

A Publication of The MEDICAL Group

אסתמה, אלרגיה ומחלות דרכי הנשימה

MEDICINE

רבעון בנושא אסתמה, אלרגיה ומחלות דרכי הנשימה | פברואר 2008 | גליון מס' 3



הנחיות לטיפול
באסתמה -
חלק שני



הטיפול החיסוני
באלרגיה



שיקום חולי ריאה
כרוניים

MEDICAL EXPO
תערוכות וכנסים רפואיים

הוועידה השנתית ה-2
לעדכונים במחלת הסרטן

יום רביעי | 5 במרץ 2008 | מלון הילטון | ת"א

פרטים בעמ' 10-11



דבר העורך

קוראים יקרים,



בגליון הקודם פרסמנו את סיפורו של דניאל מורגנשטרן, אשר החלים לכאורה מאסתמה הודות לפעילות הגופנית האינטנסיבית בה הוא עוסק במשך כל חייו. יש לציין, שמר מורגנשטרן קיבל טיפול חיסוני לאסתמה, טיפול שהוא כרגע היחיד בעל פוטנציאל ריפוי לתופעה. בגליון זה, נסקר האפקט התיאורטי והמעשי של טיפולים חיסוניים בשתי כתבות שונות.

בהמשך לכתבה הכוללת הנחיות לטיפול באסתמה שהובאה בגליון הקודם, אנו מביאים כעת את החלק השני, המתייחס לטיפול בתינוקות מצפצפים ומתינוקות לילדים. רופאי הילדים בקהילה ובבתי החולים זוכים לביקורים תכופים של ילדים עם זיהומים חוזרים. האם כל ילד הסובל מזיהומים חוזרים, סובל מבעיה ראשונית או משנית במערכת החיסון? על כך תוכלו לקרוא בכתבה על חסר חיסוני ראשוני מולד. על מחלות ריאה אינטרסציאליות בילדים ועל אפשרויות האבחון, תוכלו לקרוא בסקירה הנרחבת המובאת בגליון זה. גם הפעם התייחסנו לתזונת תינוקות, וסקרנו את תזונת התינוק הנמצא בסיכון או התינוק האלרגי מהלידה ובשנת החיים הראשונה. בכתבה אחרת נבחנו המיתוס האם חלב יוצר ליחה. קצרת תעסוקתית נחשבת כיום להפרעת הנשימה התעסוקתית הנפוצה ביותר במדינות המתועשות. למרות ששכיחותה עולה בהתמדה, ההסבר למגמה זו עדיין מעורפל וכולל מספר גורמים, כפי שמפורט בכתבה שלהלן. כמנהגו מדי גליון, אנו סוקרים אלרגיה מסוימת ואף הפעם, נפנה את הזרקור לקיומה של אלרגיה אשר המודעות אליה אינה גבוהה – אלרגיה לנוזל הזרע, אשר הטיפול המוצע בה כולל מניעה, טיפול תרופתי ואימונותרפיה. תחום רפואת הריאות, מטופל מהיבט של שיקום חולי ריאה – אשר מהווה השקעה מועטה הנושאת פירות רבים. עמותה חדשה לחולי אסתמה בישראל, עמותת "לנשום", מנסה לעודד חולים להתחיל לטפל בעצמם טוב יותר. ובאינטרס משותף זה נסיים הפעם.

אנו מקווים שתיהנו מגליון זה ותפיקו ממנו תועלת. במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il

בברכה,

פרופ' יצחק כץ

עורך מדעי

מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה,

מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

מו"ל: פורום מדיה

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלון

עורך מדעי: פרופ' יצחק כץ

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד, רונן סאס

משתתפים:

ד"ר אילן דלאל, פרופ' שמעון פולק,

פרופ' יצחק כץ, ד"ר רות סופרמן,

ד"ר דוד נוסם, פרופ' שמואל קוית,

ד"ר ישראל טרייבר, ד"ר יששכר בן-דב,

שירה נהיר אייזן, ד"ר צחי גרסמן

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

מזכירות כנסים: קלודט בואנו

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכיות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו

בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל

המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה

או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות

מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ

לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על

תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פריטך, כלל

כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

דרושים/ות מתרגמים רפואיים

לאתר The MEDICAL - פורטל הרופאים בישראל מבית מגזין MEDICAL ו-MEDICINE הנמצא בהקמה דרושים/ות סטודנטים לרפואה/סטאזרים/רופאים לתרגום מאמרים רפואיים מאנגלית לעברית

קו"ח ניתן לשלוח למייל: info@themedical.co.il



6	טיפול חיסוני לאלרגיה - התרופה שהקדימה את תקופתה הטיפולים החיסוניים הקיימים למחלות אלרגיות פרופ' יצחק כץ
12	כיצד פועל הטיפול החיסוני לאלרגיה? הגישות החדשות לחיסון נגד אלרגיה מתבססות על שימוש באלרגנים רקומביננטיים, היברידיים ובספטידים פרופ' שמעון פולק
14	הנחיות לטיפול באסתמה - חלק שני תיוקות מצפצפים וההנחיות לטיפול באסתמה פרופ' יצחק כץ
18	קצרת תעסוקתית היעד העיקרי בטיפול בקצרת תעסוקתית הינו מניעת חשיפה נוספת לגורם המזיק פרופ' שמואל קוית, ד"ר ישראל טרייבר
20	אלרגיה לנוזל הזרע כיצד מאבחנים אלרגיה לזרע וכיצד מטפלים בה ד"ר דוד נוסם
24	חסר חיסוני ראשוני מולד מאפייני חסר חיסוני ראשוני ודרכי בירור אימונולוגי ראשוני ד"ר אילן דלאל
27	תזונת התינוק בסיכון או התינוק האלרגי מהלידה ובשנת החיים הראשונה הגישה לתינוק האלרגי או התינוק הנמצא בסיכון לפתח אלרגיה למזון פרופ' יצחק כץ
30	מחלות ריאה אינטרסיציאליות בילדים מחלות הריאה האינטרסיציאליות בילדים הן קבוצת מחלות כרוניות, ה"זכות" לטיפול אחד ד"ר רות סופרמן
34	שיקום במחלות ריאה כרוניות השקעה מועטה הנושאת פירות רבים ד"ר יששכר בן-דב
37	האם חלב יוצר ליחה? הקשר בין שתית חלב ליצירת ליחה לא הוכח, אך המיתוס בנוגע לכך, טרם הופרך ד"ר צחי גרוסמן
40	תנו לנשום בשקט עמותה חדשה לחולי אסתמה בישראל, מנסה לעודד את החולים להתחיל לטפל בעצמם טוב יותר שירה נהיר איזן



37



30



6

טיפול חיסוני לאלרגיה

התרופה שהקדיחה את תקופתה

סקירת הטיפולים החיסוניים הקיימים למחלות אלרגיות, אשר מטרתם למנוע או להפחית בהרבה את התגובה של הגוף לאלרגנים השונים

פרופ' יצחק כץ

במאה ה-21, אנו מחפשים תרופות מסוג חדש, תרופות "מחויטות" (tailored) ה"תפורות" לחולה הספציפי. כך המצב גם בנושא האלרגיה. בשנת 2004, לדוגמה, פרסמו Israel וחב' כי התגובה למרחיבי הסמפונות הנוצצים ביותר, albuterol, תלויה בגוטייפ של הקולטן של ADD¹. מאמר זה הופץ ע"י ה-NIH וצוטט מאז 145 פעמים. אין זה מפתיע, שמחלות אלרגיות הן מהמטרות הראשונות לטיפול "מחויט". למעשה, לפני כמעט 100 שנה, החל התהליך בערש מקצוע האלרגיה, ליתר דיוק בשנת 1911, עת גילה נון כי קדחת השחת ממנה סבלים חולים רבים באופן עונתי, מקורה באבקני דגניים המתפזרים באביב וכי מחלה זו ניתנת לטיפול ספציפי ע"י חיסונים המופקים מתמציות אבקנים להם רגיש החולה². זהו, ככל הנראה, הטיפול ה"מחויט" הראשון בהיסטוריה של הרפואה. טיפול זה לא רק "מחויט" אלא מטרתו לשנות את מהלך המחלה ואף לעקרה כליל. ואכן, טיפול חיסוני זה זכה לעדנה ופופולאריות במחצית הראשונה של המאה העשרים ואף בהמשך – פופולאריות רבה ואולי רבה מדי. גם רופאים שאינם מומחים בנושא עסקו בו לעומתם רבו רופאים ממקצועות קרובים אשר החלו לטפל במחלות אלרגיות ולא טרחו ללמוד את התורה שהנה די מורכבת, כפי שנראה להלן. הטיפול בחיסונים הפך להיות קונטרברסיאלי ורבים כינו זאת "דקור והזרק" (Prick and shoot), על שם בדיקת האלרגיה (דקור) ומיד לאחר מכן הזריקות.

הבנתנו, כי מחלות אלרגיות בכלל ואסתמה בפרט הן מחלות דלקתיות, הובילה לריכוז עיקר המאמץ בטיפול אנטי-דלקתי. בתקופה זו הייתה עדנה לפיתוח טיפולים נוגדי דלקת בעיקר על בסיס סטרואידים בשיאוף (ICS) בעלי השפעה מקומית ללא אפקט סיסטמי. ניתן לכנותה תקופת "שעול

ושאף", מכיוון שכל חולה שהשתעל קבל משאף... אולם מקבצי דיווחים שהתקבלו החל משנת 2000, מהווים נקודת מפנה נוספת בנושא הטיפול במחלות אלרגיות. שורת דיווחים מאכזבים הראו כי בניגוד לציפיות ולתקוות, טיפול מונע ע"י סטרואידים בשיאוף (ICS) לחולים אסטמטיים כנראה לא משנה את מהלך המחלה, למרות שהוא מפחית, כמובן, תחלואה ותמותה. דיווחים אלו התקבלו ממחקרים ארוכי טווח מבוקרים היטב ובגילאים שונים³⁻⁵. אולם כאשר נסגרת דלת, נפתחת אולי דלת אחרת וכן, התפרסם במקביל המשך מחקר ה-PAT⁶ אשר הראה כי טיפול ע"י חיסון בגלל אלרגית מונע או מפחית משמעותית התפתחות אסתמה⁷.

מחלות אלרגיות - מהן?

מחלות אלרגיות מתווכות ע"י נוגדי IgE, במנגנון של רגישות יתר מסוג I. בתופעה זו חומרים אנטיגניים, "אלרגנים", באים במגע עם נוגדים מסוג IgE – הקשורים על תאי פיטום (mast cells) או באזופילים. אלרגן שבא במגע עם שני נוגדים מסוג IgE משפיעל התא הרלוונטי – תא פיטום או באזופיל, וזה משחרר חומרים פעילים ובראשם ההיסטמין וכן טריפטז ואחרים וכן מתחיל תהליך של יצור חומרים המשתחררים בהמשך. חומרים אלו גורמים לתופעות על דפנות כלי הדם – וזודילטציה, דלף פלסמה. בנוסף, מתחיל תהליך של גיוס תאים דלקתיים הממשיכים ומעצימים את התהליך. הביטוי הקליני של התופעה כולל עקצוץ, בצקת, כיווץ שריר חלק בסימפונות, ירידת לחץ דם והלם עד מוות. ביטוי כרוני יותר היא יצירת דלקת אלרגית ממושכת/כרונית.

