

ASTMA U DJECE

ALENKA GAGRO

Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Astma je najčešća kronična bolest u djece koju obilježava dugotrajna upala dišnih putova promjenjivog intenziteta praćena spontanom ili lijekovima reverzibilnom akutnom bronhokonstrikcijom. Nastanak astme, težina kliničke slike i učinak terapije određeni su brojnim genetskim i okolišnim čimbenicima. Astma se u djece odlikuje izrazitom heterogenošću s obzirom na moguću etiologiju, stupanj upale i oštećenja bronha, poremećaja funkcije pluća i posljedičnu kliničku prezentaciju kao i prirodan tijek bolesti koji se u nekih nastavlja i u odrasloj dobi. Opisani su i brojni čimbenici koji prisutni u ranom životu djeluju zaštitno na razvoj astme. Dosadašnje spoznaje o patofiziološkim mehanizmima alergijske reakcije kao bolesti najčešće posredovanoj Th2-limfocitima ne objašnjavaju tu heterogenost pa se u zadnjih nekoliko godina o astmi govori kao sindromu s više različitih podtipova ili endotipova definiranih novodefiniranim imunopatofiziološkim mehanizmima. Pravodobna dijagnoza i odgovarajuće liječenje preduvjet su za sprječavanje ireverzibilnih promjena dišnih putova i posljedičnog slabljenja plućne funkcije.

Ključne riječi: dijete, astma

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.
Klinika za pedijatriju
Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 4600-166; faks: 4600-160
E-pošta: alenka.gagro@gmail.com

PREVALENCIJA ASTME

Brojne epidemiološke studije pokazuju stalan porast prevalencije i incidencije astme u posljednjih nekoliko desetljeća u većini zemalja, uz vjerojatan nastavak sličnog trenda i u budućnosti (1). Najopsežnija epidemiološka studija o prevalenciji atopijskih bolesti i astme u djece je studija ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) uspostavljena prije 20 godina. Detalji o rezultatima pojedinačnih faza ove studije u kojima su sudjelovali brojni alergolozi iz više od 100 zemalja, uključujući i našu zemlju, mogu se naći na web-stranici <http://isaac.auckland.ac.nz/index.html>. Ti su rezultati pokazali velike razlike među ispitivanim zemljama. Najviša prevalencija astme (više od 20%) opisana je u razvijenim zemljama (Velika Britanija, Australija, Novi Zeland, Irska te u više regija u zemljama sjeverne, centralne i južne Amerike), a

najniža (manje od 5%) u nekim zemljama istočne Europe, Indoneziji, Grčkoj, Kini, Etiopiji, Uzbekistanu, Tajvanu i Indiji. Hrvatski alergolozi do sada su prema bazi podataka PubMed (ključne riječi „Croatia“ AND „ISAAC“) objavili četiri rada u kojima su opisali prevalenciju astme i ostalih alergijskih bolesti u tri hrvatske regije (Zagreb, Primorsko-goranska županija i Međimurje) pa detaljni podaci za cijelu zemlju još nisu poznati (2-5). Iz objavljenih rezultata za navedene regije u Hrvatskoj, Zagreb i Međimurje imali su sličnu prevalenciju astme (do 8%), dok je ona bila viša u djece u Primorsko-goranskoj županiji (do 11,7%). Praćenje trenda prevalencije astme u djece kroz tzv. treću fazu studije ISAAC provedenu barem pet godina nakon prve faze epidemiološke studije potvrdilo je nastavak porasta prevalencije u većini zemalja osim u djece dobne skupine 13-14 godina u zemljama s visokom prevalencijom astme (6).

ETIOLOGIJA ASTME U DJECE

Čimbenici rizika za astmu odraz su i multifaktorske prirode bolesti pa su tako poznati oni vezani za bolesnika (genetska predispozicija, prehrana, infekcije, pretilost, spol, etnička pripadnost i rasa) i oni vezani za okoliš. U kritičnom razmatranju čimbenika rizika za astmu svakako treba razlučiti koji su od do sada istraživanih važni za nastanak, a koji za progresiju i pogoršanje bolesti jer je jedino tako moguće planirati učinkovitu prevenciju te bolesti u djece (primarnu, sekundarnu i tercijarnu).

Učinak gena

Brojni geni, točnije njihove mutacije ili polimorfizmi, utječu na razvoj bolesti. Tako je poznato da se veći učinak na pojavu simptoma i pogoršanja bolesti vidi u djece čije majke imaju alergijsku bolest, premda se pojedinačna mutacija ili polimorfizam gena od svih do danas opisanih nisu pokazali dominantnim (7). Genetske studije učinjene u blizanaca pokazale su da se bronhalna hiper-reaktivnost naslijeđuje neovisno (8). Određene regije ljudskog genoma opetovano su se pokazale značajnima za astmu. To su regije na kratkom kraku kromosoma 6 gdje se nalaze geni za molekule glavnog kompleksa tkivne snošljivosti, dugi krak kromosoma 11 (s genima za sekretorni protein Clara stanica, visoko afinitetni receptor za IgE i glutation S-transferazu), kratki krak kromosoma 20 gdje se nalazi gen za ADAM33, kompleksnu molekulu koje ponajviše ima u fibroblastima i glatkoj muskulaturi, a važna je za staničnu fuziju, adheziju, prijenos signala i proteolizu, kao novootkrivene gene na 17. kromosomu (ORMDL3, GSDMB i ZPBP2) (9). Uz te opisane gene, za astmu su važni i geni koji kodiraju brojne citokine i kemokine povezane s imunoreakcijama u kojima dominiraju pomoćnički limfociti T tipa 2, kao i geni koji kodiraju molekule povezane s oksidacijskim stresom (10).

