεργειακή άποψη. Η εκπνοή είναι παθητική και όλο το εκπνευστικό έργο αντίστασης γίνεται από τις δυνάμεις ελαστικότητας των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος.

Η επίδραση των φάσεων του αναπνευστικού κύκλου στην αντίσταση των αεραγωγών καθορίζεται από τις πιέσεις που ασκούνται στα τοιχώματα των αεροφόρων οδών.

Η πίεση εξωτερικά των εξωθωρακικών αεροφόρων οδών (μύτη, φάρυγγας, λάρυγγας, άνω τμήμα τραχείας) είναι παρόμοια με την ατμοσφαιρική πίεση και για πρακτικούς λόγους μπορεί να θεωρηθεί μηδέν.

Η πίεση εξωτερικά των ενδοθωρακικών αεροφόρων, αντίθετα, είναι σχεδόν ίση με την πλευροϋπεζωκοτική πίεση και έτσι επηρεάζεται από τις αλλαγές των όγκων των πνευμόνων.

Η πίεση στους ένδο-, αλλά και στους εξωθωρακικούς αεραγωγούς είναι αρνητική κατά τη διάρκεια της εισπνοής και θετική κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Η αρνητικότητα της πίεσης οφείλεται στη σύσπαση του διαφράγματος και των μεσοπλευρίων μυών κατά την εισπνοή και η διαφορά ενδοθωρακικής και ατμοσφαιρικής πίεσης είναι η κινητήρια δύναμη για την είσοδο του αέρα στους

πνεύμονες. Κατά συνέπεια, οι εξωθωρακικές αεροφόροι οδοί στενεύουν κατά τη διάρκεια της εισπνοής γιατί η εσωτερική (ενδοαυλική) τους πίεση, που είναι αρνητική, γίνεται ακόμη πιο αρνητική, ενώ η εξωτερική πίεση είναι σταθερά ίση με την ατμοσφαιρική. Το αντίθετο συμβαίνει κατά την εκπνοή, δηλαδή το εύρος τους αυξάνει γιατί λαμβάνουν χώρα οι αντίθετες μεταβολές ( Bryan 1984).

Αντίθετα, οι ενδοθωρακικές αεροφόροι οδοί διευρύνονται κατά την εισπνοή γιατί η πλευρική πίεση γίνεται ακόμη μικρότερη σε σχέση με την ενδοαυλική (μηδέν), για να υπερνικηθούν οι ελαστικές δυνάμεις των πνευμόνων. Κατά την εκπνοή οι ενδοθωρακικές αεροφόροι οδοί στενεύουν, καθώς η εσωτερική τους πίεση αυξάνει σε σχέση με την πλευρική.

Η απόφραξη των αεραγωγών δημιουργεί έξαρση αυτών των φυσιολογικών μεταβολών. Όταν αποφράσσεται εξωθωρακική αεροφόρος οδός (π.χ. οίδημα λάρυγγα ή ξένο σώμα) η πίεση στο εσωτερικό των αεραγωγών μετά από το κώλυμα πρέπει να γίνει πολύ πιο αρνητική κατά την εισπνοή για να υπερνικήσει την αυξημένη αντίσταση στο σημείο της απόφραξης. Έτσι, τα τοιχώματα των εξωθωρακικών αεροφόρων οδών δυνατόν να συμπιέτουν κατά την εισπνοή, η ροή του αέρα διαμέσου του στενώματος καθίσταται στροβιλώδης και παράγεται έτσι ακουστός εισπνευστικός σιγμός( stridor).

Στα βρέφη και παιδιά η τραχεία και ο λάρυγγας έχουν σχετικά ευένδοτα τοιχώματα, με συνέπεια η συμπίεση να παρουσιάζεται ίσως ευκολότερα απ' ότι στους ενήλικες. Δυναμική συμπίεση της ενδοθωρακικής τραχείας κατά την εισπνοή δεν μπορεί να υπάρξει γιατί η πίεση έξω από την τραχεία είναι χαμηλότερη της ενδοτραχειακής. Συνέπεια της αυξημένης αρνητικής πλευροϋπεζωκοτικής πίεσης κατά την εισπνοή είναι η παρουσία εισολκών της σφαγής, του στέρνου και των μεσοπλευρίων διαστημάτων. Στα βρέφη και τα μικρά παιδιά ο θωρακικός κλωβός

είναι αρκετά ευένδοτος, με αποτέλεσμα οι εισολκές να είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένες. Αν δε η απόφραξη παραμένει λόγω του αιτίου (π.χ. αιμαγγείωμα λάρυγγα, υπογλωτιδική στένωση, μεγάλου βαθμού λαρυγγομαλακία) για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να σημειωθούν μονιμότερες θωρακικές παραμορφώσεις.

Όταν η απόφραξη αφορά στους ενδοθωρακικούς αεραγωγούς, κατά τη διάρκεια της εκπνοής, η πλευροϋπεζωκοτική πίεση πρέπει να γίνει πολύ θετική, επειδή η ενδοαυλική πίεση πέρα από την απόφραξη ελαττώνεται και τα τοιχώματα των ενδοθωρακικών αεραγωγών συμπίπτουν περιφερικά από το σημείο απόφραξης (down stream). Αποτέλεσμα της σύμπτωσης αυτής των ενδοθωρακικών αεραγωγών κατά την εισπνοή είναι ακουστός ήχος στη διάρκεια της εκπνοής, δηλαδή ο συριγμός (wheezing), καθώς και παγίδευση αέρα (air trapping). Στη βρεφική και παιδική ηλικία η τραχεία και οι μεγάλοι βρόγχοι είναι περισσότερο ευένδοτοι και επομένως ευνοείται η εκσεσημασμένη στένωση του αυλού τους λόγω δυναμικής συμπίεσης. Συριγμός παράγεται όταν υπάρξει στένωση των μεγάλων αεροφόρων οδών άμεσα ή έμμεσα. Ήχος παράγεται όταν η γραμμική ροή του αέρα στο τραχειοβρογχικό δένδρο μετατραπεί σε στροβιλώδη. Η γραμμική ροή στις μικρές αεροφόρους οδούς παραμένει πολύ χαμηλή ώστε να μην παράγεται ήχος ακόμη και αν υπάρχει στένωση. Στο επίπεδο των μεγάλων αεροφόρων οδών (μέχρι την τέταρτη γενεά βρόγχων) έχουμε συριγμό σε δύο περιπτώσεις:

α) Σε δυναμική συμπίεση της τραχείας κατά την εκπνοή λόγω γενικευμένης απόφραξης των μέσων και μικρών αεραγωγών (άσθμα, βρογχιολίτιδα)

β) Σε τοπική απόφραξη της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων

Παρόλο που το παιδί μπορεί να αυξήσει σε αποφρακτικές καταστάσεις την εκπνευστική προσπάθεια, η ροή του αέρα (gasflow) δεν αυξάνει συχνά γιατί η δυναμική εκπνοή (forced expiration) αυξάνει την πλευροδιαφραγματική πίεση και

δημιουργεί περαιτέρω απόφραξη (collapse) των αεραγωγών. Η κατάσταση αυτή όπου η εκπνευστική ροή καθίσταται πλέον ανεξάρτητη από την προσπάθεια είναι γνωστή ως περιορισμός ροής (flow limitation). Η αναγνώρισή της είναι σημαντική για διαγνωστικούς λόγους γιατί είναι αναπαραγώγιμη και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας με τη μέθοδο της «στιγμιαίας απόφραξης»(rocc).

Όταν το αναπνευστικό έργο αυξάνεται στη διαδρομή μίας νόσου, το αναπνευστικό σύστημα διαθέτει δύο μηχανισμούς απάντησης. Ο πρώτος άμεσος μηχανισμός είναι η αύξηση της έντασης της συστολής των αναπνευστικών μυών, πράγμα που απαιτεί αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αναπνοής και ο περιορισμός της ενεργειακής απώλειας με τροποποίηση του τύπου της αναπνοής (pattern of breathing).

Υπάρχουν διαφορές στην τροποποίηση του τύπου της αναπνοής μεταξύ αποφρακτικών και περιοριστικών αναπνευστικών παθήσεων. Τα παιδιά με περιοριστικού τύπου αναπνευστικές παθήσεις αναπνέουν γρήγορα και επιπόλαια (αβαθείς-γρήγορες αναπνευστικές κινήσεις του θώρακα), γιατί με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνουν λιγότερη ενεργειακή κατανάλωση στη μονάδα του χρόνου για να εξασφαλίσουν ένα δεδομένο κυψελιδικό αερισμό. Σε αντίθεση, τα παιδιά με αποφρακτικές παθήσεις αναπνέουν με μικρότερη συχνότητα για να ελαττώσουν το έργο αντίστασης των αεραγωγών.

Εκτός από τον τύπο αναπνοής, άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του αναπνευστικού συστήματος τόσο στα υγιή όσο και σε άρρωστα παιδιά. Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς είναι η διαμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος και των αναπνευστικών μυών, η ευενδοτότητα του θωρακικού

κλωβού και η λειτουργική επάρκεια των αναπνευστικών μυών.

Η μορφή-διαμόρφωση (configuration) του θωρακικού τοιχώματος και η ισχύς των αναπνευστικών μυών συχνά διαταράσσονται κατά τη διαδρομή αναπνευστικών νοσημάτων. Η μέγιστη ισχύς των αναπνευστικών μυών εμφανίζεται αν συστέλλονται σ' ένα συγκεκριμένο βέλτιστο (optimal) μήκος. Το διάφραγμα στους ενήλικες φθάνει αυτό το βέλτιστο μήκος όταν η μορφολογία του μοιάζει με ενός αντίστροφου κωδωνοειδούς κυλίνδρου. Κατά τη σύσπαση του διαφράγματος στον ενήλικα επιτυγχάνεται όχι μόνο η προς τα κάτω έκπτυξη του θώρακα, αλλά και η προς τα εμπρός και πλάγια ( εισπνοή). Η διαφορετική μορφολογία (πιο επίπεδο διάφραγμα) και η μειωμένη ισχύς του διαφράγματος σε νεογνά και βρέφη έχουν ως αποτέλεσμα την λειτουργική μειονεξία κατά τη σύσπασή του.

Η ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος και των πνευμόνων ποικίλουν κατά την διάρκεια της ανάπτυξης μετά τη γέννηση. Το θωρακικό τοίχωμα στο νεογνό είναι ευένδοτο, γεγονός που επιτρέπει τη δίοδο από τον γεννητικό σωλήνα κατά τον τοκετό, χωρίς τραυματισμό. Παρόλα αυτά η αυξημένη ευενδοτότητα (compliance) έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Ο όγκος των πνευμόνων στο τέλος μίας παθητικής εκπνοής εξαρτάται από τη σχετική ευενδοτότητα μεταξύ πνευμόνων και θωρακικού τοιχώματος. Η υψηλή ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος και η χαμηλή ευενδοτότητα των πνευμόνων έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένο όγκο πνευμόνων στο τέλος της εκπνοής. Κατά συνέπεια, για να διατηρήσουν τα νεογνά την λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC ( Functional Residual Capacity) κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής, επιστρατεύουν διάφορους μηχανισμούς για να περιορίσουν την εκπνευστική τους ροή. Ο γογγυσμός είναι αποτέλεσμα μερικής σύγκλεισης της γλωτίδας κατά την εκπνοή, στην προσπάθεια διατήρησης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης και περιορισμού σύμπτωσης των περιφερικών αεραγωγών.

Οι μηχανισμοί αύξησης της FRC συχνά αποτυγχάνουν όταν η ευενδοτότητα των πνευμόνων ελαττώνεται από νόσο ή όταν η ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος είναι πολύ υψηλή (πρόωρα νεογνά). Η ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας οδηγεί σε υποξαιμία ιδιαίτερα στις νεαρές αυτές ηλικίες όπου οι ανάγκες σε οξυγόνο είναι αυξημένες. Το δεύτερο μειονέκτημα της υψηλής ευενδοτότητας του θωρακικού τοιχώματος στα νεογνά και βρέφη είναι ότι το θωρακικό τοίχωμα υφίσταται παραμορφώσεις καθώς η πλευροϋπεζωκοτική πίεση γίνεται περισσότερο αρνητική. Αυτό προκαλεί εισολκές του θωρακικού τοιχώματος και περιορίζει της εισπνευστική μετακίνηση του αέρα. Ως επακόλουθο ελαττώνεται ο αναπνεόμενος όγκος αέρα και το βρέφος οδηγείται εύκολα σε αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η λειτουργική επάρκεια των αναπνευστικών μυών επίσης επηρεάζει την αναπνευστική εφεδρεία και αποτελεσματικότητα. Παρατεταμένες περίοδοι έντονης δραστηριότητας έχουν ως αποτέλεσμα ελάττωση της συσταλτικότητας των αναπνευστικών μυών και κόπωση. Η ελαττωμένη διαθεσιμότητα ενεργειακών εφεδρειών, ο περιορισμός της νευρομυικής αγωγιμότητας και η έλλειψη μυικών ινών ικανών να λειτουργούν κάτω από αναερόβιες συνθήκες καθιστούν το αναπτυσσόμενο διάφραγμα πιο ευάλωτο στην κόπωση.

Όσο οι αεραγωγοί εισδύουν μέσα στον πνεύμονα γίνονται πολυπληθέστεροι αλλά και στενότεροι.

Σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille θα ήταν λογική η υπόθεση ότι το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης προβάλλεται από τους στενότερους αεραγωγούς. Δηλαδή οι στενότεροι και ταυτόχρονα αριθμητικά πολυπληθέστεροι αεραγωγοί (τελικά βρογχιόλια) είναι λογικό ότι πιθανόν συμβάλλουν περισσότερο στη συνολική αντίσταση των αεραγωγών από τους μεγαλύτερους και λιγότερο μεγάλους βρόγχους.

Αντίθετα, πρόσφατα έχει αποδειχθεί με άμεσες μετρήσεις της ελάττωσης της πίεσης κατά μήκος του βρογχικού δένδρου ότι η θέση της μεγίστης αντίστασης εντοπίζεται στους μέσου μεγέθους βρόγχους, ενώ τα μικρά βρογχιόλια ελάχιστα συμβάλλουν στην ολική αντίσταση (Pedley 1970).

Το γεγονός ότι η συμβολή των περιφερικών αεραγωγών στη συνολική αντίσταση είναι μικρή έχει μεγάλη σημασία για την πρώιμη ανίχνευση νόσου των αεροφόρων οδών. Επειδή οι περιοχές αυτές του πνεύμονα αποτελούν «σιωπηλή ζώνη» υπάρχει πιθανότητα να υπάρχει εκτεταμένη νόσος των μικρών αεραγωγών, την οποία να μην μπορούν να ανιχνεύσουν οι μέθοδοι μέτρησης αντίστασης των αεραγωγών.

Ο ολικός όγκος του πνεύμονα επιδρά σημαντικά στις αντιστάσεις των αεραγωγών. Οι βρόγχοι συγκρατούνται από την έλξη που εξασκείται από το πνευμονικό παρέγχυμα που τους περιβάλλει γιαυτό και η διάμετρός τους αυξάνεται κατά την έκπτυξη του πνεύμονα. Έχει αποδειχθεί ότι όσο ο συνολικός όγκος του πνεύμονα ελαττώνεται κατά την εκπνοή οι αντιστάσεις των αεραγωγών αυξάνουν. Αν παρασταθεί το αντίστροφο της αντίστασης (αγωγιμότητα) σε συνάρτηση με τον όγκο του πνεύμονα, προκύπτει μία σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ τους.

Σε πολύ χαμηλούς όγκους πνεύμονα, οι μικροί αεραγωγοί μπορεί ακόμη και να αποφράσσονται, ιδίως στη βάση του πνεύμονα. Ασθενείς με αυξημένη αντίσταση αεραγωγών συχνά αναπνέουν σε επίπεδα αυξημένων όγκων πνεύμονα (air trapping), πράγμα που συμβαίνει συχνά στα βρέφη και νήπια όπου οι πνευμονικές αντιστάσεις είναι πολύ αυξημένες. Με τον τρόπο αυτό η αναπνοή σε υψηλή μέση αναπνευστική θέση, επιτυγχάνεται σχετική ελάττωση της αντίστασης των αεραγωγών.

Η συστολή των λείων μυικών ινών στα τοιχώματα των βρόγχων επιφέρει στένωση των αεραγωγών και αύξηση στις αντιστάσεις τους. Αυτό μπορεί να



προκληθεί αντανακλαστικά με τη διέγερση των υποδοχέων της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων από ερεθιστικές ουσίες όπως ο καπνός του τσιγάρου, η ισταμίνη, η μεταχολίνη κ.λ.π.

Οι φυγόκεντρες νευρικές ίνες φέρονται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, ο δε τόνος των λείων μυικών ινών βρίσκεται υπό τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Με διέγερση του συμπαθητικού, π.χ. β-διεγέρτης, προκαλείται βρογχοδιαστολή και έτσι οι πνευμονικές αντιστάσεις των αεραγωγών μειώνονται.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

#### **ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ , ΝΗΠΙΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ**

##### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ**

Η αξία της κλινικής εξέτασης του παιδιατρικού αναπνευστικού ασθενούς παραμένει ακόμη και σήμερα πρωταρχικής σημασίας. Η ορθή καταγραφή και αξιολόγηση των αναφερόμενων συμπτωμάτων και των αντικειμενικών ευρημάτων συνεχίζει να αποτελεί τη βάση της διαγνωστικής προσπέλασης των αναπνευστικών νοσημάτων.

Η κλινική εκτίμηση στηρίζεται σε ορισμένα αντικειμενικά κριτήρια, όπως το χρώμα του δέρματος και των βλεννογόνων, τη συχνότητα, το βάθος και το ρυθμό της αναπνοής, την ύπαρξη αναπνευστικής δυσχέρειας ή όχι.

##### **1) Χρώμα του δέρματος και των βλεννογόνων**

Η παρατήρηση του χρώματος του δέρματος και των βλεννογόνων για την ύπαρξη ή όχι κυάνωσης αποτελεί μέρος της κλινικής εξέτασης. Η κυάνωση μπορεί βέβαια να υποδηλώνει την ύπαρξη βαρειάς αναπνευστικής δυσχέρειας, αλλά χαρακτηρίζει και άλλες παθήσεις, όπως κυανωτικές καρδιοπάθειες, μεθαιμοσφαιριναιμία, πολυκυτταραιμία. Η κυάνωση επηρεάζεται από την αιμάτωση των ιστών και γιαντό είναι αναξιόπιστο σημείο υποξαιμίας (60).

##### **2) Η συχνότητα της αναπνοής**

Η μέτρηση του αριθμού των αναπνοών πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 1 λεπτό και να γίνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ακριβέστερη γίνεται η καταγραφή όταν χρησιμοποιείται στηθοσκόπιο παρά με την απλή επισκόπηση.

Θετική συσχέτιση μεταξύ συχνότητας της αναπνοής και βαρύτητας της νόσου έχει διαπιστωθεί στην οξεία βρογχιολίτιδα, αν και ισχυρότεροι κλινικοί δείκτες είναι η κυάνωση, οι εισολκές και οι τρίζοντες στην ακρόαση (61). Σαφής συσχέτιση υπάρχει και στην περίπτωση του άσθματος, όπου μαζί με το συριγμό, τη σχέση εισπνοής/εκπνοής και τη χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών αποτελούν τον πνευμονικό δείκτη (62).

### 3) Βάθος αναπνοής

Το βάθος της αναπνοής σχετίζεται με τον αναπνεόμενο όγκο, αλλά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί κλινικά με ακρίβεια, γιατί μόνο μεγάλες αποκλίσεις μπορούν να γίνουν αντιληπτές.

Η αύξηση του βάθους της αναπνοής (υπέρπνοια) συνοδεύει τις περισσότερες παθήσεις που προκαλούν αναπνευστική δυσχέρεια. Μπορεί όμως να οφείλεται και σε άλλα αίτια, όπως μεταβολική οξέωση, ψυχογενή αίτια, φάρμακα κλπ (63).

### 4) Ρυθμός αναπνοής

Ρυθμική χαρακτηρίζεται η αναπνοή που έχει σταθερό βάθος και συχνότητα. Κατά τους πρώτους μήνες της ζωής παρατηρούνται διάφορες μεταβολές του ρυθμού. Αναπνευστικές παύσεις διάρκειας  $< 10\text{sec}$  είναι συνήθεις σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών και οφείλονται στην ανωριμότητα του μηχανισμού ρύθμισης της αναπνοής. Στην περιοδική αναπνοή τύπου Biot παύσεις βραχείας διάρκειας ( $< 5\text{sec}$ ) εναλλάσσονται με περιόδους ταχύπνοιας, επίσης βραχείας διάρκειας ( $< 20\text{ sec}$ ). Ο τύπος αυτός της αναπνοής είναι συνήθης στα πρόωρα, παρατηρείται συχνά κατά τους 2 πρώτους μήνες της ζωής και εξαφανίζεται φυσιολογικά μετά τον 6<sup>ο</sup> μήνα της ζωής(25). Η αστάθεια του τελοεκπνευστικού επιπέδου και η ποικιλία του βάθους των αναπνοών αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες στην προσπάθεια αντικειμενικού ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας σε νεογνά και βρέφη με τις μεθόδους

συγκλείσεως (MOT, FOT).

Ως άπνοια χαρακτηρίζεται η παύση της αναπνοής για διάστημα μεγαλύτερο από την μέση τιμή του χρόνου μεταξύ δύο αναπνοών για ένα βρέφος ή ένα παιδί οποιασδήποτε ηλικίας συν 3 σταθερές αποκλίσεις (3 SD). Εναλλακτικά, ως άπνοια ορίζεται η παύση της αναπνοής που συνοδεύεται από καρδιαγγειακές ( βραδυκαρδία, κυάνωση) και νευροφυσιολογικές μεταβολές (60).

#### **5) Αναπνευστική δυσχέρεια**

Η περιοδική κίνηση του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος είναι αποτέλεσμα της αυτόματης δράσης του αναπνευστικού κέντρου στους αναπνευστικούς μύες μέσω των κινητικών νευρώνων. Ρυθμιστική δράση ασκούν διάφορα ερεθίσματα είτε από το φλοιό του εγκεφάλου είτε από το περιβάλλον (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, pH) προς τους τασεοϋποδοχείς, τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειοϋποδοχείς. Το σύστημα είναι αυτορυθμιζόμενο σε μη συνειδητό επίπεδο, όμως, σε ορισμένες καταστάσεις όταν ξεπεραστεί ένα όριο που αποτελεί τον ουδό, προκαλείται αίσθημα αναπνευστικής δυσχέρειας.

Το υποκείμενο αίσθημα δυσχέρειας στην αναπνοή χαρακτηρίζεται ως δύσπνοια. Αντικειμενικά σημεία τα οποία υποδηλώνουν αναπνευστική δυσχέρεια είναι εισολκές των ενένδοτων σημείων του θωρακικού τοιχώματος (σφαγής, υπερκλειδίων χώρων, μεσοπλευρίων διαστημάτων, επιγαστρίου). Σημείο εργώδους αναπνοής είναι και η αναπέταση των ρινικών πτερυγίων. Αποτελεί προσπάθεια μείωσης των αντιστάσεων των αεραγωγών της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Αναπέταση των ρινικών πτερυγίων παρατηρείται και στις περιπτώσεις πόνου, όπου βραχύνεται η διάρκεια της εισπνοής (πλευρίτιδα, θωρακικό τραύμα)(64).

Ένα εύρημα που υποδηλώνει αναπνευστική δυσχέρεια σε βρέφη είναι η ελαφρά κίνηση προς τα εμπρός της κεφαλής κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού

κύκλου. Αυτό είναι αποτέλεσμα της δράσης επικουρικών αναπνευστικών μυών που επιστρατεύονται όταν υπάρχει έντονη αναπνευστική δυσχέρεια. Σε μεγάλα παιδιά με χρόνια αποφρακτική νόσο των αεραγωγών και παρατεταμένη χρήση των επικουρικών μυών μπορεί να δημιουργηθεί η εικόνα του «βραχέος τραχήλου», λόγω των ανασηκωμένων ώμων.

Η εκτίμηση της βαρύτητας της αναπνευστικής δυσχέρειας έχει μεγάλη σημασία και απαιτεί συνεκτίμηση πολλών κλινικών παραμέτρων. Χρήσιμη είναι η εφαρμογή «κλινικού score» για την ποσοτική έκφραση της βαρύτητας της αναπνευστικής δυσχέρειας.

Στον παρατιθέμενο Πίνακα Α περιγράφεται ένα χρήσιμο κλινικό-εργαστηριακό “scoring system” για την εκτίμηση της βαρύτητας της αναπνευστικής δυσχέρειας σε παιδιά με Status Asthmaticus ( American Medical Association).

#### Πίνακας Α

##### “Score” εκτίμησης του βαθμού της αναπνευστικής δυσχέρειας

##### σε παιδιά με ασθματική κρίση

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg) ή κυάνωση  ή P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	70-100 σε αέρα δωματίου  καθόλου  < 40	≤70 σε αέρα δωματίου  σε αέρα δωματίου (διορθώνεται με O <sub>2</sub> 40%)  40-65	≤70 σε εισπνεόμενο O <sub>2</sub> 40%  σε O <sub>2</sub> 40%  >65
Είσοδος αέρα	καλή	μέτρια-άνιση	Κακή ( ελαττωμένη ή απούσα)
Χρήση επικουρικών μυών	καθόλου	μέτρια	μέγιστη
Εκπνευστικός συριγμός	καθόλου	μέτριος	πολύ έντονος ή καθόλου, λόγω κακής ανταλλαγής αέρα
Επίπεδο συνείδησης ή εγκεφαλική λειτουργία	φυσιολογική	ανησυχία -θόλωση	λήθαργος - κώμα

Ερμηνεία Score: 0-4 ήπια αναπνευστική δυσχέρεια

5-6 επίκειται αναπνευστική ανεπάρκεια

≥6 υπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια

Η τιμή του δείκτη υπολογίζεται από το άθροισμα των τιμών κάθε μιας από τις μετρούμενες παραμέτρους. τιμές.

#### **6) Στιθακουστικά ευρήματα και φυσικά σημεία των πνευμονικών παθήσεων**

Οι διάφοροι ήχοι κατά την αναπνοή πρέπει να εκτιμώνται με προσοχή. Ο σιγμός, που συνήθως ακούεται κατά την εισπνοή, είναι ήχος τραχύς ο οποίος προέρχεται από την ανώτερη αναπνευστική οδό και οφείλεται σε μερική απόφραξη του εξωθωρακικού τμήματός της. Αν συνοδεύεται από σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας ή υπάρχει και κατά την ανάπνοση απαιτεί άμεση διερεύνηση και αντιμετώπιση. Ο σιγμός μπορεί επίσης να είναι χρόνιος ή συγγενής, οπότε ενδέχεται να έχει μικρότερη σημασία από πλευράς φυσιολογίας. Ο εκπνευστικός συριγμός (wheeze) οφείλεται σε μερική απόφραξη των κατώτερων αναπνευστικών οδών και ακούεται φυσικά κατά την εκπνοή. Μπορεί να είναι τραχύς και χαμηλής έντασης (συνήθως όταν προέρχεται από μεγάλες, κεντρικές αεροφόρους οδούς) ή υψηλής έντασης και σχεδόν μουσικός (όταν προέρχεται από μικρές, περιφερικές αεροφόρους οδούς). Η παρουσία εκκριμάτων στις αεροφόρους οδούς μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικό συριγμό, συχνότερα όμως προκαλεί ακανόνιστους ήχους, τους ρόγχους. Η ύπαρξη υγρού ή εκκριμάτων στις κυψελιδικές κοιλότητες ή στους τελικούς βρόγχους μπορεί να προκαλέσει χαρακτηριστικούς ήχους που μοιάζουν με θρυμματιζόμενο σελοφάν και ονομάζονται υγροί ρόγχοι ή κριγμοί. Αυτός ο ήχος μπορεί να εξαφανισθεί μετά από μερικές βαθιές εισπνοές ή βήχα, εάν όμως επιμένει μπορεί να αποτελεί ένδειξη πνευμονίτιδας ή πνευμονικού οιδήματος. Ο ήχος της αναπνοής (αναπνευστικό ψιθύρισμα) μπορεί να έχει την ποιότητα της βρογχικής

αναπνοής, η οποία κανονικά ακούεται κατά την ακρόαση της περιοχής της τραχείας και διακρίνεται για την περίπου ίση χρονικά εισπνευστική και εκπνευστική φάση. Κατά την ακρόαση των περιφερικότερων περιοχών, το αναπνευστικό ψιθύρισμα είναι κυψελιδικό και έχει μεγαλύτερης διάρκειας εισπνευστική φάση, καθώς η εκπνευστική φάση ελαττώνεται. Η παρουσία βρογχικής αναπνοής στην περιφέρεια του πνεύμονα είναι ένδειξη πύκνωσης ή επαφής του πνευμονικού παρεγχύματος με υπεζωκοτική συλλογή υγρού.