המחלות הנגרמות מהתהליכים אלו כוללות: אנאפילקסיס, נזלת אלרגית, קדחת השחת – הכוללת גם מעורבות ריריות העיניים, אסתמה, אלרגיה למזון, אלרגיה לארס חרקים, ואלרגיה

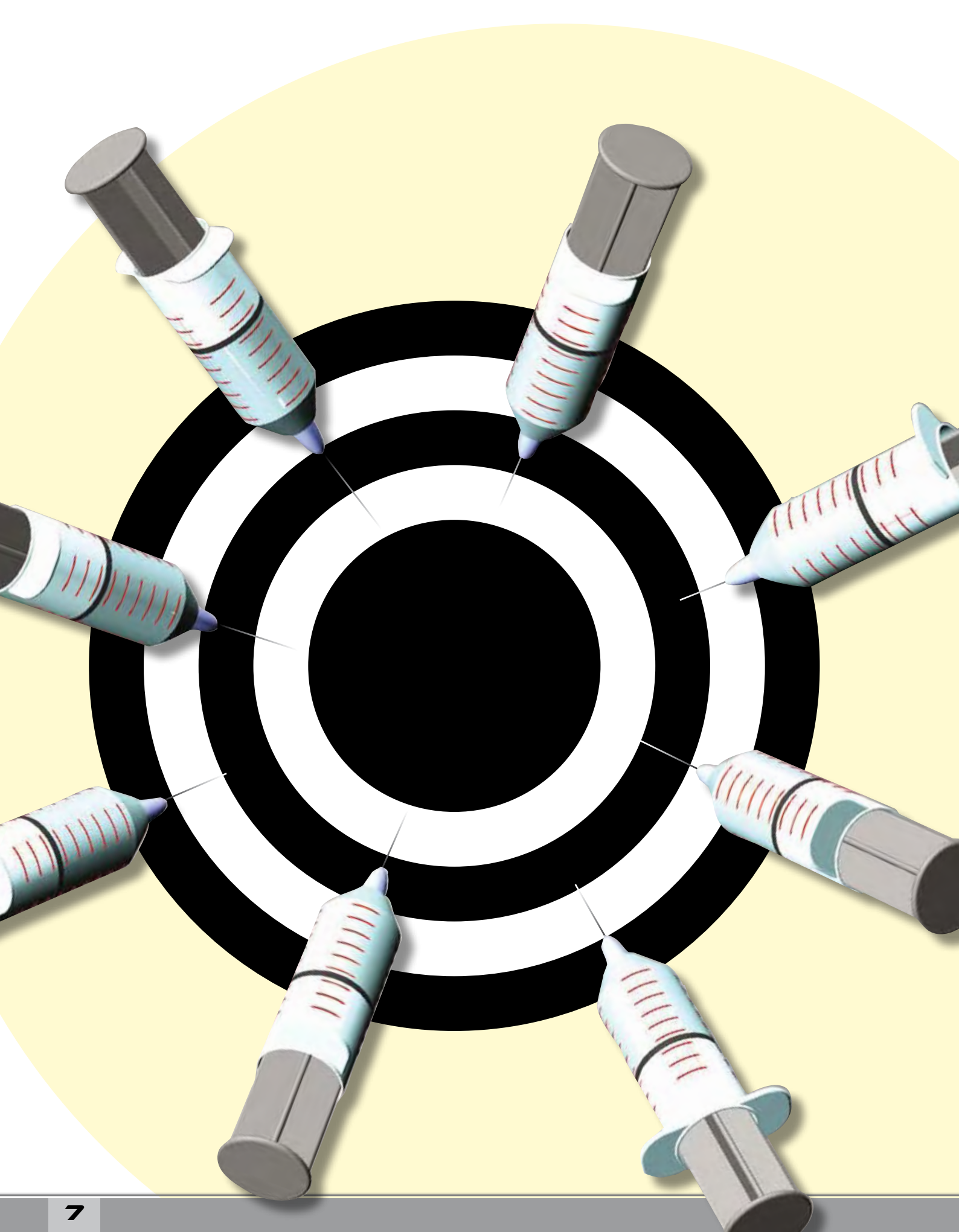
לתרופות.

מבחינת האימפקט הציבורי, נזלת אלרגית ואסתמה הן המחלות המשמעותיות ביותר. במחלות אלו, השפעת האלרגנים איטית והדרגתית יותר אולם ממושכת יותר והתופעות נוצרות לא מעט עקב הדלקת האלרגית הממושכת.

חיסונים לאלרגיה

טיפול חיסוניים המכונים גם "זריקות חיסון", ו"חיסון אלרגיה" הם טיפולים שמטרתם להפחית רגישות הגוף לאלרגנים, כך שכאשר האדם הרגיש "יפגוש" אלרגנים אלו, התגובה של הגוף לא תופיע או תהיה מופחתת בהרבה.

ה"חיסונים" ניתנים באופן קלאסי ע"י זריקות תת עוריות, בכמויות הולכות ועולות עד השגת מינון המטרה. לאחר הגעה למינון המטרה ניתנת זריקה מדי פרק זמן – פעם בשלושה-ארבע שבועות ועד פעם בשלושה חודשים – ע"מ לשמר את ההישג. ישנן הוכחות למכביר כי השיטה בכללה יעילה. הדרך הפשוטה ביותר להיווכח כי הזריקות חוזרות של האלרגן אכן "מחסנות" את הגוף היא העובדה כי החולה לא יכול בתחילת התהליך לסבול מינונים של זריקות, אשר יוכל לסבול בהמשך. קיימות גם עדויות מעבדתיות למכביר על שינויים מדידים המתרחשים אצל המטופל. מדובר בירידה ברמות IgE סגולי ועליה ברמות IgG סגולי, במיוחד מתת קבוצה IgG4, שינוי תפקודים שונים של תאי T ועוד. עם זאת, אין עד היום קונצנזוס על המנגנון היחיד או החשוב ביותר בו "פועלת" השיטה. המחלה, בה טיפול חיסוני פועל ביעילות הרבה ביותר היא אלרגיה לארס חרקים. מדובר בעיקר באלרגיה לארס של דבורים וצפרועות ויעילות הטיפול החיסוני בתופעה זו קרובה ל-100 אחוז. משמעות טיפול חיסוני במקרים כאלו היא מניעת מוות במקרה של עקיצה. לכן, נראה לי כי זו המחלה בה כדאי להדגים



את פרוטוקול הטיפול:

המטרה הינה לגרום לחולה להיות מסוגל לסבול עד כ-2 עקיצות. הואיל ובעקיצה יש כ-50 מיקרוגרם ארס, המטרה היא להגיע להזרקה של עד 100 מיקרוגרם ולראות שהחולה מסוגל לסבול זאת. לאחר האבחון מתחילים להזריק לחולה זריקה בנפח של 0.05 מ"ל מחומר בריכוז של 0.1 מיקרוגרם למ"ל. יש המתחילים בריכוז גבוה פי 10, ז"א ריכוז של 1 מיקרוגרם למ"ל. נפח הזריקה עולה בהמשך ל-0.1, 0.2, 0.3, 0.4 ו-0.5 מ"ל. בשלב זה, עוברים לריכוז של 10 מיקרוגרם למ"ל ולאחר סיום סדרה זו לריכוז של 100 מיקרוגרם למ"ל ושוב מגיעים לנפח של 0.5 עד 1.0 מ"ל. זו כמות של ארס המקבילה לעקיצה עד שתי עקיצות. בשלב זה, מרחיקים את מרווח הזמן בין ההזרקות עד לפעם בשלושה חודשים. זו מנת האחזקה.

ההסבר המפורט לגבי פרוטוקול למהלך החיסון לארס דבורים קל יחסית, מכיוון שמדובר בחומר מאד סטנדרטי, יחידות בורות של מיקרוגרמים למ"ל, חיסון בחומר יחיד וחולה שבעת החיסון חש בטוב. זהו, אם כן, האבטיפוס הפשוט. אבל גם חיסון זה בא לאחר התפתחות. תחילה השתמשו בחיסון לא טהור – המופק מגוף החרק ורק בהמשך הגיעו למצב הנהוג כיום, בו משתמשים בחומר המופק מהארס.

חיסונים לארס דבורים נשפים יותר מורכבים. בד"כ החומר הינו מיצוי מהאבקנים. היחידות שונות מתכשיר לתכשיר וכוללות Protein nitrogen unit (PNU), משקל לנפח (W/V), ולאחרונה ריכוזים ביולוגיים סטנדרטיים. מספר החומרים רב וכולל ארס דבורים כמו קרדית אבק הבית, מיצוי עושים שונים ומיצויי שיחים ובע"ח. חלק מהחולים מקבלים חיסון לאלרגן בודד, אחרים למספר ארסנים. לעיתים האלרגן מוזרק כאלרגן יחיד בזריקה/בקבוק ולעיתים כתרופה. אלו רק חלק מהמשתנים הקיימים בטיפול חיסוני. לחלק מהם משמעות טכנית בלבד בעוד שלאחרים יתכן ויש משמעות מהותית. בשנים האחרונות, יותר ויותר חומרים עוברים סטנדרטיזציה בהנחיית ה-FDA, דבר המשפר את הטיפול החיסוני וגם מייקר אותו.

בכל המקרים נהוג כי החולה מקבל זריקות בכמות הולכת וגדלה עד הגיעו לכמות מטרה שהוגדרה מראש או לכמות מקסימאלית אותה הוא מסוגל לסבול, ללא תופעות לוואי משמעותיות.

תופעות לוואי

אין שום טיפול רפואי חסר תופעות לוואי, וודאי שלא טיפול חיסוני, שבו מוזרק לגוף החולה חומר שהוא אלרגי בידעין. המיוחד בתופעות הלוואי של טיפול חיסוני, הוא בכך שבשונה מטיפולים אחרים אין תופעות לוואי מצטברות ואין תופעות לוואי מאוחרות. הכול קורה כמו בעולם המודרני "כאן

ועכשיו", רצוי מאד שיהיה "כאן". תופעות לוואי קלות שהן חלק אינטגרלי מהטיפול הן תופעות לוואי מקומיות, ז"א נפיחות באזור ההזרקה – נפיחות קלה או משמעותית אשר נמשכת בין דקות לשעות אולם יכולה להמשך גם 48 שעות ויותר ולהציק כהוגן. תופעות אלו אינן בעלות משמעות יותר מאשר אי הנחות שהן גורמות.

תופעות לוואי כלליות כוללות פריחה מבושטת, שיעול, תחושת חנק, קושי נשימה, כאבי בטן, חולשה, ירידת לחץ דם עד אנאפילקסיס. אלו תופעות לוואי אלרגיות חמורות אשר יש להתייחס אליהן, לטפל בהן מיידית ולקחתן בחשבון בעת תכנון המשך הטיפול, אם בכלל. התופעות החמורות מוחמרות אם החולה קבל את הזריקה כאשר מצבו לא מאוזן או בעונה בה מצוי האלרגן אליו הוא מחוסן. החולה חייב לדווח לפני הזריקה והרופא או האחיות חייבים לשאול לפני הזריקה על מצב החולה.

אלו הן הסיבות שבעטיין מחייבים את החולה להישאר במקום ההזרקה 30 דקות לאחר הזריקה. תופעות הלוואי החמורות יותר מתרחשות מה, תוך דקות ולכן רצוי שהזריקה תינתן במרפאה המצוידת להגיש עזרה. תופעות הלוואי חמורות יותר בחולה הסובל מאסתמה בכלל, ובאסתמה לא מאוזנת בפרט. אין לתת טיפול חיסוני לחולה אשר ה- FEV_1 שלו פחות מ-75 אחוז. לעומת זאת, אין מניעה לחסן נשים בהריון.

ארגון הבריאות העולמי קובע בהנחיה, אשר אומצה ע"י משרד הבריאות, כי טיפול חיסוני יינתן רק בהשגחת רופא מומחה למחלות אלרגיות. זהו לקח מסדרת אסונות שהתרחשו בעיקר בבריטניה, בה רופאים כלליים החליטו על מתן חיסון ובמרפאתם.

רכישת התרופות

יש לציין, כי ישנן שתי שיטות טכניות עיקריות כיצד מכינים את הטיפול לחולה. האחת, החומר נרכש בתמיסות מרוכזות ומוכן במרפאת הרופא למטופל הבודד. זו השיטה הנהוגה בארה"ב ובישראל. השנייה, בתי המרקחת מחזיקים חומרים שונים הנמכרים למטופלים לפי מרשם. ישנם יתרונות לכל שיטה. הגורם המכריע הוא העלות: השיטה הראשונה זולה בהרבה מהשנייה.

יעילות

לאחר שהובהר ההיבטים הכלליים וכללי ההזירות, מן הראוי לדבר על ההשפעה הקלינית.

אלרגיה לארס דבוריים

עבודות רבות הוכיחו את היעילות המוחלטת של החיסון. יתר על כן, אם בתחילה היו סבורים שיש לחסן בעיקר מבוגרים הואיל ובילדים האלרגיה חולפת ("outgrow"), הרי שלאחרונה הוכח כי ילדים

רבים אינם מפתחים עמידות ספונטאנית ואלו אשר חוסנו, נמצאים בסיכון נמוך יותר גם אחרי 10-20 שנה מתום החיסון⁸.

נזלת אלרגית

כאמור, טיפול חיסוני לנזלת מורכב בהרבה. עם זאת, קיים קונצנזוס בדבר יעילות הטיפול ברוב המכריע של חולי הנזלת האלרגית. לרופא המומחה יש במקרים אלו משקל רב ומרחב שיקול הדעת הוא משמעותי. למשל, באיזו דרגת חומרה להציע טיפול חיסוני; לאלו אלרגנים לחסן ואילו אלרגנים הם חסרי משמעות אף אם החולה נמצא רגיש להם; כמה זמן להמשיך את הטיפול החיסוני; האם החולה מספיק ממושמע כדי לעקוב אחר כללי הזהירות המתבקשים; האם ייתמיד בטיפול. הואיל ולא מדובר במחלה קטלנית, הרי שההחלטה חייבת להיות משותפת לרופא ולחולה, או הורי החולה.

החדשות המעודדות בנושא הן שתיים: לטיפול חיסוני בנזלת אלרגית יש השפעה ממושכת גם לאחר ההפסקה של הטיפול. ב-1999 פורסם מעקב ממושך לאחר חולי. חולים מבוגרים הדגימו שיפור קליני, ירידה בצריכת תרופות ושיפור היסטולוגי בביופסיה מריירת האף, לעומת חולים אשר טופלו בפלצבו. השיפור נצפה עם הפסקת הטיפול וגם שלוש שנים לאחר סיום הטיפול⁹.