Učinak prehrane

Iako alergiju na hranu ne smatramo etiološkim čimbenikom za nastanak astme, neki bolesnici uz alergiju na hranu razviju i astmu. Smatra se da takvi bolesnici s astmom imaju i viši rizik od razvoja za život opasnih hranom induciranih reakcija (11). Najčešće se to vidi nakon ingestije kikirikija i ostalih orašastih plodova, mlijeka te jaja (12). Uloga prehrane kao i izbjegavanja određene vrste hrane u svrhu prevencije astmatskih simptoma intenzivno se istražuje. Većina je suglasna da određenu vrstu hrane i dodataka (npr. prehrambene boje, aditivi kao što su monosodium glutamat, tartrazin, sulfiti)

treba smatrati mogućim okidačima koji utječu na prevalenciju i/ili težinu simptoma nakon pažljive individualne evaluacije u bolesnog djeteta ovisno o fenotipu astme (13). Osim negativnog učinka određene vrste hrane i dodataka hrani, ispitivani su i oni koji djeluju zaštitno. Adekvatna suplementacija vitaminom D također se smatra važnom za primarnu prevenciju astme, smanjenje pogoršanja bolesti i liječenje astme osobito u djece rezistentne na steroide (14). Uloga dodataka prehrani u svrhu bolje kontrole astme (npr. masnih kiselina iz ribljeg ulja) nije se pokazala značajnijom u usporedbi s placebom (15). Uz isključivu prehranu majčinim mlijekom prvih 4-6 mjeseci života, hrana bogata antioksidantima smatra se povoljnom za normalnu funkciju respiratornog sustava (16,17).

Učinak infekcija

Respiracijski virusi najčešći su uzroci pogoršanja astme u djece (i do 85%). Povijesno gledano, velika se pozornost pridavala respiracijskom sincicijskom virusu koji jest najznačajniji virus za razvoj akutne sipnje u djece do druge godine života. Analiza novijih istraživanja koja su uključila prospektivno praćenje djece veću važnosti ipak pridaju drugom virusu, rinovirusu, za koji je pokazano da je najvažniji prognostički čimbenik za nastanak sipnje u trećoj godini života (18). Osim virusa, istražuje se i povezanost bakterijskih infekcija i astme. Od do sada ispitivanih, za infekcije sa *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* nije potvrđena uloga u astmi, iako je inicijalno opisano da kolonizacija hipofarinksa novorođenčadi upravo tim bakterijama nosi povećani rizik za sipnju i nastanak astme (19). Infekcije s *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydomphila pneumoniae* također se povezuju sa sipnjom i pogoršanjem astme u djece, a kronične infekcije s klamidofilama i patogenezom astme (20). Važno je za napomenuti i izmjenu dosadašnjeg načina promišljanja o donjim dišnim putovima kao sterilnom okolišu. Novijim tehnikama kao što je molekularna analiza polimorfničkih bakterijskih gena 16S-rRNA pokazano da bolesnici s astmom imaju izmijenjenu mikrofloru dišnih putova obilježenu značajnim smanjenjem izoliranih bakteriodeta, Gram negativnih anaeroba (osobito prevotela i veilonela) (21, 22). Te nove spoznaje posebno su interesantne u svjetlu ranijih spoznaja o povezanosti sipnje s davanjem antibiotika u dojenačkoj dobi kao i mogućoj ulozi nekih antibiotika (npr. makrolida) u liječenju astme (20). Zanimljivo je istaći i opažanja u kojima izlaganje određenim mikroorganizmima štiti od razvoja astme u djece. Tako je pokazano da kolonizacija s *Helicobacter pylori* i infekcije s virusom hepatitisa A ili s *Toxoplasma gondii* djeluju zaštitno

u djece. Budući da niti jedan od opisanih mikroorganizama nije respiratorni patogen, dio znanstvene zajednice smatra da su te infekcije odraz loših higijenskih uvjeta u zemljama nižeg socioekonomskog stanja u kojima je i inače prevalencija niža nego u razvijenim zemljama. Polimorfizam receptora za hepatitis A, tzv. TIM-1 (od engl. *T-cell immunoglobulin domain and mucin domain*) u nekim populacijama jest povezan s povećanom prevalencijom alergijskih bolesti (23-25).

Pretilost i astma

Pozitivna korelacija povišenog indeksa tjelesne mase i astme uočena je odavno, kao i povezanost pretilosti s poremećajem plućne funkcije. Uz mehaničke, brojna imunološka, hormonska i upalna obilježja pretilosti kao i tip pretilosti te vrsta astme (češće neatopijska) vjerojatno doprinose perzistenciji astme i sipnje, dok njen učinak na bronhalnu hiper-reaktivnost nije dokazan. Unatoč tim opažanjima, redukcija tjelesne mase značajno ne doprinosi boljoj kontroli astme. Da li i u kojoj mjeri smanjena tjelesna aktivnost doprinosi izrazitijim simptomima bolesti u astmatične djece tek se istražuje (26).

Učinak spola, etničke pripadnosti i rase na astmu

Do puberteta, dječaci češće obolijevaju od astme. Osim toga, imaju i povišenu nespecifičnu bronhalnu hiper-reaktivnost kao i veću kožnu reaktivnost na inhalacijske alergene te više vrijednosti serumskog IgE. Iako je diferentni učinak ženskih i muških spolnih hormona na imunoreakcije dobro poznat iz pokusa *in vitro*, kako isti utječu na astmu još je slabo istraženo (27). Komparativne usporedbe epidemioloških studija koje su uzimale u obzir etničku pripadnost i rasu pokazale su manje razlike, ali većina alergologa smatra da su one posljedica drugih čimbenika kao što su socijalni i ekonomski uvjeti te izloženost alergenima.

Učinak okolišnih čimbenika: od grinja do endotoksina

Različite preporuke i mjere (npr. uklanjanje tepiha, kućnih ljubimaca kao što su mačke i psi, korištenje antialergijske posteljine) kojima se nastoji iz okoliša bolesnika ukloniti okidače simptoma nisu se pokazali osobito učinkovitim (28). I u okruženju kada takvih okidača nema (npr., grinje ne žive na nadmorskoj visini većoj od 1000 metara) prevalencija astme nije niža (29).