Αυτά τα ακροαστικά ευρήματα, όταν συνδυάζονται με την διαπίστωση παρεκτόπισης της τραχείας ή της καρδιάς, την κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, την επίκρουση, την ύπαρξη φωνητικών δονήσεων, τον ήχο τριβής και την παρουσία ή όχι αναπνευστικού ψιθυρίσματος, βοηθούν στην αναγνώριση των ενδοθωρακικών παθολογικών καταστάσεων. Η πληκτροδακτυλία είναι σημείο χρόνιας πνευμονικής νόσου, μπορεί όμως να παρατηρηθεί και σε άλλες χρόνιες παθήσεις (κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, ενδοκαρδίτιδα, κοιλιοκάκη, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, χολική κίρρωση και νόσο του Hodgkin).

## **ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Το πρόβλημα του αντικειμενικού ελέγχου της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος απασχόλησε τους γιατρούς από τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Πρώτος ο Hutchinson το 1846 ασχολήθηκε με τις δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας, μετρώντας τη ζωτική χωρητικότητα (VC) στους ενήλικες(65). Η μέθοδος του ξεχάστηκε για τις επόμενες δεκαετίες, για να αξιολογηθεί πάλι στις αρχές του αιώνα μας, όταν το ενδιαφέρον για την πνευμονική φυσιολογία αυξήθηκε, με τις κλασικές μελέτες του Haldan, Barcroft, Krogh, Rother και άλλων ερευνητών. Ουσιαστικά μόνο μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο οι πνευμονικές δοκιμασίες άρχισαν

να χρησιμοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα στην κλινική πράξη.

Η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας σ' ότι αφορά στη διακίνηση του αέρα γίνεται με τη μέτρηση των πνευμονικών όγκων, τον προσδιορισμό της ροής του αέρα στις αεροφόρους οδούς και τον προσδιορισμό των πνευμονικών αντιστάσεων.

Ο έλεγχος της λειτουργικότητας της αναπνευστικής μεμβράνης σ' ότι αφορά στην ανταλλαγή των αερίων, γίνεται με ανάλυση των αερίων αίματος με ειδικά όργανα.

Η μέτρηση των πνευμονικών όγκων και της ροής του αέρα γίνεται με τα σπιρόμετρα, ξηρά και υγρά, με τη χορήγηση και τον προσδιορισμό ειδικών αερίων στον πνεύμονα και με τον πληθυσμογράφο. Τέλος, ο προσδιορισμός των πνευμονικών αντιστάσεων γίνεται με τον πληθυσμογράφο ή με άλλα ειδικά όργανα που στηρίζονται στην αρχή της στιγμιαίας σύγκλεισης των ανωτέρων αεροφόρων οδών.

## **1) ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ**

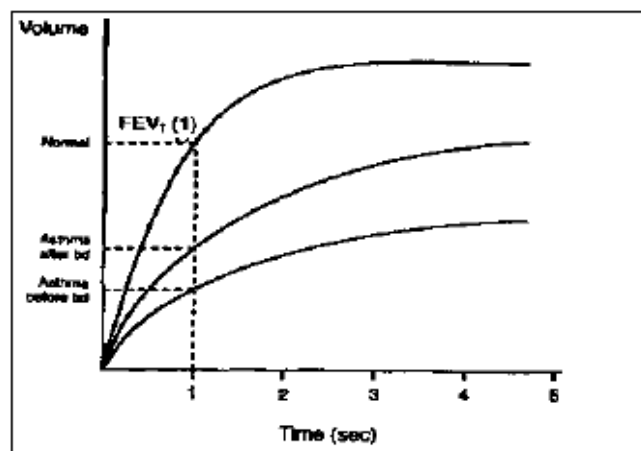
Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων αποτελούν σήμερα την πλέον ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας. Απ' αυτές η πιο απλή είναι η σπιρομέτρηση κατά την οποία προσδιορίζονται οι λειτουργική πνευμονική όγκοι στη διάρκεια της βίαιης εκπνοής. Η σπιρομέτρηση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια, όχι μόνο στα πνευμονολογικά εργαστήρια και ιατρεία, αλλά και για τον μαζικό έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας φυσιολογικών φαινομενικά ατόμων (66,67).

Ένα αντικειμενικό κριτήριο της καλής λειτουργικότητας του πνεύμονα αποτελεί η μέτρηση του όγκου και της ροής του αέρα που διακινείται σ' αυτόν. Η μέτρηση γίνεται συνήθως με τη δοκιμασία της «βίαιης εκπνοής». Ο ασθενής εκπνέει



βίαια και όσο γρηγορότερα μπορεί, μέχρι το επίπεδο της μέγιστης εκπνοής. Οι πνευμονικοί όγκοι διακρίνονται σε στατικούς και δυναμικούς. Οι στατικοί όγκοι αντιπροσωπεύουν τους ανατομικούς χώρους του πνεύμονα χωρίς να δίνουν άμεσες πληροφορίες για την λειτουργικότητά του, εκτός από τον υπολειπόμενο όγκο  $R_n$  που αυξάνει στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες. Στην πράξη, με την εισαγωγή της παραμέτρου του χρόνου  $t$  κατά την μέτρηση των πνευμονικών όγκων, προκύπτουν οι δυναμικοί όγκοι, από τους οποίους παίρνουμε σημαντικές πληροφορίες για την καλή πνευμονική λειτουργία (Σχήμα 4)

**Σχήμα 4** Σπироγράφημα ενός φυσιολογικού ασθενούς, ενός ασθενούς με άσθμα και ενός ασθενούς με άσθμα μετά την χορήγηση βρογχοδιαστολής (bd).



Η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FEVC) είναι ο μέγιστος όγκος του αέρα που εκπνέεται βίαια μετά από μια μέγιστη δυνατή εισπνοή. Όταν υπάρχει απόφραξη στους βρόγχους ή, ακόμη περισσότερο, σε περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειες η FEVC είναι ελαττωμένη. Ένα κλάσμα της FEVC αποτελεί και ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος ( $FEV_t$ , Forced Expiratory Volume). Συνήθως ως χρόνος  $t$  θεωρείται το 1 δευτερόλεπτο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ισχύει:

$$\frac{FEV1}{FEVC} = 0,85 \text{ (SD: } \pm 7\text{)}$$

Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι στο 1min πρέπει να έχει εκπνευσθεί το 85% της FEVC. Όταν υπάρχει απόφραξη έχουμε μεγαλύτερη ελάττωση του FEV1 από ότι της FEVC, με συνέπεια ο λόγος να παίρνει παθολογικές τιμές, δηλαδή μικρότερες από 0,70. Δύο άλλες σημαντικές παράμετροι που μετρούνται κατά τη δοκιμασία της βίαιης εκπνοής είναι η ροή του αέρα στο μέγιστο σημείο της εκπνευστικής προσπάθειας (μέγιστη εκπνευστική ροή ή PEF, Peak Expiratory Flow Rate) και η βίαιη εκπνευστική ροή στο μέσο της εκπνευστικής προσπάθειας (μέγιστη εκπνευστική ροή στο 50% της εκπνοής, FEF 50%, Forced Expiratory Flow). Και οι δύο παράμετροι της ροής είναι ελαττωμένες όταν υπάρχει απόφραξη. Ειδικότερα, η ελάττωση της PEF σημαίνει στένωση των μεγαλύτερων βρόγχων, ενώ η ελάττωση της FEF 50% στένωση των μικρότερων βρόγχων και μπορεί να ελέγξει μια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε αρχικά στάδια. Οι παραπάνω παράμετροι αποτελούν τις κυριότερες από τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας που παίρνουμε από το σπироγράφημα. Τα σπιογραφήματα αποτελούν γραφικές συσχετίσεις είτε του εισπνεόμενου είτε του εκπνεόμενου όγκου του αέρα προς το χρόνο (σπιογράφημα ροής/όγκου). Τα σύγχρονα σπιομέτρα δίνουν και τους δύο τύπους των γραφικών παραστάσεων και, επιπλέον, κάνουν συγκρίσεις των τιμών με τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία, το φύλο, το ύψος και το βάρος του παιδιού.

Μειονέκτημα θεωρείται το κόστος τους, χωρίς όμως να αποτελεί απαγορευτικό παράγοντα. Η χρήση των σπιομέτρων είναι δυνατή στην καθημέρα πράξη σ' όλα τα παιδιατρικά αναπνευστικά εργαστήρια. Λύση στο πρόβλημα του κόστους έδωσε ο Wright με την επινόηση του γνωστού ροόμετρου. Το ροόμετρο είναι ένα απλό, εύχρηστο και φθινό όργανο που υπολογίζει την μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR). Φυσιολογικές τιμές ανά ηλικία και φύλο της PEF είναι δημοσιευμένες σε

πολλές χώρες, όπως και στη χώρα μας. Η παράμετρος αυτή θεωρείται πολύ αξιόπιστη για τον έλεγχο του βρογχόσπασμου, επιπλέον δε οι μεταβολές της αποτελούν και διαγνωστικό κριτήριο για την ύπαρξη βρογχικού άσθματος.

Η σπιρομέτρηση αποτελεί τη βάση της εργαστηριακής εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας και του βρογχόσπασμου, όμως απαιτεί συνεργασία σε παιδιά > 5 ετών.

## **2) ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΕΚΠΝΟΗΣ (squeeze technique)**

Η μεταβολή της μέγιστης ροής κατά τη στιγμή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας αποτελεί δείκτη του βαθμού της απόφραξης και του βρογχόσπασμου. Η μέτρησή της γίνεται με την «τεχνική της ακούσιας εκπνοής». Κατά την τεχνική αυτή το βρέφος, αφού κατασταλεί, τοποθετείται σε ειδικό σάκο (thoracoabdominal jacket). Ο σάκος αυτός φουσκώνει απότομα προκαλώντας πίεση στην κοιλιά και το θώρακα με αποτέλεσμα να γίνεται αναγκαστικά βίαιη εκπνοή. Η ροή και ο όγκος του εκπνεόμενου αέρα ανιχνεύεται με τη βοήθεια πνευμοταχογράφου. Με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή δημιουργείται καμπύλη «μερικής εκπνευστικής ροής-όγκου» από την οποία υπολογίζεται η  $V_{max} FRC$  (68).

Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής παρουσιάζει τα εξής μειονεκτήματα:

- 1) απαιτεί τη χρήση ειδικών συσκευών με υψηλό κόστος και εξειδικευμένο προσωπικό
- 2) απαιτεί την καταστολή του παιδιού

## **3) ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ**

Η καλύτερη μέθοδος μέτρησης των πνευμονικών όγκων και αντιστάσεων θεωρείται η πληθυσμογραφία.

Ο πληθυσμογράφος είναι πολύ ακριβό και ογκώδες όργανο, χρειάζεται

εξειδικευμένο προσωπικό για τη λειτουργία του και συνήθως χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικά εργαστήρια ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας.

Ο πληθυσμογράφος αποτελείται από ένα μεγάλο αεροστεγές κιβώτιο σαν τηλεφωνικό θάλαμο μέσα στο οποίο μπορεί να καθήσει το άτομο που εξετάζεται. Στο τέλος μιας κανονικής εκπνοής το επιστόμιο αποφράσσεται με κατάλληλο κλείστρο και παραγγέλλεται στο άτομο να εκτελέσει αναπνευστικές κινήσεις. Κατά την προσπάθειά του να εισπνεύσει, ο αέρας που βρίσκεται μέσα στους πνεύμονές του υφίσταται διαστολή, η χωρητικότητα των πνευμόνων αυξάνεται, καθώς και η πίεση του αέρα μέσα στον πληθυσμογράφο γιατί ο όγκος του περιορίζεται.

Σύμφωνα με το νόμο των αερίων του Boyle ισχύει:

Πίεση  $\times$  όγκος = σταθερό (όταν η θερμοκρασία είναι σταθερή).

Κατά συνέπεια, αν οι πιέσεις μέσα στον πληθυσμογράφο πριν και μετά την εισπνευστική προσπάθεια είναι αντίστοιχα  $P_1$  και  $P_2$ , ο προεισπνευστικός όγκος του πληθυσμογράφου είναι  $V_1$ ,  $\Delta V$  η μεταβολή του όγκου του είτε των πνευμόνων, μπορούμε να πούμε ότι:  $P_1 V_1 = P_2 (V_1 - \Delta V)$ . Από αυτή την εξίσωση μπορεί να υπολογισθεί η  $\Delta V$ .

Με τον πληθυσμογράφο, εξάλλου, εκτός από τους πνευμονικούς όγκους μπορούμε επιπλέον να προσδιορίσουμε και τις πνευμονικές αντιστάσεις. Η αντίσταση των αεραγωγών εκφράζεται ως διαφορά πίεσης μεταξύ των κυψελίδων και του στόματος ανά μονάδα διακινούμενου αέρα.

Η μέτρηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών με πληθυσμογραφία βασίζεται στην εξής αρχή: κατά την εισπνοή ο κυψελιδικός αέρας διαστέλλεται και, κατά συνέπεια, η πίεση μέσα στον πληθυσμογράφο αυξάνεται. Από αυτή την αύξηση μπορεί να υπολογισθεί η κυψελιδική πίεση. Το πηλίκο της διαφοράς μεταξύ της κυψελιδικής και της στοματικής πίεσης δια της ροής ισούται με την αντίσταση των

αεραγωγών.

Επειδή η εφαρμογή της πληθυσμογραφίας δεν απαιτεί την ενεργητική συνεργασία του ασθενούς, θα μπορούσε να αντικαταστήσει την σπιρομέτρηση ως δείκτης ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας.

Τα κυριότερα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το υψηλό κόστος, το ότι απαιτείται καταστολή του μικρού εξεταζόμενου και ο χρόνος που απαιτείται είναι αρκετά μεγάλος για την ολοκλήρωση της μέτρησης.

#### **4) ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΑΧΕΙΑΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ**

##### **(ROCC, Rapid Occlusion Technique)**

Γίνεται μέτρηση της αντίστασης των αεραγωγών με τη μέθοδο σύγκλεισης μέσω διαφράγματος (“Shutter”). Καθώς η μέτρηση λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής, η ROCC μπορεί να εκτιμηθεί σχεδόν ανεξάρτητα από την συνεργασία του ασθενούς.

Η αναπνοή του ασθενούς διακόπτεται με ένα διάφραγμα-βαλβίδα για ένα κλάσμα του δευτερολέπτου. Κατά τη διάρκεια της απόφραξης γίνεται μια εξισορρόπηση μεταξύ πιέσεων κυψελιδικού χώρου και στόματος. Η πίεση που μετρείται στο στόμα είναι ανάλογη με την κυψελιδική πίεση. Μετά την άρση της απόφραξης, η ροή που παράγεται από την κυψελιδική πίεση δίνει ένα μέτρο των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών. Βασικό μειονέκτημα των άλλων μεθόδων σύγκλεισης είναι ότι η σύγκλειση λαμβάνει χώρα σε άλλοτε άλλο εκπνευστικό όγκο κι αυτό γιατί η σύγκλειση στις διάφορες τεχνικές είτε είναι χειροκίνητη είτε η συχνότητά της προκαθορισμένη.

Η μέθοδος ROCC έχει ειδικό σύστημα που παρακολουθεί την συχνότητα της αναπνοής του εξεταζόμενου και προσαρμόζει τη συχνότητα σύγκλεισης ανάλογα. Η

σύγκλειση πραγματοποιείται με αυτόν τον τρόπο πάντα στην αρχή της εκπνευστικής φάσης κάθε δευτέρου αναπνευστικού κύκλου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η σύγκλειση να γίνεται σε σταθερούς όγκους ροής και επομένως οι τιμές R-ROCC των αντιστάσεων των αεραγωγών να παρουσιάζουν επαναληψιμότητα. Αυτό είναι ίσως και το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της ROCC έναντι άλλων προγενέστερων μεθόδων σύγκλεισης.

## **5 ) ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Η εκτίμηση της φλεγμονής στους αεραγωγούς των μικρών ασθενών μπορεί να γίνει με την εξέταση αυτόματα ή προκλητά παραγόμενων πτυέλων. Επιπλέον, επίπεδα του εκπνεόμενου νιτρικού οξέος (NO) ή του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) έχουν προταθεί ως μη επεμβατικοί δείκτες φλεγμονής στο άσθμα.

### **Προκλητά πτύελα (induced sputum)**

Η χρήση και ανάλυση των προκλητών πτυέλων είναι ένας τομέας που έχει μελετηθεί διεξοδικά στους ενήλικους και τα αποτελέσματα της ανάλυσής τους θεωρούνται από πολλούς συγκρίσιμα με εκείνα του BAL και της βιοψίας(69,70). Έτσι, μπορούν να λύσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στις καταστάσεις στις οποίες η κλινική εικόνα, η κλινική εξέταση και το ιστορικό δίνουν ασαφείς πληροφορίες.

Όσον αφορά, όμως, στον παιδικό πληθυσμό γίνονται ακόμη συζητήσεις για το κατά πόσον είναι εφικτό να παραχθούν πτύελα από τα παιδιά και, κατ' επέκταση, να χρησιμοποιηθούν για ανάλυση.

Η πρόκληση και εξαγωγή των πτυέλων γίνεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες με εισπνοή διαλύματος υπέρτονου ορού, άλλοτε άλλης συγκέντρωσης, πιθανόν λόγω:

- 1) της μείωσης του ιξώδους της τραχειοβρογχικής βλέννας
- 2) αύξησης της παραγωγής βλέννας ή του όγκου των εκκρίσεων των αεραγωγών γενικά

3) κινητοποίησης της κάθαρσης του κροσσώτου επιθηλίου και

4) της πρόκλησης βήχα-ακόμη και βρογχόσπασμου- έμμεσα, με την επίδραση του υπέρτονου ορού στα μαστοκύτταρα, τα οποία αποκοκκιώνονται και ερεθίζουν τις κεντρομόλες ίνες των νεύρων των αεραγωγών. Λόγω του τελευταίου, γίνεται η σκέψη ότι ταυτόχρονα με τα πτύελα μπορεί κανείς να μελετήσει και τη βρογχική υπεραπαντητικότητα, η οποία θεωρείται σημαντικός δείκτης για την κατανόηση της αναστρεψιμότητας της απόφραξης των αεραγωγών που σχετίζεται με το άσθμα.

Για καλύτερη συνεργασία στα παιδιά, αντί της συνδυασμένης διαδικασίας (πρόκληση πτυέλων και συγχρόνως πρόκληση βρογχικής υπεραπαντητικότητας), προτιμάται να χορηγείται εισπνοή με β-διεγέρτη λίγο πριν από την εισπνοή του υπέρτονου διαλύματος προλαμβάνοντας τον βρογχόσπασμο.

Η μέθοδος εφαρμόζεται σε άτομα ηλικίας <14 ετών, στο πλαίσιο ερευνητικών μελετών, πάνω από 12 χρόνια και τα ποσοστά επιτυχίας διεξαγωγής της διαδικασίας που έχουν κατά καιρούς ανακοινωθεί κυμαίνονται από 68 μέχρι 100%(71).

Οι μελέτες με χαμηλά ποσοστά επιτυχίας και απαισιόδοξα συμπεράσματα για τη μέθοδο είχαν χρησιμοποιήσει συνδυασμένη πρόκληση βρογχοπνευμονικής υπεραπαντητικότητας και πτυέλων, ενώ αντίθετη στάση και θετικά αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί σε εκείνες στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί «προθεραπεία» με β-διεγέρτη.

Μεθοδολογικό πρόβλημα αποτελεί και ο ορισμός του ικανοποιητικού δείγματος πτυέλων ως προς την ποιότητα, την ποσότητα και τη σύστασή τους.

Τα πτύελα είναι ένα μίγμα από τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, σίελο και υπέρτονο ορό. Η ύπαρξη σιέλου στο προς ανάλυση δείγμα θεωρείται από τους περισσότερους ως «επιμόλυνση» του δείγματος αυτού. Έτσι, είτε μελετάται δείγμα πτυέλων, που μικροσκοπικά ελέγχεται ως παχύρρευστο με βλεννοκυτταρικές

ποσότητες είτε ολικό δείγμα από σίελο με πτύελα μαζί.

Τα δείγματα για να θεωρούνται ικανοποιητικά πρέπει να μην περιέχουν πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα ( squamous cells) σε ποσοστό  $> 80\%$  ή, κατ' άλλους,  $> 50\%$  ή να καταμετρώνται σε αυτά τουλάχιστον 500 μη πλακώδη- επιθηλιακά κύτταρα ( non-squamous cells). Σε ορισμένες μελέτες, κυρίως σε ενήλικους, σημασία δίνεται και στον μακροσκοπικό όγκο των πτυέλων, ο οποίος, για να θεωρηθεί κατάλληλο το δείγμα, πρέπει να είναι συγκεκριμένος.

Η μέθοδος που ελαχιστοποιεί την επιμόλυνση από τον σίελο φαίνεται να εξασφαλίζει πιο βιώσιμα κύτταρα, περισσότερα ηωσινόφιλα και υψηλότερη συγκέντρωση της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης και τυγχάνει ευρύτερης εφαρμογής από τη μέθοδο που αναλύει ολικό δείγμα πτυέλων και σιέλου μαζί.

Ακόμη μια διαδικαστική αναγκαιότητα αποτελεί ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας των εξεταζομένων με σπироμέτρηση. Αναφέρθηκε προηγουμένως ότι το υπέρτονο διάλυμα μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο κατά την εισπνοή του. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη κι αν προηγηθεί της διαδικασίας η χορήγηση  $\beta_2$ -διεγέρτη, θα πρέπει, πριν αυτή ξεκινήσει, να έχει γίνει εκτίμηση του  $FEV_1$  και η εξέταση να επιτραπεί μόνο με  $FEV_1 > 80\%$ , ενώ να σταματά όταν υπάρχει πτώση του  $FEV_1 > 20\%$ . Έτσι, προκειμένου να εφαρμοσθεί η μέθοδος, απαιτείται και πολύς χρόνος, αλλά και πολύς κόπος εκ μέρους του εξεταζόμενου, και δευτερευόντως, εκ μέρους του εξεταστή. Το γεγονός αυτό δυσχεραίνει τη συνεργασία των παιδιών και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη αν θέλουμε να την εφαρμόσουμε ως μέθοδο ρουτίνας στην παρακολούθηση του άσθματος.

Στις μελέτες των ενηλίκων, εκτός από τους κυτταρικούς πληθυσμούς των πτυέλων, έχουν μελετηθεί και άλλοι δείκτες που φαίνονται στον Πίνακα 3, όπως η απόπτωση (κυτταρικός θάνατος) των ηωσινοφίλων και πολλοί άλλοι.



### Πίνακας 3. Δείκτες φλεγμονής που ανιχνεύονται στα πτύελα

---

Κύτταρα ( ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μεταχρωματικά, λεμφοκύτταρα)

Κυττοκίνες ( ιντερλευκίνη-5, ιντερλευκίνη-8 κ.α.)

Γλυκοπρωτεΐνες ( mucin-like glucoprotein MLG κ.α.)

Λακτοφερρίνη

Ινωδογόνο

Τρυπτάση

DNA

Παράγων ενεργοποίησης των μακροφάγων κοκκιοκυττάρων (GM-CSF)

---

Το νεότερο ερευνητικό ενδιαφέρον, όμως, και ειδικά στα παιδιά φαίνεται πως δίνει μεγαλύτερη έμφαση στον προσδιορισμό- καταγραφή των κυττάρων που ανευρίσκονται στα πτύελα και ειδικά στο ποσοστό των ηωσινοφίλων (71,72). Οι υπόλοιποι κυτταρικοί πληθυσμοί – ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα κ.λπ –μελετώνται δευτερευόντως, προκειμένου να διαπιστωθούν κι άλλοι φαινότυποι του άσθματος ή συμμετοχή άλλων παραγόντων, όπως είναι για παράδειγμα η έκθεση σε αυξημένες συγκεντρώσεις όζοντος.

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται πως υπάρχει συμφωνία ως προς τα συμπεράσματα ότι αυξημένα ηωσινόφιλα των πτυέλων συνδέονται με την ατοπία, αυξημένο ποσοστό αντιστροφής μετά από βρογχοδιαστολή, μειωμένο δείκτη FEV<sub>1</sub>/FVC, αυξημένα ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα, καθώς και αύξηση της σοβαρότητας του άσθματος (73).

Άλλος δείκτης που φαίνεται ότι χρησιμοποιείται αρκετά συχνά είναι η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη των πτυέλων, η οποία από ορισμένους θεωρείται ως πιο αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της ασθματικής φλεγμονής από την ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη του ορού, καθώς αντανακλά πιο πιστά τη φλεγμονώδη διεργασία που υφίστανται τοπικά οι ιστοί (74). Επίσης, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη πτυέλων βρίσκεται ελαττωμένη μετά από τη χορήγηση θεραπείας με εισπνεόμενα στεροειδή (74), ενώ η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη ορού μπορεί και να μην μεταβάλλεται (74).

Γενικά, όλοι οι δείκτες που μελετώνται στα πτύελα φαίνεται ότι συσχετίζονται τόσο με το ασθματικό προφίλ των ασθενών ( με ή χωρίς χρήση προφυλακτικής αγωγής) όσο και μεταξύ τους, αλλά και με άλλους δείκτες, όπως το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (e NO) με όχι σαφή και σταθερή σχέση, όμως, με τα ως τώρα δεδομένα.

### **Εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ( eNO)**

Οι μετρήσεις του eNO έχουν προταθεί ως μια εύκολη μη επεμβατική μέθοδος της εκτίμησης της φλεγμονής των αεραγωγών σε ασθματικούς ασθενείς, καθώς και για την παρακολούθηση της νόσου ακόμα και μετά από θεραπευτική παρέμβαση (75).

Χρησιμοποιείται πολύ περισσότερο καιρό από τη μέθοδο των προκλητών πτυέλων και σχετικά με αυτήν υπάρχουν πιο τεκμηριωμένες- δοκιμασμένες κατευθυντήριες οδηγίες ως προς τον τρόπο υπολογισμού, τον εξοπλισμό και τις τιμές αναφοράς.

Το NO συντίθεται από το ανιμοξύ L-αργινίνη με τη βοήθεια των 3 τύπων του ενζύμου NO συνθετάση. Μπορεί να μετρηθεί στον εκπνεόμενο από του στόματος αέρα, αλλά και παίρνοντας το δείγμα απευθείας από τις ρινικές κοιλότητες. Στην πρώτη περίπτωση μιλάμε για το εκπνεόμενο NO, που διεθνώς συμβολίζεται ως eNO, ενώ στη δεύτερη για το ρινικό NO, που συμβολίζεται ως nNO.

Παρά την ευρεία μελέτη του eNO και την ιδιαίτερη ευκολία που έχει η λήψη και ο υπολογισμός του σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμα και στα βρέφη, η βιβλιογραφία φαίνεται διχασμένη ως προς την αξία αυτού του δείκτη.

Αυτό που είναι κοινώς αποδεκτό είναι ότι το eNO βρίσκεται αυξημένο τόσο στους ενήλικους όσο και στα παιδιά με άσθμα. Επίσης, αυξημένα επίπεδά του παρουσιάζουν τα άτομα που εμφανίζουν συριγμό και όχι απλά προβλήματα από το αναπνευστικό ( όπως ξηρό-επίμονο βήχα μόνο) και στην ατοπία γενικότερα. Κατά άλλους, η ατοπία δεν επηρεάζει τις τιμές του.

Είναι επίσης γνωστό, όμως, ότι τα επίπεδά του ανευρίσκονται αυξημένα μετά από ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

Η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία στο άσθμα με τη χρήση του eNO έχει βρεθεί σε μια μελέτη ως 100% και 80% αντίστοιχα (76), ενώ οι Jones et al βρήκαν ότι οι μετρήσεις eNO έχουν θετική προγνωστική αξία μεταξύ 80 και 90%, για την πρόγνωση και τη διάγνωση απώλειας του ελέγχου του άσθματος. Αναφέρουν, επίσης, ότι είναι το ίδιο χρήσιμες με τα ηωσινόφιλα των προκλητών πτυέλων, έχοντας

όμως το πλεονέκτημα της ευκολίας στη χρήση.

Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι ανταποκρίνεται με μείωση των επιπέδων του κατόπιν αγωγής με κορτικοστεροειδή, ενώ φαίνεται ότι μειώνεται και μετά από χορήγηση ανταγωνιστών λευκοτριενίων (77).

Όταν το eNO πρόκειται να συσχετιστεί με άλλες παραμέτρους ανίχνευσης της φλεγμονής των αεραγωγών, καθώς και με μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας, τα συμπεράσματα και εδώ φαίνεται ότι είναι ασαφή και ανεπαρκή. Έτσι, σε ορισμένες μελέτες, το eNO δεν συσχετίζεται καθόλου με τις τιμές του FEV<sub>1</sub> ή της PEF, ενώ τα επίπεδα του eNO σχετίζονται θετικά με τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και του περιφερικού αίματος (78) και με την ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη των πτυέλων και του ορού.

Το eNO είναι μια αρκετά εύκολη μέθοδος που δίνει απαντήσεις σε διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια ακόμα και σε πολύ μικρές ηλικίες ως μέθοδος ρουτίνας, αλλά οι τιμές του επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες και θα πρέπει να συνεκτιμάται και με άλλους μεσολαβητές προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, ικανά να καθορίσουν τη στάση του κλινικού γιατρού στην αντιμετώπιση των μικρών ασθενών του.

### **Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (EBC, Exhaled Breath Condensate)**

Μια μέθοδος που βασίζεται και αυτή στην ανάλυση του εκπνεόμενου αέρα από τους πνεύμονες είναι η συλλογή και ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα.