נתון מעודד נוסף הוא מחקרי ה-PAT^{6,7}, אשר הראו כי טיפול חיסוני בילדים הסובלים מנזלת אלרגית תרם למניעת התפתחות אסתמה מאוחר יותר. כאן כבר מתגלה פן נוסף וחשוב ביותר של טיפול חיסוני סגול: השפעה בסיסית על מהלך המחלה.

אסתמה

אסתמה הינה מחלה מורכבת יותר מנזלת אלרגית ולכן לא פלא שהערכת המשמעות של טיפול חיסוני אף היא מורכבת יותר. בשנת 1995 פורסמה מטאאליזה אשר קיבצה נתונים מכל המחקרים המבוקרים היטב ומצאה, כי טיפול חיסוני באסתמה היה יעיל גם באלרגן יחיד כמו בקרדית אבק הבית וגם באלרגנים אחרים (10).

הנושא נבדק בצורה סיסטמית שוב ב-2003 ע"י ה-Cochrane (בסדרת ניתוחי יעילות יוקרתית בנושאים רפואיים שונים, המהווים את הבסיס ל-Evidence Based Medicine) אשר הסיק כי "אימונתריביה מפחיתה סימפטומים של אסתמה והשימוש בתרופות ומשפרת את ריאקטיביות הסמפטומים" ועוד הוסיף כי "אחד המחקרים מצא כי מידת השיפור דומה לזו של סטרואידים בשיאוף". הערת אזהרה נוספה אף היא: "האפשרות של תופעות לוואי (כמו אנאפילקסיס) צריכה להילקח בחשבון"¹¹.

קיימים מחקרים טובים אף הם, אשר לא הראו השפעה משמעותית. למשל Adkinson וחבריו¹², מהבולטים שבאלרגולוגים בארה"ב, לא הצליחו



לאור ממצאים אלה, נותר איפוא לתהות מדוע טיפולים אלו אינם נפוצים יותר. לא כאן המקום לענות בפירוט אולם נראה לי שהתשובה מורכבת ממספר סיבות שאולי קשורות אחת לעושה. הראשונה שבהן היא שהחומרים אינם רשומים כפנטס וחברות התרופות לא מקדמות את הנושא בלהט כמו את התרופות האתיות. השנייה, היא היעדר ידע מספיק אצל הרופאים והחולים. הגורם השלישי הינו התמשכות הטיפול ואי הנוחות הקשורה בו והרביעית – תופעות הלוואי. בעת האחרונה יש מחקר רב בנושא, אשר מטרתו לפתור את הבעיות הללו. מחקר זה כולל מחקר בסיסי¹⁸, יצירת תרכובות חדשות אשר יהיה עליהן פנטס ויאפשרו טיפול יותר קצר ונוח ועם פחות תופעות לוואי. לגבי תופעות לוואי יש לזכור, כי למרות תגובות מיידיות, כאשר החיסונים ניתנים בצורה מקצועית נמנעות כמעט כל תופעות הלוואי המשמעותיות, וכן אין כל תופעות לוואי מצטברות מאוחרות.

סקירה זו לא תהיה שלמה אם לא נזכיר כמה מהמגמות בנושא. לפני מספר שנים, אושר לשימוש נוגדן סגולי ל-IgE¹⁹ ובשנה שעברה אף הוכלל בסל הבריאות. התכשיר, בעל השם המסחרי Xolair, מהווה מעין חיסון לא סגולי לאלרגן אלא לנוגדן. בשלב זה, התכשיר מיועד לשימוש באסתמה, אולם אין ספק כי יהיה יעיל למחלות אלרגיות נוספות. מזה שנים נערכים ניסויים בשימוש בחיסון במתן דרך הפה. דרך מתן זו תחשוך אי נוחות רבה וכן את תופעות הלוואי, אולם תייקר את הטיפול באופן משמעותי. בשלב זה, קיימים עדיין ספקות לגבי היעילות.

בשנת 2006 הופיע פרסום ראשון ליעילות הטיפול בתכשיר מהונדס גנטית מחובר לאלרגן²⁰. חיסון

להראות תועלת בעלת משמעות סטטיסטית בילדים, אם כי הייתה נטייה ברורה לטובת המטופלים ותועלת מובהקת רק בקבוצת הילדים מתחת לגיל 8.5 שנים. בקבוצת חולים עם אלרגיה מבודדת לצמח האלרגני Ragweed הצליח Creticus להראות שיפור במדדי האלרגיה והאסתמה, אולם השיפור היה יחסית מוגבל¹³. במטאנליזה ובסקירת ה-Cochrane^{11,12} עבודות אלו נלקחו בחשבון.

נראה לי, כי לשם הפחתת סימפטומטולוגיה בלבד, טיפול חיסוני אינו בהכרח הטיפול המועדף אולם זהו הטיפול היחיד המוכר היום כבעל פוטנציאל לשנות את מהלך המחלה. כבר ב-1968 פרסם Johnstone כי 72 אחוז מקבוצת ילדים בני 2-15 שנים, אשר טופלו ע"י טיפול חיסוני או אינבו, לא סבלו מאסתמה בגיל 16 לעומת 22 אחוז בקבוצת הביקורת¹⁴.

עבודה ישנה זו לא הייתה זוכה לעדנה לולא מחקרי ה-PAT^{6,7}, אשר תומכים בה באופן כה דומה ולאחר 39 שנה.

אלרגיה למזון

אלרגיה למזון מהווה סיפור לגמרי שונה. כאן מדובר על גורם אשר ניתן להימנע ממנו. למרות זאת, נעשה ניסיון לטיפול חיסוני בחולים עם אלרגיה לבוטנים. בקבוצת חולים קטנה הוכחה יעילות הטיפול אולם תופעות לוואי משמעותיות במהלך הטיפול הביאו את החוקרים למסקנה כי בשלב זה, באלרגיה למזון עדיפה הימנעות.

השפעה כללית

מחלה אלרגית אינה רק תופעה המוגבלת לאיבר, אלא מחלה סיסטמית. לטיפול חיסוני השפעה אימונומודולטורית כללית. האלמנטים האימונומודולטוריים שבטיפול חיסוני מודגמים, למשל, בעבודות אשר הראו מניעת התפתחות אלרגיות נוספות באלו אשר טופלו ע"י טיפול חיסוני. ממצאים אלו אינם חדשים אולם גם בשנה האחרונה פורסמו שתי עבודות שונות המדגימות אלמנט זה^{16,17}.

זה אמור להיות חסר תופעות לוואי ומצריך פחות זריקות. עדיין מצפים להמשך התפתחויות בנושא. הנה כי כן, טיפול "מחויט" בעל פוטנציאל להשפעה מיטיבה על מהלך המחלה וחסר תופעות לוואי גם ארוכות טווח. לא פלא, שהתחום רוחש. זו גם הבשורה של סקירה עדכנית מה-Mayo Clinic²¹:

"Allergen immunotherapy is indicated for selected patients with allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and stinging insect hypersensitivity. The safety and efficacy of allergen immunotherapy have been confirmed by numerous well-designed studies. Recent research has helped uncover the mechanisms by which allergen immunotherapy exerts its therapeutic effect, paving the way for the development of safer, more effective therapy for a wider range of allergic diseases."

פרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

רשימת מקורות

1. Israel et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
2. Leonard Noon, Prophylactic inoculation against hay fever, *Lancet* 1911; 1572-3.
3. The childhood asthma management program research group. Long-term effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-36.
4. Guilbert et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
5. Bissgard et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354: 1998-05.
6. Moller et al. pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
7. Niggenman et al. Specific Immunotherapy has long-term prevention effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on PAT study *Allergy* 2007; 62:943-948.
8. Golden et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *New Engl J Med* 2004;351:668-74
9. Durham et al. Long term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New Engl J Med* 1999;341:468-75.
10. Abramson MJ et al. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Respir Crit care Med* 1995;151:969-74.

11. Cochrane Database Syst. Rev. 2003;(4):CD00118
12. Adkinson et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *New Eng J med* 1997;336:324-31.
13. Creticus et al Ragweed immunotherapy in adult asthma *New Engl J Med* 1996;334:501-6.
14. Johnstone et al. *Pediatrics* 1968;42:793
15. Nelson et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.
16. Reha & Eburo Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities *Allergol immunopathol* 2007; 35:44-51
17. Inal et al. Prevention of new sensitization by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
18. Pilette et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression. *J Immunol* 2007;178:4568-4666.
19. Strunk and Bloomberg. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-95.
20. Creticus et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006; 355:1445-55.
21. Rank and Li. Allergen immunotherapy. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1119-23.

כיצד פועל הטיפול החיסוני לאלרגיה?

הגישות החדשות לחיסון נגד אלרגיה מתבססות על שימוש באלרגנים רקומביננטיים, היברידיים ובפפטידים

פרופ' שמעון פולק

התופיזיולוגיה של התגובה האלרגית החיסונית היא מורכבת ומושפעת ע"י גורמים שונים כולל נטייה גנטית, דרך החשיפה לאלרגן, מנת האלרגן ובחלק מהמקרים גם מאפייני המבנה של האלרגן. התגובה האלרגית תלויה בריגוש מוקדם כנגד האלרגן ולאחר מכן בהתפתחות התגובה החיסונית הסגלית כנגד האלרגן. בשלב של הריגוש המוקדם לאלרגן, קיים גירוי של תאי Th_2 שהם $CD4+$ ומכונים ספציפית כנגד האלרגן. התאים הללו יוצרים ציטוקינים כגון IL-4 או IL-13 (ציטוקינים Th_2), שהם האחראיים ל-switch של תאי B לתאים יוצרי IgE. מולקולות ה-IgE גורמות לריגוש תאי פיטום (mast cells) ובזופילים ע"י קישור ל-receptor for IgE (FceRI) המבטא על פני השטח של התאים הללו. קישור מצולב (crosslinking) של מולקולות IgE על פני השטח של התאים הללו ע"י אלרגן, גורם לדגנרציה של תאי הפיטום ובזופילים ולשחרור אמינים ואזואקטיביים (בעיקר היסטמין), מתווכים שומניים (פרוסטגלנדינים וליקוטריאנים), ציטוקינים וכמוקנים שכולם משתתפים בשלב הראשון, המיידי, של התגובה האלרגית. לאחר שלב ראשוני זה מתפתחת הדלקת האלרגית ברקמות ובאיברי המטרה וכתוצאה מכך מתפתחות התופעות האלרגיות הקליניות השונות. לימפוציטים-T מהווים מרכיב מרכזי בתסנין הדלקתי האלרגי. הם מייצרים תגובות אפקטוריות שמוליכות לייצור מוגבר של IgE, הארכת החיות של אאוזינופילים וייצור יתר של ריר (mucous). במידה ומשרים סבילות של לימפוציטים-T כנגד האלרגנים, ניתן להפחית במידה משמעותית את חב התופעות האלרגיות הדלקתיות. ההתערבות בכל אחד מהשלבים האחרים של התהליך שתואר לעיל, מביאה גם היא להפחתת התגובה האלרגית במידה זו או אחרת. ואמנם, הטיפולים השונים באלרגיה קשורים

בהתערבות במנגנונים החיסוניים הנ"ל, כפי שיתואר להלן.

הכוונת הטיפול החיסוני הספציפי כנגד אלרגן

המנגנונים החיסוניים העומדים בבסיס הטיפול החיסוני הספציפי כנגד האלרגן (טחס"א) הניתן בזריקות תת-עוריות, מתחלקים ל-3 שלבים: מוקדם, ביניים ומאוחר. בשלב המוקדם, ההתערבות היא בביטול הריגוש של תאי פיטום ובזופילים. בשלב הביניים, ההתערבות היא ההשפעה על לימפוציטים-T. בשלב המאוחר, ההשפעה היא על לימפוציטים-B יוצרי IgE. הירידה ברמת IgE מושגת בד"כ רק אחרי מספר שנים של טחס"א. אולם, מיד אחרי זריקת החיסון הראשונה ובוודאי לאחר כמה זריקות, מתרחש תהליך מהיר של ירידה בפעילות הדגנרציה של תאי פיטום ובזופילים.

תגובה מוקדמת

המנגנון של השפעה על התגובה המהירה המוקדמת אינו ידוע. הוא דומה מאד למנגנון הביטול המהיר של הריגוש לתרחפות. במקרים שונים הדגימו שבמהלך אימונות תרפיה ספציפית משתחררים מתווכים של אנפילקסיס (היסטמין וליקוטריאנים), אולם השחרור שלהם אינו גורם לתגובה אנפילקטית מערכתית משום שהם משתחררים במינון נמוך, מתחת לסף התגובה האנפילקטית. כתוצאה משחרורם יורדת תכולת הגרנולות מכילות המתווכים בתאי פיטום ובבזופילים ופעילותם מעוכבת. ההשפעה המעכבת על תאי פיטום ובזופילים מתחזקת ומתגברת גם ע"י תגובות חיסוניות נוספות המתעוררות בשלב הביניים ובשלב המאוחר וגורמות ליצירת תאי-T רגולטוריים (Treg) שהם ספציפיים לאלרגן, וגם לייצור מופחת של IgE.