Osim značenja opisanih okidača, ispitivao se i učinak endotoksina, upalnih lipopolisaharida iz stijena-

ke Gram negativnih bakterija, na razvoj alergijske senzibilizacije i astme. Samo je u nekim studijama pokazana o dozi ovisna pozitivna povezanost koja, međutim, ovisi o određenom genotipu CD14, molekule koja prepoznaje lipopolisaharid u prisutnosti vezujućeg proteina LBP zajedno s Toll-receptorom 4 i molekulom MD-2 (30). Time se još jednom pokazala kompleksna povezanost okolišnih čimbenika i genotipa u astmi. Ponajviše uvjerljivim studijama učinka okoliša na astmu jesu studije koje su opisale nižu incidenciju astme u djece odrasle u seoskom okruženju. Pretpostavlja se da izlaganje iritacijskim, alergenim i infekcijskim čimbenicima u ranom životu (vjerojatno prva godina života) pomaže uspostavi tolerancije na uobičajene aeroalergene poticanjem Th1-posredovanih imunoreakcija (31).

Astma i dim cigareta

Dim cigareta i dobro respiratorno zdravlje nespajivi su te povećavaju rizik za astmu u djece ako su izloženi pasivnom pušenju za 21 put, a sipnji četiri puta. Također je poznato i da se bronhalna hiper-reaktivnost u djece povećava ako su izloženi duhanskom dimu pre- ili postnatalno (32). Dim cigareta povećava ulazak alergena kroz respiratorni epitel i djeluje upalno (33, 34). U modelima na miševima, opisani su brojni negativni učinci dima cigareta koji tako npr. povećava sistemsku upalnu reakciju, smanjuje funkciju limfocita T i potiče Th2-imunoreakcije te odgađa uspostavu inhalacijske tolerancije (35, 36). Stoga je potrebno opetovano savjetovanje obitelji o štetnom učinku duhanskog dima na opće zdravlje djece, a posebno respiratorno zdravlje.

Astma i ostali onečišćivači zraka

S astmom i bronhalnom hiper-reaktivnošću povezuju se brojni onečišćivači zraka kao što su dušikov i sumporni dioksid i razgradni produkti dizelskog goriva mehanizmima kao što su oksidacijski stres, oštećenje epitela i povećano lučenje proupalnih čimbenika (37). Smatra se da ti onečišćivači djeluju združeno s ostalima (npr. genetskim).

Ostali čimbenici rizika za astmu u djece

Pored opisanih čimbenika rizika postoje i brojni drugi čimbenici koji se povezuju s nastankom i/ili pogoršanjem astme kao što su fizički napor (engl. *exercise induced asthma*), cijepljenje (npr. broj imunizacija), neki lijekovi (npr. acetaminofen), gastroezofagealni refluks i brojni drugi. Ni za jedan od navedenih nije jednoznačno potvrđeno djelovanje na nastanak i/ili pogoršanje bolesti.

IMUNOLOGIJA ASTMATSKE REAKCIJE: NAJVAŽNIJE SASTAVNICE

Astma nastaje kao posljedica upale bronha koji se strukturno i funkcijski mijenjaju što dovodi do vremenski promjenjive nespecifične hiper-reaktivnosti bronha i poremećaja protoka zraka. U većine djece astma jest povezana s atopijom, nasljednom predispozicijom sinteze IgE na uobičajene okolišne alergene (38). Sve do danas pokušane mjere primarne prevencije astme uključujući i smanjenje izlaganja alergenu pokazale su se neuspješnima, što uz nepostojanje adekvatne terapije koja bi promijenila prirodan tijek bolesti ima za posljedicu kroničnu bolest u djece. Početak astme u dobi kada njena dijagnoza još nije pouzdana kao i nedostatak biomarkera na osnovi kojih bismo identificirali djecu koja nakon jedne ili više epizoda bronhopneumonije uistinu i imaju astmu, te procijenili trajanje bolesti, njenu težinu, kao i učinak terapije značajno otežava rad u svakodnevnoj praksi (39). Astma u djece najčešće započinje u ranom djetinjstvu i obilježena je kako spontanom remisijom tako i relapsima bolesti u kasnijem životu (38, 40, 41). Važno je istaknuti da je razvoj nespecifične bronhalne hiper-reaktivnosti i astme povezan s brojnim genima neovisno o postojanju atopije što se najbolje vidi iz polimorfizma gena ADAM33 (10). U djece do pete godine života postojanje atopije ne povezuje se s razvojem astme, dok u djece starije od 5 godina atopija značajno utječe na razvoj perzistentne astme (42). Najčešći patohistološki nalaz u astmi jest pojačano nakupljanje eozinofila, mastocita i aktiviranih pomoćničkih T-limfocita koji luče tzv. Th2-citokine (43). Preformirani kao i upalom i/ili alergenom inducirani medijatori koje luče te stanice uzrokuju bronhokonstrikciju, lučenje sluzi izmijenjenog sastava i preoblikovanje dišnih putova koje se histološki prepoznaje po zadebljanju mišićnog i vezivnog tkiva bronha, hiperplaziji vrčastih stanica i submukoznih žlijezda i povećanoj vaskularizaciji dišnih putova. Upravo su Th2-limfociti ključne stanice potrebne za sintezu IgE. Iako mu je koncentracija u plazmi niska, a poluživot značajno kraći od poluživota IgG (za IgE to je oko 2,5 dana), IgE vrlo učinkovito inducira upalu prvenstveno putem svog visokoafinitetnog receptora FcεRI na mastocitima i bazofilima (44). Drugi, niskoafinitetni receptor za IgE, FcεRII ili CD23, nalazi se na B-limfocitima i antigen-predočnim stanicama gdje sudjeluje u hvatanju alergena, aktivaciji Th2-limfocita, a vjerojatno i u drugim imunoregulacijskim reakcijama. Prepisivanje gena za IgE kontroliraju brojni čimbenici: od citokina, rekombinacijskih regija, transkripcijskih čimbenika pa sve do supresora citokinskog prijenosa signala (44, 45). Rano određivanje IgE može nam pomoći u svrhu identifikacije one djece koja će kasnije u životu razviti kliničku sliku alergijske bolesti (38). Antigen-predočne stanice u dišnim putovima, posebno dendritičke stanice, imaju vrlo važnu ulogu u nastanku i održavanju upale. Te stanice imaju važnu ulogu u usmjeravanju diferencijacije limfo-