Ο εκπνεόμενος αέρας που θα συμπυκνωθεί προκειμένου να αναλυθεί προέρχεται από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και περιέχει αερολύματα και υγρά σταγονίδια του αναπνευστικού μέσα σε ένα περιβάλλον κορεσμένο από υδρατμούς. Οι υδρατμοί αυτοί είναι που θα συμπυκνωθούν με τη βοήθεια ενός συστήματος ψύξης ή κατάψυξης, ενώ τα υγρά σωματίδια απελευθερώνονται από το υγρό που υπάρχει στο βλεννοκροσσώτο επιθήλιο και περιέχουν ίχνη από διαλυμένες μη πτητικές ουσίες, τα οποία και θα ανιχνευτούν στο EBC (79,80).

Μεσολαβητές της φλεγμονής με μοριακό βάρος <65kD ανευρίσκονται μέσα τους εκπνεόμενους υδρατμούς σε φυσιολογικά άτομα αλλά και σε ασθματικούς ασθενείς .

Οι φλεγμονώδεις νόσοι των αεραγωγών επηρεάζουν τον σχηματισμό των αερολυμένων σωματιδίων με συγκεκριμένο τρόπο.

Λόγω του ότι πρόκειται για μια νέα μέθοδο σε ερευνητικό στάδιο, ο τεχνικός εξοπλισμός για τη συμπίκνωση διαφέρει από εργαστήριο σε εργαστήριο. Η αρχή στην οποία βασίζονται, όμως, όλοι είναι αυτή της ψύξης του εκπνεόμενου αέρα.

Σύμφωνα με την πρόσφατη και λεπτομερή ανασκόπηση των Rosia και συν, τα υλικά που επαλείφουν την εσωτερική επιφάνεια του συστήματος συμπίκνωσης ή του δοχείου συλλογής μπορεί να επηρεάσουν τη συγκέντρωση των διαφόρων φλεγμονωδών παραγόντων. Αλλά, εκτός από τις εκάστοτε παρεμβάσεις λόγω της κατασκευαστικής φύσης της μεθόδου, τα αποτελέσματα και η επαναληψιμότητα των μετρήσεων εξαρτώνται σημαντικά:

- α) από την ένταση της εκπνευστικής ροής
- β) την περιβαλλοντική θερμοκρασία, τη θερμοκρασία της αναπνοής και τη θερμοκρασία συντήρησης του συμπτυκνώματος
- γ) από την περιεκτικότητα του περιβάλλοντος σε όζον την ώρα της συλλογής του δείγματος
- δ) τη συμμετοχή του κirkάδιου ρυθμού
- ε) την επιμόλυνση από τον ρινικό αέρα ή τον σίελο και πολλά άλλα ακόμη (80).

Η ίδια ανασκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι μια διαδικασία που ακολουθείται για έναν μεσολαβητή μπορεί να μην είναι κατάλληλη και για κάποιον άλλον και πρέπει πάντα οι παράγοντες που επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις τους να συνυπολογίζονται και να αξιολογούνται ανάλογα. Αναγκαίο είναι, επίσης, να συγκεκριμενοποιηθούν οι τιμές αναφοράς, προκειμένου να γίνει εφικτός ο υπολογισμός της ειδικότητας και της ευαισθησίας της μεθόδου, αλλά και της επαναληψιμότητας των μετρήσεων.

Μια πληθώρα δεικτών έχουν μετρηθεί στο EBC, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4. Κατά καιρούς, έχουν ανακοινωθεί συσχετίσεις των ανευρισκομένων συγκεντρώσεων των δεικτών αυτών με την παρουσία άσθματος, αλλά και άλλων αναπνευστικών παθήσεων, καθώς και τροποποίησή τους με τη χορήγηση θεραπείας.

Ενδεικτικά παραδείγματα είναι ο αυξημένος σχηματισμός εκπνεόμενων κυστεϊνυλ- λευκοτριενίων  $B_4$  ( $LTB_4$ ) στους αεραγωγούς παιδιών με ήπιο και μέτριο προς σοβαρό επίμονο άσθμα, υπό αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, γεγονός που μπορεί να αντανakλά τη συμμετοχή των λευκοτριενίων αυτών στη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών (81).

Επίσης, μπορεί να σημαίνει ότι ο λόγος  $IL-4/IFN-\gamma$  είναι αυξημένος, κάτι που

συμφωνεί με την κυριαρχία των Th2 κυττάρων στους αεραγωγούς των παιδιών με άσθμα. Σημαντικά είναι και τα συμπεράσματα που συνδέουν τους δείκτες του EBC με τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως στη μελέτη των Straub και συν, όπου βρέθηκε ότι οι μετρήσεις των νιτρωδών μπορούν να αποτελέσουν τον αντικειμενικό τρόπο ελέγχου της φλεγμονής στα ασθματικά παιδιά, έτσι ώστε να ανιχνεύεται συνεχιζόμενη φλεγμονή ακόμα και στα παιδιά εκείνα με φυσιολογικές τιμές FEV<sub>1</sub> αλλά με επίμονα συμπτώματα (82).

#### **Πίνακας 4. Δείκτες φλεγμονής που μετρώνται στο EBC**

---

Υπεροξειδίο του υδρογόνου ( Hydrogen peroxide H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Εικοσανοειδή (προσταγλανδίνες, θρομβοξανές, ισοπροστάνες, λευκοτριένες κ.α.)
Δραστικά είδη του αζώτου (νιτρώδη/ νιτρικά, S- νιτροζοθιόλη, 3- νιτροτυροσίνη)
Δείκτες οξειδωτικού στρες (γλουταθιόνη, μαλονδυαλδεΰδη, α,β-ακόρεστες αλδεΰδες )
Ιντερφερόνες (ιντερφερόνη γ)
Κυττοκίνες
Ανοσοσφαιρίνη E (IgE)
Ηωσινοφιλικές πρωτεΐνες (ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη κ.ά.)
Δείκτης οξύτητας στο EBC (pH)

---

Οι μελέτες στο EBC, όσον αφορά στον παιδιατρικό πληθυσμό κυρίως, είναι λίγες, έχουν χρησιμοποιήσει μικρά σε αριθμό δείγματα ασθενών και φυσιολογικών μαρτύρων και τα συμπεράσματά τους διατυπώνονται περισσότερο ως παρατηρήσεις παρά ως ισχυρά αποδεδειγμένες προτάσεις.

Η αισιοδοξία των ερευνητών όσον αφορά στη χρήση του EBC πηγάζει από το γεγονός ότι είναι μια εύκολη μέθοδος, ιδιαίτερος μη επεμβατική, εφαρμόσιμη σε κάθε ηλικία, ακόμη και στα βρέφη είτε υπάρχει αυτόματη αναπνοή είτε ακόμα και μηχανικός αερισμός.

#### **Ηωσινοφιλικές πρωτεΐνες στο αίμα και στα ούρα**

Είναι γνωστό από καιρό ότι παράγωγα των ηωσινοφίλων, κυρίως πρωτεΐνες

που αντανακλούν καταστάσεις όπως η διέγερση των κυττάρων αυτών, ανευρίσκονται σε πολλά βιολογικά υγρά με ιδιαίτερη έμφαση στην ανάλυση δειγμάτων αίματος και, δευτερευόντως, ούρων.

Μεταξύ των προϊόντων των ηωσινοφίλων, πιο ειδικές θεωρούνται η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) και η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (EPO) (83), ενώ η ηωσινοφιλική πρωτεΐνη X/νευροτοξίνη προερχόμενη από τα ηωσινόφιλα (EPX/EDN) παράγεται σε μικρά ποσά και από τα ουδετερόφιλα.

Ο δείκτης που ως τώρα είναι περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενος στην καθημερινή κλινική ρουτίνα είναι η ECP, που συνήθως μετράται στον ορό του αίματος (84). Τα επίπεδα της ECP στον ορό αντανακλούν τόσο τα κυκλοφορούντα επίπεδα όσο και την εκκριτική δραστηριότητα των ηωσινοφίλων στο αίμα.

Όμως και σε αυτές τις μετρήσεις σημασία έχει η εκάστοτε τεχνική λήψης και αξιολόγησης, καθώς έχειδειχθεί ότι διαφορετικές τιμές της ECP βρίσκονται ανάλογα με τις συνθήκες και τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν(84).

Επίσης, πρέπει να μην ξεχνάμε ότι όλοι οι ηωσινοφιλικοί δείκτες υπόκεινται σε μεταβολές σύμφωνα με τον κερκάδιο ρυθμό, με τα μεγαλύτερα επίπεδά τους να ανευρίσκονται τις νυχτερινές ώρες. Κατά συνέπεια, οι αιμοληψίες θα πρέπει να γίνονται πάντα την ίδια ώρα της ημέρας.

Από τα προαναφερθέντα, κατανοούμε ότι αν δεν τηρηθούν και σε αυτή την περίπτωση αυστηρά πρωτόκολλα λήψης και επεξεργασίας θα έχουμε αποτελέσματα που θα υπερεκτιμώνται ή θα υποτιμώνται, γεγονός στο οποίο πιθανώς οφείλεται και η αμφιλεγόμενη στάση της ερευνητικής κοινότητας ως προς τον δείκτη αυτό, με άλλους να τον καταδικάζουν ως ανεπαρκή και άλλους να υπογραμμίζουν ολοένα και περισσότερο την αξία του.

Εναλλακτικό δείκτη αποτελεί η ECP των πτυέλων, η συγκέντρωση της οποίας φαίνεται πως αντανακλά πιο πιστά την έκταση της τοπικής φλεγμονώδους διεργασίας στους αεραγωγούς.

Όσον αφορά στην EPX/EDN, ο υπολογισμός της γίνεται στα ούρα και φαίνεται ότι είναι αυξημένη στην ατοπική δερματίτιδα και στο άσθμα. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδά της μειώνονται με την αντιφλεγμονώδη θεραπεία (85).

Οι συγκεντρώσεις της υπόκεινται σε μεταβολές με τον κερκάδιο ρυθμό, ενώ σημασία έχει και ο καθορισμός του βαθμού διάλυσης των ούρων σε νερό.

Η απλότητα και ευκολία στη συλλογή του αίματος και των ούρων τα καθιστούν χρήσιμους δείκτες για τη ρουτίνα της παρακολούθησης του άσθματος.

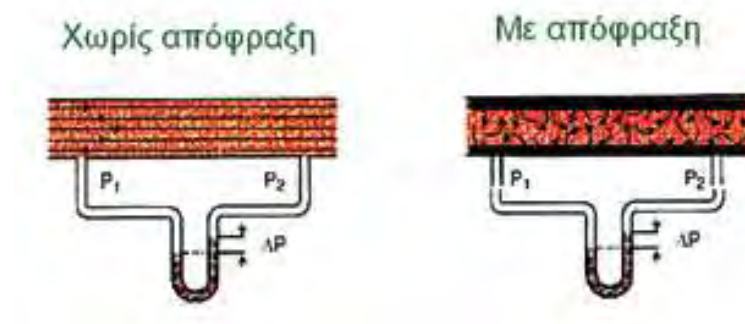
Όμως, η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου δεν είναι συγκεκριμένη, καθώς πρέπει πρώτα να λυθούν τα τεχνικά και μεθοδολογικά προαναφερθέντα προβλήματα. Επιπροσθέτως, πιθανολογείται ότι δεν αντικατοπτρίζουν επαρκώς τη φλεγμονώδη διεργασία στον αναπνευστικό βλεννογόνο (86).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΥΡΙΓΜΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Συριγμός είναι ο ήχος ο οποίος παράγεται κατά την εκπνοή από την τυρβώδη ροή του αέρα στην τραχεία και στους βρόγχους εξαιτίας ελάττωσης της διαμέτρου του αυλού τους από βρογχόσπασμο, οιδήματος του τοιχώματος ή συσσώρευσης βλέννας ή νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων (Εικόνα 1).

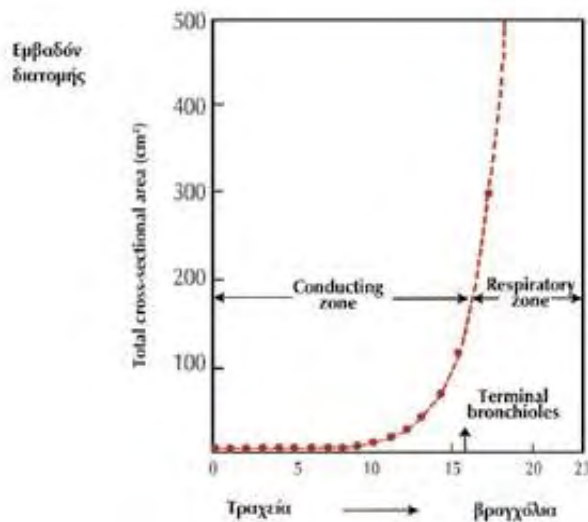
**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Τυρβώδης ροή του αέρα στον αυλό μειωμένης διαμέτρου



Αποτελεί το χαρακτηριστικότερο σημείο απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών και απαντάται σε καταστάσεις όπως το βρογχικό άσθμα και η οξεία βρογχιολίτιδα. Όμως, η απουσία συριγμού δεν αποκλείει την ύπαρξη απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών. Στο επίπεδο των βρογχολίων η συνολική επιφάνεια διατομής του βρογχικού δένδρου είναι πολύ μεγάλη και οι ταχύτητες των μορίων του αέρα πολύ μικρές (Εικόνα 2).

**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Η συνολική επιφάνεια διατομής των βρογχολίων είναι πολύ μεγάλη και οι ταχύτητες των μορίων του αέρα πολύ μικρές





Επομένως, σε παιδιά με υποτροπιάζοντα επεισόδια ξηρού νυκτερινού βήχα και με χρόνια φλεγμονή εντοπιζόμενη κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς είναι δυνατόν να μην ανιχνεύεται εκπνευστικός συριγμός κατά την ακρόαση και έτσι να τους αποδίδεται η διάγνωση της υποτροπιάζουσας λαρυγγίτιδας (Εικόνες 1, 2) (91).

### **Η κλινική σημασία και η πρόγνωση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία**

Επειδή τα πρώτα συμπτώματα του βρογχικού άσθματος συχνά εμφανίζονται πριν από τη συμπλήρωση του 6ου έτους της ζωής (92), τίθεται πολλές φορές το ερώτημα εάν παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια βήχα και συριγμού θα πρέπει να λαμβάνουν αντιασθματική αγωγή. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό απαιτεί γνώση πρόσφατων επιδημιολογικών δεδομένων σχετικών με τη φυσική πορεία των επεισοδίων εκπνευστικού συριγμού που εμφανίζονται στα πέντε πρώτα έτη της ζωής. Μεγάλη, πανελλήνια, διαχρονική μελέτη έδειξε ότι το 75% των παιδιών και των εφήβων με άσθμα εμφάνισαν τα πρώτα τους συμπτώματα πριν από το 7ο έτος της ζωής (93). Επιπλέον το 60% των παιδιών της μελέτης με άσθμα κατά την προσχολική

ηλικία ήταν ασυμπτωματικά στο 7ο έτος της ζωής τους. Δηλαδή, ενώ το άσθμα ως νόσος ξεκινά τα πρώτα έτη της ζωής, η πλειονότητα των παιδιών με συμπτώματα ασθματικού τύπου κατά την προσχολική ηλικία δε θα συνεχίσουν να έχουν συμπτώματα άσθματος όταν μεγαλώσουν. Τα αποτελέσματα της πανελλήνιας έρευνας συμφωνούν με τα συμπεράσματα μεγάλης διαχρονικής επιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην Tucson (Arizona) των ΗΠΑ:

1) Παιδιά χωρίς χαρακτηριστικά ατοπίας και με επεισόδια συριγμού από το 1ο έως το 3ο έτος της ζωής (παροδικός συριγμός) πιστεύεται ότι έχουν

αεραγωγούς μικρότερης διαμέτρου συγγενώς, με αποτέλεσμα ευκολότερα να εμφανίζουν επεισόδια απόφραξης του βρογχικού δένδρου με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις. Με την πάροδο της ηλικίας και τη σωματική αύξηση το εύρος των αεραγωγών αυξάνεται και τα παιδιά απαλλάσσονται και από τα επεισόδια συριγμού.

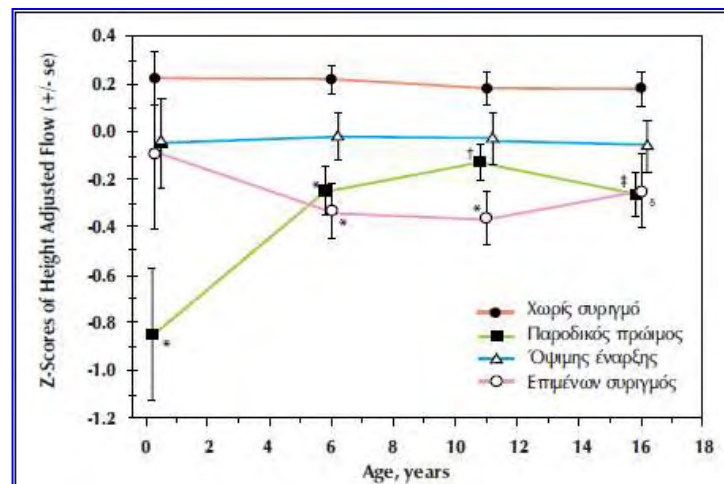
2) Παιδιά με συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών που επιμένουν μέχρι και την ηλικία των 6 ετών έχουν υψηλή πιθανότητα

εμφάνισης επεισοδίων συριγμού και στις ηλικίες από 8 έως 16 ετών (94,95).

Το πρώτο επεισόδιο συριγμού στα παιδιά αυτά μπορεί να εμφανισθεί είτε πριν το 3ο έτος της ζωής (επιμένων συριγμός) ή μετά το 3ο έτος (όψιμης έναρξης συριγμός).

3) Παιδιά με επιμένοντα συριγμό που ξεκίνησε πριν από το 3ο έτος της ζωής και συνεχίστηκε μέχρι και το 6ο έτος (επιμένων συριγμός), καθώς και με χαρακτηριστικά ατοπίας έχουν ως ομάδα μικρότερες τιμές αναπνευστικής λειτουργίας συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά παιδιά. Η ομάδα αυτή αντιστοιχεί κατά πάσα πιθανότητα στα παιδιά που αργότερα θα εμφανίσουν βρογχικό άσθμα (Εικόνα 3).

**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Παιδιά με επιμένοντα συριγμό που ξεκίνησε πριν από το 3ο έτος της ζωής και συνεχίστηκε μέχρι και το 6ο έτος, καθώς και με χαρακτηριστικά ατοπίας έχουν ως ομάδα μικρότερες τιμές αναπνευστικής λειτουργίας συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά παιδιά.



Επομένως, αντίθετα με παλαιότερες απόψεις, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών ενδέχεται να επηρεάσουν την αναπνευστική λειτουργία όλων των παιδιών.

Στο πλαίσιο μελέτης του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (NHLBI, National Heart Lung and Blood Institute στις ΗΠΑ), μια μεγάλη ομάδα παιδιών σχολικής ηλικίας με ήπιου-μέτριου βαθμού βρογχικό άσθμα αξιολογήθηκε με σπυρομετρικό έλεγχο σε πολλαπλές επισκέψεις στη διάρκεια 4-6 ετών (The Childhood Asthma Management Program Research Group 2000) (96,97). Διαπιστώθηκε ότι μια υποομάδα παιδιών της μελέτης εμφάνισε ετήσια ελάττωση της FEV1 (βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο) κατά τουλάχιστον 1% (98). Η ελάττωση αυτή παρατηρήθηκε άσχετα από τη λήψη ή όχι χρόνιας αντιασθματικής/ αντιφλεγμονώδους αγωγής.

## **Παιδιά με επεισόδια συριγμού που παρουσιάζουν προοδευτική ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας**

Η προοδευτική ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε υποομάδα παιδιών με χρόνιο άσθμα έχει αποδοθεί στην αναδόμηση των αεραγωγών (airway remodeling).

Χαρακτηριστικά αναδόμησης των αεραγωγών είναι τα ακόλουθα:

- 1) Φλεγμονή των αεραγωγών με υπερέκκριση βλέννης και υποεπιθηλιακή πάχυνση – ίνωση της βασικής μεμβράνης
- 2) Υπερτροφία - υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών
- 3) Αύξηση του αριθμού των αγγείων στο τοίχωμα των αεραγωγών-αγγειογένεση (96).

Χαρακτηριστικά αναδόμησης των αεραγωγών έχουν διαπιστωθεί τόσο σε παιδιά σχολικής όσο και προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού.

Έτσι, σε πρόσφατη μελέτη παιδιών προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού επιβεβαιωμένου με video, διαπιστώθηκε με ενδοβρογχικές βιοψίες πάχυνση της βασικής μεμβράνης των βρόγχων (αναδόμηση) συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας (3 μηνών–5 ετών) (99). Στην ίδια μελέτη, το πάχος της βασικής μεμβράνης των βρόγχων σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό προσέγγιζε εκείνο των παιδιών σχολικής ηλικίας με δύσκολο άσθμα.

## **Παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν βρέφη με συριγμό σε επίμονο άσθμα μετά τα 6 πρώτα έτη της ζωής**

Ευρήματα από τη διαχρονική μελέτη της Tuscon δείχνουν ότι αυξημένο κίνδυνο για βρογχικό άσθμα έχουν παιδιά που στα 3 πρώτα έτη της ζωής παρουσιάζουν 4 τουλάχιστον επεισόδια συριγμού στη διάρκεια 12 μηνών και πληρούν ένα από τα ακόλουθα μείζονα ή δύο από τα παρακάτω ελάσσονα κριτήρια (96):

*Μείζονα Κριτήρια:*

- Ιστορικό άσθματος σε έναν από τους γονείς
- Διάγνωση εκζέματος στο παιδί
- Ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα

*Ελάσσονα Κριτήρια:*

- Ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα
- Ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα (τουλάχιστον 4%)
- Ιστορικό συριγμού χωρίς παρουσία ιογενούς λοίμωξης

**Αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία**

Θέσεις Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα και είναι οι ακόλουθες:

- Της Βρετανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας του 2007 ([www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk))
- Της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας σε συνεργασία με την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργιολογίας (ομοφωνία PRACTALL 2008)
- Του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ (NHLBI 2007, [www.nih.gov](http://www.nih.gov))

Στις θέσεις του NHLBI 2007, όπως και σε προηγούμενα κείμενα Θέσεων Ομοφωνίας, τα συμπτώματα ασθματικού τύπου διακρίνονται σε διαλείποντα και επιμέμοντα, ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους (96).

Συμπτώματα που είναι παρόντα συχνότερα από 2 ημέρες την εβδομάδα (για τουλάχιστον 4 συνεχείς εβδομάδες) χαρακτηρίζονται ως επιμέμοντα, θεωρούνται κλινικά σημαντικά και αποτελούν ένδειξη για την έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους/ρυθμιστικής αγωγής.

Όμως, η παρουσία συνεχών συμπτωμάτων και ιδιαίτερα εκπνευστικού συριγμού είναι ασυνήθιστο φαινόμενο στα παιδιά προσχολικής ηλικίας (η ομάδα αυτή είναι σχετικά ολιγοπληθής). Παρά ταύτα, και εκεί έγκειται η καινοτομία των νέων Θέσεων Ομοφωνίας του NHLBI 2007, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία τα διαλείποντα συμπτώματα (π.χ. με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού) εντάσσονται στον αλγόριθμο βαρύτητας του επιμένου άσθματος, αξιολογούνται και αποτελούν ένδειξη για την έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής. Έτσι, αντιμετωπίζονται θεραπευτικά τα ακόλουθα:

- Τέσσερα τουλάχιστον επεισόδια συριγμού κατά το προηγούμενο έτος, διάρκειας μεγαλύτερης του ενός 24ώρου, που επηρεάζουν την ποιότητα

ύπνου του παιδιού με ταυτόχρονη εκπλήρωση των κριτηρίων κινδύνου για βρογχικό άσθμα, όπως περιγράφηκαν ανωτέρω (ιστορικό άσθματος στους γονείς, ατοπική δερματίτιδα στο παιδί κ.λ.π.)

- Δύο ή περισσότερα επεισόδια μέτριας-σοβαρής βαρύτητας σε διάστημα 6 μηνών για την αντιμετώπιση των οποίων χρειάστηκε συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

#### **Αντιμετώπιση του επεισοδίου συριγμού στην προσχολική ηλικία**

Στον ήπιο παροξυσμό (ήπιου βαθμού βήχας, με ή χωρίς συριγμό και με καλό κορεσμό αιμοσφαιρίνης, δηλ.  $\geq 95\%$ ) συνιστάται η χορήγηση βρογχοδιασταλτικού και συγκεκριμένα βραχείας δράσης  $\beta_2$ -αγωνιστή (σαλβουταμόλη) κάθε 6 ώρες.

Στο μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό (μέτριου/σοβαρού βαθμού ταχύπνοια, συριγμός, βήχας και κορεσμός αιμοσφαιρίνης  $< 95\%$ ) συνιστάται η χορήγηση του βρογχοδιασταλτικού (σαλβουταμόλη) κάθε 4 ώρες. Επίσης ενδείκνυται η χορήγηση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση 1 mg/kg/24ωρο από το στόμα,

διαιρεμένης σε 2 δόσεις, για 3 έως 10 ημέρες, ανάλογα με τη βαρύτητα του παροξυσμού.

### **Η θέση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση του οξέος συριγμού**

Όπως αναφέρθηκε ήδη, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NHLBI, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων συριγμού μέτριας-σοβαρής βαρύτητας τα οποία εμφανίζονται με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις (96). Όμως, στην καθημερινή πράξη, συχνά για την αντιμετώπιση του οξέος συριγμού χρησιμοποιούνται εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για λίγες ημέρες, χωρίς παράλληλη συστηματική χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης ή πρεδνιζολόνης. Η αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά διαστήματα έχει γίνει το αντικείμενο έρευνας πολλών κλινικών μελετών:

- Στην τυχαιοποιημένη μελέτη PAC (Prevention of Asthma in Childhood) 300 περίπου παιδιά ηλικίας έως 3 ετών έλαβαν αγωγή διάρκειας 2 εβδομάδων είτε με εισπνεόμενη βουδεσονίδη (400 mcg/ημέρα) ή με εικονικό φάρμακο για κάθε επεισόδιο συριγμού το οποίο εμφάνισαν (100). Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν μητέρα με ιστορικό άσθματος, δηλαδή προδιάθεση για άσθμα. Κατά την τριετούς διάρκειας μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τον αριθμό των επεισοδίων ή των ημερών χωρίς συμπτώματα ανάμεσα στα παιδιά που έλαβαν βουδεσονίδη και σε εκείνα που θεραπεύθηκαν με εικονικό φάρμακο. Άρα, η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διαλείπουσα χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε χαμηλή δόση δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του οξέος συριγμού.

• Μια μετα-ανάλυση της Cochrane Library αξιολόγησε τη χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χορηγουμένων διαλειπόντως σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας για την αντιμετώπιση επεισοδίων συριγμού σχετιζόμενων με ιογενείς λοιμώξεις (101). Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. 1600-3200 mcg/ημέρα μπεκλομεθαζόνης ή βουδεσονίδης) μείωσε την ένταση των συμπτωμάτων. Συμπερασματικά, στον οξύ συριγμό μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας χορηγούνται κατά κύριο λόγο συστηματικά κορτικοστεροειδή. Εφόσον όμως αποφασισθεί να στηριχθεί η αντιμετώπιση του συριγμού στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν υψηλές δόσεις (> 800 mcg φλουτικαζόνης/24ωρο ή >1600 mcg βουδεσονίδης ή μπεκλομεθαζόνης/24ωρο).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1				
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ				
Στοιχεία βαρύτητας	Ταξινόμηση της βαρύτητας του άσθματος (Παιδιά ηλικίας 0-4 ετών-NHBI 2007)			
	Διαλείπον	Επιμένον		
		Ήπιο	Μέτριο	Σοβαρό
Συμπτώματα	≤ 2 ημέρες/ εβδομάδα	> 2 ημέρες/ εβδομάδα	Καθημερινά	Συνεχή
Αφυπνίσεις	0	1-2/μήνα	3-4/μήνα	>1/εβδομάδα
Περιορισμός φυσιολογικής δραστηριότητας	Κανένας	Μικρός	Μέτριος	Σημαντικός
Χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης	≤ 2 ημέρες/ εβδομάδα	> 2 ημέρες/ εβδομάδα	Καθημερινά ( έστω και μία φορά)	Πολλές φορές την ημέρα
Επεισόδια συριγμού	0-1 /έτος	Τουλάχιστον 2 με κορτικοστεροειδή per os σε 6 μήνες ή τουλάχιστον 4 σε 1 έτος + παράγοντες κινδύνου για επιμένον άσθμα		



### **Χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών στην οξεία βρογχιολίτιδα;**

Οι κύριες παθολογοανατομικές διαταραχές στα βρογχιόλια παιδιών με λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό είναι η συσσώρευση νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων στον αυλό τους και η διήθηση του τοιχώματός τους από φλεγμονώδη κύτταρα. Η κλινική εμπειρία αλλά και τα ευρήματα μελετών σε πειραματόζωα δείχνουν ότι όσο μικρότερη είναι η ηλικία του ασθενούς τόσο σοβαρότερη και η βλάβη που προκαλείται από την ιογενή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού (102). Επομένως, η παρουσία άφθονων τριζόντων κατά την ακρόαση του θώρακα βρέφους ηλικίας  $\leq 6$  μηνών υποδηλώνει σημαντική βλάβη στο αναπνευστικό επιθήλιο και ενδεχομένως φτωχή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή, ακόμη και εάν συνυπάρχει φλεγμονή ασθματικού τύπου (103).