יצירת תאי Treg והשריית סבילות בלימפוציטים-T

אחד המנגנונים החשובים המתעוררים בטחס"א הוא יצירת תאי Treg שהם ספציפיים לאלרגן ויגרמן, בסופו של דבר, להשריית סבילות של לימפוציטים-T שתתבטא בדיכוי התגובה השגוגית התאית והפרשת ציטוקינים כתוצאה מהגירוי האלרגי. קיימות 2 תת-קבוצות של התאים הרגולטוריים:

- תאי T רגולטוריים (Treg) "טבעיים" שהם $CD4+/CD25+$

● תאי T רגולטוריים "מושרים" המכונים Tr_1 ההשפעה המדכאת של תאים Treg מושגת ע"י הפרשה של IL-10 ו-TGF- β . הראו, שתאים Treg $CD4+/CD25+$ שנלקחו מחולים אטופיים הם בעלי יכולת מעכבת מופחתת בדיכוי השגוג של לימפוציטים-T $CD4+/CD25+$. לציטוקין TGF- β יש תפקיד כבול בתגובה האלרגית: הוא מדכא לימפוציטים-T שהם ספציפיים לאלרגן ומשחק תפקיד ב-remodeling של רקמות.

תאי Treg הם דומיננטיים באנשים בריאים. כאשר מתעוררת תגובה חיסונית לאלרגנים סביבתיים בחולים אטופיים, התאים הראשונים המושרים הם תאי Tr_1 . הם משתמשים ב-2 מנגנונים מדכאים: הפרשת TGF- β ו-IL-10 והשריית ביטוי על פני הממברנה של האנטיגנים CTLA-4 ו-PD-1, שמסייעים בהפעלת הדיכוי התאי.

הן אנשים אלרגיים והן אנשים בריאים מציגים את כל 3 תת-הקבוצות של לימפוציטים-T: Th_1 , Th_2 , ו- Tr_1 , שהן ספציפיות לאלרגן, ורק הפחופרציות שלהן משתנות במצב האלרגי. בהתאם לכך, שינוי בתת-האוכלוסיה הדומיננטית ובשווי המשקל בין Th_2 ו- Tr_1 יכול להוביל להתפתחות אלרגיה או להחלמה ממנה (ראה ציור מס' 1). התפקיד של תאים Treg אינו מוגבל לדיכוי של תאי Th_2 . קיימים 5 מנגנונים בהם יכולים תאי Treg לדכא ולווסת את התגובה האלרגית הספציפית:

- דיכוי תאים מציגי אנטגן (APCs) התומכים ביצירה של תאי Th_1 ו- Th_2 אפקטוריים.
- דיכוי ישיר של תאי Th_1 ו- Th_2 .
- דיכוי ההשריה והייצור של IgE ספציפי לאלרגן ושל IgG4.
- דיכוי של תאי פיטום ובזופילים וגם אאוזינופילים.
- אינטראקציה עם תאי רקמות שונות והשתתפות ב-remodeling של אותן רקמות.

תאי Treg מתאפיינים בהתבטאות של $FOXP3+/CD4+/CD25+$, והראו שנוכחותם המוגברת קשורה בהחלמה הספונטנית מאלרגיה לחלב פרה. תופעה דומה תוארה גם בכמה סוגים אחרים של אלרגיה.

מחולציה של יצירת IgE ו-IgG4 שהם ספציפיים לאלרגן

טחס"א משרה, לעיתים קרובות למדי, עלייה חולפת של רמת IgE בנסיוב. בהמשך הטיפול רמה זו יורדת, אך הירידה היא הדרגתית (תוך חודשים עד שנים)

מנגנוני פעולה של סוגים חדשים של טחס"א

במקביל לפיתוח שיטות מתן חדשות של חיסונים לאלרגיה, מתקיימים מחקרים להגברת היעילות והבטיחות של טחס"א הניתן בזריקות תת-עוריות. אלרגנים נטיביים משתמשים ב-IgE המצוי על פני השטח של לימפוציטים-B ותאים דנדרטיים לשם הגברת היעילות של הצגת האנטיגן (אלרגן). הצגת האלרגן משפיעת על לימפוציטים-T לייצור ציטוקינים מטיפוס Th_2 , ומשפיעת על לימפוציטים-B להמשיך ייצור נוגדי-IgE בתגובה משנית. אם האלרגן יחסר את האפיטופ המזדקש ל-IgE, הוא לא יוכל לגרום לתגובה דגנרטיבית אך הוא יוכל להבלע ע"י תאים דנדרטיים או מקרופאגים ולהשרות סבילות בלימפוציטים-T וגם להשרות דפוס ציטוקינים Th_0/Th_1 מאחן. לכן, שימוש באלרגנים שעברו מודיפיקציה מאפשר להשרות תגובה של לימפוציטים Treg תוך עקיפה של IgE, וע"י כך להמנע מסיכון של אנפילקסיס תוך כדי תהליך החיסון.

בהמשך לכך יש נסיונות לפתח חיסון עם פפטידים אלרגיים וכיום כבר התבצע ניסויים קליניים עם 2 אלרגנים: פרוות חתול (Fel d1) וארס דבורה (Api m). הודגמה השריית סבילות ללימפוציטים-T וייצור מוגבר של IL-10. פותחה אף שיטה עוד יותר משוכללת המתבססת על יצירת מולקולות אלרגן היברידיים בשיטות של הנדסה גנטית, המבטאות טווח נרחב של אפיטופים אלרגיים, שאינם קושרי IgE. המולקולות הללו מאפשרות טיפול חיסוני עם אלרגיות מופחתות ביותר ועם פשר יצר להשרות סבילות של לימפוציטים-T.

טחס"א מוצלח משיג את המטרה הבאות:

- ריפוי האלרגיה לזמן ממושך.
- הפחתת הסמנים הקליניים והשימוש בתרופות אנטי-אלרגיות.
- תגובה מיידית מופחתת למבחני תיגר של אלרגנים.
- תגובה מופחתת בעור לגירוי אלרגני.
- תגובה מאוחרת מופחתת בעור לגירוי אלרגני.
- שיפור איכות החיים של החולה האלרגי.

לסיכום: כנראה שהמנגנון של הפרשה מוגברת של IL-10 ו-TGF- β ע"י Treg משחק תפקיד מרכזי בהצלחת טחס"א, הן בזריקות תת-עוריות והן במתן דרך הריאות. מנגנון זה מעורב הן ביצירת סבילות ללימפוציטים-T בכריפיה והן בדיכוי ייצור IgE והגברת ייצור IgG4. מתפתחות גישות חדשות לחיסון, הנועדות להגביר את יעילותו ואת בטיחותו, והן מתבססות על שימוש באלרגנים רקומביננטים, היברידיים ובפפטידים. הניסויים הקליניים של הגישות הללו הם רק בשלבים התחלתיים.

פרופ' שמעון פולק, מנהל המכון לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

מתרחשת תוך ימים ספורים, דיכוי הייצור של IgE אוך לעיתים שנים. לא מובנת הסיבה לכך.

דיכוי של תאים אפקטוריים ותגובות דלקתיות ע"י טחס"א

כתוצאה מטחס"א מתרחשים התהליכים הבאים:

- יצירת סבילות של לימפוציטים-T בדם ההיקפי לאלרגנים.
- מודולציה של סף ההפעלה של תאי פיטום ובזופילים.
- הפחתת שחרור היסטמין המתווך ע"י IgE. הגברת הפרשת IL-10 המדכא הפרשת ציטוקינים פרו-אינפלמטוריים.
- IL-10 גם מעכב את הפונקציה והפעילות של אאזינופילים ומדכא את הייצור וההפרשה של IL-5. טיפול ממושך בטחס"א קשור גם להפחתת התגובה האלרגית המאוחרת (Late Phase Response) בנוסף להפחתת התגובה המיידית. התגובה המאוחרת קשורה בגיוס והפעלה של לימפוציטים-T ואאזינופילים לאזורי הריאות או העור בהם יש חשיפה לאלרגן. הצלחת טחס"א מלווה בהפחתת התגובה המיידית והמאוחרת ע"י העלאת סף הריכוז של אלרגן הנוחץ להשריית התגובה הנ"ל, וכן גם בהפחתת תגובות היתר של הריאות לגירויים בלתי-ספציפיים.

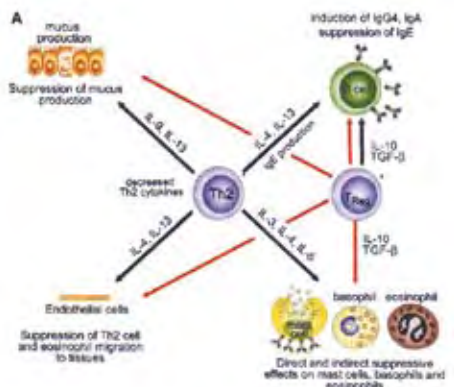
מנגנוני פעילות של אימונותרפיה תת-לשונית

הדיון עד כה, התרכז במנגנוני הפעילות של טחס"א הניתן בזריקות תת-עוריות. בשל הפוטנציאל לתופעות לוואי, לעיתים אף חמורות, של מתן האלרגן בזריקות, התפתחו שיטות חיסון בהן האלרגן ניתן דרך הריאות, כשהדרך הנפוצה ביותר היא מתן תת-לשוני. הבטיחות והיעילות של שיטה זו הן טובות ועומדות בהשוואה למתן הזריקות התת-עוריות, אם כי התועלת הכללית מהטיפול התת-לשוני היא פחותה מהתוצאות המושגות בטיפול בזריקות.

מנגנוני הפעילות החיסוניות המופעלים בעקבות חיסון תת-לשוני דומים מאד למנגנונים המופעלים בעקבות זריקות תת-עוריות שתוארו לעיל, אך פחותים בעוצמתם. תאי לגרהנס בריית הפה מעורבים באופן הדוק בתהליך. הם בולעים את האלרגן ולאחר מן נודדים לבלוטות הלימפה הקרובות. כתוצאה מהצגת האלרגן בבלוטות הלימפה, מתרחשת תגובה חיסונית של יצירת נוגדי IgG4 והשריית תאי Treg. ברוב המחקרים, מצליחים להראות עליה ברמת IgG4 בנוסב בעקבות חיסון תת-לשוני, אך לגבי השניניים המתחוללים בלימפוציטים-T התוצאות במחקרים הן פחות עקביות ופחות ברורות. חיסון זה נובע מכך שבחיסון תת-לשוני מתפתחת יותר תגובה מקומית בריאות ופחות תגובה מערכתית. עם זאת מצליחים להדגים במחקרים של מתן אלרגן תת-לשוני עלייה בביטוי של IL-10 ו-TGF- β ודיכוי הביטוי של IL-5.

ומתרחשת רק בשלב מאוחר של תהליך טחס"א. לכן, היא איננה מהווה הסבר מלא ומספק לירידה בתגובות האלרגיות בשלבים הראשונים המוקדמים של טחס"א. תוך כדי טחס"א נוצרת גם אוכלוסיה מוגזנת והטרוגנית של נוגדי IgG על תת-הקבוצות שלהם, בעיקר IgG4 וגם IgG1. IgG4 יש תפקיד אנטי אלרגי בכך שהוא נקשר לאלרגן ומונע את הגעתו לנוגדי IgE הצמודים לפני השטח של תאי פיטום ובזופילים, וע"י כך נמנעת הפעלתם. אין הסכמה על קיומו של מנגנון פעולה זה ורק בחלק מהמחקרים נמצאה קולרציה בין התגובה הקלינית וטחס"א לבין נוכחות מוגברת של נוגדי IgG4. עצם נוכחות רמות גבוהות של IgG4 איננה מעידה על פעילות אנטי-אלרגית משום שיתכן מצב בו נוצרות מולקולות IgG4 שאינן מגיבות עם אותם אפיטופים אלרגניים שאליהם מגיבים נוגדי IgE. לאחרונה הוכנסו לשימוש, כאמצעי טיפול, נוגדים חד-שבטיים כנגד IgE, והם יכולים לשמש כטיפול מקדים לטחס"א, לשם הגברת בטיחות הטיפול בטחס"א. ע"י כך ניתן לבצע הטיפול בקניטקה מהירה יותר וע"י ריכוזים גבוהים יותר של האלרגן הספציפי.

IL-10, שהפרשתו מתגברת בזמן טחס"א, מסוגל לווסת את ייצור והפרשת הנוגדים IgG4-IgE המכונים כנגד אלרגן: הוא מגביר את ייצור IgG4 ומדכא את ייצור IgE. גם במקרים בהם טחס"א אינו גורם לדיכוי הפרשת IgE הוא יגרום, כמעט תמיד, להגברת ההפרשה של IgG4. שינוי היחס בין IgG4-IgE ע"י טחס"א הוא, קרוב לוודאי, התוצאה של הטייה מ- Th_2 ספציפיים לאלרגן Treg. אולם, בעוד שהגברת הייצור של Treg



ציור מס' 1: דיכוי התגובה הרלקתית האלרגית ע"י תאי Treg. ירסות התגובה של תאי Th_2 מתבצע ע"י פקטורים מרכזים מרובים, אותם מנצלים תאים Treg. IL-10 ו-TGF- β מדכאים ייצור IgE ומשמים יצירת IgG4. תאי Th_2 המעוכבים ע"י Treg אינם מסוגלים הללו נחוצים להתמיינות, חיות ופעילות של תאי פיטום, בזופילים ואאזינופילים. בציור, הקווים האדומים מסמנים דיכוי בעוד הקווים השחורים מסמנים גירוי.