cita T, te se danas, uz epitelne stanice, smatraju glavnim regulatorima alergijske upale dišnih putova (46). Osim već ranije poznate heterogenosti dendritičkih stanica po vrsti i anatomskoj distribuciji, u djece se odlikuju i nezrelošću. Također, mreža lokalnih dendritičkih stanica u dišnim putovima može se dokazati samo u dojenčadi s upalom dišnih putova (47). Klinički važni alergeni kao što je npr. *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) mijenja funkciju i dendritičkih i epitelnih stanica u dišnim putovima proteolitičkim djelovanjem i aktivacijom Toll-receptoru sličnih molekula (osobito TLR4) te se luče brojni citokini (npr. GM-SCF, IL-33, TSLP i IL-25) koji stvaraju mikrookoliš potreban za nastajanje Th2-pomoćničkih T-limfocita istodobno s kostimulacijskim signalima koje ti limfociti T dobiju od antigen-predočnih stanica (46). Osim dominacije Th2-limfocita u astmi udruženoj s IgE, opisana je i druga podskupina limfocita T, Th17, koja nastaje diferencijacijom djevičanskih pomoćničkih limfocita T u prisutnosti citokina IL-6, IL-21, IL-23 i TGF-β prijenosom signala koji uključuje molekule STAT3 i RORγt, a prvenstveno ih povezujemo s neutrofilijom u osoba s astmom (48). Citokinski profil Th2-limfocita također se može mijenjati pa tako te stanice u prisustvu TGF-β se diferenciraju u novu T-limfocitnu skupinu, Th9, koja luči IL-9 i IL-10 te djeluje na sazrijevanje mastocita i povećava IL-4 potaknutu sintezu IgE (49). Uz danas poznate brojne podskupine limfocita T koje sudjeluju u astmatskoj upali, važna je i podskupina limfocita T, tzv. regulacijskih limfocita T, čiji se nastanak povezuje s uspostavom tolerancije na alergene (50,51). Osim prirodnih, postoji i više vrsta induciranih regulacijskih T-limfocita. Zanimljivo je da te stanice luče TGF-β, citokin koji se prvenstveno povezuje s remodeliranjem bronha ali čini se da u mikrookolišu u kojem su prisutni drugi immunosupresivni topljivi čimbenici i površinske molekule na imunocitima (npr. ICOS, PD-1 i ostali) prvenstveno blokiraju Th2-limfocite (50, 51)). Uz dendritičke stanice, predmet istraživanja ostalih stanica prirodne imunosti u astmi jesu i mastociti, bazofili, neutrofilni, NK T-limfociti, NK-stanice i γδ T-limfociti (52). Većina tih stanica luči tijekom rane faze IgE-om posredovane imunoreakcije brojne čimbenike (npr. histamin, različiti enzimi, heparin, prostanglandini, leukotrijeni, adozin i tromboksan) kojima izazivaju kontrakciju glatke muskulature bronha, vazodilataciju i povećanu propusnost krvnih žila te djeluju kemotaktički na neutrofile, bazofile, eozinofile i monocite. Osim tih čimbenika, luče i citokine koje potiču nastanak Th2-limfocita (52).

KLINIČKA SLIKA ASTM U DJECE

Za postavljanje dijagnoze astme u sve djece, a osobito do pete godine života do kada nismo u mogućnosti ispitati bronhalnu hiper-reaktivnost objektivnim metodama (spirometrija, mjerenje vršnog proto-

ka zraka u ekspiriju, reverzibilnost opstrukcijskih smetnji ventilacije nakon inhalacije bronhodilatatora) zbog nezadovoljavajuće suradnje, najvažnija je iscrpna i detaljna anamneza uz fizikalni pregled imajući u vidu posebnosti prezentacije otežanog disanja ovisne i o dobi djeteta (53). Detaljna anamneza može biti od velike pomoći u identifikaciji brojnih rizičnih čimbenika za astmu u djeteta vezanih i za bolesnika i za okoliš. Na moguću astmu upućuju ponavljajuće epizode sipnje, zaduhe, kašlja (osobito noću kao i u naporu, uzbuđenju, te nakon kontakta s mogućim alergenima npr. prašinom i krznanim životinjama) i napetosti u prsnoj koži koje se javljaju bez znakova virusne infekcije dišnih putova ili vezano uz tu infekciju ali s trajanjem duljim od 10 dana s povoljnim učinkom primijenjenih anti-astmatskih lijekova. Za dojenčad je karakteristično da često odbija hranu i ima loš san (54). U fizikalnom pregledu se u većine djece inspekcijom uoči otežano i ubrzano disanje (tahidispneja) te korištenje pomoćne respiratorne muskulature. U onih niže životne dobi često se čuje odnosno vidi i stenjanje, širenje nosnica, klimanjem glave u ritmu disanja i uvlačenje juguluma i epigastrija (55). Auskultacijom se bronhospazmi čuju kao piskanje (engl. *wheezing*) koje nastaje zbog izmijenjenog načina prolaska zraka (turbulentnog umjesto fiziološki laminarnog) kroz sužene dišne putove što je praćeno produljenim i otežanim izdahom. U djece s težom bronhoopstrukcijom piskanje može biti i odsutno što je važan upozoravajući znak za vitalno ugroženo dijete, posebno u prisustvu bljedila kože, cijanoze usnica, a ponekad i okrajina, tahikardije, hiperinflacije prsnog koša, jakih, paradoksalnih ili odsutnih interkostalnih retrakcija, nemogućnosti govora te različitog stupnja poremećaja svijesti) (56). U većine djece astma se manifestira tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci s nekoliko blažih bronhoopstrukcija, a rjeđe naglim nastupom teške bronhoopstrukcije (engl. *brittle asthma*) (57). Bez obzira na naizgled tipičnu prezentaciju djeteta s astmatskim napadom, potrebno je misliti i na druge bolesti i stanja koja imitiraju (a možda i pogoršavaju) astmu u djeteta kao što je gastroezofagealni refluks, aspiracija, bronhopulmonalna displazija, cistična fibroza, sindrom nepokretnih cilija, primarna imunodeficijencija, prirođena srčana grješka, poremećaj funkcije glasnica i stenoza dišnih putova traumom i izraslinama (53). Teže astmatske napade obilježavaju promjene u izmjeni plinova. Pojačana sekrecija sluzi, edem stijenke dišnih putova, kontrakcija i skraćivanje glatke muskulature bronha dovode do njihovog suženja ili čak i potpunog zatvaranja čime nastupa neravnoteža ventilacije i perfuzije. U početku akutnog pogoršanja bolesti prisutna je hipokapnija kao rezultat tahipneje i hiperventilacije. Ako napad potraje ili je vrlo težak nastupiti će hiperka-