Καλά σχεδιασμένη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη του ρόλου της δεξαμεθαζόνης στην αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας (104)

έδειξε ότι δόση 1 mg/kg χορηγούμενη σε βρέφη με μέτρια-σοβαρή νόσο νοσηλευόμενα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών:

- Δεν μειώνει την πιθανότητα νοσηλείας
- Δεν ελαττώνει το χρόνο νοσηλείας
- Δεν ελαττώνει τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, 4 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν σε πρώτο επεισόδιο συριγμού σε ηλικίες 2-12 μηνών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό βρογχιολίτιδας, συριγμού, άσθματος ή χρήσης βρογχοδιασταλτικών. Είναι αξιοσημείωτο ότι από 7352 βρέφη με βρογχιολίτιδα που προσκομίσθηκαν στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και τα οποία συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη, 41% (περίπου 1 στα 2) δεν εντάχθηκαν στο πρωτόκολλο γιατί είχαν προηγούμενο ιστορικό συριγμού. Εξάλλου, παλαιότερη μετα-ανάλυση 6

μελετών σε βρέφη νοσηλευόμενα για οξεία βρογχιολίτιδα έδειξε ελάττωση του χρόνου νοσηλείας και της έντασης των κλινικών συμπτωμάτων μετά από θεραπεία με συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (105). Όταν όμως από τη μετα-ανάλυση εξαιρέθηκαν δύο μελέτες βρεφών με βρογχιολίτιδα και προηγούμενο ιστορικό συριγμού τότε το ευεργετικό αποτέλεσμα των κορτικοστεροειδών έπαψε να υφίσταται. Τέλος, σε μία διπλή, τυφλή μελέτη η χορήγηση κορτικοστεροειδών σχετίστηκε με σημαντική ελάττωση του χρόνου νοσηλείας βρεφών που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό, όχι όμως και εκείνων με συνήθη αναπνευστική ανεπάρκεια (106).

Φαίνεται ότι:

- Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή δεν επηρεάζουν τη βαρύτητα του πρώτου επεισοδίου συριγμού στο 1ο έτος της ζωής και δεν ελαττώνουν την ανάγκη για νοσηλεία. Η άποψη αυτή είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε βρέφη 6 μηνών ή μικρότερης ηλικίας με παρουσία εισπνευστικών τριζόντων κατά την ακρόαση του θώρακα.
- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να εξετάζεται ως πιθανώς χρήσιμη σε βρέφη με πρώτο επεισόδιο συριγμού, αλλά με σοβαρή κλινική εικόνα, που είναι δυνατόν να καταλήξει σε αναπνευστική ανεπάρκεια.
  - Πέρα από το πρώτο επεισόδιο συριγμού, υποτροπιάζοντα συμπτώματα μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας είναι πολύ πιθανό να ανταποκριθούν ευνοϊκά στη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

## **Οι θέσεις για τη χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού**

Σύμφωνα με τις Θέσεις Ομοφωνίας του NHLBI 2007, έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό συνιστάται εφόσον διαπιστωθούν:

- Τέσσερις τουλάχιστον παροξυσμοί σε διάστημα ενός έτους και παρουσία παραγόντων κινδύνου για επιμένον άσθμα (όπως αναπτύχθηκαν ανωτέρω)
- Δύο τουλάχιστον παροξυσμοί σε διάστημα 6 μηνών, για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Η αντιφλεγμονώδης/ρυθμιστική αγωγή θα πρέπει να εξασφαλίσει πλήρη έλεγχο των καθημερινών συμπτωμάτων, δηλαδή ημερήσιου και νυκτερινού βήχα, συριγμού, δύσπνοιας και να αποτρέψει την εμφάνιση παροξυσμών. Οι στόχοι αυτοί αναμένεται να επιτευχθούν σε διάστημα 4-6 εβδομάδων. Εάν αυτό συμβεί τότε η αγωγή συνεχίζεται μέχρι τη συμπλήρωση 3μήνου και το παιδί επανεκτιμάται.

Εάν τα συμπτώματα στις 4-6 εβδομάδες ελεγχθούν μερικώς τότε η αγωγή ενισχύεται. Αντίθετα, εάν μέσα στις 4-6 πρώτες εβδομάδες δε διαπιστωθεί καμία ανταπόκριση στην αντιφλεγμονώδη αγωγή τότε αυτή διακόπτεται, γιατί ενδεχομένως τα συμπτώματα του παιδιού δεν έχουν ασθματικό υπόστρωμα.

## **Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή στο συριγμό της προσχολικής ηλικίας**

Ως αντιφλεγμονώδη σε χρόνια αγωγή χρησιμοποιούνται (Πίνακας 2):

- τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή
- η μοντελουκάστη και
- οι β2-αγωνιστές μακράς δράσης.

Εφόσον αποφασισθεί η έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής τότε ακολουθούνται πέντε διαδοχικά βήματα (Πίνακας 2). Στο 4ο και 5ο βήμα η εφαρμοζόμενη θεραπευτική αγωγή καλό είναι να ρυθμίζεται από ειδικό θεράποντα ιατρό. Η μετάβαση από το ένα βήμα στο επόμενο πραγματοποιείται εφόσον μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας δεν επιτευχθεί πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων.

Σε κάθε βήμα πρέπει να ελέγχεται η τεχνική της εισπνοής του φαρμάκου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΕΠΙΜΕΝΟΝ ΑΣΘΜΑ, ΣΥΝΕΧΗΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ/ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΕΘΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΚΑΡΔΙΑΣ, ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ, ΑΙΜΑΤΟΣ (NHLBI 2007, ΗΠΑ)				
<b>Βήμα 1ο</b> Χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (κατά προτίμηση) ή Μοντελουκάστη ή χρωμογλυκικό Na	<b>Βήμα2ο</b> Μέτρια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών	<b>Βήμα 3ο</b> Μέτρια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών + είτε Μοντελουκάστη ή μακράς δράσης β2 αγωνιστής	<b>Βήμα 4ο</b> Υψηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών + είτε Μοντελουκάστη ή μακράς δράσης β2 αγωνιστής	<b>Βήμα5ο</b> Υψηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών + είτε Μοντελουκάστη ή μακράς δράσης β2 αγωνιστής Κορτικοστεροειδή per os χρονίως ημέρα παρ' ημέρα

### Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Οι δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών οι οποίες χαρακτηρίζονται ως «χαμηλή», «μεσαία» και «υψηλή» παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΧΑΜΗΛΗ, ΜΕΣΑΙΑ ΚΑΙ ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ (NHLBI 2007)			
ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ			
Φάρμακο Φλουτικαζόνη αερόλυμα μέσω αεροθαλάμου	Χαμηλή 200mcg	Μεσαία 200-400mcg	Υψηλή >400mcg
Βουδεσονίδη διάλυμα μέσω νεφελοποιητού	250-500mcg (0,25-0,5mg)	>500-1000mcg (0,5-1mg)	>1000mcg (> 1mg)

Προκειμένου περί χρόνιας χορήγησης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών οι γονείς διατυπώνουν συχνά δύο ερωτήματα:

• ***Προλαμβάνει η πρόωγη έναρξη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών την εμφάνιση βρογχικού άσθματος;***

Η χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών βελτιώνει την ποιότητα ζωής του παιδιού ελέγχοντας τα συμπτώματα, όμως δεν αποτρέπει την εμφάνιση κλινικής εικόνας άσθματος μετά τη διακοπή της.

Σε πρόσφατη, τυχαιοποιημένη μελέτη (PEAKPrevention of Early Asthma in Kids) 285 παιδιών ηλικίας 2-3 ετών με παράγοντες κινδύνου για επιμένον άσθμα χορηγήθηκε για 2 έτη είτε εισπνεόμενη φλουτικαζόνη (176 mcg/ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο (107). Η ομάδα που θεραπεύθηκε επί διετία με φλουτικαζόνη ήταν ελεύθερη συμπτωμάτων στο 93,2% των ημερών κατά τις οποίες χορηγήθηκε αντιφλεγμονώδης αγωγή, ενώ οι ημέρες χωρίς συμπτώματα ήταν λιγότερες στην

ομάδα του εικονικού φαρμάκου (88,4%). Επιπλέον, η ομάδα της φλουτικαζόνης παρουσίασε μικρότερη συχνότητα χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών. Παρά τα ευρήματα αυτά, μετά την ολοκλήρωση της διετούς διάρκειας αγωγής (3<sup>ο</sup> έτος της μελέτης) και οι δύο ομάδες είχαν την ίδια συχνότητα συμπτωμάτων.

• ***Υπάρχουν παρενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών;***

Κυριότερη παρενέργεια σχετιζόμενη με τη μακροχρόνια χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η καθυστέρηση του ρυθμού αύξησης του σωματικού ύψους. Έτσι στην πολυκεντρική μελέτη κατά την οποία δόθηκε επί διετία φλουτικαζόνη 200 mcg/ημέρα ή εικονικού φαρμάκου σε 285 παιδιά ηλικίας 2-3 ετών (107), στο τέλος του 2ου έτους θεραπείας, η ομάδα της φλουτικαζόνης είχε μέση διαφορά ύψους σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ίση με -1,1 cm.

Ένα έτος μετά τη διακοπή της φλουτικαζόνης η διαφορά αυτή μειώθηκε στα -0,7 cm.

Η παρακολούθηση των παιδιών αυτών συνεχίζεται προκειμένου να διαπιστωθεί εάν τελικά η διαφορά ύψους ανάμεσα στις δύο ομάδες θα μειωθεί ή και θα μηδενισθεί.

Επομένως, σε κάθε επίσκεψη του παιδιού με άσθμα θα πρέπει να ελέγχεται το ύψος και εφόσον διαπιστωθούν αποκλίσεις από την εκατοστιαία θέση της καμπύλης αύξησης τότε καλό είναι να μειώνεται η δόση ή η διάρκεια χορήγησης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.

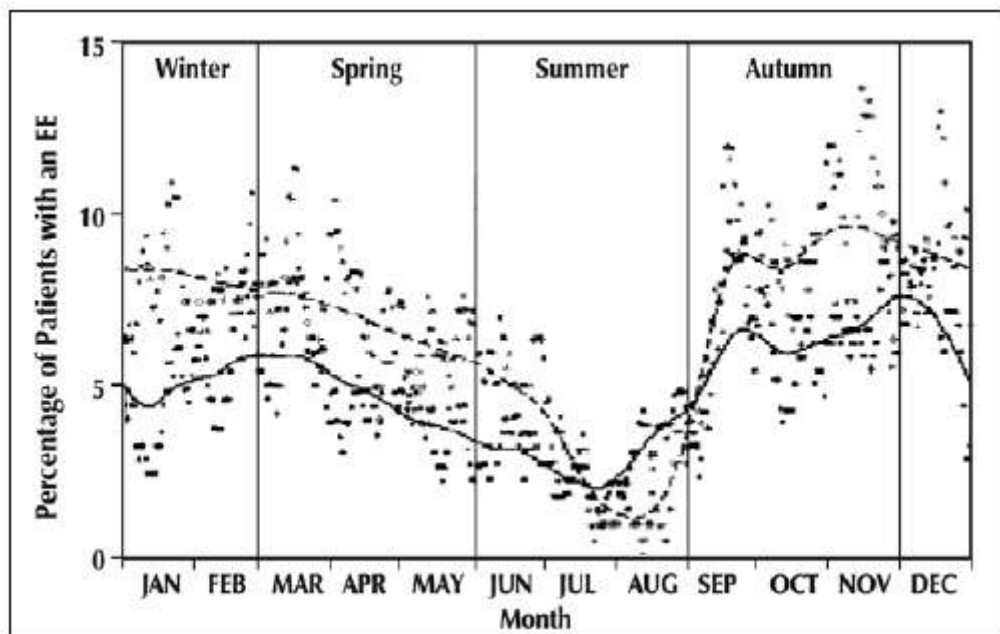
Παρενέργειες στην οστική πυκνότητα έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε υψηλή δόση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Συνιστάται ωστόσο η προληπτική λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D μέσω διατροφής πλούσιας σε γαλακτομικά προϊόντα (4 μερίδες/ημέρα). Εάν οι ποσότητες που λαμβάνονται μέσω της διατροφής κρίνονται ως μη επαρκείς τότε τους χειμερινούς μήνες είναι δυνατόν να χορηγηθεί βιταμίνη D per os (π.χ. Aquasol drops

A + D: 2 σταγόνες/24ωρο). Έλεγχος βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού και οστικής πυκνότητας συνιστώνται μόνο σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που λαμβάνουν αυξημένες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα (> 1 έτος), παράλληλα με συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών.

### Μοντελουκάστη

Η μοντελουκάστη είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 1 των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων, τα οποία συνήθως αυξάνονται (λευκοτριένια C4/D4/E4) σε ασθενείς με επεισόδια συριγμού σχετιζόμενα με ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (ρινοϊοί, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός). Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη (PREVIA) (100) χορηγήθηκε σε 278 παιδιά ηλικίας 2-5 ετών μοντελουκάστη, ενώ σε 271 παιδιά ίδιας ηλικίας δόθηκε εικονικό φάρμακο για 1 έτος.

Διαπιστώθηκε ότι στα παιδιά που λάμβαναν μοντελουκάστη υπήρξε ελάττωση της συχνότητας των επεισοδίων συριγμού σε σύγκριση με τα παιδιά που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Εικόνα 4).



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Η κατανομή των παροξυσμικών επεισοδίων ανά εποχή

Άρα, η μοντελουκάστη αποτελεί ένα χρήσιμο αντιφλεγμονώδες φάρμακο για την πρόληψη των επεισοδίων συριγμού κατά την προσχολική ηλικία και ιδιαίτερα όταν αυτά σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού.

### **Οι β2-αγωνιστές μακράς δράσης (LABA)**

Οι β2-αγωνιστές μακράς δράσης είναι η φορμοτερόλη και η σαλμετερόλη, οι οποίοι θα πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Κυκλοφορεί συνδυασμός σαλμετερόλης + φλουτικαζόνης σε ένα σκεύασμα, αλλά δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη χρήση του σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που χορηγήθηκε, είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα (108). Γενικά, η χρήση του συνδυασμού καλό είναι να γίνεται με τις οδηγίες εξειδικευμένου ιατρού. Ο συνδυασμός φορμοτερόλης + βουδεσονίδης με τη μορφή εισπνευστήρα ξηράς σκόνης δε χορηγείται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας τα οποία δεν έχουν επαρκή εισπνευστική ροή ώστε να αποδοθεί στους πνεύμονες ικανοποιητική ποσότητα φαρμάκου.

Από την προηγούμενη ανάλυση γίνεται σαφές ότι, σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, τις τρεις ομάδες παιδιών προσχολικής ηλικίας με επεισόδια εκπνευστικού συριγμού διαχωρίζει η ύπαρξη ή όχι χρόνιας φλεγμονής, η οποία χαρακτηρίζει μόνο το βρογχικό άσθμα. Η ανάγκη για ορθή διαγνωστική ταξινόμηση προκύπτει από το γεγονός ότι ανεξέλεγκτη φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες αποφρακτικές αλλοιώσεις στο βρογχικό δένδρο. Αδιάκριτη χρόνια χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών εκθέτει παιδιά χωρίς βρογχικό άσθμα στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (πιθανός κίνδυνος χωρίς κανένα όφελος).



Η μέτρηση της λειτουργικότητας των αεραγωγών κατά τη βρεφική ηλικία (σπιρομέτρηση με εξωτερική συμπίεση) θα μπορούσε να διακρίνει παιδιά με συγγενώς μικρούς αεραγωγούς από εκείνα που εμφανίζουν διαλείπουσα απόφραξη των αεραγωγών εξαιτίας ηωσινοφιλικής ασθματικής φλεγμονής. Προϋπόθεση γιαυτό αποτελεί ο καθορισμός φυσιολογικών τιμών σπιρομέτρησης με τη μέθοδο της εξωτερικής συμπίεσης σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Ο εξοπλισμός, όμως, που απαιτείται για την μελέτη αφενός δεν είναι διαθέσιμος στο ελεύθερο εμπόριο για ευρεία χρήση αφετέρου βασίζεται σε πολύπλοκη μεθοδολογία η οποία επιβάλλει την πραγματοποίηση της μελέτης μόνο σε νοσοκομεία με παιδοπνευμονολογικό τμήμα.

Πολύ πιο χρήσιμη θα ήταν μια διαγνωστική δοκιμασία που στηρίζεται στη μέτρηση βιολογικού δείκτη φλεγμονής των αεραγωγών στο αίμα ή στα ούρα. Τέτοιοι δείκτες που έχουν κατά καιρούς προταθεί από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι η N-μεθυλισταμίνη, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη και η ιντερφερόνη-γ, οι οποίοι, αν και εμφανίζουν διαφορετικές μέσες τιμές σε παιδιά με και χωρίς βρογχικό άσθμα, δεν μπορούν να βοηθήσουν τη διάγνωση σε ατομικό επίπεδο (80,109).

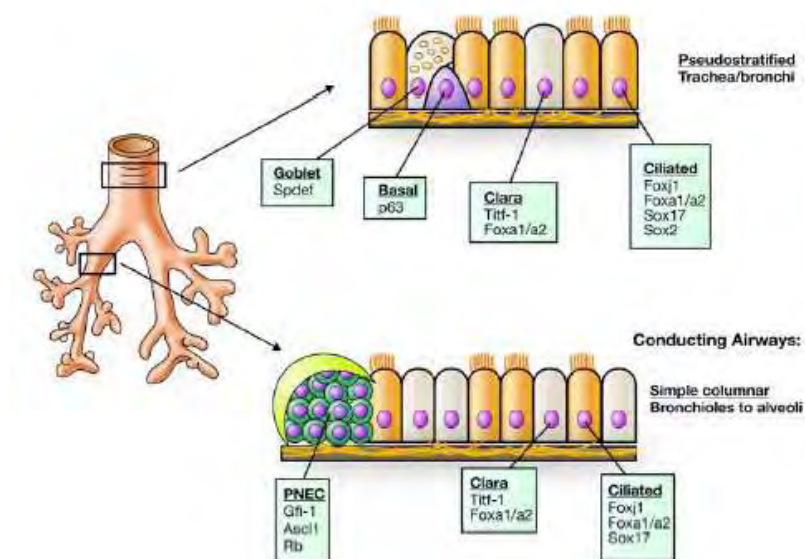
Από τα στοιχεία που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια προκύπτει ότι η πρωτεΐνη των κυττάρων Clara μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο δείκτη αναγνώρισης των παιδιών με ηωσινοφιλική φλεγμονή.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### CLARA CELL SECRETORY PROTEIN

Τα κύτταρα τύπου Clara αναγνωρίζονται στο επιθήλιο του βρογχικού δένδρου. Το όνομά τους προέκυψε προς τιμήν του Max Clara που τα περιέγραψε το 1937. Διαφέρουν από τα άλλα κύτταρα (τα ορώδη και τα βλεννώδη (λαγηνοειδή)) του βρογχικού επιθηλίου. Εκτείνονται από τη βασική μεμβράνη μέχρι τον αυλό του αεραγωγού. Δεν φέρουν κροσσούς και στο κυτταρόπλασμά τους αναγνωρίζονται εκκριτικά κοκκία, τα οποία είναι πολλαπλά στην πλευρά του κυττάρου που είναι εκτεθειμένη στον αυλό του αεραγωγού. Μέχρι πρόσφατα το περιεχόμενο των κοκκίων αυτών ήταν άγνωστο. Ανιχνεύονται κατά κύριο λόγο στα βρογχιόλια, ενώ είναι σχετικά σπάνια στους κεντρικούς αεραγωγούς.

**Εικόνα 1.** Οι διάφοροι τύποι κυττάρων που εντοπίζονται στους μικρούς και μεγάλους αεραγωγούς του πνεύμονα



Το 1967 θεωρήθηκε ότι τα κύτταρα Clara παράγουν επιφανειοδραστικό παράγοντα, ο οποίος στη συνέχεια φαγοκυτταρώνεται και αποθηκεύεται από τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II. Από λεπτομερέστερες μελέτες προέκυψε ότι τα κύτταρα Clara συνθέτουν τις πρωτεΐνες A, B και D του επιφανειοδραστικού παράγοντα, ενώ η φωσφατιδυλοχολίνη συντίθεται στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II. Η απελευθέρωση των κοκκίων τους ευοδώνεται από νευρικές ώσεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (110).

Ο ρόλος των κυττάρων Clara δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί. Φαίνεται ότι μία από τις δραστηριότητές τους είναι η συμβολή τους στην ανάπτυξη του φυσιολογικού επιθηλίου αλλά και στην αποκατάσταση επιθηλίου που έχει υποστεί βλάβη (111). Ένα από τα σημαντικότερα εκκριτικά προϊόντα τους αποτελεί μία πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους, η CCSP (Clara Cell Secretory Protein).

### ***Δομή και προέλευση της CCSP***

Η CCSP είναι μια πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους, η οποία στα κουνέλια είναι ταυτόσημη με την uteroglobin που εκκρίνεται από το ενδομήτριο κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Η παραγωγή της uteroglobin στα κουνέλια επάγεται από την προγεστερόνη, αλλά ο φυσιολογικός της ρόλος είναι ασαφής.

Το μόριο της CCSP αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες που συνδέονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Υπάρχουν 4 ισομορφές του μορίου, με διαφορετικό ισοηλεκτρικό σημείο. Ανάλογα με την ηλεκτροφορητική μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της, το μόριό της μπορεί να είναι 10 ή 16 kilodaltons (CC10, CC16).

Το μόριο της CCSP δεσμεύει την φωσφολιπάση A<sub>2</sub>, καθώς και τα πολυχλωριωμένα διφενυλικά (polychlorinated biphenyls) (112).

Το γονίδιο που ελέγχει τη σύνθεση του μορίου εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 (p12-q13), μαζί με μια ομάδα γονιδίων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονής (113). Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι ένας από τους ρόλους της CCSP είναι η ρύθμιση των διεργασιών της φλεγμονής. Σημαντική βοήθεια στη μελέτη των λειτουργιών που επηρεάζονται από τη CCSP προσφέρει η ανάπτυξη πειραματόζων (knock-out ποντικών) των οποίων το αντίστοιχο γονίδιο δεν είναι λειτουργικό (δηλ. δεν παράγουν CCSP).

Τόσο σε ανθρώπους όσο και στα τρωκτικά, ανοσοϊστοχημικές μελέτες οι οποίες έγιναν με αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης Clara αποκάλυψαν ότι η πρωτεΐνη Clara 16 ουσιαστικά εντοπίζεται στα κύτταρα Clara στα τελικά βρογχιόλια. Ωστόσο, η πρωτεΐνη αυτή δεν αποτελεί ένα εντελώς ειδικό και αποκλειστικό παράγωγο των κυττάρων Clara ή ακόμα και του πνεύμονα.

Τα επίπεδα πρωτεΐνης Clara στους ανθρώπους, στα υγρά βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος αρχικά καθορίστηκε το 1989, με μη ισοτοπική ανοσομετρική ανοσολογική μέθοδο, έναντι μιας άγνωστης πρωτεΐνης του ουροποιητικού που ονομαζόταν πρωτεΐνη I. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα υγιών ατόμων, η μέση συγκέντρωση κυμαίνεται από 0,5-1,5 mg/L, εξαρτώμενη από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για το έκπλυμα. Αυτή η συγκέντρωση αντιπροσωπεύει περίπου το 6,3% της αλβουμίνης και το 2,3% του συνόλου της πρωτεΐνης που περιέχει το έκπλυμα (114).

Οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης Clara 16 στον ορό, όπως έχουν μετρηθεί με διάφορες μεθόδους, ποικίλουν από 5 μέχρι 50μg/L (114). Πολύ μεγαλύτερες τιμές, έως και 1000μg/L, έχουν βρεθεί από τον Nomori και τους συνεργάτες του, αλλά η αξιοπιστία της μεθόδου αμφισβητήθηκε πρόσφατα. Οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης Clara 16 στον ορό είναι περίπου 50 φορές χαμηλότερες από ότι στα υγρά του

βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος. Δεν υπάρχει κάποια εξήγηση για τις μεγάλες διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων όσον αφορά στη μεταφορά της πρωτεΐνης Clara 16 μεταξύ του αίματος και των πνευμόνων ή στην σύνθεση /κάθετη έκκριση της πρωτεΐνης στη αναπνευστική οδό, όπως φαίνεται από τα επίπεδα της πρωτεΐνης Clara 16 στα υγρά του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος.

Τα επίπεδα της πρωτεΐνης Clara 16 στον ορό δεν επηρεάζονται από τα επίπεδα λιπιδίων, τον δείκτη μάζας σώματος ( BMI) και δεν φαίνεται ότι έχει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας (115).

#### *Ο ρόλος της CCSP στη φλεγμονή*

Μια από τις πρώτες μελέτες που ανέδειξαν την αντιφλεγμονώδη δράση της CCSP περιέλαβε έκθεση ποντικών με φυσιολογική και ελλειμματική σύνθεση της πρωτεΐνης σε περιβάλλον με αυξημένη συγκέντρωση οξυγόνου (116). Η έλλειψη της CCSP συσχετίστηκε με ελαττωμένη επιβίωση των πειραματοζώων, πρόωμη εμφάνιση και αυξημένες συγκεντρώσεις στους πνεύμονες των κυτταροκινών IL-1β, IL-3 και IL-6. Παρόμοια ευρήματα περιγράφηκαν όταν ως εκλυτικός παράγοντας της φλεγμονής χρησιμοποιήθηκε ψευδομονάδα ή αδενοϊός, που εναποτέθηκε στην τραχεία.

Σε διαγονιδιακά πειραματόζωα με παντελή έλλειψη πρωτεΐνης Clara, η έκθεση σε φλεγμονώδη παράγοντα ( οξειδωτικό stress, λοίμωξη από συγκυτιακό ιό), οδήγησε σε έντονη φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων, ενώ η ενδοτραχειακή χορήγηση ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης Clara προστάτευσε τα πειραματόζωα από πνευμονική βλάβη. Επίσης, η χορήγηση ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης Clara σε πειραματόζωα που είχαν ανάγκη μηχανικού αερισμού, είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, τη βελτίωση της

ανταλλαγής των αερίων και της ενδοτικότητας (compliance) του πνεύμονα και την ελάττωση τοπικών μεσολαβητών φλεγμονής.

Μια σειρά μηχανισμών έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν την αντιφλεγμονώδη δράση της CCSP. Η IFN- $\gamma$  που εκκρίνεται στο πλαίσιο μιας φλεγμονώδους διεργασίας επάγει τη σύνθεση CCSP και αυξάνει τη συγκέντρωσή της στους πνεύμονες (111). Αυξάνει την έκφραση του mCC10 mRNA in vivo (σε ποντίκια) και in vitro και φαίνεται ότι είναι ισχυρός ρυθμιστής της έκφρασης του γονιδίου CC10 (117). Η CCSP, με τη σειρά της, ελαττώνει τόσο τη σύνθεση όσο και τη δραστηριότητα της INF- $\gamma$ . Ο TNF- $\alpha$  ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A2, ένζυμο - κλειδί στη σύνθεση λευκοτριενίων και προσταγλανδινών, ενώ η CCSP αναστέλλει τη φωσφολιπάση A2. Βρέθηκε ότι η σύνθεση της CCSP αυξάνεται από τον TNF- $\alpha$ .

Συγκεκριμένα:

- 1) αναστέλλει τη φωσφολιπάση A2 (ένζυμο που αδρανοποιεί τον επιφανειοδραστικό παράγοντα και ευοδώνει τη σύνθεση προσταγλαδινών)
- 2) αναστέλλει τη χημειοταξία των πολυμορφοπύρηνων, μονοπύρηνων και ινοβλαστών
- 3) καταστέλλει την απελευθέρωση των TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  και IF- $\gamma$  σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα που υφίστανται διέγερση και
- 4) αναστέλλει το σχηματισμό συμπλέγματος ινικής, που συμμετέχει στην ίνωση του πνεύμονα.

*Κλινική σημασία της CCSP στο βρογχικό άσθμα και άλλες παθολογικές καταστάσεις*

Η CCSP παρουσιάζει σημαντικό κλινικό ενδιαφέρον εξαιτίας των ανασταλτικών της φλεγμονής ιδιοτήτων της, αλλά και του γεγονότος ότι η συγκέντρωσή της στον ορό μεταβάλλεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Ο καπνός του τσιγάρου ελαττώνει τον αριθμό των κυττάρων στο επιθήλιο των βρογχολίων, ενδεχομένως δρώντας τοξικά . Έχει υπολογισθεί ότι η συγκέντρωση της CCSP στον ορό των καπνιστών ελαττώνεται κατά περίπου 15% για κάθε 10 πακέτα-έτη (118).