מקור: M. Akdis & CA Akdis, J ALL Clin Immunol 119:783, 2007

הנחיות לטיפול באסתמה

חלק שני

תינוקות מצפצפים והנחיות לטיפול באסתמה

פרופ' יצחק כץ

חלקו הראשון של מאמרי, אשר פורסם בגליון הקודם, דן בהשוואה כללית בין ההנחיות העדכניות ביותר לרלוונטיות לנו בישראל, דהיינו הנחיות הר"י משנת 2000, הנחיות GINA משנת 2006 והנחיות וועדת ה-NIH משנת EPR3-2007.

אמנם בתחילה, נועדו ההנחיות לפתור את בעיית העלייה הגדולה בתמותה מאסתמה. אולם בהמשך, הן התפתחו להוראות טיפוליות ולהנחיות כיצד להשתמש בתרופות ובתכשירים השונים. ההנחיות תפחו מדפי מידע קצרים למפלצות ענק, הכוללות מאות רבות של עמודים. הציניקים טוענים כי

קוראים אותן רק אלה שכתבו אותן וכי כל כותב, קורא את חלקו הוא ואת החלק של יריבו... אולם הואיל ומדובר בתעשייה עצומה של תרופות לאסתמה, תעשייה המוערכת במיליארדים רבים של דולרים מדי שנה, לא פלא, איפוא, שגם נציגי חברות התרופות השונות, ואולי במיוחד הם, קוראים כל תג בהנחיות ומחפשים בביקורת רבה את השורה והטבלה המתאימה להם. יתר על כן, הואיל וחברות התרופות הן המממנות הישירות של ההוצאות הכרוכות בחלק מההנחיות, ה-GINA, לדוגמה, באופן קבוע ומוצהר, או שהן מקיימות קשרים מורכבים יותר, כאלה ואחרים, עם הרופאים המובילים בתחומם, הן מאד מעוניינות לדעת האם המסר שרצו להעביר, אכן הועבר, ואכן, לאחר פרסום ה-GINA2006, מיד צולמו קטעים שונים וניתנו לתועמלנים ותועמלניות להפצה. לעיתים, היו הצילומים אותנטיים ולעיתים ערוכים, כולל הבטלה צבועית של הפסקה הנוחה לאותה חברה.

במאמר מוסגר אציי, כדי שלא אובן שלא כהלכה, כי הנני מבין ומקבל את העובדה כי למערכת הרפואה קשרים בלתי ניתנים להפרדה עם מערכת הפארמה ומקומן של חברות התרופות לא נפקד מכנסים שונים, להם הן מוסיפות תוכן וצבע. גם פיתוח תכשירים חדשים לא יתכן ללא מעורבותן. יתר על כן, גם איגודים מקצועיים אשר גובים מיסי חבר, מכסים חלק לא קטן מפעילותם בעזרת חברות התרופות הרלוונטיות. תפקיד הרופא הינו להשכיל ולהפריד בין המידע להטייה, אם אכן יש כזו. בתוך כל זאת, לא ברור אם ההנחיות אכן עונות על הצורך הבסיסי ביותר שלהן - להנחות את הרופא בשאלות קונטרברסליות ולהציג בפניו את דעת המומחים, המתבססת על הספרות העדכנית, נכון לאותו הרגע.

השורות הבאות מוקדשות לשאלת התינוק המצפצף וההנחיות לטיפול בו. לעניות דעתי, אחת השאלות המציקות ביותר לרופא הילדים בבואו לטפל בחולה, הינו הטיפול בתינוק ובילד המצפצף. זאת, מנימוקים ברורים המעלים מספר

שאלות שחלקן מובאות להלן: אחוז נכבד (30-50 אחוז) מהילדים הצעירים מצפצפים, זאת אומרת סובלים ממחלה שהיא אולי אסתמה. מספר זה גבוה פי 8-10 מהמועמדים לטיפול המבוגרים. הדבר מוביל למספר שאלות מעשיות:

- למי לתת טיפול מונע?
- איזה טיפול מונע להציע? תופעת הלוואי השכיחה והוודאית ביותר של ICS היא פגיעה בצמיחה. שאלה זו רלוונטית רק בילדים ולנוכח האמור בסעיף הקודם, ברורים לבטוי של רופא הילדים.
- מה עוד ניתן להציע לילד, מלבד טיפול תרופתי. לאור שהוצגו שאלות אלו, נבדוק מה מציעות לנו ההנחיות. כדי לחסוך במתח וכדי לשפר את הדיון, אומר כבר בתחילה כי לפחות באירופה חשו בבעיה שנוצרה כתוצאה מכך שהנחיות ה-GINA לא עונות על שאלות היסוד בילדים ולכן הוקמה ועדה מיוחדת לילדים ע"י

ה-Europeans Academy of Allergy and Clinical Immunology בתוספת שחקני חיזוק מה-American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, אשר פרסמה לא מכבר הנחיות ייעודיות לאסתמה בילדים. ההנחיות מופיעות ב-Allergy 2008;63 5-34 תחת הכותרת PRACTALL. מדובר שוב ב-Consensus report והפעם, מודל 2008.

בהנחיות אלו, מנסים לספק תשובות מכוונות יותר לשאלות במי לטפל טיפול מונע, האם ניתן לתפור את הטיפול לילד וכן לחלוקת הגילאים. שאלות אלו, מהותיות בעבודתו של רופא הילדים. לגבי ההתייחסות לשאלה מספר 3 - היא תינתן בהזדמנות אחרת. הבה נשווה את חלוקת הגילאים בין ההנחיות השונות:

GINA 2006

מדובר במסמך בן 86 עמודים ובתוספת של שתי הנחיות "כיס" של 27 עמודים כל אחת. התייחסות היא בעיקר לגיל 5+ עם הערה למינויים לילדים וכן חוברת כיס ייעודית לכאורה לילדים. בחוברת זו מצוי, כי עד גיל 5 לא ניתן לבצע בדיקת ספירומטריה (תפקודי ראות). מעל גיל 4 ממליצים



FIGURE 4-2a. CLASSIFYING ASTHMA SEVERITY AND INITIATING TREATMENT IN CHILDREN 0-4 YEARS OF AGE

Assessing severity and initiating therapy in children who are not currently taking long-term control medication

Components of Severity		Classification of Asthma Severity (0–4 years of age)			
		Intermittent	Persistent		
			Mild	Moderate	Severe
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
	Nighttime awakenings	0	1–2x/month	3–4x/month	>1x/week
	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	≤2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Several times per day
	Interference with normal activity	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
Risk	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0–1/year	≥2 exacerbations in 6 months requiring oral systemic corticosteroids, or ≥4 wheezing episodes/1 year lasting >1 day AND risk factors for persistent asthma		
		← Consider severity and interval since last exacerbation. Frequency and severity may fluctuate over time. → Exacerbations of any severity may occur in patients in any severity category.			
Recommended Step for Initiating Therapy		Step 1	Step 2	Step 3 and consider short course of oral systemic corticosteroids	
(See figure 4–1a for treatment steps.)		In 2–6 weeks, depending on severity, evaluate level of asthma control that is achieved. If no clear benefit is observed in 4–6 weeks, consider adjusting therapy or alternative diagnoses.			

Key: EIB, exercise-induced bronchospasm

Notes

- The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs.
- Level of severity is determined by both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2-4 weeks. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs.
- At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. For treatment purposes, patients who had ≥2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past 6 months, or ≥4 wheezing episodes in the past year, and who have risk factors for persistent asthma may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

אם עדיין אין שליטה, מוצעות 3 אפשרויות – תוספת של LABA, עליה במינון ה-ICS או תוספת Theophylline. שינוי לב, כי לגבי גילאי שלוש ומעלה יש פחות התלבטויות אבחנותיות. לגבי גילאי 0-2 אומץ הקו שה-NIH מקדם בכל המחקרים על אסתמה בתינוקות – לנסות לבדל תינוקות בעלי פוטנציאל לאסתמה מאלו שהם transient wheezing, על ידי ניסיון אבחון רקע אטופי/אלרגי. לדעת, ה-PRACTALL מהווה תוספת טובה וחשובה להנחיות להתייחסות וטיפול בתינוקות עם צפופים.

פרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

בהתקפים שנגרמים ע"י מחלות וירליות – לטווח קצר או ארוך. נראה לי, כי הפנימו את הממצאים שטיפול ממושך ע"י סטרואידים בגיל זה הינו מיותר, במיוחד לאותם 80 אחוז שאין להם אסתמה. ● לאסתמה פרסיסטנטית, במיוחד אם קשה, מומלץ ICS באינהלציה או דרך ספיייר. עדות לאלרגיה/אטופיה מפחיתה את סף האכשרה לטיפול ע"י ICS. ● בהתלקחויות מומלץ לתת סטרואידים סיסטמי ל-3-5 ימים.

- לגבי גילאי 3-5 יש התייחסות ב-Box 2:
- ICS הם הבחירה הראשונה.
- LABA לפי הצורך.
- LTRA למקרים קלים כטיפול יחיד.
- LTRA כתוספת ל-ICS אם לא מושגת שליטה מלאה.

קיצורים

ICS = Inhaled CorticoSteroids
SABA - Short Acting Beta2 Agonist (Sabutamol = Ventolin, Terbutalin = Bricalin)
LABA- Long Acting Beta2 Agonist (Formeterol = Oxis, Foradil Component of Symbicort, Salmeterol = Serevent, Component of Seretide)
LTRA = Leukotriene Receptor Antagonist (Montelukast = Singulair)

להשתמש בבדיקת מד שיא נשיפה (Peak Flow Meter). הנחיות אלו למעשה לא מציעות קריטריונים לאבחון והתייחסות לגילאים אחרים. בשאר עמודי החוברת כמו גם בחוברת הכיס, אין ניסיון להתמודד עם השאלות שהוצגו למעלה, ולכן אין כמובן גם תשובות להן.

NIH - EPR3 2007

מדובר במסמך בן 372 עמודים. ההתייחסות לילדים מתחלקת לקבוצות גילאים 4-0, 5-11, ו-12 ומעלה. בדו"ח זה, יש ביטוי לבעיה כיצד להגדיר אסתמה המחייבת טיפול קבוע, דהיינו טיפול יום יומי גם בהיעדר מחלה פעילה, בילדים עד גיל ארבע. בדו"ח מוצע, כי אם במהלך 6 חודשים היו מעל שתי התלקחויות המחייבות טיפול עם סטרואידים או: ארבעה או יותר אירועים של צפופים במהלך שנה, הנמשכים מעל יממה וקיימים גורמי סיכון לאסתמה כמו רקע אטופי או תבחני עור חיוביים או מחלה אלרגית מלווה כגון אטופיק דרמטיטיס – אזי ההתייחסות חמורה יותר וכוללת שינוי המדרג ובמילים אחרות – טיפול מניעתי (ראה Figure 4-2 a).

2008 PRACTALL

אלו ההנחיות של קבוצת המומחים האירופאית, במשולב עם תגבורת מארה"ב, המחלקת את הילדים המצפופים לגילאים באופן הבא: גיל 0-2, גיל 3-5. לגבי גילאי 0-2, שהם הגילאים בהם נתקלים רופאי הילדים בשאלות השכיחות ביותר והמטרידות ביותר, יש התייחסות מפורטת למדי. אביא בתרגום חופשי את Box 1 המופיע בעמוד 18: ● יש לשקול (consider) אבחון של אסתמה אם קיימות שלוש אפיוזות של חסימה ברוניאלית הפיכה במהלך 6 החודשים האחרונים. נא לשים לב, ה-EPR3 הציע 3 או יותר בשנה וכאן מציעים 4 אירועים לפחות בחצי שנה. לי, באופן אישי, נראה עדיף – תינוקות רבים יחמקו מההגדרה של אסתמה. ● אופצית הטיפול הראשוני הינה מרחיבי סימפונות לפי הצורך. ● LTRA (סינגוליר בישראל) כטיפול יומי

קצרת (אסתמה) תעסוקתית

קצרת תעסוקתית נפוצה במדינות מתועשות. היעד העיקרי בטיפול בה הנו מניעת חשיפה נוספת לגורם המזיק

פרופ' שמואל קוית, ד"ר ישראל טרייבר

פאתופיזיולוגיה

מגוון של מנגנונים פאתופיזיולוגיים מוביל למסלול המשותף הסובי של המחלה, המאופיין בחסימה משתנה של דרכי האוויר, תגובתיות-יתר של הסימפונות ודלקת בדרכי הנשימה. חומרים בעלי משקל מולקולרי גבוה פועלים בעזרת מנגנונים המתווכים ע"י IgE, העשויים להביא לתגובות אלרגיות מיידיות, מאוחרות, או שתיהן. לעומתם, חומרים בעלי משקל מולקולרי נמוך פועלים פעמים רבות כ-haptens הדורשים זיווג לחלבון פונדקאי בטרם ייצרו תגובה חיסונית. גם חומרים אלו עשויים להביא לתגובות מוקדמות (10-20 אחוז), מאוחרות (30 עד 50 אחוז), או שתיהן גם יחד (30 עד 50 אחוז). בנוסף למסלולים קלאסיים אלה אשר מתווכים במנגנון חיסוני, יש בקצרת תעסוקתית מנגנוני פעולה אחרים הכוללים: השפעות פרמקולוגיות ישירות על שריר חלק, דליפה מכלי דם קטנים של דרכי הנשימה ודלקות של סיבי עצבים.