pniya kao posljedica značajne bronhoopstrukcije i hipoventilacije alveola. Hiperkapnija nepovoljno djeluje na mišiće koji omogućuju ekspanziju prsnog koša što uz nastupajuću respiracijsku i metaboličku acidozu može dovesti do respiracijske insuficijencije i smrtnog ishoda. Stoga arterijsku hiperkapniju treba pravodobno uočiti, jer ona uvijek upućuje na težak astmatski napadaj koji zahtijeva agresivno liječenje (45).

VRSTE ASTME U DJECE

Ranije je uobičajena praksa bila astmu klasificirati po učestalosti simptoma i mjerenjem plućne funkcije, ako je to izvodljivo zbog dobi djeteta. Takav pristup omogućuje samo donošenje odluke o vrsti terapije kod početne prezentacije bolesti, ali nije primjenjiv za praćenje kontrole bolesti (58). Redovitim revizijama međunarodnih i općeprihvaćenih preporuka kao što su Globalne inicijative za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA) kontinuirano se nastoji preporuke unaprijediti u svrhu bolje skrbi za djecu s astmom (56).

Prema posljednjoj reviziji smjernica GINA, parametri koji određuju kontrolu astme uključuju kontrolu simptoma (dnevne i noćne tegobe; potreba za simptomatskom terapijom – engl. *reliever*; hitne posjete liječniku; utjecaj na fizičku aktivnost; primjena lijekova bez nuspojava) i plućne funkcije (varijabilnost plućnih funkcija <20%; gotovo normalne vrijednosti vršnog protoka zraka u ekspiriju, PEF, od engl. *Peak Expiratory Flow Rate*). I najnovije preporuke, međutim, ne daju potpuni uvid u kontrolu astme jer za sada ne uključuju laboratorijske biljege upale, utjecaj na patofiziološka obilježja bolesti, ne sadrže smjernice za malu djecu s astmom, promjenu kliničke prezentacije i uzročnih faktora kroz djetinjstvo, kao i posebna pitanja vezana uz astmu izazvanu fizičkim naporom (57). Tijekom godina u literaturi je opisan niz različitih podtipova astme u djece, ali do sada nije poznato radi li se o promjenjivom tijeku jedne bolesti ili su to podtipovi različite bolesti sa sličnom simptomatologijom (59). Tako su podjele astme predlagane na osnovi upalnih biljega (eozinofilna ili ne-eozinofilna), kliničkog tijeka bolesti i reverzibilnosti bronhoopstrukcije (teška astma, gotovo fatalna astma, astma s trajnom opstrukcijom dišnih puteva, astma rezistentna na steroide) i dokazane senzibilizacije na alergene kožnim testiranjem i/ili određivanjem koncentracije ukupnog i specifičnih IgE (atopijska ili neatopijska) (59). Longitudinalnim studijama postalo je jasno da u djece učinak na tip astme ima i dob te izlaganje različitim okidačima bolesti. Nastojeći razlučiti različite obrasce ponavljajućih bronhoopstrukcija u djece

danas su opisana četiri obrasca (60,61): 1) prolazno piskanje u djece do treće godine života (češće u pre-maturusa i onih izloženih pasivnom pušenju); 2) neatopijsko pištanje u djece do treće godine života koje nastaje tijekom respiracijskih virusnih infekcija i može se ponoviti kasnije tijekom djetinjstva. Ta djeca nemaju atopiju, a tegobe uglavnom traju do 12. godine života; 3) perzistirajuća astma koja se obično javi kasnije, traje cijelo djetinstvo i nastavlja se i u odrasloj dobi, a udružena je s kliničkim manifestacijama atopijske bolesti (ekcem, alergijski rinitis i konjunktivitis, alergija na hranu), eozinofilijom, povišenom koncentracijom ukupnog i specifičnog IgE (najčešće na hranu, a kasnije i na inhalacijske alergene), senzibilizacijom na inhalacijske alergene prije navršene treće godine života i pozitivnom obiteljska anamneza (otac i/ili majka); 4) teže povremene bronhoopstrukcije s kasnijim početkom praćene eozinofilijom, a bez izrazitijih kliničkih manifestacija na ostalim organskim sustavima.

U djece do druge godine života simptome bronhoopstrukcije obično procjenjujemo tijekom barem tri mjeseca u svrhu razlikovanja onih sa svakodnevnom sipnjom ili povremenim epizodama bronhoopstrukcije, uz isključenje ostalih neastmatičkih razloga za kliničku sliku bronhoopstrukcije (61). Težinu bolesti moguće je procijeniti na osnovi potrebe za hospitalizacijom i/ili primjenom sistemskih steroida, ali zbog nedostatka validiranih postupnika liječenja ponekad i nemoguće. U predškolske djece razdoblje procjene treba biti i duže (godinu dana) kako bi se vidjela moguća povezanost s virusnom infekcijom, izlaganje alergenu ili fizičkom naporu. To je ujedno i dob kada najčešće i započinjemo ispitivanje senzibilizacije na alergene, osobito inhalacijske (53). Djeca u koje simptomi počinju u školskoj dobi također mogu imati tegobe samo tijekom virusnih infekcija, ali češće su one potaknute alergenom. Ako se astma manifestira po prvi puta u adolescenciji, potrebno je razlučiti je li je atopijska ili nije, kao i provesti pravilnu i kontinuiranu edukaciju u toj osjetljivoj životnoj fazi kako bi bolesnici redovito provodili terapiju i izbjegavali okidače bolesti kao što je pušenje.