Η πρωτεΐνη Clara 16 περιέχει μια υδρόφιλη κοιλότητα που συνδέει φωσφολιπίδια, προγεστερόνη και ξενοβιοτικά , μεταξύ των οποίων τα ευρέως διαδεδομένα μολυσματικά δυφαινυλοπολυχλωρινιδια (119). Για το λόγο αυτό η πρωτεΐνη μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση ορισμένων επιβλαβών ουσιών που εναποτίθενται στην αναπνευστική οδό.

Μετά την εισαγωγή τοξικών ουσιών στο βρογχικό δένδρο παρατηρείται ελάττωση της συγκέντρωσης της CCSP στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα με παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσής της στον ορό. Η ερμηνεία που έχει προταθεί είναι ότι ο τοξικός παράγοντας καταστρέφει κύτταρα Clara, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη συγκέντρωσή της στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, ενώ η παράλληλη βλάβη του φραγμού επιθηλίου-πνευμονικών τριχοειδών την οποία προκαλεί έχει ως συνέπεια την αύξηση της πρωτεΐνης στον ορό. Από ερευνητές που ασχολούνται με το θέμα θεωρείται η CCSP ως δείκτης ακεραιότητας του πνευμονο-αιματικού φραγμού.

Μετά την έκθεση ασθενών με άσθμα σε αλλεργιογόνα παρατηρείται η ίδια μείωση της συγκέντρωσης της CCSP στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (119), αντίθετα όμως από ότι συμβαίνει με την εισαγωγή τοξικών ουσιών τα επίπεδα της CCSP στον ορό των ασθματικών παραμένουν χαμηλά. Τα χαμηλά επίπεδα CCSP στον ορό ασθματικών θεωρείται ότι οφείλονται σε μείωση του αριθμού των κυττάρων Clara, γεγονός που απεδείχθη σε βιοψίες πνεύμονα ενηλίκων με άσθμα (120)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η υπόθεση ότι η ελάττωση της CCSP ενισχύει τις φλεγμονώδεις διεργασίες, συμβάλλοντας στην παθογένεια του άσθματος.

Ξεκινώντας από την υπόθεση αυτή διερευνήθηκε το γονίδιο που μεταγράφει την CCSP και απεδείχθη η ύπαρξη πολυμορφισμού (A38G) ο οποίος σε μία μελέτη παιδιών με άσθμα, φάνηκε να συσχετίζεται με ελαττωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης στον ορό και αυξημένη συχνότητα βρογχικού άσθματος (121). Εάν το εύρημα αυτό επαληθευθεί, τότε η CCSP μπορεί να αποτελέσει σημαντικό διαγνωστικό αλλά και θεραπευτικό όπλο για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος.

#### *Μεθοδολογίες για την ανάλυση της CCSP 16*

Για την ανάλυση της CCSP 16 στον ορό αίματος και τα ούρα έχει προταθεί μια μέθοδος συγκόλλησης με σωματίδια latex από την ερευνητική ομάδα του Bernard και των συνεργατών του. Συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται σωματίδια latex καλυμμένα με πολυκλωνικά αντισώματα έναντι της CC16, τα οποία είναι εμπορικά διαθέσιμα από την εταιρεία Dakopatts (Glostrup, Denmark). Η ίδια εταιρεία διαθέτει και την πρωτεΐνη ως πρότυπο για την ανάλυση. Τα σωματίδια επωάζονται με τα δείγματα και η συγκόλληση υπολογίζεται με μέτρηση των σωματιδίων που δε συγκολλήθηκαν, με ειδικό μετρητή. Καθοριστικός παράγοντας για την ακρίβεια αυτής της μεθόδου είναι η μορφή των δειγμάτων. Μελέτες του Nomori και των συνεργατών του (122) σε ακατέργαστο ορό αίματος έδειξε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της CCSP 16 με τη συγκέντρωση των λιπιδίων. Όμως νεότερες μελέτες αμφισβητούν τα αποτελέσματα αυτά και αποδίδουν τις αυξημένες τιμές CCSP 16 στα υπερλιπιδαιμικά δείγματα, στην παρουσία των λιπιδίων και ιδιαίτερα των χυλομικρών που σε μεγάλες ποσότητες δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα με την ακολουθούμενη νεφελομετρική ανάλυση (123). Για μεγαλύτερη ακρίβεια των αποτελεσμάτων προτείνεται η καταστροφή του συμπληρώματος και η απομάκρυνση των λιπιδίων πριν την ανάλυση, με επώαση στους 56 °C για 30 min. και προσθήκη



πολυαιθυλενογλυκόλης (16%, v/v, 1:1) και τριχλωροξικού οξέος (10%, v/v, 1:40) (123). Μετά από ολονύκτια επώαση στους 4 °C, η ανάλυση γίνεται στο υπερκείμενο των δειγμάτων μετά από φυγοκέντρωση. Το όριο ανίχνευσης με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης είναι 0.5 µg/L και η ανάκτηση περίπου 95 %. Η επαναληψιμότητα της μεθόδου κυμαίνεται από 5 με 10 % εντός της ίδιας μέρας ή διαφορετικών ημερών (123). Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές ερευνητικές εργασίες του Bernard και των συνεργατών του. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης και για τον προσδιορισμό της CCSP 16 σε πλευριτικά υγρά (124).

Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της CCSP 16 έκανε δυνατή την ανάπτυξη μιας ανοσοενζυμικής μεθόδου τύπου sandwich ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (123). Η μέθοδος είναι αυτοματοποιημένη και χρησιμοποιείται ο αναλυτής Pharmacia CAP System. Μικροπλάκες καλυμένες με μονοκλωνικά έναντι της CCSP 16 επωάζονται με τα δείγματα και η συγκέντρωση της πρωτεΐνης που δεσμεύεται, ανιχνεύεται με τη βοήθεια δεύτερου μονοκλωνικού αντισώματος σημασμένου με β-γαλακτοζιδάση. Η ανίχνευση γίνεται με τη βοήθεια φθορίζοντος υποστρώματος. Η μέθοδος αυτή είναι ευαίσθητη (όριο ανίχνευσης μικρότερο από 1 µg/L) και η ανάκτηση κυμαίνεται μεταξύ 86 και 114 % (123).

Συγκριτική μελέτη και των δύο μεθόδων έδειξε καλή συσχέτιση. Επιπρόσθετα, βασισόμενη στην αρχή της sandwich ELISA η εταιρεία Eurogenetics (Tessenderlo, Belgium) διαθέτει εμπορικά ένα kit για τον προσδιορισμό της CCSP 16. Σε ερευνητικές μελέτες σε πειραματόζωα ή κυτταρικές σειρές, τα αντισώματα αξιοποιούνται και με την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας ώστε να είναι δυνατή η μελέτη της κατανομής της CCSP 16 σε διάφορους ιστούς (125).

Η μεγάλη ευαισθησία των τεχνικών μοριακής βιολογίας και συγκεκριμένα της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες της επίδρασης διαφόρων παραγόντων στην έκφραση της CCSP 16 σε επίπεδο mRNA σε κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα (126, 127).

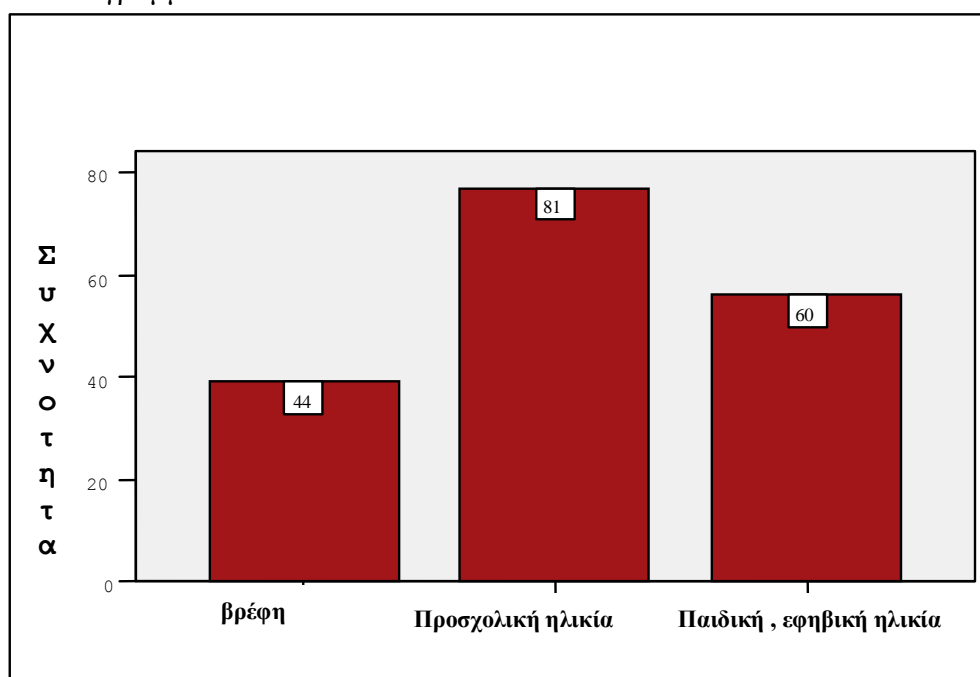


## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν συνολικά 185 βρέφη, νήπια και παιδιά που προσκομίσθηκαν στα Ιατρεία Επειγόντων Περιστατικών και στα Τακτικά Ιατρεία της Παιδιατρικής Κλινικής κατά το χρονικό διάστημα 1/8/2002- 1/8/2004. Σε όλες τις περιπτώσεις τα παιδιά συνοδεύονταν από τους γονείς τους και αφού εξηγούνταν η διαδικασία, λαμβάνονταν η συγκατάθεση για τη συμμετοχή στην μελέτη. Η κατανομή των παιδιών κατά ηλικία φαίνεται στο Διάγραμμα 1.

Διάγραμμα 1



Τα παιδιά χωρίστηκαν σε 3 ομάδες:

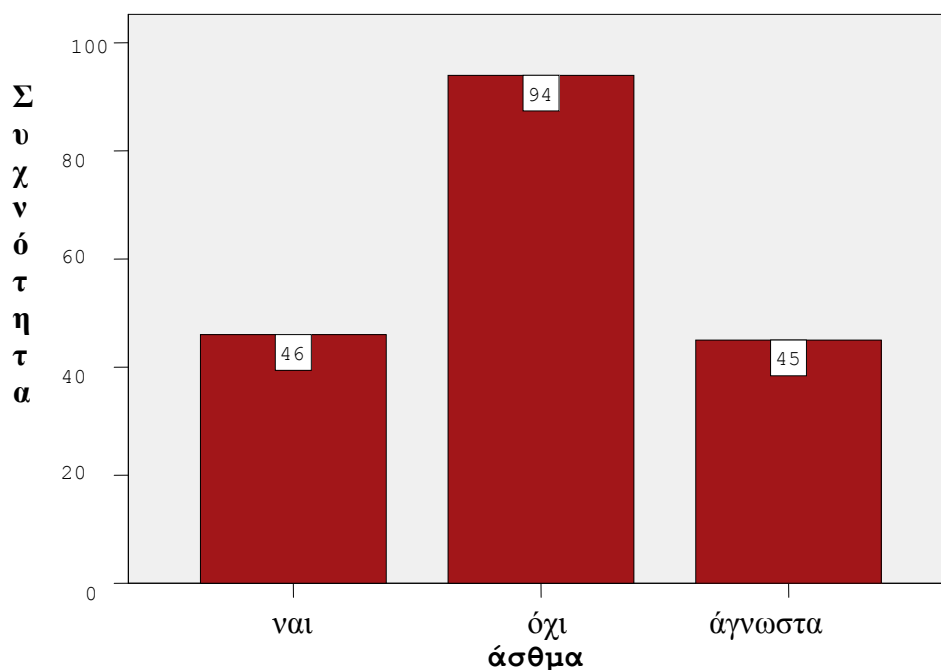
**Ομάδα Α:** Βρέφη και παιδιά (n=46) με συμπτώματα εκπνευστικού συριγμού κατά την εξέταση και παιδιά με ιστορικό συμπτωμάτων εκπνευστικού συριγμού-βρογχόσπασμο – βήχα για περισσότερο από μία εβδομάδα ή και χρήσης

εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών /κορτιζόνης ή κορτιζόνης από το στόμα, τα οποία πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα .

**Ομάδα Β:** Βρέφη και παιδιά (n=45) με συμπτώματα κατά την εξέταση που δεν πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα.

**Ομάδα Γ:** Βρέφη και παιδιά (n=94) τα οποία ουδέποτε είχαν συμπτώματα εκπνευστικού συριγμού - βρογχόσπασμο – βήχα για περισσότερο από μία εβδομάδα ή και χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών /κορτιζόνης ή κορτιζόνης από το στόμα. Αυτή η ομάδα αποτελεί την ομάδα μαρτύρων (control).

Διάγραμμα 2. Ομάδες ασθενών



#### *I. Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη*

Η διάγνωση άσθματος τέθηκε στα παιδιά που πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια ( κλίμακα Martinez) ή και είχαν ενδείξεις μακροχρόνιας θεραπείας.

Τα κλινικά κριτήρια είναι: wheezing και

**1 από τα μείζονα κριτήρια:** α) ιστορικό άσθματος στον πατέρα ή στην μητέρα

β) ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας στο παιδί έως την ηλικία των 3 ετών (διάγνωση από γιατρό)

**ή 2 από τα ελάσσονα:** α) ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας στο παιδί έως την ηλικία των 3 ετών ( διάγνωση από γιατρό)

β) wheezing και εκτός των ιώσεων

γ) ηωσινοφιλία > 4% των λευκών αιμοσφαιρίων.

Ενδείξεις μακροχρόνιας θεραπείας:

- 1) > 3 επεισόδια βρογχόσπασμου το προηγούμενο έτος που διάρκεσαν >1 ημέρα και είχαν επιπτώσεις τη νύχτα

**και παράγοντες κινδύνου** – ιστορικό άσθματος στον πατέρα ή στην μητέρα **ή** ατοπικής δερματίτιδας στο παιδί έως την ηλικία 3 ετών

**ή δύο από τα :**

- ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας στο παιδί ( διάγνωση από γιατρό)
- wheezing και εκτός των ιώσεων
- ηωσινοφιλία > 4 % των λευκών αιμοσφαιρίων.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν παιδιά με ιστορικό πρόωρου τοκετού, βρέφη με βρογχοπνευμονική δυσπλασία, με χρόνια πνευμονοπάθεια, με άλλα χρόνια νοσήματα με παρόμοια συμπτωματολογία (κυστική ίνωση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση). Επίσης, αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με χρόνια νευρομεταβολικά και καρδιολογικά νοσήματα, καθώς και τα παιδιά που ελάμβαναν αντιφλεγμονώδη θεραπεία για το άσθμα κατά την εξέταση.

## **II. Κλινική αξιολόγηση:**

### **Ιστορικό**

Διενεργήθηκε συνέντευξη των γονέων και κατά τη διάρκειά της συμπληρώθηκε δομημένο ερωτηματολόγιο.

Η αρχική προσέγγιση του ασθενούς έγινε με βάση την απάντηση στο ερώτημα: «Έχει τώρα ή είχε ποτέ στο παρελθόν το παιδί εκπνευστικό συριγμό – σφύριγμα στο θώρακα - βράσιμο στο θώρακα – βρογχόσπασμο - βήχα για περισσότερο από μία εβδομάδα - διάγνωση βρογχικού άσθματος- ιστορικό χρήσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών / κορτιζόνης ή κορτιζόνης από το στόμα;»

Όταν η απάντηση στο ερώτημα ήταν «όχι» ακολουθούσε εκτίμηση του παιδιού για πιθανή συμμετοχή στους υγιείς μάρτυρες.

Όταν η απάντηση στο ερώτημα ήταν «ναι» τώρα ή στο παρελθόν ακολουθούσε εκτίμηση για πιθανή συμμετοχή στην ομάδα μεγάλου κινδύνου για βρογχικό άσθμα.

Μετά την απάντηση στο αρχικό ερώτημα, την ταξινόμηση σε ηλικιακές ομάδες και την πιθανή ταξινόμηση σε υγιείς μάρτυρες ή ασθενείς ακολουθούσε λήψη ιστορικού (ερωτήσεις προς ασθενή/γονέα, έλεγχος βιβλιαρίου υγείας του παιδιού) και κλινική εξέταση. Μετά τη συλλογή των στοιχείων αυτών γινόταν η τελική κατάταξη σε συγκεκριμένη διαγνωστική κατηγορία, δηλαδή ΟΜΑΔΑ ΜΕΓΑΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΒΡΟΓΧΙΚΟ. ΑΣΘΜΑ ή ΟΜΑΔΑ ΜΕΓΑΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΣΘΜΑΤΟΕΙΔΗ ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ (αεραγωγοί μικρής διαμέτρου).

Η κλινική αξιολόγηση γινόταν με βάση το ερωτηματολόγιο που ακολουθεί.

## **ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

### **A. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ονοματεπώνυμο:

Τηλ:

1. Ημερομηνία σήμερα      .... / .... / ...
2. Ημερομηνία γέννησης      .... / .... / ....
3. Φύλο                      1. Αγόρι\_\_\_      2. Κορίτσι\_\_\_

### **B. ΑΡΧΙΚΗ ΑΔΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

Έχει τώρα ή είχε ποτέ στο παρελθόν το παιδί εκπνευστικό συριγμό-σφύριγμα στο θώρακα-βράσιμο στο θώρακα-βρογχόσπασμο-βήχα για περισσότερο από μία εβδομάδα-διάγνωση βρογχικού άσθματος-ιστορικό χρήσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών / κορτιζόνης ή κορτιζόνης από το στόμα;

4. Ηλικία                      1. 0-6\_\_\_      2. 7-14\_\_\_
5. Υγιής μάρτυρας      1. Όχι\_\_\_      2. Ναι\_\_\_
6. Με συμπτώματα κατά την εκτίμηση      1. Όχι\_\_\_      2. Ναι\_\_\_
7. Με ιστορικό συμπτωμάτων      1. Όχι\_\_\_      2. Ναι\_\_\_

### **Γ. ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ**

8. Βήχας                      1. Όχι\_\_\_      2. Ναι\_\_\_
9. “Βράσιμο” στο θώρακα      1. Όχι\_\_\_      2. Ναι\_\_\_
10. Συρίττοντες ή παράταση εκπνοής στην ακρόαση θώρακα      1. Όχι\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_
11. Οξεία συμπτώματα      1. Όχι\_\_\_      2. Ναι\_\_\_



## 12. Διάγνωση

### Δ. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

#### Έως την ηλικία των 6 ετών

13. "Βράσιμο" στο θώρακα : πόσο συχνά;

1. πάντα    2. σχεδόν πάντα    3. τις μισές ημέρες    4. μόνο όταν είναι άρρωστο  
5. ποτέ

14. Ιστορικό άσθματος στον πατέρα ή στην μητέρα

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

15. Ατοπική δερματίτιδα ( έκζεμα) στα 3 πρώτα έτη ( διάγνωση από ιατρό)

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

16. Αλλεργική ρινίτιδα στα 3 πρώτα έτη ( διάγνωση από ιατρό)

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

17. Wheezing και εκτός των ιώσεων

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

18. Ηωσινοφιλία (> 4%)

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

19. Τουλάχιστον μία νοσηλεία για βρογχόσπασμο πριν από την ηλικία των 3 ετών

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

20. Τουλάχιστον 3 επεισόδια βρογχόσπασμου σε ένα 6μηνο πριν από τα 3 έτη

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

21. Άρρεν φύλο

1. Όχι\_\_\_\_    2. Ναι\_\_\_\_\_

22. Ποιο επεισόδιο είναι αυτό

1. Πρώτο    2. Δεύτερο    3. Επαναλαμβανόμενα

### **Ηλικία 7 και άνω**

**23.** Τουλάχιστον ένα επεισόδιο βρογχόσπασμου το τελευταίο έτος εκτός του τωρινού (βήχας>7 ημέρες, διάγνωση βρογχικού άσθματος, εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα ή συστηματικά κορτικοστεροειδή)

1. Όχι\_\_\_\_ 2.Ναι\_\_\_\_

**24.** Περισσότερα από 3 επεισόδια βρογχόσπασμου το προηγούμενο έτος που διήρκεσαν >1 ημέρα και είχαν επιπτώσεις τη νύχτα

1. Όχι\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_

**25.** Τουλάχιστον 3 επεισόδια βρογχόσπασμου σε ένα 6μηνο πριν από τα 3 έτη

1. Όχι\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_

**26.** Συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών στα πρώτα 3 έτη της ζωής, χωρίς όμως προβλήματα στο 6ο και 11ο έτος της ζωής

1. Όχι\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_

**27.** Επεισόδια εκπνευστικού συριγμού παρόντα τόσο στα πρώτα 3 χρόνια της ζωής όσο και στο 6ο και 11 έτος

1. Όχι\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_

**28.** Εμφάνιση συμπτωμάτων μετά το 3ο έτος της ζωής, χωρίς όμως συμπτώματα κατά το 11 έτος

1. Όχι\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_

### **Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

**29.** Ημέρες σε συστηματικά στεροειδή\_\_\_\_

**30.** Ημέρες σε εισπνεόμενα στεροειδή\_\_\_\_

**31.** Ημέρες σε εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά\_\_\_\_

## ΣΤ. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

**32. Πατέρας καπνιστής**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**33. Τσιγάρα /ημέρα στο σπίτι\_\_\_\_\_**

**34. Μητέρα καπνίστρια**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**35. Τσιγάρα /ημέρα στο σπίτι\_\_\_\_\_**

**36. Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

## Ζ. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

**37. Πατέρας με βρογχικό άσθμα**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**38. Πατέρας με χρόνια ρινίτιδα**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**39. Πατέρας με έκζεμα**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**40. Μητέρα με βρογχικό άσθμα**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**41. Μητέρα με χρόνια ρινίτιδα**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

**42. Μητέρα με έκζεμα**

1. Όχι\_\_\_\_\_ 2. Ναι\_\_\_\_\_

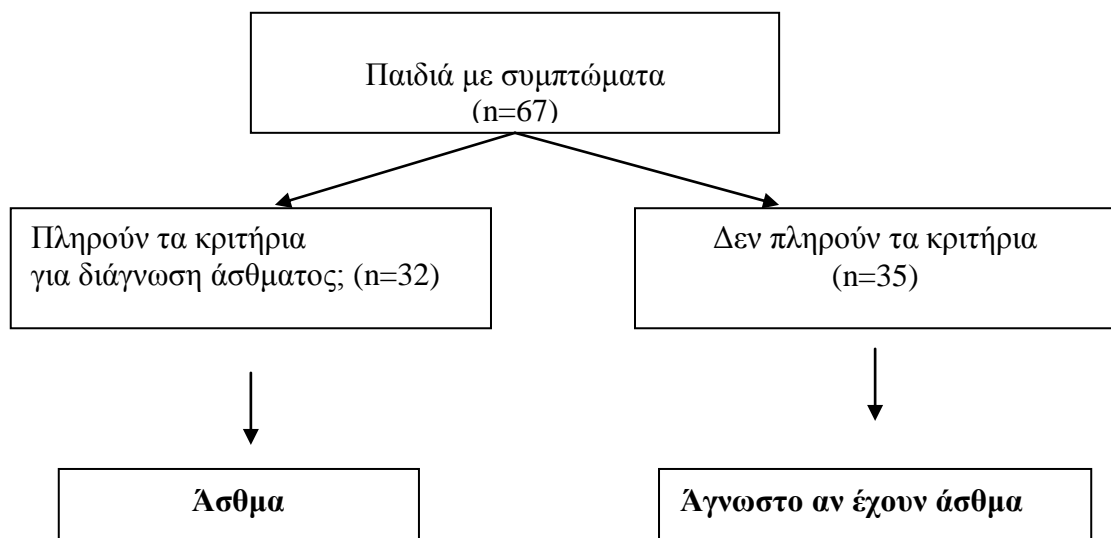
Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ναι ή όχι ή με επιλογή από κλίμακα δυο ή περισσότερων βαθμίδων.

Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικές με την παρουσία συμπτωμάτων κατά την εξέταση και στο παρελθόν, το ατομικό αναμνηστικό (ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας, εκζέματος, συρίττουσας αναπνοής) και το οικογενειακό ιστορικό.

### Φυσική εξέταση

Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε λεπτομερή κλινική εξέταση. Παιδιά με παράταση εκπνοής, με συρίττουσα αναπνοή και με διάσπαρτους υγρούς ρόγχους κατατάχθηκαν σε παιδιά με συμπτώματα κατά την εξέταση.

### Σχηματικά :



Τα παιδιά που δεν είχαν συμπτώματα κατά την εξέταση αλλά με συμπτώματα εκπνευστικού συριγμού στο παρελθόν και που εκπληρώνουν τα κριτήρια για βρογχικό άσθμα είναι 14

Παιδιά που είχαν στο ιστορικό τους επίμονο εκπνευστικό συριγμό και δεν πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα 10

Έτσι, παιδιά μεγάλου κινδύνου για βρογχικό άσθμα είναι  $32+14=46$

Παιδιά που δεν πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα (πιθανός με μικρούς αεραγωγούς, με ιογενή βρογχόσπασμο) είναι  $35 + 10=45$

### **III. Εργαστηριακές μετρήσεις:**

Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε αιμοληψία. Τα δείγματα αίματος τοποθετούνταν σε ξηρό φιαλίδιο και φυγοκεντρούνταν άμεσα για τη συλλογή ορού. Ο ορός φυλασσόταν σε καταψύκτη στους  $-70^{\circ}\text{C}$  μέχρι την πραγματοποίηση των μετρήσεων. Για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης CCSP 16 χρησιμοποιήθηκε η ανοσοενζυμική μέθοδος τύπου Sandwich ELISA της DIAMED CC16-ELISA (DiaMed Eurogen Belgium). Η μέθοδος είναι αυτοματοποιημένη. Μικροπλάκες καλυμένες με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της CCSP 16 επωάζονται με τα δείγματα και η συγκέντρωση της πρωτεΐνης που δεσμεύεται ανιχνεύεται με τη βοήθεια δευτέρου μονοκλωνικού αντισώματος σημασμένου με β-γαλακτοζιδάση. Η ανίχνευση γίνεται με τη βοήθεια φθορίζοντος υποστρώματος. Η μέθοδος αυτή είναι ευαίσθητη (όριο ανίχνευσης μικρότερο από  $1\text{ }\mu\text{g/L}$ ) και η ανάκτηση κυμαίνεται μεταξύ 86 και 114 % .

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε, καταγράφηκαν ηλεκτρονικά με τη χρήση του προγράμματος SPSS for Windows Release 10 για τη βιοστατιστική ανάλυσή τους.

Έτσι, διαμορφώθηκε μία βάση δεδομένων (data base), ώστε να μπορεί να γίνει ευχερής ανάκληση των δεδομένων για έλεγχο εγκυρότητας των καταγραφών.

Οι έλεγχοι που χρησιμοποιούνται είναι Pearson's Chi Square και Fisher's Exact test, ανάλογα με την τήρηση ή όχι των απαραίτητων προϋποθέσεων και σημειώνονται με <sup>1</sup> και <sup>2</sup> αντίστοιχα δίπλα από τις p-values. Η ισχύς των συσχετίσεων προκύπτει από το Phi σε πίνακες εισόδου 2x2 και από το Contingency Coefficient για τους ασύμμετρους πίνακες.

Για τα ποσοτικά χαρακτηριστικά και τις τιμές της πρωτεΐνης Clara16, οι τρεις ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν με το Kruskal-Wallis test. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U-test (με Bonferroni correction) για την ανίχνευση διαφορών ανάμεσα στις ομάδες ανά δύο.

Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των τιμών της πρωτεΐνης Clara16 όλων των παιδιών.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### Χαρακτηριστικά ασθενών

Μελετήθηκαν 3 ομάδες παιδιών:

A. Παιδιά που εκπληρώνουν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα (Clinical Index), κατά τους Martinez και συνεργάτες

B. Παιδιά που έχουν ιστορικό εκπνευστικού συριγμού, αλλά δεν εκπληρώνουν τα κριτήρια για διάγνωση βρογχικού άσθματος

Γ. Φυσιολογικοί μάρτυρες.

Τα χαρακτηριστικά των προηγούμενων ατόμων φαίνονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Τα χαρακτηριστικά των παιδιών που μελετήθηκαν ( τα ποσοτικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται με μέση τιμή )

		Ομάδα παιδιών με βρογχικό άσθμα N=46	Ομάδα με συριγμό κατά την εξέταση ή με ιστορικό συριγμού χωρίς να πληρούν κριτήρια για βρογχικό άσθμα N=45	Φυσιολογικοί μάρτυρες N=94
Ηλικία	Mean	3.6	4.4	6.1
	Min	0.3	0.2	0.1
	Max	12.1	12.7	13.9
	Std.Dev	3.2	3.6	4.1
Κορίτσια (%)		39,1	42,2	40,4
Αγόρια (%)		60,9	57,8	59,6
Συμπτώματα κατά την εξέταση		32	35	0
Συμπτώματα στο παρελθόν		14	10	0
Τουλάχιστον μια νοσηλεία για βρογχόσπασμο πριν από την ηλικία των 3 ετών		24	16	0
Τουλάχιστον 3 επεισόδια βρογχόσπασμου σε ένα έτη πριν από τα 3 έτη		32	16	0
Ιστορικό άσθματος στον πατέρα ή στη μητέρα		18	1	7
Έκζεμα στα 3 πρώτα χρόνια		16	2	5
Ρινόρροια χωρίς λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού στα 3 πρώτα χρόνια		13	7	10
Πατέρας καπνιστής		27	24	42
Μητέρα καπνίστρια		20	16	25

Στη συνέχεια, εξετάζεται η επίδραση ορισμένων μεταβλητών **στην κατάσταση των ασθενών**, δηλαδή στο αν πάσχουν ή όχι από άσθμα. Η ηλικιακή κατανομή των παιδιών φαίνεται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2**

		Ηλικία			Σύνολο
		βρεφική	προσχολική	σχολική, εφηβική	
άσθμα	ναι	16	23	7	46
	όχι	21	34	39	94
Σύνολο		31	57	46	140

Το **φύλο** δεν συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία ή όχι άσθματος ( $p=0.888$ )<sup>1</sup>(Πίνακες3 και 4).