התכונות ההיסטו-פתולוגיות של קצרת הנגרמת מגירי, או RADS, עדיין אינן מאופיינות כראוי, אך נעשו ניסיונות לאפיין. Brooks דיווח על שני מקרי RADS עם נזק לתאים האפיתליאליים בסמפונות ודלקת בדופן הסמפונות הכוללת גישות תאים לימפוציטים ותאי פלסמה, אך ללא תאים אאוזינופילים.

אבחנה

אנמנזה רפואית תעסוקתית מקיפה היא הכרחית לזיהוי חולים עם קצרת הקשורה לעבודה ולה שלוש מטרות:

- יצירת רשימה של עבודות בעבר ובהווה, ובמיוחד אלה התואמות להופעת תסמיני הקצרת או שקדמו להופעתה.
- זיהוי חשיפות ומנהגי עבודה בעבר ובהווה,

אטופיה באדם להגברת הסיכון לקצרת תעסוקתית. מחקרי מעקב מאשרים את העובדה כי עובדים הידועים כבעלי תגובתיות-יתר קודמת בדרכי האוויר, אינם נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח קצרת תעסוקתית מאחרים.

הגורמים לקצרת תעסוקתית

גורמים נפוצים בעלי משקל מולקולרי נמוך הידועים כגורמים לקצרת תעסוקתית כוללים איזוציאנים, אנהידרידים חומציים, תרכובות אמיניות, מתכות כמו פלטינה וניקל, חומר ריתוך משרף ותמציות מאבק עץ (חומצה פליקטית - plicatic acid - מהארז המערבי האדום).

גורמים נפוצים בעלי משקל מולקולרי גבוה, כוללים מגוון חלבונים מן החי (מחיות מעבדה או בהמות), חלבונים מהצומח או מקמח, גומי טבעי, אנזימים ותרופות.

הגורמים העלולים לגרום לקצרת נחלקים לשלוש קטגוריות:

קטגוריה	סוג
משקל מולקולרי גבוה	בע"ח, דגים, צמחים כולל לטקס מגומי טבעי, קמח, אנזימים ותרופות
משקל מולקולרי נמוך	כימיקלים כולל חומרי ריתוך, חומרי צבע, איזוציאנאטים, אנהידרידים חומציים, אמנים וחומצה פליקטית, מתכות כגון: פלטינה, כרום וניקל
חומרים מגרים	אבק, אדים, גזים

קצרת תעסוקתית נחשבת כיום להפרעת הנשימה התעסוקתית הנפוצה ביותר במדינות המתועשות. שכיחות הקצרת בעולם עולה בהתמדה, אך ההסבר למגמה זו עדיין מעורפל. שיעור מקרי הקצרת כתוצאה מחשיפה בעבודה מוערך ב-2-15 אחוז. למעלה מ-250 גורמים זוהו כמחוללי קצרת תעסוקתית.

קצרת תעסוקתית מאופיינת בהפרעה משתנה בזרימת האוויר, בתגובתיות-יתר של דרכי הנשימה ובתהליך דלקתי, משניים לתנאים הקשורים לסביבה תעסוקתית.

קצרת תעסוקתית נחלקת לשניים:

1. קצרת **המוחמרת** על-ידי עבודה. כאן הקצרת הייתה קיימת עוד טרם לחשיפה התעסוקתית ומוחמרת על-ידי חומרים מגרים ומעוררים במקום העבודה.
2. קצרת **הנגרמת** עקב העבודה.

שכיחות

מחקרים מורים על שכיחות קצרת תעסוקתית באוכלוסייה הכללית הנעה בין 3 ל-10 אחוז. נראה, כי ישנה מגמת עלייה בשכיחות הקצרת התעסוקתית במדינות מתועשות רבות ובהן יפן, בריטניה וקנדה.

גורמי סיכון

אטופיה היא גורם סיכון עבור אלה הנחשפים לאנטיגנים בעלי משקל מולקולרי גבוה, אך לא לסוגים אחרים של קצרת תעסוקתית. לדוגמה, במטפלים בחיות מעבדה ועובדי שירותי בריאות המפתחים קצרת תעסוקתית, קיימת שכיחות גבוהה של אטופיה. לא כן בחולי קצרת על רקע רגישות לאנטיגנים בעלי משקל מולקולרי נמוך. עשן סיגריות פועל באופן סינרגיטי עם קיום

לחומר המגרה או לתאונה תעשייתית. התאמת הליכי העבודה עשויה לכלול מעבר לחומרים בטוחים יותר, בידוד התהליך (דהיינו, באזור מתוחם), שיפור האוויר ו/או שימוש בציווד-מגן אישי (מסכות גז).

פרוגנוזה

רוב החולים הלוקים בקצרת תעסוקתית נותרים בעלי רמה כלשהי של מגבלה קבועה. למעלה מ-60 אחוז מהחולים אינם מחלימים, אפילו לאחר שהורחקו לחלוטין מן החשיפה.

הערכת ליקויים ונכות

מומלץ, כי הרופא ימתין שנתיים בטרם יכריז כי החולה הגיע לשיפור הרפואי המקסימלי ורק אז יקבע את שיעור הנכות מן המחלה.

קצרת תעסוקתית היא אחת מהפרעות הנשימה התעסוקתיות הדורשות הערכה מיוחדת בזמן קביעת הנכות. שיעורי הנכות עשויים להיות בין 0 אחוז, אם החולה החלים החלמה מלאה ואין לו כל תגובות-יתר נמשכת של דרכי האוויר, ועד לנכות של 100 אחוז במקרי הקצרת החריפים, שיש בהם הגבלה קשה ותלות גבוהה בסטוראידים.

כרופ' שמואל קוית, המרכז לאלרגיה ואסתמה, המכון למחלות ריאה ואלרגיה, המרכז הרפואי תל-אביב
ד"ר ישראל טרייבר, המחלקה לרפואה תעסוקתית - כפ"ס, שירותי בריאות כללית

רשימת מקורות

1. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC: Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: A report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. Br J Ind Med. 1991;48:292-298.
2. Ross DJ, Keynes HL, McDonald JC: SWORD '96: Surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the United Kingdom. Occup Med [Oxf]. 1997;47:377-381.
3. Reilly MJ, Rosenman KD, Watt FC, et al: Surveillance for occupational asthma: Michigan and New Jersey, 1988-1992. MMWR CDC Surveillance Summary. 1994;43:9-17.
4. Keskinen H, Alanko K, Saarinen L: Occupational asthma in Finland. Clin Allergy. 1978;8:569-579.
5. Saetta M, Maestrelli P, Di Stefano A, et al: Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate [TDI] on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma. Am Rev Respir Dis. 1992;145:169-174.

מבחן תגר ספציפי של הסמפונות

מבחני תגר ספציפיים נחשבת לבדיקה הקובעת. השימוש בבדיקות גירוי ספציפי של הסמפונות נועד למצבים בהם החולה אינו יכול לשוב למקום עבודתו, לצורכי מחקר שמטרתם זיהוי גורמים אפשריים חדשים לקצרת וכן למטרות רפואיות-משפטיות. גישה אחת היא לבקש את החולה לחקות את החשיפה בעבודתו. חסרון השיטה הוא בכך שלא ניתן לכמת את החשיפה. בדיקות מדויקות יותר ניתנות לביצוע תוך שימוש במחוללי גז או אבק המספקים הערכות למינון שניתן לנבדק.

כאשר תגובות מופיעות במבחן תגר ספציפי, הן בדרך כלל מתאימות לאחות מכמה תבניות:

- תגובות בודדות ומיידיות (10-30 דקות לאחר חשיפה).
- תגובות בודדות מאוחרות (בדרך כלל עם התקפים איטיים יותר, שעה עד ששתיים או 4 עד 8 שעות לאחר החשיפה).
- תגובות כפולות.

בדיקת רגישות אלרגית

לחומרים רבים בתעשייה ישנן תכונות אלרגיות. חומרים בעלי משקל מולקולארי גבוה יכולים לגרום לתגובת כיווץ אלרגי של הסמפונות הנובעת מיצירת נוגדי IgE ספציפיים. לכן, בדיקת עור תהיה במקרים אלו חיובית, כמו-גם בדיקות סרולוגיות (כמו בדיקות RAST - Radioallergosorbent). חומרים בעלי משקל מולקולארי נמוך עשויים לפעול כ-haptens המתרכבים עם חלבונים אנדוגניים.

מניעת המחלה והטיפול בה

היעד העיקרי בטיפול בקצרת תעסוקתית המתפתחת על רקע גורם תעסוקתי הנו מניעת חשיפה נוספת לגורם המזיק ועל ידי כך מניעת סבל והרעה במצב הנחשף.

יש להדגיש, כי חשיפה אף לרמות נמוכות של חומרים גורמי רגישות יכולה להמשיך ולגרום תסמינים באדם הלוקה ברגישות יתר.

לעומתם, ניתן להתיר לחולים בקצרת תעסוקתית בלתי-מושהית הנגרמת ע"י חומרים מגרים או RADS, להישאר במקומות העבודה שלהם, בתנאי שיבוצו שינויים להפחתת הסיכון לחשיפה נוספת

כולל הערכה לגבי מידת החשיפה.

● גיבוש הערכה באשר לסבירות הקשר בין עבודת הנבדק למחלת הקצרת.

תשומת-לב מיוחדת צריכה להינתן לחולי קצרת שהם עובדי שירותי הבריאות, רתכים, מרכיבי רכיבים אלקטרוניים, טכנאי מעבדה, עובדי מתכת, עובדי תעשיית הפלסטיק, אופים, מעבדי כימיקלים וצבאי מתכת ומרסטי צבע אחרים.

יש להדגיש, כי חולה שנחשף לאלרגן התעסוקתי לתקופות ממושכות, עלול להופיע בפני הרופא עם קצרת שהינה בלתי הפיכה גם מחוץ לעבודה, כאשר אינו חשף עוד לאלרגן התעסוקתי.

מספר רמזים עשויים להגביר עוד יותר את ערכה של האנמזה התעסוקתית באבחנה של הקצרת התעסוקתית:

- עבודה הנחשבת בסיכון גבוה להתפתחות קצרת.
- המצאות עובדים נוספים עם תסמינים דומים.
- מעורבות איברים נוספים מלבד דרכי הנשימה.
- המצאות גורמי סיכון, כגון אטופיה או עישון סיגריות.

הערכה רפואית

בדיקת תפקודי ריאה

יש לאשר את אבחנת הקצרת. לשם כך יש לבצע תפקודי ריאה (בעיקר ספירומטריה או גם נפחים בהתאם לצורך) ולהדגים הפיכות משמעותית ב- FEV_1 בעקבות מתן מרחיבי סמפונות ו/או תגובות יתר לא ספציפיות ומשמעותית של הסמפונות, לריכוז מגרה (מעל 8 מ"ג/מ"ל) של מטכולין או היסטמין, הגורם לירידה של 20 אחוז ב- FEV_1 [PC20 FEV_1] או על ידי חישוב הכמות הכוללת של מטכולין שגרמה ל-20 אחוז ירידה ב- FEV_1 (P20).

מעקב זרימת האוויר בשיא הנשיפה

ניתן לעשות שימוש בבדיקות מעקב זרימת האוויר בשיא הנשיפה (PEFR) כבדיקת סקר לזיהוי קצרת תעסוקתית. העובד מקבל את המכשיר ומבצע בדיקות חוזרות מספר פעמים ביום, הן בזמן עבודתו והן לאחר חופשה מתוכננת, במטרה לבדוק את השינויים המתרחשים בזרימת האוויר בזמן החשיפה התעסוקתית.