BIOMARKERI U ASTMI

Biomarkerima nazivamo bilo koji čimbenik (laboratorijski ili nalaz u statusu) koji nam služi kao obi-

lježe biološkog ili patofiziološkog zbivanja u nekoj bolesti te odgovora na terapiju. Uz nedvojbenu kliničku važnost definiranu dostatnom senzitivnošću i specifičnošću, primjenu nekog biomarkera odredit će i jednostavnost, pouzdanost i reproducibilnost njegovog mjerenja. Uz već dobro poznate nalaze u kliničkom statusu, spirometriji i bronhoprovokacijskim testovima, intenzivno se istražuju različiti biomarkeri koji bi pomogli u postavljanju dijagnoze astme, procjeni težine bolesti i praćenju učinka terapije kao i razvoju novih lijekova (62). Osobita potreba za razvojem neinvazivnih biomarkera postoji za djecu niže životne dobi. Uzimanje uzoraka iz donjih dišnih putova osobito u djece često je teško premostiva prepreka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Po svojoj invazivnosti ističe se uzimanje uzoraka korištenjem fleksibilnih bronhoskopa (submukozna ili trans-bronhalna biopsija, uzimanje uzoraka četkanjem epitela i/ili aspiracija bronhoalveolarnog lavata) kojima bismo mogli dobiti jasniju sliku u histopatološko i imunološko zbivanje u dišnim putovima te tako preciznije odrediti postojanje određenog fenotipa astme. Analiza induciranog sputuma manje je invazivna no zahtijeva primjenu standardiziranog protokola i primjenjiva je u djece iznad šeste godine života (63). Centrifugiranjem uzorka moguće je analizirati topljive čimbenike u nadtalogu te stanice u sedimentu. Određivanjem broja eozinofila tako se može potvrditi egzacerbacija astme u djece i potvrditi postojanje teške perzistentne astme.

U nadtalogu je moguće mjeriti brojne upalne čimbenike (granulocitne proteine, proteaze, citokine, kemokine, eikozanoide) ali njihova je usporedba još otežana jer analiza nije standardizirana (62). Uzorkovanje kondenzata izdahnutog zraka neinvazivna je metoda koja omogućuje analizu plinske faze koja sadrži tvari poput dušičnog oksida (NO) i ugljikovog dioksida te tekuće faze u kojoj se mogu mjeriti u vodi topljivi upalni čimbenici. I ovdje postoji potreba standardizacije metode budući da postoje i različite komercijalno dostupne naprave za prikupljanje uzoraka. FeNO se često koristi kao surogatni biljeg eozinofilne upale u djece starije od 4 godine u svrhu dijagnosticiranja pogoršanja ili u svrhu praćenja učinka protu-upalne terapije. Međutim, prema rezultatima četiri studije u djece u kojima se ispitala korist određivanja FeNO u procjeni titriranja doze inhalacijskih kortikosteroida prema nedavnoj Cochrane studiji, FeNO se ne može, za sada, preporučiti u rutinskoj, svakodnevnoj praksi za tu svrhu (64, 65).

ASTMA U DJECE U SVJETLU NOVIH IMUNOLOŠKIH SPOZNAJA: OD FENOTIPA DO ENDOTIPA

Neučinkovitost terapije usmjerene na Th2-stanice, heterogenost upalne reakcije i postojanje upale te remodeliranja bronha i u odsutnosti atopije, kao i brojnost gena povezanih s astmom (više od 100) dovela su do kritičkog preispitivanja relativno jednostavnog promišljanja o astmi kao Th2-posredovanoj bolesti u kojoj bi i kronična upala i remodeliranje bronha nastali nakon senzibilizacije i opetovanog izlaganja alergenu u za to genetski prijemčive jedinke. Prije desetak godina po prvi puta je postavljena hipoteza u kojoj se uz alergenom potaknutu upalu spominje i poremećaj mehanizama u oštećenju i cijeljenju respiracijskog epitela kao moguće osnove za različite endotipove astme na osnovi kojeg o astmi sve više govorimo kao sindromu, a ne o bolesti (66). Endotipom se u tom slučaju smatraju vrste astme koje obilježava molekularna heterogenost nastala kao posljedica različite imunopatogeneze i/ili terapijskog odgovora. Pomak u tom promišljanju nastao je i boljim razumijevanjem uloge imunoloških mehanizama osim onih potrebnih za indukciju Th2-limfocita nakon izlaganja alergenu, a posebno prepoznavanjem uloge epitelnih, mezenhimnih stanica i dendritičkih stanica dišnih putova (67-69). Očekivanja takvog novog načina promišljanja astme su velika posebno u smislu razvoja novih lijekova za liječenje astme.

LIJEČENJE ASTME

Odluka o uvođenju terapije, vrsti i dozi te načinu primjene lijekova donosi se na osnovi brojnih parametara kao što su dob djeteta, težina kliničke slike, vrijeme i okolnosti pojave simptoma, nalaza plućne funkcije i učestalosti pogoršanja bolesti (70). Prema široko prihvaćenim međunarodnim smjernicama, adekvatno liječenu astmu obilježava minimalni broj kroničnih simptoma (uključujući i noćne), egzacerbacija, hitnih posjeta liječniku, potreba za simptomatskim lijekovima uz urednu fizičku aktivnost djeteta, minimalne varijabilnosti plućnih funkcija (<20%), normalne vrijednosti PEF-a uz odsustvo nuspojava na lijekove (56, 58, 70). Tako dijete s dobro kontroliranom bolesti simptoma nema čak niti uz fizičku aktivnost, korištenje simptomatskih lijekova je do maksimalno 2 puta tjedno ili manje, te nema pogoršanja bolesti. Djelomično kontroliranu