**Πίνακας 3**

		φύλο		Σύνολο
		αγόρια	κορίτσια	
άσθμα	ναι	27	19	46
	όχι	54	40	94
Σύνολο		81	59	140

**Πίνακας4**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.020(b)	1	.888		
Fisher's Exact Test				1.000	.518

Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19.39.

Τα χαρακτηριστικά των παιδιών που πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα φαίνονται στον Πίνακα 5.



**Πίνακας 5.** Τα κλινικά κριτήρια στην ομάδα ασθενών με άσθμα

	Παιδιά που πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα (n= 46)		Μάρτυρες (n=94)	p-value
	NAI	OXI		
Συμπτώματα κατά την εκτίμηση	32	14	0	p=0.000 <sup>1</sup> value= -0.739
Ιστορικό συμπτωμάτων	44	2	0	p=0.000 <sup>1</sup> value= -0.920
Παρουσία βήχα κατά την εξέταση	31	15	0	p=0.000 <sup>1</sup> value= -0.703
“Βράσιμο” κατά την εξέταση	25	21	0	p=0.000 <sup>1</sup> value= -0.622
Συρίττοντες ή παράταση εκπνοής κατά την εξέταση	26	20	0	p=0.000 <sup>1</sup> value= -0.639
Ρινόρροια στα 3 πρώτα έτη της ζωής( χωρίς λοίμωξη αναπνευστικού)	13	32	10	p=0.007 value= -0.230
Συριγμός και εκτός των ιώσεων	8	23	0	p= 0.000 <sup>2</sup> value= -0.455
Ύπαρξη ηωσινοφιλίας>4%	4	2	14*	p= 0.003 <sup>2</sup> value= -0.764

Η συσχέτιση μεταξύ των **συμπτωμάτων στο παρόν** είναι σημαντική (p=0.000)<sup>1</sup> και είναι αρκετά ισχυρή (value= -0.739), σύμφωνα με τους ακόλουθους Πίνακες. Το πρόσημο (-) που σημειώνεται αφορά στη σωστή ερμηνεία της συσχέτισης και όχι στην ισχύ της.

\*Η συσχέτιση της **ηωσινοφιλίας** και του άσθματος είναι ισχυρή και σημαντική. Λόγω όμως των πολλών ελλειπόν τιμών, η χρήση του αποτελέσματος αυτού είναι επισφαλής (p=0.003<sup>2</sup>, value= -0.764).

Πολύ ισχυρή και σημαντική είναι η συσχέτιση του **ιστορικού συμπτωμάτων** (p=0.0001, value= -0.920).

Το άσθμα επίσης συσχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη **βήχα κατά την εξέταση** ( $p=0.000^1$ , value= -0.703).

Σημαντικά συσχετίζεται και το « **βράσιμο**» στο **θώρακα** με την παρουσία άσθματος ( $p=0.000^1$ , value= -0.622).

**Οι συρίττοντες ή παράταση εκπνοής στην ακρόαση θώρακα** συσχετίζονται σημαντικά με την παρουσία άσθματος, όπως φαίνεται στον πιο πάνω Πίνακα ( $p=0.000^1$ , value= -0.639).

**Η ρινόρροια χωρίς λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού στα 3 πρώτα έτη της ζωής** συσχετίζεται σημαντικά, αλλά όχι ισχυρά, με την παρουσία άσθματος ( $p=0.007^1$ , value= -0.230).

**Ο συριγμός και εκτός των ιώσεων** δεν συσχετίζεται ισχυρά με το άσθμα ( $p=0.000^2$ , value= -0.455).

Σημαντική είναι η συσχέτιση του άσθματος με τη **συχνότητα** εμφάνισης του συριγμού ( $p=0.000^1$ , value= 0.683)( Πίνακας6).

**Πίνακας 6**

		"βράσιμο" στο θώρακα: πόσο συχνά;					Σύνολο
		πάντα	Σχεδόν πάντα	τις μισές ημέρες	μόνο όταν είναι άρρωστο	ποτέ	
άσθμα	ναι	2	2	4	19	0	27
	οχι	0	0	0	3	91	94
σύνολο		2	2	4	22	91	121

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	106.054(a)	4	.000
Likelihood Ratio	110.941	4	.000
Linear-by-Linear Association	77.258	1	.000
N of Valid Cases	121		

a 7 cells (70.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .45.

#### Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	.936	.000
	Cramer's V	.936	.000
	Contingency Coefficient	.683	.000
N of Valid Cases		121	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Η παρουσία άσθματος συσχετίζεται σημαντικά και με τη μεταβλητή **τουλάχιστον μία νοσηλεία για βρογχόσπασμο πριν από την ηλικία των 3 ετών** και μάλιστα σχετικά ισχυρά ( $p=0.000^1$ , value= -0.614)(Πίνακας 7).

Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα και για τη μεταβλητή **τουλάχιστον 3 επεισόδια βρογχόσπασμου σε ένα 6μηνο πριν από τα 3 έτη** ( $p=0.000^1$ , value= -0.818).

Το αν το καταγραφόμενο επεισόδιο είναι το πρώτο το οποίο συμβαίνει στον ασθενή αποδεικνύεται ότι δεν συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία άσθματος ( $p=0.619^2$ ).

**Πίνακας 7**

	Παιδιά που πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα (n=46)		Μάρτυρες (n=94)	p-value
	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
Τουλάχιστον μία νοσηλεία για βρογχόσπασμο πριν από την ηλικία των 3 ετών	24	21	3	p<0.001 <sup>1</sup> value= -0.614
Τουλάχιστον 3 επεισόδια βρογχόσπασμου σε ένα 6μηνο πριν από τα 3 έτη	33	11	0	p<0.001 <sup>1</sup> value= -0.818
Είναι το πρώτο επεισόδιο	2	31	0	p=0.619
Εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος το τελευταίο έτος, εκτός του τωρινού	10	3	0	p<0.001 <sup>2</sup> value= -0.816
Παρουσία >3 επεισοδίων βρογχόσπασμου το προηγούμενο έτος, που διάρκεσαν >1 ημέρα	7	4	0	p<0.001 <sup>2</sup> value= -0.781
Συμπτώματα στα 3 έτη, όχι στο 6 <sup>ο</sup> και 11 <sup>ο</sup> έτος της ζωής	3	4	5	p< 0.001 <sup>2</sup> value= -0.641
Συμπτώματα τόσο στα 3 έτη όσο και στο 6 <sup>ο</sup> και 11 <sup>ο</sup> έτος	1	5	0	p= 0.062 <sup>2</sup> value= -0.397
Συμπτώματα μετά το 3 <sup>ο</sup> έτος της ζωής, χωρίς συμπτώματα κατά το 11 <sup>ο</sup> έτος	2	2	3	p= 0.001 <sup>2</sup> value= -0.699

**Η εμφάνιση συμπτωμάτων το τελευταίο έτος, τουλάχιστον ένα επεισόδιο βρογχόσπασμου το τελευταίο έτος, εκτός του τωρινού (βήχας>7 ημέρες, διάγνωση βρογχικού άσθματος, εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα ή**

**συστηματικά κορτικοστεροειδή)** συσχετίζεται ισχυρά και σημαντικά με την παρουσία άσθματος ( $p < 0.001^2$ , value = -0.816).

Και η παρουσία **περισσοτέρων των 3 επεισοδίων βρογχόσπασμου το προηγούμενο έτος, που διήρκεσαν > 1 ημέρας και είχαν επιπτώσεις τη νύχτα** συσχετίζεται σημαντικά με το άσθμα ( $p < 0.001^2$ , value = -0.781).

Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα και για τη μεταβλητή **τουλάχιστον 3 επεισόδια βρογχόσπασμου σε ένα 6μηνο πριν από τα 3 έτη** ( $p < 0.001^2$ , value = -0.843).

Και για τη μεταβλητή **συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών στα πρώτα 3 έτη της ζωής, χωρίς όμως προβλήματα στο 6ο και 11ο έτος της ζωής** τα αποτελέσματα είναι ανάλογα ( $p < 0.001^2$ , value = -0.641).

Η μεταβλητή **επεισόδια εκπνευστικού συριγμού είναι παρόντα τόσο στα πρώτα 3 έτη της ζωής όσο και στο 6ο και 11<sup>ο</sup> έτος** δεν έχει σημαντική συσχέτιση με το άσθμα ( $p = 0.062^2$ ).

Και η μεταβλητή **εμφάνιση συμπτωμάτων μετά το 3ο έτος της ζωής, χωρίς όμως συμπτώματα κατά το 11<sup>ο</sup> έτος** συσχετίζεται ισχυρά και σημαντικά με την παρουσία άσθματος ( $p = 0.001^2$ , value = -0.699).

Το **κάπνισμα του γονέα** δεν συσχετίζεται σημαντικά και ισχυρά με το άσθμα στο δείγμα μας ούτε στην περίπτωση του πατέρα ούτε της μητέρας ( $p = 0.111^1$ , value = -0.136 και  $p = 0.028^2$ , value = -0.187 για τον πατέρα και τη μητέρα αντίστοιχα) (Πίνακες 8,9).

**Πίνακας 8**

		Πατέρας καπνιστής		Σύνολο
		οχι	ναι	No
άσθμα	ναι	17	27	44
	οχι	50	44	94
Σύνολο		67	71	138

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.542(b)	1	.111		

### Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	-.136	.111
	Cramer's V	.136	.111
	Contingency Coefficient	.134	.111
N of Valid Cases		138	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Πίνακας 9

		μητέρα καπνίστρια		Σύνολο
		οχι	ναι	No
άσθμα	ναι	24	20	44
	όχι	69	25	94
Σύνολο		93	45	138

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.851(b)	1	.028		
Continuity Correction(a)	4.030	1	.045		

### Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	-.187	.028
	Cramer's V	.187	.028
	Contingency Coefficient	.184	.028
N of Valid Cases		138	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Το **κάπνισμα** δεν είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας ούτε κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ( $p=0.726^2$ ) (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10**

		κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη		Σύνολο
		όχι	ναι	No
άσθμα	ναι	40	4	44
	όχι	88	6	94
Σύνολο		128	10	138

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.327(b)	1	.567		
Continuity Correction(a)	.048	1	.826		

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.19.

#### Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	-.049	.567
	Cramer's V	.049	.567
	Contingency Coefficient	.049	.567
N of Valid Cases		138	

a Not assuming the null hypothesis.

b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis

**Πίνακας 11**

	Παιδιά που πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα (n=46)		Μάρτυρες (n=94)	p-value
	NAI	OXI		
Βρογχικό άσθμα στον πατέρα	8	36	2	$p=0.001^2$ value= -0.289
Πατέρας με χρόνια ρινίτιδα	5	39	9	$p=0.746^2$
Πατέρας με έκζεμα	1	43	2	$p=0.957^2$
Βρογχικό άσθμα στη μητέρα	11	33	4	$P<0.001^2$ value= -0.311
Μητέρα με χρόνια ρινίτιδα	7	37	6	$p=0.074^2$
Μητέρα με έκζεμα	2	42	4	$p=1.000^2$

Σημαντική, αλλά μη ισχυρή είναι η **κληρονομικότητα από την πλευρά του πατέρα** ( $p=0.001^2$ , value= -0.289) ( Πίνακας11).

Ανάλογο είναι το αποτέλεσμα για την περίπτωση **χρόνιας ρινίτιδας στον πατέρα** ( $p=0.746^2$ ).

Σημαντική, αλλά μη ισχυρή είναι η συσχέτιση παιδιών με άσθμα με ιστορικό εκζέματος στον πατέρα ( $p=0.957^2$ ).

Η κληρονομικότητα δεν επαληθεύεται ως σημαντική για κανένα από τους τρεις αυτούς παράγοντες και στην περίπτωση της **μητέρας**. Οι αντίστοιχες τιμές p είναι  $p<0.001^2$  (αλλά μη ισχυρή, value= -0.311, για το άσθμα),  $p=0.074^2$  για τη ρινίτιδα και  $p=1.000^2$  για το έκζεμα.

Συνολικά προκύπτει ότι είναι σημαντικές οι συσχετίσεις του άσθματος με όλα τα συμπτώματα που εμφανίζει ο ασθενής είτε αυτά αφορούν στο παρόν είτε στο παρελθόν. Η κληρονομικότητα, αλλά και το κάπνισμα των γονέων αποδεικνύεται ότι μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την παρουσία άσθματος. Τέλος, η κατηγορία "ηλικία", αν και συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία άσθματος, εμφανίζει

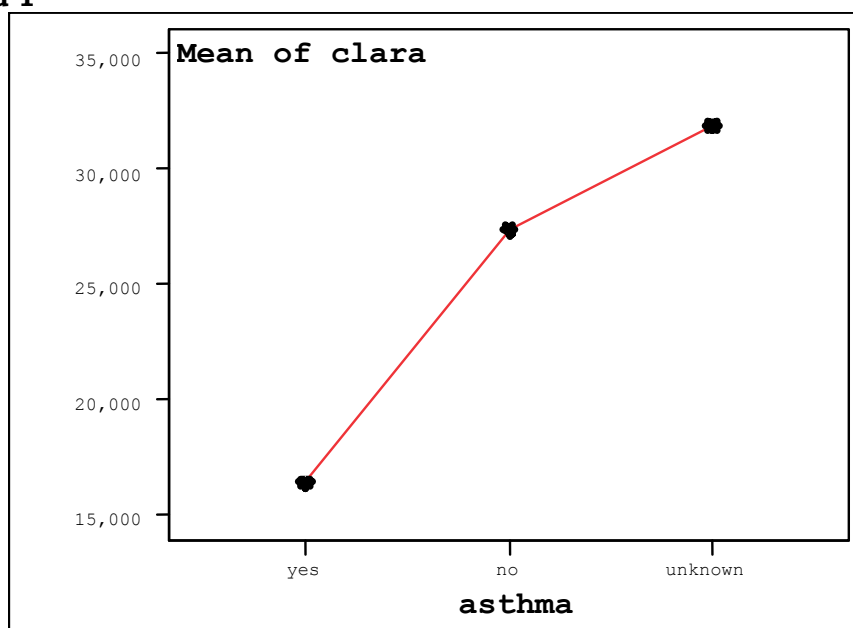


αρκετά αδύναμη συσχέτιση, γεγονός που σημαίνει ότι η συσχέτιση δεν είναι εξίσου σημαντική σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Παρατηρώντας τον αντίστοιχο Πίνακα 6 φαίνεται ότι η σημαντικότητα πηγάει ουσιαστικά από την ηλικιακή ομάδα 7-14 ετών.

Στη συνέχεια, εξετάστηκε αναλυτικά ο ρόλος της Clara Cell Secretory Protein 16 (CCSP 16). Συγκεκριμένα, ελέγχθηκε η υπόθεση ότι η τιμή της πρωτεΐνης δεν είναι διαφορετική στις τρεις ομάδες που συμμετείχαν στην έρευνα. Τα αποτελέσματα ήταν τα ακόλουθα:

Στο Γράφημα 1 απεικονίζονται οι μέσες τιμές της πρωτεΐνης Clara στις τρεις ομάδες που συμμετείχαν.

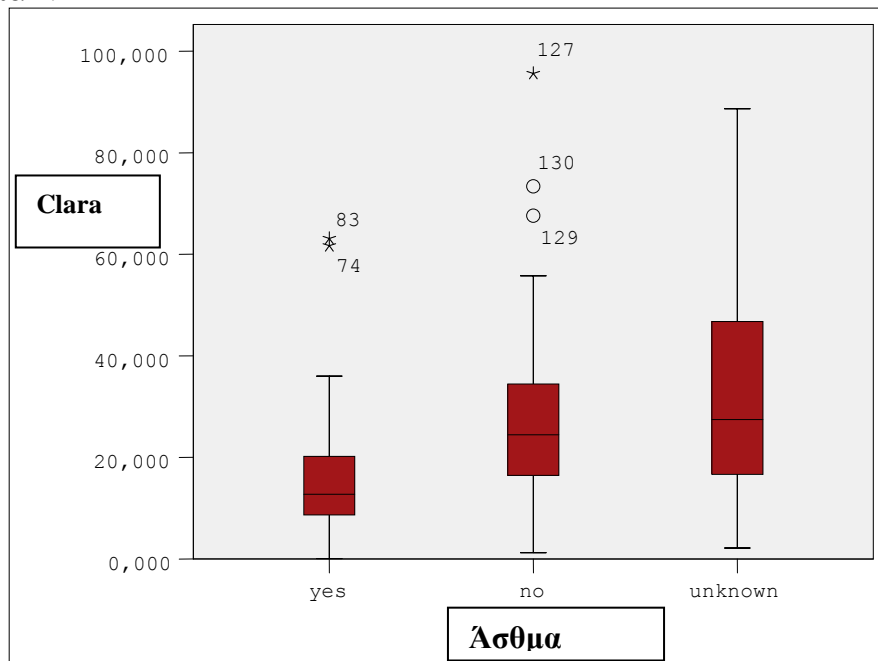
**Γράφημα 1**



Στο Γράφημα 2 τα Boxplots αναπαριστούν το εύρος των τιμών της πρωτεΐνης Clara16 σε ομάδα παιδιών που πληρούν τα κριτήρια για άσθμα, σε ομάδα μαρτύρων και σε ομάδα παιδιών που έχουν συμπτώματα αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για άσθμα (unknown). Οι οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν τις διάμεσες τιμές της

πρωτεΐνης Clara 16. Τα ανώτερα και τα κατώτερα σημεία των τετραγώνων αντιπροσωπεύουν την 25<sup>η</sup> και 75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Οι παύλες αντιπροσωπεύουν τις ανώτερες και τις κατώτερες τιμές. Τα αστεράκια και οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τιμές εκτός ορίων.

**Γράφημα 2.**



Στα Γραφήματα 1 και 2 φαίνεται πως η υπόθεση ότι οι τιμές της πρωτεΐνης, κατά μέσο όρο, είναι ίδιες στις τρεις ομάδες μάλλον δεν ισχύει.

Για την επαλήθευση της ένδειξης αυτής πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

**Πίνακας 12****Descriptives**

clara								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
yes	46	16.43117	12.964580	1.911523	12.58117	20.28118	.070	63.118
no	94	27.36769	15.251360	1.573058	24.24391	30.49147	1.220	95.595
unknown	45	31.89860	19.706641	2.937693	25.97807	37.81913	2.141	88.650
Total	185	25.75045	16.847325	1.238640	23.30669	28.19422	.070	95.595

**Πίνακας 13**

clara					
ANOVA					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5941.893	2	2970.946	11.683	<0.001
Within Groups	46283.262	182	254.304		
Total	52225.154	184			

Προκύπτει, λοιπόν, ότι η υπόθεση ίσης μέσης τιμής της πρωτεΐνης CCSP 16 στις τρεις ομάδες της έρευνας απορρίπτεται, δηλαδή υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές συγκρίσεις με τις παραμετρικές μεθόδους LSD, Tukey, Bonferroni και Scheffe, καθώς και με την μη παραμετρική Tamhane, για να εξεταστεί ποιες από τις ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

## Πίνακας 14

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: clara

	(I) asthma	(J) asthma	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	yes	no	-10.936518*	2.869442	.001	-17.71715	-4.15589
		unknown	-15.467426*	3.343581	.000	-23.36847	-7.56639
	no	yes	10.936518*	2.869442	.001	4.15589	17.71715
		unknown	-4.530909	2.890770	.262	-11.36194	2.30012
	unknown	yes	15.467426*	3.343581	.000	7.56639	23.36847
		no	4.530909	2.890770	.262	-2.30012	11.36194
Scheffe	yes	no	-10.936518*	2.869442	.001	-18.01839	-3.85465
		unknown	-15.467426*	3.343581	.000	-23.71949	-7.21537
	no	yes	10.936518*	2.869442	.001	3.85465	18.01839
		unknown	-4.530909	2.890770	.295	-11.66542	2.60360
	unknown	yes	15.467426*	3.343581	.000	7.21537	23.71949
		no	4.530909	2.890770	.295	-2.60360	11.66542
LSD	yes	no	-10.936518*	2.869442	.000	-16.59817	-5.27487
		unknown	-15.467426*	3.343581	.000	-22.06459	-8.87026
	no	yes	10.936518*	2.869442	.000	5.27487	16.59817
		unknown	-4.530909	2.890770	.119	-10.23464	1.17282
	unknown	yes	15.467426*	3.343581	.000	8.87026	22.06459
		no	4.530909	2.890770	.119	-1.17282	10.23464
Bonferroni	yes	no	-10.936518*	2.869442	.001	-17.86998	-4.00305
		unknown	-15.467426*	3.343581	.000	-23.54656	-7.38830
	no	yes	10.936518*	2.869442	.001	4.00305	17.86998
		unknown	-4.530909	2.890770	.356	-11.51591	2.45409
	unknown	yes	15.467426*	3.343581	.000	7.38830	23.54656
		no	4.530909	2.890770	.356	-2.45409	11.51591
Tamhane	yes	no	-10.936518*	2.475567	.000	-16.94460	-4.92843
		unknown	-15.467426*	3.504848	.000	-24.02488	-6.90998
	no	yes	10.936518*	2.475567	.000	4.92843	16.94460
		unknown	-4.530909	3.332349	.445	-12.68219	3.62037
	unknown	yes	15.467426*	3.504848	.000	6.90998	24.02488
		no	4.530909	3.332349	.445	-3.62037	12.68219

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Τόσο από τους παραμετρικούς όσο και από τον μη παραμετρικό ελέγχους αποδεικνύεται ότι οι πραγματικοί ασθενείς έχουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές από τους μη πάσχοντες, αλλά και από την ομάδα για την οποία η διάγνωση δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Η τιμή p που προκύπτει από όλους τους ελέγχους είναι 0.001 ή <0.001.

Ομοφωνία εμφανίζεται και στον μη εντοπισμό στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ μη πασχόντων και παιδιών με άγνωστη διάγνωση. Οι τιμές p που πιστοποιούν το αποτέλεσμα αυτό κυμαίνονται από 0.116 έως 0.445, ανάλογα με τον έλεγχο.

Ελέγχεται, τέλος, η διαχωριστική ικανότητα, σε ασθενείς και μη ασθενείς, της πρωτεΐνης CCSP 16 και της επίδρασης της ηλικίας σ' αυτή.

Η συμβολή των τιμών της πρωτεΐνης είναι σημαντική στην παρουσία ή απουσία άσθματος. Το γεγονός αυτό προκύπτει από τη λογιστική παλινδρόμηση που έγινε για τη μεταβλητή αυτή και παρουσιάζεται στους Πίνακες 15 και 16.

Παρατηρούμε ( $p < 0.001$ ) ότι η χρήση της πρωτεΐνης ως τρόπος πρόβλεψης της διάγνωσης είναι στατιστικά σημαντική και συνεπώς χρήσιμη.

**Πίνακας 15**

Omnibus Tests of Model Coefficients				
		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	20.141	1	.000
	Block	20.141	1	.000
	Model	20.141	1	.000

**Πίνακας 16**

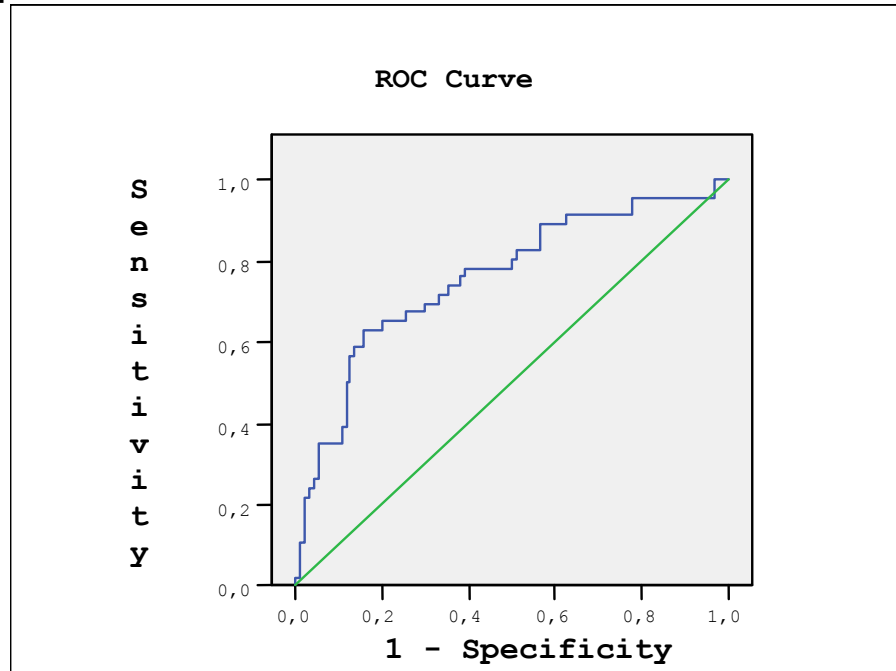
Variables in the Equation									
								95.0% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	clara	.071	.019	14.266	1	.000	1.074	1.035	1.114
	Constant	-.775	.402	3.715	1	.054	.461		

a. Variable(s) entered on step 1: clara.

Στην εμπειρική καμπύλη ROC που ακολουθεί (Γράφημα 3) παρουσιάζεται η διαφορά στη διαχωριστική ικανότητα που προκύπτει από τη χρήση της τιμής της πρωτεΐνης CCSP 16 στα παιδιά με άσθμα και σε υγιή παιδιά.

Από τον Πίνακα 17 φαίνεται ότι το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη είναι 0.759.

**Γράφημα 3**



**Πίνακας 17**

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Predicted probability				
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.759	.045	.000	.670	.847

a. Under the nonparametric assumption

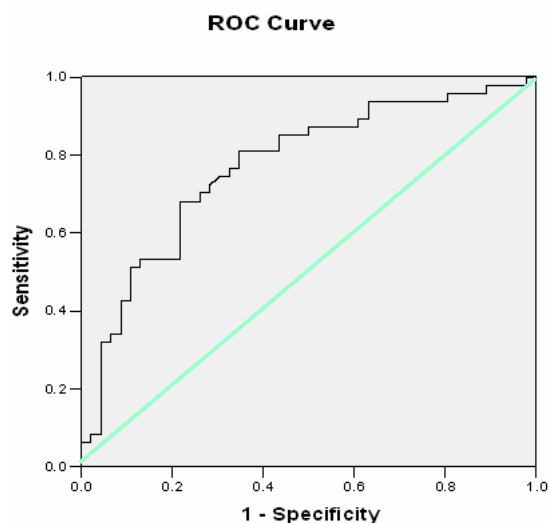
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) είναι 0,76, στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ), συνεπώς τα επίπεδα της πρωτεΐνης Clara μπορούν να διαχωρίσουν επιτυχώς ασθενείς από υγιείς.

Το σημείο διαχωρισμού για CCSP 16 είναι το σημείο το οποίο πετυχαίνει την μεγιστοποίηση της ευαισθησίας και ειδικότητας ταυτόχρονα για τον διαχωρισμό των δυο ομάδων. Το σημείο αυτό είναι 14.9 και για την τιμή αυτή πετυχαίνουμε ευαισθησία 84% και ειδικότητα 63%

Εμπειρική καμπύλη ROC (Γράφημα 4) που ακολουθεί παρουσιάζεται η διαφορά στη διαχωριστική ικανότητα που προκύπτει από τη χρήση της τιμής της πρωτεΐνης CCSP 16 στα παιδιά με άσθμα και στα παιδιά με συριγμό για τα οποία δεν έχει αποσαφηνιστεί η διάγνωση

**Γράφημα 4**



**Πίνακας 18**

Area Under the Curve				
The Result Variable(s): Predicted probability				
			Asymptotic 95% Confidence Interval	
Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Lower Bound	Upper Bound
.771	.049	.000	.674	.868
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area= 0.5				

Η τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής που διακρίνει τους αρρώστους σε πάσχοντες και μη είναι 16.01 και για την τιμή αυτή πετυχαίνουμε **ευαισθησία 84%** και **ειδικότητα 63%**.

Χρησιμοποιώντας επιπλέον και την ηλικία των συμμετεχόντων για να δούμε αν αυτή επηρεάζει την έκβαση (άσθμα ή όχι άσθμα), συμπεραίνουμε ότι είναι και αυτή σημαντική ( $p = 0.009$ ), ενώ σημαντική παραμένει και η πρωτεΐνη CCSP16 ( $p = 0.005$ ) Πίνακες 19 και 20.