אלרגיה לנוזל הזרע

המודעות לקיומה של אלרגיה לנוזל הזרע אינה גבוהה. הטיפול המוצע כולל מניעה, טיפול תרופתי ואימונותרפיה

ד"ר דוד נוסם

אלרגיה לנוזל הזרע (אנ"ז) תוארה לראשונה לפני כ-50 שנה על ידי רופא נשים הולנדי ומאז תוארה בספרות האנגלית כ-80 מקרים נוספים. קרוב לוודאי, שהתופעה שכיחה בהרבה אך אין מספיק מודעות לקיומה גם בקרב הנשים הסובלות וגם בקרב הרופאים המטפלים בהן. לעיתים, קורה שאישה עם אנ"ז מופנית קודם לפסיכיאטר, לאחר מכן לרופא נשים ורק לבסוף מגיעה לאלרגולוג. רקמות הנרתיק מכילה מקרופאגים, תאי נגרהנס, לימפוציטים, אאוזינופילים, תאי פלסמה וגם תאי פיטום. כל אלה יחד מכילים תשתית לתגובות אימונולוגיות אפשריות. תופעות אלרגיות ככלל נגרמות עקב היווצרותם של נוגדנים מסוג IgE כנגד חלבונים שונים אשר באים במגע עם הרקמות השונות בגוף. נוזל הזרע מורכב מסוגים רבים של חלבונים אשר מסוגלים לעיתים לגרום לייצור של נוגדנים מסוג IgE ולכן, אין זה פלא שלפעמים מופיעה אלרגיה לנוזל הזרע. תוארו גם תגובות אימונולוגיות מסוג 3 ו-4 אך אלה נדירות מאד.

תופעות קליניות

התופעות הקליניות של אנ"ז מגוונות ועלולות להופיע תוך כדי המגע המיני, 5-60 דקות לאחר מכן

ובעשרה אחוז מן המקרים אף יותר משעה לאחר המגע המיני.

התסמינים יכולים להמשך שעות ואף ימים. רוב הנשים סובלות מתופעות מקומיות המתבטאות בגרד, בכאבים, בדקירות ובאדום מקומי בתוך הנרתיק ולפעמים מסביב לו, אך במקרים מסוימים יכולות להופיע גם תופעות מערכתיות כמו גרד מפושט, אורטיקריה, נזלת, התעטשות, שיעול, סטרידור, קשיי נשימה, בחילות, הקאות ואף ירידה בלחץ הדם. דהיינו, תופעות של הלם אנפילקטי. מקרי מוות לא תוארו עד היום.

שישים אחוז מן הנשים הסובלות היו בגילאי 20-30 אך מתוארים גם מקרים של נשים מעל גיל 50 ומתחת לגיל 20, עם תופעות של אנ"ז.

בדומה לרוב התופעות האלרגיות, תיתכן החמרה עם הזמן, כך גם קיצור זמן הופעתן מרגע קיום יחסי המין.

ב-40 אחוז מן הנשים, האנ"ז הופיעה לאחר מגע מיני ראשון. לפי HALPERN הסבר אפשרי לתופעה זו הוא קיומם של נוגדנים צולבים בנוזל זרע ובחידידים, אשר גורמים לזיהומי נרתיק ולאחר שהתפתחה כבר האנ"ז היא תופיע בכל מגע מיני. שאר הנשים פיתחו אלרגיה לאחר שקיימו מגעים מיניים חוזרים במשך שנים ללא תגובות.

תוארו נשים אשר פיתחו אלרגיה לזרע של בן זוג אחד ולא לזרע של בן זוג אחר וכן תוארו נשים שפיתחו אלרגיה לזרע של כל בני הזוג איתם קיימו מגע מיני.

יש לציין, שתופעות של אנ"ז, אפילו מערכתיות, יכולות להופיע גם לאחר מגע עורי בלבד עם נוזל הזרע. קיים תיאור מקרה נדיר של אישה עם תופעות מערכתיות של אנ"ז אשר מעולם לא קיימה מגע מיני נרתיקי.

הגורמים להתפתחות אנ"ז

מה הסיבה להתפתחות אנ"ז? אין עדיין תשובה סלוגייה מעניינת זו. מספר נשים פיתחו אנ"ז לאחר היריון. אחד החוקרים המובילים בנושא, BERNSTEIN,

סבור שההיעלמות הפתאומית של תאי T מדכאים לאחר היריון, גורמת לתגובת יתר של הווצרות נוגדנים מסוג IgE, אך תוארו גם מקרים של הופעת אנ"ז לאחר הפסקה ארוכה של יחסי מין בשל סיבות אחרות ולכן ברור שקיימות סיבות נוספות לתופעה. מתוך סקירתו של SHAH עולה, שלרוב הסובלות היה רקע אטופי אישי או משפחתי.

מספר חוקרים ניסו לזהות בצורה מדויקת יותר את החלבון אשר גורם לאנ"ז והגיעו למסקנה שקרוב לוודאי כי זהו אלרגן אשר מקורו בפרוסטטה.

לא תמיד האלרגיה היא רק לחלבוני הזרע: לפעמים, בתוך נוזל הזרע מתרכזים גם חלבונים אחרים. תוארו נשים עם אלרגיה לפניצילין ואגוזים אשר פיתחו אנ"ז רק לאחר שבני זוגם נטלו פניצילין או אכלו אגוזים. תבחיני עור עם גורמים אלה נמצאו חיוביים ולא הייתה בעיה עם נוזל הזרע עצמו; לפעמים, נוזל הזרע מכיל נוגדנים מסוג IgE נגד קנדידה אלביקוס אשר יכולים לגרום לתופעות אלרגיות אצל נשים עם זיהום קנדידאלי אשר אינו נדיר אצל נשים.

גורמים אלרגיים אחרים עלולים להגיע לנרתיק בזמן קיום יחסי מין אך הם אינם קשורים לנוזל הזרע כמו אבקנים, היכולים לגרום לתגובה אלרגית אצל אישה אטופית.

גירוי לא ספציפי של הנרתיק אשר יכול לחקות אנ"ז עלול להיגרם עקב שימוש בקוטלי זרע, דאודורנטים, סבונים מסוימים, מטליות לחות ואף לקים של ציפורניים.

SONEX תיאר מקרה שקרה לזוג מסוים: הבעל אהב לקרוא עיתון במיטה. בת הזוג שלו הייתה אלרגית לדיו של העיתון. לאחר קיום יחסי מין, היא הייתה מפתחת תגובה – לא לזרע, אלא לדיו אשר הגיע לנרתיק בזמן המשחק המקדים. הפסקת מנהג זה ורחיצת ידיים פתרו את הבעיה.

כמו כן קיימת האבחנה המבדלת של תופעות אלרגיות ואנפילקטיות בזמן קיום יחסי מין: אסתמה הנגרמת עקב מאמץ והתרגשות ואורטיקריה כולינרגית אשר גם היא יכולה להיגרם עקב מאמץ והתרגשות, יכולות לחקות מצב של אנ"ז.



קונגרסים מסביב לעולם

17-24 בפברואר, מיאמי,

פלורידה, ארה"ב

Seminar on Legal-Medical Issues
etener@CruisersParadise.com

23-24 בפברואר, קוקון, מקסיקו

Caribbean ASCLEPIOS - IXth

Congress about

Mother & Child Health

Kamel@medicom-international.com

7-11 במרץ, פילדלפיה, ארה"ב

American Academy of Allergy,

Asthma and Immunology (AAAAI)

Annual Meeting 2008

cme@aaaaai.org

2-5 באפריל, טולוז, צרפת

22nd European Immunogenetics and

Histocompatibility Conference

thomsen@toulouse.inserm.fr

4-6 באפריל, פורט לודרדייל,

פלורידה, ארה"ב

Celebration of Pediatric

Pulmonology 2008

jjohnston@chestnet.org

19-22 באפריל, ורדרו ביץ', קובה

Immunopharmacology 2008

gabino.garrido@infomed.sld.cu

אבחון

מהו התהליך האבחנותי של אנ"ז? כמו תמיד ברפואה, המודעות לקיומה של תופעה פתולוגית ואנמנה מפורטת הן המפתח לאבחנה נכונה.

לרוב, נשים אלה מגיעות לאלרגולוג לאחר שנבדקו על ידי רופא נשים. במידה ולא, חייבים להפנותן לגינקולוג בכדי לשלול דלקות נרתיק מסיבות אחרות.

האנמנה, שאינה תמיד פשוטה, חייבת להתייחס לכל הנקודות אשר צוינו עד כה.

במידה ומתעורר חשד לאלרגיה לזרע, ממליצים לבני הזוג להשתמש בקונדום (CONDOM TEST). אם התסמינים נעלמים, יש סבירות גבוהה עוד יותר לאנ"ז.

השלב הבא הוא תבחין עורי עם הזרע עצמו. במידה והוא חיובי, הדבר מאשר את האבחנה ויש לגשת לטיפול.

בעבר, בוצעו גם תבחין עור עם זרע של מספר תורמים. כיום, בעידן האיידס, לא ניתן כמובן לעשות זאת.

מלבד תבחין עור, ניתן לבצע בדיקות מעבדה לשם זיהוי נוגדנים סגולים לזרע, כמו RAST ELISA וגם התמרה של לימפוציטים בתגובה לזרע אך בדיקות אלה מורכבות בדרך כלל ואינן תורמות יותר מתבחין העור.

לאחר שנעשתה אבחנה של אלרגיה לזרע, צריך וגם ניתן להציע טיפול.

טיפול

בדומה לאלרגיות אחרות, גם באנ"ז קיימים שלושה סוגי טיפולים: מניעה, טיפול תרופתי, ואימונותרפיה.

מניעה הינה הטיפול המועדף תמיד במצבים אלרגיים, באם ניתנת במקרה של אנ"ז, הקונדום הוא אמצעי המניעה הטוב ביותר. יכולה לעתים להתעורר גם בעיה של אלרגיה ללטקס ותוארו מספר נשים עם אנ"ז וגם אלרגיה ללטקס. במקרים נדירים אלה, אפשר להשתמש בקונדומים מחומרים אחרים. ברור, ששימוש בקונדום אינו מהווה פתרון מעשי כאשר האישה מעוניינת להיכנס להיריון.

אפשרות טיפולית אחרת היא טיפול תרופתי. במקרים לא קשים במיוחד, אפשר לתת אנטיהיסטמיניקה חצי שעה לפני קיום יחסי המין וכן ניתן להשתמש במשחת כרומולין לפני וגם אחרי קיום יחסי המין. במקרים קשים, כאשר מתפתח הלם אנאפילקטי, צריך לטפל בו כמקובל עם אדרנלין וסטרואידים לפי הצורך. כמו כן יש לצייד את המטופלות באפיפן.

במידה והטיפול המניעתי לא בא בחשבון והטיפול התרופתי לא עוזר, קיימת אפשרות של טיפול באימונותרפיה.

HALPERN היה הראשון אשר ניסה טיפול אימונותרפי עם הזרע עצמו. אחרים ניסו טיפול

זה עם פרקציות שונות של נוזל זרע, בהתאם לתגובות בתבחינים עוריים. האימונותרפיה הצליחה בשני שליש מן המקרים. הטיפול התבצע בדומה לאימונותרפיה רגילה לאלרגנים נשפים עם הזרקות תת עוריות, פעם עד פעמיים בשבוע. הצלחה גדולה בהרבה הייתה באימונותרפיה מהירה (RUSH IMMUNOTHERAPY): המטופלות קיבלו זריקות כל חצי שעה במשך שניים או שלושה ימים ולאחר מכן, גדלו רווחי הזמן בין הזריקות.

טיפולים אלה אומנם הצליחו יחסית, אך הם מסורבלים הן מבחינת הכנת החומר להזרקה והן מבחינת המטופלות, אשר חייבות להגיע למרפאה לעיתים קרובות. כן קיימות בהם כל אותן הסכנות של אימונותרפיה רגילה, כלל הלם אנאפילקטי.

ב-1993, דיווח MARTLOF על ניסיון מוצלח של דנסטיזציה לנזל הזרע בשיטה תוך נרתיקית ((INTRAVAGINAL DESENSITIZATION. בשיטה זו לוקחים את נוזל הזרע של בן הזוג, מוהלים אותו פי 10, 100 ו-1000 ולאחר מכן מחזירים ריכוזים עולים של הנוזל ישירות לנרתיק. במידה ולא התפתחו תופעות אלרגיות, בני הזוג מקיימים יחסי מין מלאים במרפאה. עד כה, דווחו שישה מקרים בהם נעשה שימוש בטיפול זה ובחמישה מהם הייתה הצלחה. אחד המקרים דווח על ידינו ולאחר מכן טופל זוג נוסף בשיטה זו, גם כן בהצלחה.

הבעיה בשיטה טיפולית זו היא הצורך לקיים יחסי מין שלוש פעמים בשבוע – משימה, אשר לא תמיד קלה במיוחד אם עקב אילוצים לא נמצאים בני הזוג ביחד תקופה יותר ממושכת. במקרה של הפסקה ארוכה בקיום יחסי המין, חוזרת האלרגיה ואז נזקקים שוב לטיפול.

הדבר דומה להפסקת תרופה לאחר דנסטיזציה. גם במקרה זה, יהיה צורך בטיפול מחדש. ניתן להתגבר על היעדרות בן הזוג על ידי הקפאת הזרע והחזרתו בעת הצורך, בכדי למנוע את חזרת האלרגיה.