bolest obilježava pojava dnevnih simptoma više od dva puta tjedno, povremene tegobe uz fizički napor, potreba za uzimanjem simptomatskih lijekova više od dva puta tjedno i vrijednosti PEF-a ili FEV₁ manje od 80% od očekivanih vrijednosti. Dijete koje ima jednu značajnu egzacerbaciju unutar jedne godine od uvođenja terapije također ima djelomično kontroliranu bolest, pa će biti potrebna revizija terapije i pažljivije praćenje njene učinkovitosti. Važno je za naglasiti da mjerenjem PEF-a dva puta dnevno (ujutro i navečer) i vođenjem dnevnika tegoba dobivamo uvid u kontrolu bolesti između posjeta liječniku što obično daje bolji uvid u kontrolu bolesti u odnosu na nalaz spirometrije kojom mjerimo jednokratno plućnu funkciju te tako gubimo sveobuhvatni uvid u kontrolu bolesti između kontrolnih pregleda (56). Nekomoliranu astmu obilježava ako se već opisane tegobe javljaju tri ili više puta u jednom od tjedana od posljednje kontrole. Liječenje astme uvijek je stupnjevito, a sastoji se od dvije skupine lijekova: tzv. simptomatskih (engl. *relievers*) i osnovnih (engl. *controllers*), koje nastojimo davati prvenstveno u obliku inhalacijske terapije (61). Simptomatski lijekovi su β_2 agonisti kratkog djelovanja, antikolinergici te u posebnim okolnostima i teofilin, a među osnovnim lijekovima najvažniji su inhalacijski kortikosteroidi. Uz njih koristimo i antileukotrijene te β_2 agoniste dugog učinka koji se smiju primjenjivati samo uz inhalacijske kortikosteroide, i to u fiksnim kombinacijama. Oblik lijeka i vrsta naprave za davanje lijeka prilagođene su dobi djeteta kao i okolnostima za primjenu lijeka (tako npr. djeca u vrijeme egzacerbacije ne mogu adekvatno udahnuti lijek u obliku praška u pluća). Lijekovi primijenjeni na pravilan način, u adekvatnoj dozi te uz poštivanje stupnjevitog pristupa omogućuju dobru kontrolu bolesti bez sistemskih nuspojava. Teže nuspojave inhalacijske kortikosteroidne terapije (zaostatak u rastu, insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde, katarakta, povišenje intraokularnog tlaka) uz takav racionalni pristup se više niti ne vide u svakodnevnoj praksi. Peroralna ili parenteralna primjena steroida opravdana je samo za djecu s akutnim astmatskim napadom u slučaju izostanka terapijskog učinka adekvatno primijenjenih kratkodjelujućih β_2 agonista (jedna doza svakih 20 minuta unutar 1 sata), ako je bolesnik nedugo dobivao kortikosteroide peroralno ili parenteralno, te ako se radi o težem astmatskom napadu. Sistemska primjena steroida treba biti kratkotrajna (3-10 dana) čime se smanjuju moguće nuspojave te terapije (61). Neobično je važno naglasiti potrebu adekvatne edukacije bolesnika i roditelja/staratelja te redovite kontrole u svrhu otkrivanja djece s djelomično kontroliranom ili nekontroliranom bolesti, kao i one s dobro kontroliranom bolesti kod kojih se doze lijekova mogu smanjiti uz još uvijek dobro

kontroliranu bolest. Osim opisanih lijekova, posebnu važnost treba obratiti na prevenciju senzibilizacije te mjere kojima se smanjuje izlaganje alergenu. Jedina terapija za koju je opisano da može utjecati na tijek bolesti je specifična hiposenzibilizacija (71). Standardizirani alergenski pripravci primijenjeni odgovarajućim putem u bolesnika sa stabilnom astmom uvažavajući međunarodne smjernice za hiposenzibilizaciju svakako i dalje imaju ulogu u liječenju te bolesti.

RIZICI ZA PERZISTENCIJU ASTME U KASNIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI

Jedno od najčešćih pitanja svakom pedijatru koji liječi djecu s astmom jest: „Da li će moje dijete imati bolest doživotno?“. Čak i u slučaju odsustva simptoma, u većine adolescenata koji su u ranijoj dobi imali astmu i dalje postoji bronhalna hiperreaktivnost i histološki pokazatelji remodeliranja bronha kao što su zadebljanje lamine retikularis (72). Pretpostavlja se da u dijelu djece zahvaljujući fiziološkom razvoju pluća koji traje i nekoliko godina nakon svršetka rasta mehanizmi cijeljenja astmatski promijenjenih bronha nadvladaju upalu te takva manja skupina djece uistinu i preraste svoju astmu. Čimbenici koji se povezuju s perzistencijom astme u kasnijoj životnoj dobi su rani nastanak perzistentne sipnje, težina bolesti, smanjenje plućne funkcije i izrazita bronhalna hiperreaktivnost, senzibilizacija brojnim alergenima i postojanje ostalih alergijskih bolesti (73). Bez obzira na te spoznaje, odgovor na postavljeno pitanje ne može se dati sa sigurnošću pa dijete i njegova obitelj trebaju biti ponavljano savjetovani na stručno i znanstveno utemeljen način o najboljoj kontroli astme.

L I T E R A T U R A

1. Patel SP, Järvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* [elektronički časopis na internetu] 2008; [10 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://www.ehjournal.net/content/7/1/57>. Datum pristupa informaciji 11. veljače 2011.
2. Stipić-Marković A, Pevec B, Pevec MR, Čustović A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 281-5.
3. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004; 55: 221-8.
4. Banac S, Tomulić KL, Ahel V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004; 45: 721-6.
5. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S i sur. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 2007; 13: 505-9.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
7. Meyers DA. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 439-46.
8. Los H, Postmus PE, Boomsma DI. Asthma genetics and intermediate phenotypes: a review from twin studies. *Twin Res* 2001; 4: 81-93.
9. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011; 242: 10-30.
10. Michel S, Liang L, Depner M i sur. Unifying candidate gene and GWAS Approaches in Asthma. *PLoS One* [elektronički časopis na internetu] 2010; [10 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0013894. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
11. Kewalramani A, Bollinger ME. The impact of food allergy on asthma. *J Asthma Allergy* 2010; 3: 65-74.
12. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 489-95.
13. Gillman A, Douglass JA. What do asthmatics have to fear from food and additive allergy? *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1295-302.
14. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 202-7.
15. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [elektronički časopis na internetu] 2002; [13 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651959.cd001283>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.