**Πίνακας 19**

Omnibus Tests of Model Coefficients				
		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	27.141	2	.000
	Block	27.141	2	.000
	Model	27.141	2	.000

**Πίνακας 20**

Variables in the Equation								
							95.0% C.I. for EXP(B)	
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> clara	.063	.019	11.069	1	.001	1.066	1.026	1.106
age	.147	.056	6.839	1	.009	1.158	1.037	1.292
Constant	-1.319	.466	8.013	1	.005	.267		

a. Variable(s) entered on step 1: clara, age.

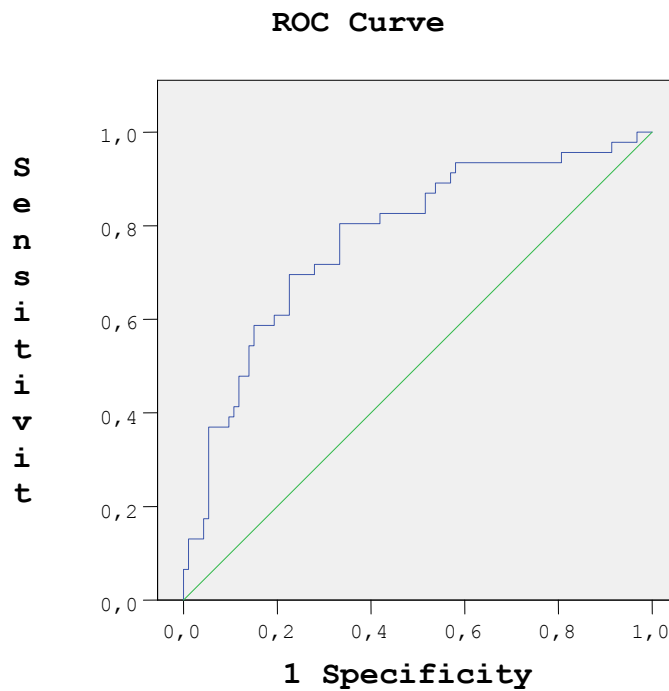
Θα ελέγξουμε τώρα τη διαχωριστική ικανότητα από μία νέα καμπύλη ROC.

Αυτή φαίνεται στο Γράφημα 5. Από τον Πίνακα 21 φαίνεται ότι το εμβαδόν κάτω



από την καμπύλη είναι 0.773, το οποίο είναι λίγο μεγαλύτερο από αυτό του Γραφήματος 3.

**Γράφημα 5**



**Πίνακας 21**

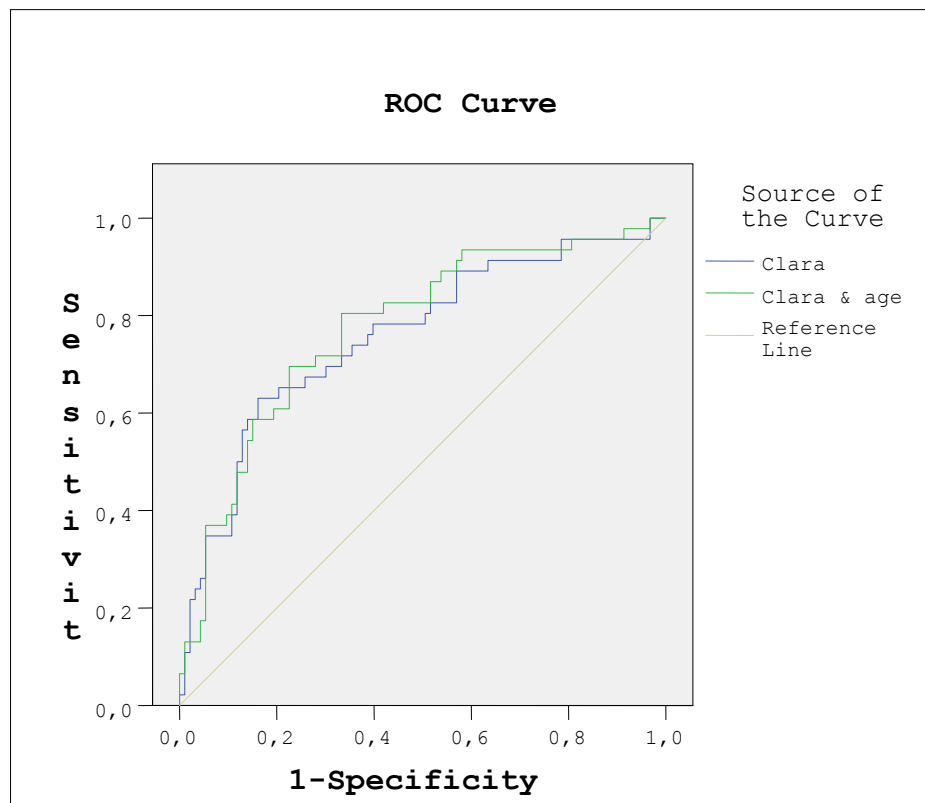
Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Predicted probability				
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.773	.043	.000	.689	.858

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Βλέποντας και τις δύο καμπύλες ROC στο ίδιο Γράφημα παρατηρούμε ότι καμία δεν υπερέχει, ανεξαρτήτως ορίων και ότι δεν διαφέρουν σημαντικά.

**Γράφημα 6**



Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται και από τον Πίνακα 21 και τα διαστήματα εμπιστοσύνης των δύο καμπύλων, τα οποία έχουν σχεδόν το ίδιο εύρος.

**Πίνακας 22**

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Predicted probability	.756	.045	.000	.667	.845
Predicted probability	.773	.043	.000	.689	.858

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Η λογιστική παλινδρόμηση και η απεικόνισή της με τη χρήση των εμπειρικών καμπύλων ROC έδειξε ότι η διαχωριστική ικανότητα μεταξύ της ασθένειας και της μη ασθένειας, που παρέχεται από την πρωτεΐνη CCSP 16, διαφέρει σημαντικά από την τυχαία και είναι ανεπηρέαστη από την ηλικία του πληθυσμού στην οποία εφαρμόστηκε.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το βρογχικό άσθμα είναι η συχνότερη χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας και τα συμπτώματά της αρχίζουν νωρίς. Περίπου 50% των μικρών παιδιών εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο εκπνευστικού συριγμού τα πρώτα χρόνια της ζωής τους. Στα 2/3 των παιδιών αυτών η κύρια αιτία του εκπνευστικού συριγμού είναι η μικρή διάμετρος των αεροφόρων οδών και συμπαρομαρτούσα αιτία μία ιογενής λοίμωξη. Η υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων στα παιδιά αυτά είναι παροδική και δεν εξελίσσεται σε βρογχικό άσθμα. Το υπόλοιπο 1/3 περιλαμβάνει παιδιά με άσθμα σε βάση ατοπίας, στα οποία η διάγνωση οριστικοποιείται με κλινικά κριτήρια, αρκετά χρόνια αργότερα.

Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, η ειδοποιός διαφορά ανάμεσα στο παροδικό και το μόνιμο άσθμα είναι η εγκατάσταση και η συντήρηση της χρόνιας φλεγμονής, γεγονός που αναγνωρίστηκε πρόσφατα. Η διαδικασία της φλεγμονής σε ατοπικά άτομα ξεκινά ως αναφυλακτική αντίδραση τύπου I. Τα κύτταρα που συμμετέχουν σε αυτήν είναι μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα και διεγερμένα. Τα λεμφοκύτταρα προκαλούν, μέσω διαμεσολαβητικών ουσιών και κυτοκινών, οξεία φλεγμονή και βρογχόσπασμο. Παράλληλα, τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα, μέσω ισταμίνης και τρυπτάσης (μαστοκύτταρα) και του TGF- $\beta$  (ηωσινόφιλα), οδηγούν σε υπερπλασία των ινοβλαστών, υπερπαραγωγή κολλαγόνου και «μεταμόρφωση» των ινοβλαστών του πνεύμονα σε μυο-ινοβλάστες, οι οποίοι με την σειρά τους και δια της παραγωγής MIP-1-alpha, MCP-1 και TGF- $\beta$  προκαλούν την συσσώρευση νέων κυττάρων φλεγμονής και την παραγωγή εξωκυττάριου στρώματος. Η τελική συνέπεια της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών είναι οι μόνιμες ιστολογικές αλλοιώσεις, γνωστές στην πρόσφατη βιβλιογραφία ως airway remodeling.

Μέχρι πρόσφατα για τον έλεγχο της φλεγμονής των βρόγχων του ασθματικού παιδιού χρησιμοποιούνταν επεμβατικές τεχνικές, όπως η διαβρογχική βιοψία και η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου. Οι επεμβατικές τεχνικές σίγουρα συνέβαλαν στον εμπλουτισμό των γνώσεών μας αναφορικά με τις φλεγμονώδεις διεργασίες στο άσθμα, αλλά, ως επεμβατικές, δεν ενδείκνυνται να χρησιμοποιούνται για τη συστηματική παρακολούθηση των ασθματικών παιδιών, καθώς το άσθμα είναι νόσος που επηρεάζεται από ποικίλους εξωτερικούς και άλλους παράγοντες, με εξάρσεις και υφέσεις και χρήζει συχνών επανελέγχων. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί σε μη επεμβατικές τεχνικές για την αναγνώριση και την παρακολούθηση της φλεγμονής των βρόγχων σε ασθματικά παιδιά, με απώτερο στόχο την ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων και τον περιορισμό της δραστηριότητας της νόσου (128, 129).

Τέτοιες μη επεμβατικές τεχνικές είναι:

A) δοκιμασίες πρόκλησης βρογχόσπασμου με τη χορήγηση συγκεκριμένων ουσιών και

B) μέτρηση ειδικών δεικτών φλεγμονής

#### **A. Δοκιμασίες πρόκλησης βρογχόσπασμου**

Πραγματοποιούνται είτε με άμεσο ερέθισμα, δηλαδή με τη χορήγηση μεταχολίνης ή ισταμίνης (130,131,132) που προκαλούν βρογχόσπασμο δρώντας στις λείες μυικές ίνες των βρόγχων είτε με έμμεσο ερέθισμα, δηλαδή με αδενοσίνη (133,132), μαννιτόλη(131) ή βραδυκινίνη, που προκαλούν βρογχόσπασμο ενεργοποιώντας άλλα κύτταρα (φλεγμονώδη, επιθηλιακά και νευρικές ίνες ) και απελευθερώνοντας μεσολαβητές ή νευρομεσολαβητές, οι οποίοι δρουν στις λείες μυικές ίνες των βρόγχων. Με τις δοκιμασίες αυτές ελέγχεται η βρογχική υπεραπαντητικότητα (BYA), η οποία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του άσθματος.

Υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις, άτομα με άσθμα που δεν έχουν BYA και άτομα με αλλεργική ρινίτιδα χωρίς άσθμα που έχουν BYA(132,134-136).

Πρόσφατες μελέτες σε ασθματικά παιδιά έδειξαν ότι η BYA στη μεταχολίνη μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα εργαλείο για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας(130,138,131,132).

Η δοκιμασία πρόκλησης με 5-μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) σχετίζεται με την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών, ενώ η BYA στη μεταχολίνη με τη λειτουργία του τοιχώματος των αεραγωγών, μέσω έμμεσων μηχανισμών και ιδιαίτερα μέσω διέγερσης μαστοκυττάρων και ενεργοποίησης των αξονικών αντανακλαστικών των πνευμόνων, όπως έχει αποδειχτεί από πρόσφατες μελέτες (139,131,86). Ειδικότερα, η BYA στη χορήγηση AMP σχετίζεται με τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και τα υπολογιζόμενα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (eNO) που είναι δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών(140,141). Για το λόγο αυτό, η δοκιμασία πρόκλησης με AMP έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αντιφλεγμονώδους δράσης διαφόρων θεραπευτικών ουσιών– μη κορτικοειδών, όπως των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων, του ανθρώπινου μονοκλωνικού IgE αντισώματος και στην ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα. Με τη χρήση u964 της AMP σε ασθενείς που λάμβαναν βουδεσονίδη διαπιστώθηκε η ύπαρξη φλεγμονωδών αλλαγών στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών από την 1η εβδομάδα θεραπείας, ενώ με τη χρήση μεταχολίνης διαπιστώθηκαν αλλαγές στην BYA από την 4η εβδομάδα της θεραπείας(142). Η δοκιμασία πρόκλησης με AMP αποτελεί σήμερα ένα πολύτιμο εργαλείο τόσο για τη διάγνωση όσο και την παρακολούθηση του ασθματικού παιδιού.

Η δοκιμασία πρόκλησης με μαννιτόλη γίνεται με την εισπνοή ξηρής σκόνης και ελέγχει την BYA. Η μαννιτόλη είναι ένας ωσμωτικός παράγοντας, όπως και το υπέρτονο διάλυμα γλωριούχου νατρίου και θεωρείται ότι αυξάνει την ωσμωτικότητα

της επιφάνειας των αεραγωγών, οδηγώντας σε απελευθέρωση των μεσολαβητών από τα φλεγμονώδη κύτταρα (143). Σε μελέτη των Brannan και συν. παρατηρήθηκε ελάττωση της BYA στη μαννιτόλη μετά από 6-9 εβδομάδες θεραπείας με εισπνεόμενη βουδεσονίδη, σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς. Ενδεχομένως, η δοκιμασία πρόκλησης με μαννιτόλη να αποδειχθεί χρήσιμη για τον καθορισμό της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και της παρακολούθησης της αντιφλεγμονώδους θεραπείας στο άσθμα (143). Αναμένεται η κυκλοφορία σκευάσματος MDI που θα περιέχει μαννιτόλη σε ξηρή σκόνη. Τελευταία, χρησιμοποιείται ευρέως η μέθοδος αυτή, διότι είναι οικονομική, ασφαλής και μπορεί να επαναλαμβάνεται.

#### **B. Δείκτες φλεγμονής του άσθματος**

Οι δείκτες φλεγμονής είναι κυτταρικοί δείκτες και προϊόντα ενεργοποίησης κυττάρων που μετέχουν στη φλεγμονή, όπως τα ηωσινόφιλα, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), το μονοξείδιο του αζώτου (NO), τα λευκοτριένια (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> και LTB<sub>4</sub>), η 8-ισοπροστανή, το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), οι τελικοί μεταβολίτες του NO (Νιτρώδη: NO<sub>2</sub> – Νιτρικά: NO<sub>3</sub>), η νιτροτυροσίνη και η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση X (EPX) στα ούρα.

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, ως δείκτης πνευμονικής νόσου, έχει προκαλέσει η ειδική πνευμο-πρωτεΐνη Clara Cell Secretory Protein 16 (CCSP 16). Το ενδιαφέρον αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι η πρωτεΐνη αυτή είναι δυνατόν να μετρηθεί στο αίμα. Έως σήμερα έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο η αξία του προσδιορισμού της σε περιπτώσεις έκθεσης στο όζον, στην βρογχιολίτιδα, σε καπνιστές και πυροσβέστες, καθώς και σε σύνδρομο ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom). Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα προκύπτει ότι ο φυσιολογικός της ρόλος είναι ο περιορισμός της οξείας φλεγμονής των βρόγχων. Σε περιπτώσεις οξείας

φλεγμονής, τα επίπεδα της πρωτεΐνης στο αίμα αυξάνονται. Αντίθετα, σε ασθματικά άτομα (ενήλικες) τα επίπεδα της CCSP 16 τόσο πριν όσο και μετά μία ασθματική κρίση είναι σταθερά χαμηλά, γεγονός που αποδίδεται στον μικρό αριθμό των Clara cells που έχουν περιγραφεί σε βιοψίες πνεύμονα ασθενών με άσθμα. Δεν είναι γνωστό αν τα Clara cells καταστρέφονται προοδευτικά κατά την εξέλιξη του βρογχικού άσθματος, εάν είναι πρωτογενώς μειωμένα σε αριθμό ή εάν είναι πρωτογενώς μειωμένη η παραγωγή της CCSP 16, μηχανισμοί που ενδέχεται να συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Η διάγνωση βρογχικού άσθματος σε ένα παιδί μικρής ηλικίας με εκπνευστικό συριγμό είναι σημαντική γιατί καθορίζει τη διάρκεια χορήγησης της αντιφλεγμονώδους αγωγής (εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών). Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δύο Σχολές όσον αφορά στη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε βρέφη με επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών.

Η πρώτη Σχολή υποστηρίζει ότι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εισάγονται στο θεραπευτικό σχήμα νωρίς και για όσο το δυνατό μεγαλύτερο διάστημα. Με αυτό τον τρόπο πιστεύεται ότι αποτρέπεται η ανάπτυξη μόνιμων αποφρακτικών αλλοιώσεων στους αεραγωγούς των παιδιών που πάσχουν πραγματικά από βρογχικό άσθμα.

Η δεύτερη Σχολή επιχειρηματολογεί ότι με την προηγούμενη τακτική περίπου 50% των βρεφών με εκπνευστικό συριγμό, τα οποία δεν πάσχουν από βρογχικό άσθμα, θα εκτεθούν χωρίς λόγο στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μακροχρόνια χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, όπως αναστολή του ρυθμού αύξησης του ύψους, ενδεχόμενη καταστολή του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση –επινεφρίδια σε μεγαλύτερες δόσεις, ενώ είναι υπό διερεύνηση η επίδρασή



τους στην οστική πυκνότητα του αναπτυσσόμενου σκελετικού συστήματος και στην ανάπτυξη καταρράκτη.

Από τα ανωτέρω συνάγεται η επιτακτική ανάγκη ανάπτυξης εργαστηριακών μεθόδων που επιτρέπουν τη διάκριση παιδιών προσχολικής ηλικίας με βρογχικό άσθμα από εκείνα με ασθματική βρογχίτιδα ή αυξημένη μεταβλητότητα του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών.

Η μέτρηση της λειτουργικότητας των αεραγωγών κατά τη βρεφική ηλικία αποτελεί μια ελκυστική μέθοδο ταξινόμησης των παιδιών με εκπνευστικό συριγμό στη σωστή διαγνωστική κατηγορία, ωστόσο υπάρχουν μια σειρά από τεχνικές δυσχέρειες:

- 1) Η πραγματοποίηση σπιρομέτρησης σε βρέφη με εξωτερική συμπίεση του θώρακα απαιτεί τεχνικό εξοπλισμό που δε διατίθεται στο ελεύθερο εμπόριο για ευρεία χρήση. Η τεχνική χρησιμοποιείται διεθνώς μόνο από περιορισμένο αριθμό παιδιατρικών νοσοκομείων που δραστηριοποιούνται στο πεδίο της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος κατά τη βρεφική ηλικία.
- 2) Ακόμη και εάν ο εξοπλισμός γίνει διαθέσιμος για ευρεία χρήση, η διαδικασία της μέτρησης είναι χρονοβόρα και με υψηλό κόστος (π.χ. χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων στο εξεταζόμενο βρέφος, παρακολούθηση από ειδικευμένο προσωπικό κατά την εξέταση και μέχρι την πλήρη αφύπνιση του βρέφους).
- 3) Δεν έχουν ακόμη καθορισθεί προβλεπόμενες τιμές δεικτών σπιρομέτρησης σε βρέφη με την τεχνική της εξωτερικής συμπίεσης του θωρακικού τοιχώματος.

Η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής του τοιχώματος των αεραγωγών είναι πληροφορία που ενισχύει σημαντικά την κλινική διάγνωση βρογχικού άσθματος. Επομένως η ανάπτυξη μιας εργαστηριακής μεθόδου που θα ανιχνεύει κάποιον δείκτη

συσχετιζόμενο με φλεγμονή των αεραγωγών σε κάποιο βιολογικό υγρό (π. χ. ορός αίματος, ούρα) θα διευκόλυνε σημαντικά την ταξινόμηση των παιδιών προσχολικής ηλικίας με εκπνευστικό συριγμό στην κατάλληλη διαγνωστική κατηγορία.

Σε αυτή την βάση έχουν μέχρι σήμερα προταθεί διάφοροι βιολογικοί δείκτες φλεγμονής ανιχνευόμενοι στο αίμα ή στα ούρα. Η Ν-μεθυλισταμίνη έχει βρεθεί αυξημένη στον ορό παιδιών με βρογχικό άσθμα και το ίδιο εύρημα έχει περιγραφεί όσον αφορά στην ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη . Το πρόβλημα με τις τιμές αυτών των βιολογικών δεικτών είναι ότι έχουν καθορισθεί για τα ασθματικά παιδιά και είναι αμφίβολο εάν μπορούν στην καθημερινή κλινική πράξη να διαχωρίσουν ένα ασθματικό από ένα φυσιολογικό παιδί.

Από μελέτη των Gibson και συν. (2003), όπου συσχετίστηκε ο αριθμός των ηωσινοφίλων προκλητών πτύελων με τους κλινικούς τύπους του παιδικού άσθματος, προέκυψε ότι ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα των ασθματικών παιδιών με ήπιο επίμονο άσθμα ήταν 2,3% και των υγιών παιδιών-μαρτύρων 1%, δηλαδή υπήρχε αύξηση των ηωσινοφίλων στατιστικά σημαντική ( $p=0,002$ ) στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή. Επιπλέον, τα επίπεδα της ECP στα ασθματικά παιδιά με ήπιο επίμονο άσθμα ήταν 220ng/ml, με σοβαρό επίμονο άσθμα 375ng/ml και στα υγιή παιδιά-μάρτυρες 139ng/ml, δηλαδή υπήρχε αύξηση στατιστικά σημαντική ( $p=0,003$ ) στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή-μάρτυρες (73). Μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση του αριθμού των ηωσινοφίλων με την ατοπία, ενώ η χαμηλή τιμή του δείκτη FEV1/FVC σχετίζεται με αυξημένες τιμές ηωσινοφίλων (144,145). Έχει αποδειχτεί ότι ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα είναι ένας αξιόπιστος δείκτης παρακολούθησης της φλεγμονής των βρόγχων των ασθματικών ασθενών, αλλά όχι ειδικός, διότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως αλλεργιογόνα και φάρμακα (138,146). Τα αλλεργιογόνα

αυξάνουν τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα, ακόμη και όταν ο ασθενής εκτίθεται σε μικρές ποσότητες.

Προσδιορισμός του αριθμού των ηωσινοφίλων και της τιμής της ECP στο αίμα αποτελούν αξιόπιστους δείκτες της φλεγμονής των βρόγχων, αλλά όχι ειδικούς, διότι επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες (παρασιτώσεις, έκζεμα, τεχνική λήψης του δείγματος, κικκάδιο ρυθμό κλπ).

Το NO παράγεται στους φλεγμαίνοντες βρόγχους μετά από ενεργοποίηση του ενζύμου συνθετάση του νιτρικού οξέος (iNOs), το οποίο καταλύει την αντίδραση: L-αργινίνη iNOs L-κιτρουλίνη + NO.

Σε μελέτη των Arthlich A και συν. (1999) σε ασθματικά και υγιή παιδιά συσχετίστηκε η παρουσία πρόσφατων συμπτωμάτων απόφραξης των αεραγωγών με τις συγκεντρώσεις ενδογενούς απελευθέρωσης NO και προέκυψε ότι οι τιμές του eNO στα ασθματικά παιδιά ήταν  $8,28 \pm 0,81$ ppb και στα υγιή  $2,5 \pm 0,6$ ppb, δηλαδή τα ασθματικά παιδιά είχαν τετραπλάσιες συγκεντρώσεις eNO συγκριτικά με τα υγιή (148).

Η Ευρωπαϊκή και Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία συνιστούν τη χρήση του eNO σε παιδιά και ενήλικες με κλινική συμπτωματολογία άσθματος, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι αυξημένες τιμές του eNO σε ασθενείς που δε λαμβάνουν αγωγή επιβεβαιώνει τη διάγνωση του άσθματος. Επίσης, η αποτελεσματική αντιφλεγμονώδης αγωγή συνδυάζεται με ελάττωση των τιμών του eNO (139,141). Τα επίπεδα του eNO σχετίζονται με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BYA), τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα και τη συγκέντρωση της ECP. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μεγαλύτερη αύξηση του eNO ανευρίσκεται σε ατοπικούς ασθματικούς ασθενείς(151). Η αύξηση του eNO μπορεί να προβλέψει την υποτροπή του άσθματος σε ασθματικούς ασθενείς μετά τη

διακοπή των κορτικοστεροειδών και την απώλεια ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς που δεν έχουν συμπτώματα ή δεν παρουσιάζουν μεταβολές στη σπιρομετρία. Το γεγονός αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία, διότι η αύξηση του eNO προειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για την επιδείνωση της φλεγμονής των αεραγωγών, υποδεικνύοντας την ανάγκη έναρξης της θεραπείας πριν ακόμη εκδηλωθούν συμπτώματα. Σε μελέτες ασθματικών ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή βρέθηκε θετική συσχέτιση του eNO με τις τιμές της ECP των πτυέλων και της ηωσινοφιλικής υπεροξειδάσης X (EPX) των ούρων και σε μικρότερο βαθμό με τα ηωσινόφιλα των πτυέλων(152). Τιμές του eNO  $\geq 22$ ppb θεωρήθηκαν ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της προσπάθειας ελάττωσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών(153). Σε μελέτη των J. Warke και συν. (2002) σε ασθματικά παιδιά βρέθηκε θετική συσχέτιση του eNO με τα ηωσινόφιλα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) και τα επίπεδα του eNO των ασθματικών παιδιών ήταν 24,3ppb (10,5-66,5), στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ( $p < 0,001$ ) από αυτά των υγιών παιδιών 9,5ppb (4,9-13,6)(77).

Στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα μπορεί να γίνει προσδιορισμός του pH, των λευκοτριενίων (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>), της 8-ισοπροστάνης, του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), νιτροτυροσίνης, αμμωνίας, κυτοκινών κλπ. Η μέτρηση των δεικτών αυτών στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα βασίζεται στην παρατήρηση ότι ο αέρας στους βρόγχους και τις κυψελίδες είναι κορεσμένος με υδρατμούς σε ποσοστό 100% και έχει θερμοκρασία 37° C. Οι υδρατμοί εξέρχονται με τον εκπνεόμενο αέρα συμπαρασύροντας διάφορα μόρια πτητικά και μη, με μέγεθος <65KD από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και η ψύξη - υγροποίηση του εκπνεόμενου αέρα επιφέρει ψύξη - υγροποίηση των υδρατμών (συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα)(81, 154).

Τα λευκοτριένια ελευθερώνονται κατά την όψιμη φάση της φλεγμονής, προκαλούν σπασμό των λείων μυικών ινών των βρόγχων, αύξηση της διαβατότητας των αγγείων, υπερέκκριση βλέννης και επηρεάζουν τη λειτουργία του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου (81). Επιπλέον, τα κυστεϊνικά λευκοτριένια φαίνεται ότι εμπλέκονται στη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Από μελέτη των Csoma Z, Kharitonov S και συν.(2002) προέκυψε ότι: α) τα κυστεϊνικά λευκοτριένια (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα παιδιών με σοβαρό επίμονο άσθμα ήταν  $31,5 \pm 4,5 \text{ pg/ml}$  και των υγιών  $18,5 \pm 0,5 \text{ pg/ml}$ , αυξημένα στατιστικώς σημαντικά ( $p < 0,05$ ) στα ασθματικά σε σχέση με τα υγιή παιδιά και β) τα κυστεϊνικά λευκοτριένια στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα παιδιών με ήπιο διαλείπον άσθμα ( $19,9 \pm 1,2 \text{ pg/ml}$ ) προσέγγιζαν εκείνα των υγιών ( $18,5 \pm 0,5 \text{ pg/ml}$ ) (81). Οι ισοπροστάνες παράγονται από την υπεροξειδωση του αραχιδονικού οξέος παρουσία ελευθέρων ριζών οξυγόνου που προέρχονται από τα κύτταρα φλεγμονής(154,156). Οι ουσίες αυτές αποτελούν δείκτη του οξειδωτικού στρες (155,) που τελευταία φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος. Η μελέτη των P. Montuschi, P. Barnes και συν. (1999) έδειξε ότι τα επίπεδα της 8-ισοπροστάνης σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ( $p < 0,001$ ) σε σχέση με αυτά των υγιών μαρτύρων και ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων της 8-ισοπροστάνης στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και του NO του εκπνεόμενου αέρα ( $r=0,68$ ,  $p < 0,05$ )(154). Από δύο μελέτες των Jobsis και συν. (1999) προέκυψε ότι η μέση τιμή του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ήταν 0,13-1,15 μM στα υγιή παιδιά, αυξημένη σε παιδιά με βρογχικό άσθμα συγκριτικά με τα υγιή και φάνηκε ότι επηρεάζεται από τη λήψη εισπνεόμενων κορτικοειδών(149).

Η μέτρηση των επιπέδων NO στον εκπνεόμενο αέρα έχει χρησιμοποιηθεί για την έμμεση εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε παιδιά με βρογχικό άσθμα. Τα επίπεδα NO στις περιπτώσεις αυτές είναι αυξημένα λόγω επαγωγής της συνθετάσης του NO από τις κυτταροκίνες που παράγονται από κύτταρα της φλεγμονής. Η αγωγή με συστηματικά ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ελαττώνει το επίπεδο αυτό. Η μέθοδος απαιτεί την πολύ καλή συνεργασία του αρρώστου και δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε παιδιά προσχολικής ηλικίας.

Η ανάγκη διάκρισης ενός «αμιγώς» ασθματικού παιδιού από ένα άλλο με βρογχική υπεραντιδραστικότητα μη-ασθματικής αιτιολογίας, η γνώση ότι σε περιπτώσεις οξείας φλεγμονής των βρόγχων τα επίπεδα της CCSP 16 στο αίμα αυξάνονται, ενώ σε ασθματικά άτομα (ενήλικες) τόσο πριν όσο και μετά μία ασθματική κρίση είναι σταθερά χαμηλά, καθώς και η ευκολία της μέτρησης της πρωτεΐνης αυτής στο αίμα, οδήγησε στην μελέτη αυτή.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι η μέση τιμή της CCSP 16 στα παιδιά με άσθμα είναι 16.43117, στα παιδιά με συριγμό χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για άσθμα είναι 31.89860 και στην ομάδα ελέγχου είναι 27.36769 με τυπική απόκλιση ( standard deviation) 12.964580, 19.706641 και 15.251360 αντίστοιχα.

Τόσο από τους παραμετρικούς όσο και από τον μη παραμετρικό ελέγχους αποδεικνύεται ότι οι πραγματικοί ασθενείς έχουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές από τους μη πάσχοντες, αλλά και από την ομάδα για την οποία η διάγνωση δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Η p τιμή που προκύπτει από όλους τους ελέγχους είναι 0.001 ή 0.000.

Ομοφωνία εντοπίζεται και στον μη εντοπισμό στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ μη πασχόντων και παιδιών με άγνωστη διάγνωση. Οι p τιμές που

πιστοποιούν το αποτέλεσμα αυτό κυμαίνονται από 0.116 έως 0.445, ανάλογα με τον έλεγχο.

Η συμβολή των τιμών της πρωτεΐνης είναι σημαντική στην παρουσία ή απουσία άσθματος. Το γεγονός αυτό προκύπτει από τη λογιστική παλινδρόμηση που έγινε για τη μεταβλητή αυτή και παρουσιάζεται στους Πίνακες 15 και 16.

Παρατηρούμε ότι η χρήση της πρωτεΐνης ως τρόπου πρόβλεψης της διάγνωσης είναι στατιστικά σημαντική ( $p = 0.000$ ) και συνεπώς χρήσιμη.

Η υπόθεση πάνω στην οποία στηρίχθηκε η μελέτη, ότι δηλαδή η CCSP 16 είναι μειωμένη στο άσθμα, ενισχύεται με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης:

- Οι έλεγχοι συσχετίσεων που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν την αναμενόμενη στατιστικά σημαντική και ισχυρή συσχέτιση του άσθματος με όλα τα συμπτώματα που έχουν καταγραφεί, ενώ δεν αποδείχθηκαν σημαντικές οι συσχετίσεις που αφορούν στην κληρονομικότητα ή το κάπνισμα.
- Ο έλεγχος του μέσου όρου της πρωτεΐνης στις τρεις ομάδες ασθενών και οι πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ τους έδειξαν ότι η CCSP 16 έχει χαμηλότερες, κατά μέσο όρο, τιμές στους ασθενείς από ότι στις άλλες δύο ομάδες, οι οποίες δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Στο αποτέλεσμα αυτό οδήγησαν τόσο οι παραμετρικοί όσο και ο μη παραμετρικός έλεγχος.
- Η λογιστική παλινδρόμηση και η απεικόνισή της με τη χρήση των εμπειρικών καμπύλων ROC έδειξε ότι η διαχωριστική ικανότητα μεταξύ της ασθένειας και της μη ασθένειας, που παρέχεται από την πρωτεΐνη CCSP 16, διαφέρει σημαντικά από την τυχαία και είναι ανεπηρέαστη από την ηλικία του

πληθυσμού στην οποία εφαρμόστηκε.

Έτσι μπορούμε να προτείνουμε έναν ισχυρό διαγνωστικό δείκτη άσθματος, ικανό να διακρίνει ένα «αμιγώς» ασθματικό παιδί από ένα άλλο με βρογχική υπεραντιδραστικότητα μη –ασθματικής αιτιολογίας. Πιθανολογούμε επιπλέον ότι ο δείκτης αυτός θα παρέχει την δυνατότητα της έγκαιρης διάκρισης και διάγνωσης του άσθματος, ενδεχομένως από την πρώτη κρίση εκπνευστικού συριγμού που θα παρουσιάσει ένα παιδί, καλύπτοντας ένα κενό στην κλινική έρευνα και πρακτική.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Το βρογχικό άσθμα είναι η συχνότερη χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας και τα συμπτώματά της αρχίζουν νωρίς. Περίπου 50% των παιδιών εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο εκπνευστικού συριγμού τα πρώτα χρόνια της ζωής τους. Στα 2/3 των παιδιών αυτών κύρια αιτία του εκπνευστικού συριγμού είναι η μικρή διάμετρος των αεροφόρων οδών και συμπαρομαρτούσα αιτία μία ιογενής λοίμωξη. Η υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων στα παιδιά αυτά είναι παροδική και δεν εξελίσσεται σε βρογχικό άσθμα. Το υπόλοιπο 1/3 περιλαμβάνει παιδιά με άσθμα σε βάση ατοπίας, στα οποία η διάγνωση οριστικοποιείται με κλινικά κριτήρια, αρκετά χρόνια αργότερα. Η ειδική πνευμο-πρωτεΐνη Clara Cell Secretory Protein 16 (CCSP 16) παράγεται από τα μη-κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα των τελικών βρογχολίων (Clara Cells). Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα προκύπτει ότι ο φυσιολογικός της ρόλος είναι ο περιορισμός της οξείας φλεγμονής των βρόγχων. Σε περιπτώσεις οξείας φλεγμονής τα επίπεδα της πρωτεΐνης στο αίμα αυξάνονται. Αντίθετα, σε ασθματικά άτομα (ενήλικες) τα επίπεδα της CCSP 16 τόσο πριν όσο και μετά μία ασθματική κρίση είναι σταθερά χαμηλά, γεγονός που αποδίδεται στον μικρό αριθμό των Clara Cells που έχουν περιγραφεί σε βιοψίες πνεύμονα ασθενών με άσθμα. Δεν είναι γνωστό αν τα Clara cells καταστρέφονται προοδευτικά κατά την εξέλιξη του βρογχικού άσθματος, εάν είναι πρωτογενώς μειωμένα σε αριθμό ή εάν είναι πρωτογενώς μειωμένη η παραγωγή της CCSP 16, μηχανισμοί που ενδέχεται να συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου.

**Υλικό-Μέθοδος:** Υλικό της μελέτης αποτελούν 185 παιδιά ηλικίας 0-14 ετών, χωρισμένα σε 3 ομάδες: **Ομάδα Α:** Βρέφη και παιδιά (n=46) με συμπτώματα εκπνευστικού συριγμού κατά την εξέταση και παιδιά με ιστορικό συμπτωμάτων

εκπνευστικού συριγμού- βρογχόσπασμο – βήχα για περισσότερο από μία εβδομάδα ή και χρήσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, κορτιζόνης ή κορτιζόνης από το στόμα, τα οποία πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα. **Ομάδα Β:** Βρέφη και παιδιά (n=45) με συμπτώματα κατά την εξέταση που δεν πληρούν τα κλινικά κριτήρια για βρογχικό άσθμα. **Ομάδα Γ:** Βρέφη και παιδιά (n=94) τα οποία ουδέποτε είχαν συμπτώματα εκπνευστικού συριγμού - βρογχόσπασμο – βήχα για περισσότερο από μία εβδομάδα ή και χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, κορτιζόνης ή κορτιζόνης από το στόμα. Αυτή η ομάδα αποτελεί την ομάδα μαρτύρων (control). Ο προσδιορισμός της CCSP 16 έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Για τη σύγκριση των ομάδων ως προς ποσοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA, ενώ ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά η δοκιμασία  $\chi^2$ .

**Αποτελέσματα:** Από την αρχική στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα παιδιών μεγάλου κινδύνου για βρογχικό άσθμα συγκριτικά με την ομάδα παιδιών – υγιών μαρτύρων ( $P < 0.001$ ). Η ομάδα μεγάλου κινδύνου για βρογχικό άσθμα παρουσιάζει χαμηλότερο μέσο όρο επιπέδων ορού CCSP 16 ( $16.4 \pm 12.9 \text{ ng/ml}$ , με διακύμανση 12,6-20,3ng/ml), σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ( $31,9 \pm 19.7 \text{ ng/ml}$ , με διακύμανση 26.0-37.8ng/ml). Φαίνεται ότι αυτά τα πρώτα αποτελέσματα πιστοποιούν τις χαμηλές τιμές της πρωτεΐνης σε παιδιά με βρογχικό άσθμα. Επιπλέον, οι έλεγχοι συσχετίσεων που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν την αναμενόμενη στατιστικά σημαντική και ισχυρή συσχέτιση του άσθματος με όλα τα συμπτώματα που έχουν καταγραφεί, ενώ δεν αποδείχθηκαν σημαντικές οι συσχετίσεις που αφορούν στην κληρονομικότητα ή στο κάπνισμα. Ο έλεγχος του μέσου όρου της πρωτεΐνης στις τρεις ομάδες ασθενών και οι πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ τους έδειξαν ότι η CCSP 16 έχει χαμηλότερες, κατά μέσο όρο, τιμές στους ασθενείς από ότι στις άλλες δύο ομάδες, οι οποίες δεν

διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Στο αποτέλεσμα αυτό οδήγησαν τόσο οι παραμετρικοί όσο και ο μη παραμετρικός έλεγχος. Η λογιστική παλινδρόμηση και η απεικόνισή της με τη χρήση των εμπειρικών καμπύλων ROC έδειξε ότι η διαχωριστική ικανότητα μεταξύ της ασθένειας και της μη ασθένειας, που παρέχεται από την πρωτεΐνη CCSP 16, διαφέρει σημαντικά από την τυχαία και είναι ανεπηρέαστη από την ηλικία του πληθυσμού στην οποία εφαρμόστηκε.

**Συμπεράσματα:** Τα παιδιά με άσθμα παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές της πρωτεΐνης CCSP 16 από τους μη πάσχοντες. Συνεπώς, οι τιμές της πρωτεΐνης στο αίμα μπορούν να διακρίνουν ανάμεσα στα παιδιά με εκπνευστικό συριγμό εκείνα που θα αναπτύξουν βρογχικό άσθμα.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bronchial asthma is the most common disease of childhood and the symptoms start early. Approximately 50% of young children have at least one episode of wheezing during the first years of their lives. In the 2/3 of these children, the main cause of wheezing is the small diameter of the airways and a co-existing viral infection. The hyperresponsiveness of the bronchi in children is temporary and does not evolve to bronchial asthma. The remaining 1/3 consists of children with asthma on an atopic background, in whom the diagnosis is established based on clinical criteria many years later. The specific protein found in lungs- Clara Cell Secretory Protein 16 (CCSP16)- is secreted by the non-ciliated epithelial cell of the terminal bronchioles (Clara Cell). Current data suggest the proteins normal role is to limit the acute inflammation of the bronchi. In cases of acute inflammation the protein levels increase. On the other hand in asthmatic individuals (adults), the CCSP16 levels, both before and after an asthmatic crisis, are steadily low- a fact attributed to the small number of Clara Cells that have been found in lung biopsies in asthmatic patients. It is not known if Clara Cells are gradually destroyed during progression of bronchial asthma, or if they are primarily reduced in number or if CCSP16 production is primarily reduced. All 3 are possible mechanisms that may participate in the pathophysiology of the disease.

**Subject-Methods:** It was conducted a study of 185 children, aged between 0-14 years and divided into 3 groups. Groups A: infants and children (n=46) with wheezing symptoms during examination and children with a history of wheezing symptoms, bronchospasm and cough for more than a week and/or use of inhaled bronchodilators, steroids or oral steroids, that perform the criteria for bronchial asthma.

Group B: infants and children (n=45) with symptoms during examination that do not fulfil the clinical criteria for bronchial asthma. Group C: infants and children (n=94) who have never presented symptoms of wheezing, bronchospasm or cough for more than a week and/or have never used inhaled bronchodilators, steroids or oral steroids. This is the control group. CCSP16 levels were determined by ELISA. The ANOVA test was used for the quantitative comparison of the group's characteristics, whereas, the qualitative characteristics were tested by  $\chi^2$ .

**Results:** From the initial analysis, it seems that there is significant statistical difference between the high risk bronchial asthma group compared to the control group of children (  $p < 0.001$ ). The high risk for bronchial asthma group has lower median values of CCSP16 serum levels (  $13.2 \pm 8.4$  ng/ml, range 2.6-35.9ng/ml) compared to the control group (  $27.5 \pm 17.6$ ng/ml, range 1.2-95.6ng/ml). The initial results confirm a correlation between the low values of the protein and bronchial asthma in children. Moreover, the tests showed the expected statistically significant and strong correlation of asthma to all the described symptoms. However, no significant correlation between hereditary factors and/or smoking was identified. Testing of the median values of protein in the 3 groups and multiple correlation checks between them showed that CCSP16 has lower average values in patients compared to the other 2 groups who do not significantly differ from each other. This conclusion was reached by both parametric and non parametric tests. Logistic regression and its group with the use of ROC experimental charts showed that the ability to segregate between disease and non-disease provided by CCSP16 protein, differs significantly from randomness and is not affected by the population age it applied to.

**Conclusion:** Children with asthma show statistically, significantly lower CCSP16 protein values compared to healthy ones. Consequently, protein values in blood may determine children with wheezing that will progress to bronchial asthma.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Initiative for Asthma Management. GINA (updated 2006)
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138
3. 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;312:1195-1199
4. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992;47:537-542
5. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17
6. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-675
7. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Pediatr Respir Rev* 2004;5:155-161
8. Karjalainen EM, Lindqvist A, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Halme M et al. Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly diagnosed atopic and nonatopic asthma. *Respir Med* 2003;97:1045-1051
9. Folkerts G, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness. Role of inflammatory cells and mediators. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1666-1674
10. Jafri HS, Chavez-Bueno S, Mejias A, Gomez AM, Rios AM, Nassi SS et al. Respiratory syncytial virus induced pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis* 2004; 189: 1856-1865
11. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 1997;155:1872-6

12. Postma DS, Koppelman GH, Meyers DA. The genetics of atopy and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: S118-S123
13. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, Holgate ST, Johnston SL. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002;57:328-332
14. Busse WW, and Lemans Ke RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-362
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute. In: 02-3659 PN, editor. February 2002
16. Waltraud E, Markus J. E, and Erika von Mutius. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35
17. Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997; 350:1015-1020
18. Anthracopoulos M, Karatza A, Liolios E, Triga M, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years. *Thorax* 2001; 56:569-571
19. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). World-wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-335
20. Priftis KN, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, et al. Factors associated with asthma symptoms in schoolchildren from Greece: the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens ( PANACEA) Study. *J Asthma* 2007;44(7):521-527
21. Anthracopoulos MB, Liolias E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionable surveys during 1978-2003. *Arch Dis Child* 2007;92(3):209-212
22. Krommydas G, Molyvdas PA. Frequency and outcome of childhood bronchial asthma in the town of Larissa. *Pneumon* 2003;16(1):49-58
23. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, et al. The effects of environmental pollution on the respiratory system of children in Western Macedonia, Greece. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(2):117-127
24. Gourgoulis KI, Brelas N, Hatziparasides G, Molyvdas PA. The influence of altitude in bronchial asthma. *Arch Med Res* 2001;32(5):429-431
25. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of



- Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351(9111):1225-1232
26. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Nikolaou- Papanagiotou A, et al. Increased sensitization in urban vs. rural environment- rural protection or an urban living effect? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(3):209-216
  27. Priftis K, Anagnostakis J, Harokopos E, Orfanou I, Petraki M, Saxoni-Papageorgiou P. Time trends and seasonal variation in hospital admissions for childhood asthma in the Athens region of Greece: 1978-88. *Thorax* 1993;48(11):1168-1169
  28. Priftis K, Panagiotopoulou- Gartagani P, Tapratzi- Potamianou P, Zachariadi- Xypolita A, Sagriotis A, Saxoni- Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(1):82-85
  29. Priftis KN, Paliatsos AG, Panagiotopoulou- Gartagani P, Kotsonis K, Tapratzi- Potamianou P. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr* 2007;96(6):924-925
  30. Sichletidis L, Chloros D, Tsiotsios I, et al. The prevalence of allergic asthma and rhinitis in children of Polichni, Thessaloniki. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32(2):59-63
  31. Schmidt WP. Model of the epidemic of childhood atopy. *Med Sci Monit* 2004;10:HY5-9
  32. Matricaldi PM, Bonini S. Mimicking microbial ‘education’ of the immune system: strategy to revert the epidemic trend of atopy and allergic asthma? *Respir Res* 2000;1:129-132
  33. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998;53:922-32
  34. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S497-502
  35. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982;284:1665-9
  36. Illi S, von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggeman B, Wahn U, et al. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A707

37. Ball TM, Castro- Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43
38. Toumoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):17-29
39. Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C, et al. Central role of immunoglobulin E (IgE) in the induction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production: inhibition by nonanaphylactogenic anti- IgE antibody. *J Exp Med* 1996;183:1303-1310
40. Pearlman DS Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin. Immunol* 1999;104:S132-137
41. Bradding P, Roberts JA, Britten KM. Interleukin-4,-5 and -6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:471-480
42. Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium: association with expression of VCAM-1. *J Immunol* 1992;148:1086-1092
43. Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2006; [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
44. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002;57:586-589.
45. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-387
46. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:883-892
47. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45

48. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3(5):507-11
49. Lipscombe RJ, Nakhoul AM, Sanderson CJ, Coombe DR. Interleukin-5 binds to heparin/heparan sulfate. A model for an interaction with extracellular matrix. *J Leukoc Biol* 1998;63(3):342-50
50. Neeley SP, Hamann KJ, Dowling TL, McAllister KT, White ST, Leff AR. Augmentation of stimulated eosinophil degranulation by VLA-4 (CD49d) – mediated adhesion to fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11(2):206-13
51. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodeling: does it occur and what dose it mean? *Clin Exp Allergy* 1999;29(11):1457-66
52. Kitterman JA, Liggins GC, Fewell FE, Tooley WH. Inhibition of breathing movements in fetal sheep by prostaglandins. *J Appl Physiol* 1983;54:687-692
53. Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982;37:564-571
54. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; 37:67-74
55. Brody JS, Lahira S, Simpser M, Motoyama EK, Velasquez T. Lung elasticity and airway dynamics in Peruvian natives to high altitude. *J Appl Physiol* 1977;42:245-251
56. Martin TR, Feldman HA, Fredberg JJ, Castile RG, Mead J, Wohl ME. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. *J Appl Physiol* 1988;65:822-828
57. Cagle PT, Thulbeck WM. Postpneumectomy compensatory lung growth. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1314-1326
58. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138
59. Mallory GB, Motoyama EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:253-259
60. Haddad G, Fontan P. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. The respiratory system WB Saunders Co Philadelphia 1996; 14: 1035-1045

61. Mulholland E; Olinsky A; Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;336:1259-1261
62. Beeker AB, Nelson NA, Simons ER. The pulmonary index. *AJDC* 1984;138:574-578
63. Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Chernick V, Kending EL, eds. *Disorders of the respiratory tract in children*. 5<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Co Philadelphia 1990; 56-77
64. Hilman BC. Clinical assessment of pulmonary disease in infants and children. In: Hilman BC, ed. *Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment*. WB Co Saunders Philadelphia 1993; 57-67
65. Τσανάκας ΙΝ. Σπироμετρικός προσδιορισμός των πνευμονικών όγκων κατά τη διάρκεια της βίαιης εκπνοής σε φυσιολογικά παιδιά ηλικίας 6-16 χρόνων. Διατριβή Αλεξανδρούπολη 1985
66. Μπαρμπαρούσης Δ, Γκιουλέκας Δ, Αϊβάζης Β, Κουτσαβέλης Η. Προβλεπόμενες τιμές σπироμετρικών παραμέτρων για παιδιά και εφήβους από την πόλη της Θεσσαλονίκης . *Ελλην Πνευμ Επιθ* 1987;5:223-236
67. Clarke J. Forced expiratory flow. *ERS* 1992, Annual Congress, Vienna
68. Global Initiative for Asthma Management. *GINA* updated 2006
69. Woolley KL, Gibson PG, Carty K, Wilson AJ, Twaddell SH, Woolley MJ. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:237-243
70. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1031-1039
71. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000;16:1008-1015
72. Jones P, Hankin R, Simpson J, Gibson P, Henry R. The tolerability, safety, and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1146-1149
73. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003;58:116-121
74. Venge P. Monitoring the allergic inflammation. *Allergy* 2004;59:26-32

75. Piacentini GL, Bodini A, Peroni DG, Miraglia Del Giudice M Jr, Costella S, Boner AL. Reduction in exhaled nitric oxide immediately after metacholine challenge in asthmatic children. *Thorax* 2002;57:771-773
76. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002;57:586-589.
77. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-387
78. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G et al. Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:883-892
79. Dwyer TM. Expired Breath Condensate (EBC) and the ultimate disposition of Airway Surface Liquid (ASL). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A406
80. Rosias PP, Dompeling E, Hendriks HJ, Heijmans JW, Donckerwolcke RA, Jobsis Q. Exhaled breath condensate in children: Pearls and pitfalls. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:4-19
81. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, Bush A, Wilson NM, Barnes PJ. Increase leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1345-1349
82. Straub DA, Ehmann R, Hall GL, Moeller A, Hamacher J, Frey U, et al. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:20-25
83. Metso T, Venge P, Haahtela T, Peterson CG, Seveus L. Cell specific markers for eosinophils and neutrophils in sputum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with respiratory conditions and healthy subjects. *Thorax* 2002;57:449-451
84. Venge P, Byström J, Carlson M, Hakansson L, Karawaczyk M, Peterson C, et al. Eosinophil Cationic Protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1172-1186

85. Kristjansson S, Strannegard IL, Strannegard Q, Peterson C, Enander I, Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of anti-inflammatory treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1179-1187
86. Wilson NM, James A, Uasuf C, Payne DN, Hablas H, Agrafioti C, et al. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:125-132
87. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982;284:1665-9
88. Illi S, von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggeman B, Wahn U, et al. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A707
89. Ball TM, Castro- Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43
90. Toumoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):17-29
91. Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, et al. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma. *Chest* 2005; 128:2427-2434
92. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-894
93. Bacopoulou F, Veltsista A, Vassi I, et al. Can we be optimistic about asthma in childhood? A Greek cohort study. *Journal of Asthma* 2009;46(2):171-174
94. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-138
95. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-1258

96. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Bethesda 2007
97. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-1063
98. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, et al. Progression of asthma measured by lung function in the Childhood Asthma Management Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:234-241
99. Saglani S, Payne DN, Shu J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:858-864
100. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:315-322
101. Mc Kean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001107
102. Culley FJ, Brown A, Girod N, et al. Innate and cognate mechanisms of pulmonary eosinophilia in helminth infection. *Eur J Immunol* 2002;32:1376-1385
103. Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr* 2007;151:235-237
104. Corneli HM, Zorc JJ, Majahan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357:331-339
105. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105:E44
106. Van Woensel JB, Wolfs TF, Van Aalderen WM, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52:634-637
107. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997

108. Hatziagorou E, Anagnostopoulou P, Kirvasilis F, et al. Efficacy and safety of inhaled steroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 4. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:189A
109. Dwyer TM. Expired Breath Condensate (EBC) and the ultimate disposition of Airway Surface Liquid (ASL). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A:406
110. Plopper CG. Clara cells. In Mc Donal, ed. *Lung Biology in Health and Disease*:p.100. Mareel Dekker, New York 1997
111. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium specific protein. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:646-678
112. Nordlund Moller, Andersson O, et al. Cloning, structure and expression of a rat binding protein for polychlorinated biphenyls: homology to the hormonally regulated progesterone- binding protein uteroglobin. *J Biol Chem* 1990;265:12690-12693
113. Hay JG, et al. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest link-age to airway disease. *Am J Physiol* 1995;268:L565-L575
114. Bernard A, Marchandise F X, Depelchin S, Lauwerys R and Sibille Y. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992;5:1231-1238
115. Bernard A, Hermans C and Van Houte G. Transient increase of serum Clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. *Occup Environ Med* 1997;54:63-65
116. Johnston CJ, Mango GW, Finkelstein JN, Stripp BR. Altered pulmonary response to hyperoxia in Clara cell secretory protein deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:147-155



117. Magdaleno SM, Gutying W, Jackson KJ, et al. Interferon  $\gamma$  regulation of Clara cell gene expression: in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1997;272:L1142-L1151
118. Bernard AM, Roels JP, et al. Serum Clara cell protein an indicator of bronchial cell dysfunction caused by tobacco smoking. *Environ Res* 1994;66:96-104
119. Lensmar C, Nord M, Gudmundsson GH, et al. Decreased pulmonary levels of the anti-inflammatory Clara cell 16 kDa protein after induction of airway inflammation in asthmatics. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:976-981
120. Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, et al.. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:930-933
121. Ingrid A. Laing, Cedric Hermans, Alfred Bernard, Paul R. Burton, Jack Goldblatt, and Peter N. Le Souef. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:124-127
122. Nomori H, Horio H, Takagi M Kobayashi Y, Hirabayashi Y. Clara cell protein correlation with hyperlipidemia. *Chest* 1996;110:680-68
123. Hermans C, Aly O, Nyberg BI, Peterson C, Bernard A. D. Determinants of Clara cell protein (CC16) concentration in serum: a reassessment with two different immunoassays. *Clin Chim Acta* 1998;272(2):101-110
124. Hermans C, Lesur O, Weynand B, Pieters T, Lambert M, Bernard A. Clara cell protein (CC16) in pleural fluids: a marker of leakage through the visceral pleura. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):962-969

125. Patton SE, Gupta RP, Nishio S, Eddy EM, et al. Ultrastructural immunohistochemical localization of Clara cell secretory protein in pulmonary epithelium of rabbits. *Environ Health Perspect* 1991;93(6) 225-32
126. Alyaqoub FS, Liu Y, Tao L, Steele VE, et al. Modulation by bexarotene of mRNA expression of genes in mouse lung tumors. *Mol Carcinog* 2008;47(3):165-71
127. Alessandrini F, Weichenmeier I, et al. Effects of ultrafine particles-induced oxidative stress on Clara cell in allergic lung inflammation. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:11
128. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:40-47
129. Wilson N Measurement of airway inflammation in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:25-32
130. Vignola AM, Rennar SI, Hargreave FE, Fah JV, Bonsignore MR, Djukanović R, Sterk PJ. Standardised methodology of sputum induction and processing. Future directions. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Sep; 37:51-55
131. Κουτσαντίκη Χ, Ταπραντζή-Ποταμιανού Π, Γκράτζιου Χ, Κωνσταντόπουλος Α. Μη επεμβατικές μέθοδοι ελέγχου του άσθματος στα παιδιά. *Παιδιατρική* 2006, 69:169-177
132. Joos GF, O' Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B et al. ERS Task Force. Indirect airway challenges. *Eur Respir J.* 2003;21:1050-1068

133. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-27
134. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5' monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:207-14
135. ATS Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329
136. . Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:350-357
137. Clark T, God-Frey S, Lee T, Thomson N. Bronchial Hyperresponsiveness. In: *Asthma*. ed. Arnold 2000 p.40-42
138. Wilson NM, Bridge P, Spanevello A, Silverman M. Induced sputum in children: feasibility, repeatability and relation of findings to asthma severity. *Thorax* 2000; 55:768-774
139. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:953-7
140. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in non asthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000; 15:30-35
141. van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway

- inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1127-1132
142. Virchow J, Tunon De Lara M. Non-invasive monitoring of asthma inflammation and treatment. ERS Annual Congress 2006: Postgraduate School Course. p. 1-65
  143. Ketchell RI, Jensen MW, Lumley P, Wright AM, Allenby MI, O` Connor BJ. Rapid effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:603-606
  144. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:232-237
  145. . Frank TL, Adisesh A, Pickering AC, Morrison JF, Wright T, Francis H et al. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1032-1036
  146. Spanevello A, Beghe B, Biachi A, Migliori GB, Ambrosetti M, Neri M et al. Comparison of two methods of processing induced sputum: selected versus entire sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:665-668
  147. Prieto L, Gutierrez V, Uixera S, Bruno L. Concentrations of exhaled nitric oxide in asthmatics and subjects with allergic rhinitis sensitized to the same pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1728-1733
  148. Arthlich A, Busch T, Lewandowski K, Jonas S, Gortner L, Falke K. Childhood asthma: exhaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999;13:1396-1401

149. Jobsis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A, Hop WC, de Jongste JC. Sampling of exhaled nitric oxide in children: end-expiratory plateau, balloon and tidal breathing methods compared. *Eur Respir J*. 1999; 13:1406-1410
150. Simpson A, Custovic A, Pipis S, Adisesh A, Faragher B, Woodcock A. Exhaled nitric oxide, sensitization and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:45-49
151. Mattes J, Storm Van's K, Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:1391-1395
152. Zachariewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T et al. Clinical use of non-invasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1077-1082
153. Frank T, Adisesh A, Pickering AC, Morrison J, Wright T, Francis H et al. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1032-1036
154. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 216-220
155. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J* 2003; 21:177-186
156. Morrow JD, Roberts LJ. The Isoprostanes. Their role as an index of oxidant stress status in human pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 25-30