16. Kneepkens CM, Brand PL. Clinical practice: breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 911-7.
17. Denny SI, Thompson RL, Margetts BM. Dietary factors in the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 130-6.
18. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE i sur. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571-7.
19. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F i sur. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357: 1487-95.
20. Korppi M. Bacterial infections and pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 565-74.
21. Hilty M, Burke C, Pedro H i sur. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. *PLoS One* [elektronički časopis na internetu] 2010; [11 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0008578>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
22. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL i sur. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 372-81.
23. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008; 198: 553-60.
24. Graves PE, Siroux V, Guerra S, Klimecki WT, Martinez FD. Association of atopy and eczema with polymorphisms in T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-IL-2-inducible T-cell kinase gene cluster in chromosome 5q33. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 650-6.
25. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S i sur. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-7.
26. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
27. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2003; 88: 587-90.
28. Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knottnerus JA, Weseling G, Dompeling E, Muris JW, van Schayck CP. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [elektronički časopis na internetu] 2009; [15 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsystrev/articles/CD006480/frame.html>. Datum pristupa informaciji 27. lipnja 2011.
29. Njå F, Røksund OD, Svidal B, Nystad W, Carlsen KH. Asthma and allergy among schoolchildren in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 40-8.
30. Martinez FD. CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 221-5.
31. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 861-8.
32. Metsios GS, Flouris AD, Koutedakis Y. Passive smoking, asthma and allergy in children. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 348-52.
33. Gangl K, Reiningger R, Bernhard D i sur. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy* 2009; 64: 398-405.
34. Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL i sur. Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 1238-50.
35. Thatcher TH, Benson RP, Phipps RP, Sime PJ. High-dose but not low-dose mainstream cigarette smoke suppresses allergic airway inflammation by inhibiting T cell function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: 412-21.
36. Van Hove CL, Moerloose K, Maes T, Joos GF, Tournoy KG. Cigarette smoke enhances Th-2 driven airway inflammation and delays inhalational tolerance. *Respir Res* [elektronički časopis na internetu] 2008; [8 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://respiratory-research.com/content/9/42>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
37. Patel MM, Miller RL. Air pollution and childhood asthma: recent advances and future directions. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 235-42.
38. Sly PD, Boner AL, Björkstén B i sur. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100-6.
39. Prescott SL. The development of respiratory inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 89-96.
40. Sears MR, Greene JM, Willan AR i sur. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
41. Bisgaard H, Bonnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 187-97.
42. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Waterhouse L, Arshad SH. Factors influencing symptom expression in children with bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 311-6.
43. Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 39-48.
44. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (Supl. 2): 73-80.

45. Ivković-Jureković I. Astma - epidemiologija, čimbenici rizika i patofiziologija. *Paediatrica Croat* 2006; 50: 1-16.
46. Lambrecht B, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010; 376: 835-43.
47. Tschernig T, Debertin AS, Paulsen F, Kleemann WJ, Pabst R. Dendritic cells in the mucosa of the human trachea are not regularly found in the first year of life. *Thorax* 2001; 56: 427-31.
48. Bullens DM, Truyen E, Coteur L i sur. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* [elektronički časopis na internetu] 2006; [9 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://respiratory-research.com/content/7/1/135>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
49. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. *Immunology* 2009; 127: 450-8.
50. Marinić I, Gagro A, Rabatić S. Regulacijski T-limfociti. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 447-56.
51. McGuirk P, Higgins SC, Mills KH. The role of regulatory T cells in respiratory infections and allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 21-8.
52. Sly PD, Holt PG. Role of innate immunity in the development of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 127-31.
53. Richter D. Postupnik za dijagnozu astme u djece. Zbornik radova VIII simpozija preventivne pedijatrije: Preventivni, dijagnostički i terapijski postupnici u pedijatriji, Skrad 2006, 1-8.
54. Winklerprins V, Walsworth DT, Coffey JC. Clinical Inquiry. How best to diagnose asthma in infants and toddlers? *J Fam Pract* 2011; 60: 152-4.
55. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr i sur. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1-17.
56. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Dostupno na URL adresi www.ginasthma.org. Datum pristupa informaciji 1. veljače 2011.
57. Gelfand EW. Pediatric asthma: a different disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 278-82.
58. Verona E, Tješić Drinković D. Postupnik za kronično liječenje astme u dječjoj dobi. Zbornik radova VIII simpozija preventivne pedijatrije: Preventivni, dijagnostički i terapijski postupnici u pedijatriji, Skrad 2006, 19-24.
59. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 712-9.
60. 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: 661-75.
61. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH i sur. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
62. Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Gerth van Wijk R. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 468-81.
63. Gibson PG, Grootendorp DC, Henry RL i sur. Sputum induction in children. *Eur Respir J* 2002; 37 (Supl.): 44-6.
64. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* [elektronički časopis na internetu] 2009; [14 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006340.pub3>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
65. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ i sur. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2010 (u tisku)
66. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 193-204.
67. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 577-84.
68. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-19.
69. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB i sur. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355-60.
70. Farber HJ. Optimizing maintenance therapy in pediatric asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 25-30.
71. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009; 103: 800-12.
72. Koh MS, Irving LB. The natural history of asthma from childhood to adulthood. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1371-4.
73. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1058-64.

S U M M A R Y

ASTHMA IN CHILDREN

A. GAGRO

University Department of Pediatrics, Department of Pulmology, Allergology, Immunology and Rheumatology, Zagreb Children's Hospital, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Asthma is the most common chronic disease in childhood characterized by chronic bronchial inflammation of variable intensity accompanied by spontaneous or drug reversible airflow obstruction. The onset of asthma, clinical presentation and response to therapy are influenced by numerous genetic and environmental factors. Asthma in childhood is characterized by its heterogeneity in terms of possible etiology, degree of inflammation and airway obstruction, lung function as well as the natural course of disease that may persist and continue to adulthood. Protective factors linked to early life experiences have also been delineated which may impact the development of asthma. Pathophysiological mechanisms of allergic reaction as an excessive inflammation driven by T-helper-2 (Th2) immunity, offer poor understanding of the heterogeneity of clinical disease. A recently introduced approach defines asthma as a syndrome that comprises of several subtypes or endotypes based on entirely novel pathways to disease. Timely diagnosis and adequate treatment are necessary to prevent irreversible airway remodeling and consequent decrease in pulmonary function.

Key words: child, asthma