יש לציין, כי האנ"ז אינה סיבה לעקרות. תוארו נשים אשר נכנסו להיריון לאחר טיפול מוצלח הן בדנסטיזציה תוך נרתיקית והן ב-IVF.

לסיכום: ניתן לציין מספר נקודות – אלרגיה לזרע היא תופעה קיימת אשר גורמת לסבל. ניתן לטפל בתופעה זו. דרושה מודעות גבוהה יותר לקיומה של התופעה, הן מצד נשים והן מצד הרופאים, אשר יפנו אותן לאלרגולוגים.

אנו מקווים ששקירה זו תתרומם לכך.

ד"ר דוד נסס, מומחה לאלרגיה, אימונולוגיה

קלינית ורפואה פנימית, שרותי בריאות

כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי, יעץ

למחלות אלרגיות ואימונולוגיה קלינית, בית

החולים לגליל המערבי, נהריה

הוועידה השנתית ה-2 להשמנה, סוכרת ויתר לחץ דם

יום ד' | 19 במרץ 2008 | מלון הילטון | תל אביב

MEDICAL EXPO מבית המגזין **MEDICAL** שמחה להודיע על הוועידה השנתית ה-2 לסוכרת, השמנה ויתר לחץ דם.

סוכרת, השמנת יתר ויתר לחץ דם הם מהגורמים המרכזיים לתחלואה הקרדיווסקולרית. בעולם המערבי כולו גוברת והולכת המודעות לצורך לפעול ביתר שאת למניעת התפתחותן של מחלות אלה ולשפר את דרכי האבחון והטיפול בהן. השמנת יתר, סוכרת ויתר לחץ דם אינם נתפשים עוד כתחומים נפרדים אלא כמצבים שהבנת המשותף להם חשובה ומשפרת את הטיפול בחולה.

הוועידה השנתית ה-2 לסוכרת, השמנה ויתר לחץ דם - **DOT** - עוסקת בקשר שבין השמנה, סוכרת ויתר לחץ דם, בהשפעותיהם ההדדיות ובתגליות האחרונות תוך התמקדות מיוחדת בתחום הטיפול ב"חולה המורכב": הגורמים למחלות, פרמטרים עדכניים לאבחון, הזיקה המתקיימת בין שלוש המחלות והנזק הנגרם ללב כתוצאה מהתסמונת המטבולית. במהלך היום יידונו, בין היתר, הנושאים הבאים: תרופות כמחוללות מחלה, תרופות חדשות לטיפול בסוכרת מסוג 2, הנחיות חדשות לטיפול ביתר לחץ דם, אמצעים לאבחון טרום קליני של מחלה ווסקולרית, הקשר בין השמנה ותופעות כמו סטרס ואינסומניה, השפעת מחלות מטבוליות על המח ועל תפקוד קוגניטיבי.

מצפים להשתתפותכם.

יו"ר הוועידה:

פרופ' נפתלי שטרן, מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליזם ויל"ד, המרכז הרפואי ת"א

פרופ' איתמר רז, מנהל יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים

פרופ' אהוד גרוסמן, מנהל מחלקה פנימית ד' והיחידה ליל"ד, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

בין הנושאים שיידונו בכנס:

- סוכרת ומחלות קרדיווסקולריות - לקראת 2010
- אינקרטינים ומעכבי DPP4
- תרופות בשימוש יום-יומי והשמנה
- האם הגיע הזמן לאינסוליניזציה מוקדמת באינסולינים חדשים?
- אינקרטינים - הזדמנות לשינוי המהלך בסוכרת
- שימת הדגש בטיפול על טיפול בהשמנה
- מה חדש בהנחיות האירופאיות החדשות על יתר לחץ דם?
- יתר לחץ דם ומלטונין
- Masked Hypertension
- האם יש מקום לטיפול תרופתי ב-Pre Hypertension
- תרופות בשימוש יום יומי המעלות את לחץ הדם
- הורמוני מין והשמנה - מגבלות ועד סטטוסטרון
- אוביסוגנים סביבתיים, חידקי מעיים והשמנה
- סטרס, אינסומניה ו-Night Eating Syndrome
- השמנה נורמוטבולית: השמן הבריא-מיתוס או מציאות?
- אבחון טרום קליני של מחלה ווסקולרית בסוכרת, יתר לחץ דם והשמנה
- אנגיוגרפיה וירטואלית ואקו
- Pulse Wave Velocity-ו IMT
- הערכת תפקוד אנדותליאלי על ידי FMD
- השפעת סוכרת, יתר לחץ דם והשמנה על המוח והתפקוד הקוגניטיבי
- גורמי סיכון קרדיווסקולריים והתפקוד הקוגניטיבי

MEDICAL EXPO
תערוכת ויכוחים רפואיים

להרשמה יש לפנות ל
טל' 03-7650504 פקס. 03-6493667
דוא"ל yaelk@medical-expo.co.il

רישום מוקדם, עד ה-10.03.08 מחיר למשתתף: 160 ש"ח
רישום מה-11.03.08 ועד ה-18.03.08: 200 ש"ח
רישום במקום: 240 ש"ח

* המחיר כולל מע"מ וארוחת צהריים



חסר חיסוני ראשוני מולד

מאפייני חסר חיסוני ראשוני ודרכי בירור אימונולוגי ראשוני

ד"ר אילן דלאל

"עשרת הדיברות" של חסר חיסוני ראשוני

1. זיהום אחד או יותר של זיהום בקטריאלי סיסטמי (מנינגיטיס, ספטיס).
 2. שני זיהומים בקטריאליים משמעותיים לא חודתיים תוך שנה (צלוליטיס, דלקת אוזניים פורולנטית, דלקת ריאות, לימפאדניטיס).
 3. זיהום משמעותי המופיע באזור לא שכיח (אבצס בכבד או במוח).
 4. זיהום עם פתוגנים לא רגילים (אספירילוס, פניאומוציסטיק קריני, נוקרדיה, סרציה וכו').
 5. זיהום עם פתוגנים קלאסיים כמו פניאומוקוק, סטפילוקוק, המופילוס אינפלאנזה אך בדרגת חומרה גבוהה או חוסר תגובה מספקת לטיפול אנטיביוטי מתאים.
 6. חסר שגשוג, בד"כ עם שלשול כרוני.
 7. פטרת כרונית מעבר לגיל שנה.
 8. פריחה מפושטת (דמוית אטופיק או סבוראיק דרמטיטיס) ללא תגובה לטיפולים שגרתיים.
 9. סיפור משפחתי של חסר חיסוני.
 10. מחלות או סינדרומים עם אסוציאציה חזקה לחסר חיסוני (כמו אטקסיה טלאנגיאקטזיה, בלום סינדרום, טריזומיה 21, וכו').
- רמזים נוספים שיכולים לעזור כוללים: יותר מ-8 דלקות אוזניים לשנה, יותר משתי אפיזודות של סינוסיטיס חמורה בשנה, יותר מחודשיים של טיפול אנטיביוטי עם תגובה בלתי מספקת.
- מקובל לחלק את המערכת החיסונית ל-4 זרועות שונות. חלוקה פשוטה זו עוזרת מאד בגישה ובאבחון המהיר והיעיל של חסר חיסוני ראשוני בילדים:
1. חסר הומורלי - נובע מפגיעה בייצור נוגדנים בשל חסר או תפקוד לא תקין של לימפוציטים מטיפוס 8. כ-65 אחוז מכלל מקרי החסר החיסוני שייכים לקבוצה זו. התופעות מתחילות בד"כ אחרי

א-סימפטומטיים. כל ילד שסובל מ"יותר מדי זיהומים" מעלה חשד לקיום מחלה הפוגעת במערכת החיסון. בשל העובדה שהמחלות של חסר חיסוני ראשוני הן בסך הכל די נדירות, יש לבדוק קודם האם לא מדובר בחסר חיסוני שניוני.

דוגמאות לחסר חיסוני שניוני

1. הפרעות בזרימת הדם - מחלת לב מולדת, Sickle cell anemia, סוכרת.
 2. הפרעות חסימתיות - אסתמה, נזלת אלרגית, סיסטיק פיברוזיס, חסימה בדרכי השתן.
 3. הפרעה בשלמות הרקמות - אקזמה, כוויות, פגיעה ב-Cilia, שבר בגולגולת.
 4. הפרעות מטבוליות - נפרוזיס, אורמיה, גלקטוזמיה.
 5. גוף זר - שנטיס, קטטר, גוף זר בדרכי הנשימה, מסתם מלאכותי.
 6. מצב קטבולי - תת תזונה, חסר ויטמינים/מינרלים, Protein Losing Enteropathy.
 7. מחלות ממאירות - ליקמיה, לימפומה.
 8. טיפולים אימונוסופרסיבים - סטרואידים, כימותרפיה, הקרנות.
 9. זיהום - זיהום עם יורסים כמו CMV, EBV יגרום לדיכוי זמני קל של מערכת החיסון. לעומת זאת, זיהום עם HIV יגרום לפגיעה קשה ומתקדמת במערכת החיסון.
 10. מצבים שונים - פגות, כריתת טחול.
- במידה ושללנו את האפשרות שחסר חיסוני שניוני הוא הגורם לילד לסבול מנטיית יתר לזיהומים, יש לחשוב שמדובר בכגם ראשוני מולד של המערכת החיסונית. ישנם מספר מצבים שחייבים להדליק נורה אדומה אצל כל רופא ולגרום לו לברר באופן נמרץ האם אכן ישנו פגם ראשוני במערכת החיסונית.

ילדים עם זיהומים חוזרים הם לחם חוקו היומיומי של רופא הילדים בקהילה ובבית החולים.

האם כל ילד שסובל מזיהומים חוזרים, סובל מבעיה ראשונית או משנית במערכת החיסון? האם יש צורך לבצע בירור לילדים אלה? איזה בירור נעשה?

על שאלה זו ושאלות אחרות ננסה לענות בסקירה ראשונה זאת. בהמשך הסדרה, נסקור את המחלות הקלאסיות של חסר חיסוני ראשוני ונסה לתת בידי רופא הילדים את הכלים הדרושים כדי לעשות סינון ראשוני במקרים הרבים של ילדים הסובלים מזיהומים חוזרים. הרופא הראשוני חייב להיות בעל מודעות גבוהה כדי לזהות את המקרים הנדירים של חסר ראשוני, מוקדם ככל האפשר. אבחנה מוקדמת היא, במקרים רבים, קריטית, כדי לתת את הטיפול המתאים לפני שנוצר נזק בלתי הפיך. הקלות שבה אנו רושמים טיפולים אנטיביוטיים פוטנטיים חוזרים עלולה למסך את התמונה הקלאסית ולגרום לאיחור באבחנה.

מחלות חסר חיסוני ראשוני

מחלות חסר חיסוני ראשוני הן קבוצה הטרוגנית של מחלות הנגרמות כתוצאה מפגיעות שונות במערכת החיסון וגורמות בראש ובראשונה לנטייה מוגברת לזיהומים. השכיחות הכוללת של מחלות חסר חיסוני ראשוני מוערכת בכ-1:10,000 לידות והפגם הגנטי ידוע ביותר מ-120 מחלות שונות של חסר חיסוני. עובדה זו, תורמת רבות ביעוץ גנטי ואבחון פרה-נטלי במשפחות עם חסר ידוע. מספר זה לא כולל, כמובן, את המקרים של חסר מבודד של IgA שנמצא בשכיחות גבוהה של עד 1:500 באוכלוסיות מסוימות. המשמעות של נתון זה לא ברורה לחלוטין, מכיוון שרוב מקרי חסר IgA הם



של גופיפי Howell-Jolly מצביע על חסר אנטומי או פונקציונלי של טחול. ש"ד גבוהה אופיינית לזיהום חיידקי או פטרייתי).

בדיקות סקירה לגילוי פגמים בתאי B

רמת אימונוגלובולינים בדם.
רמת נוגדנים ספציפיים – כנגד חיסונים שהילד קיבל כמו טטנוס, דיפטריה, המופילוס אינפולואנזה, הפטיטיס A+B, פניאומוקוקים (אם קיבל).
איזוהמאגלוטינינים – נוגדנים עצמוניים כנגד קבוצות דם. לבדיקה זו מספר חסרונות: היא אינה אמינה לפני גיל שנתיים, לחולים עם קבוצת דם AB אין נוגדנים כאלה, טיפול אנטיביוטי ממושך גורם לשינוי משמעותי ברמת הנוגדנים.

בדיקות סקירה לגילוי פגמים בתאי T

מספר כללי של לימפוציטים.
טסט עורי לטטנוס או קנדידה. הטסט נעשה בשיטה דומה לבדיקות PPD, כלומר הזרקת תוך עורית. יש למדוד את האידורציה אחרי 48-72 שעות. קיום אידורציה מצביע על תפקוד תקין של תאי T. חשוב לציין, שיש צורך בחשיפה מוקדמת לאנטיגן הנבדק כדי לקבל תשובה חיובית.

בדיקות סקר לגילוי פגמים במערכת הנוטרופילים/פגוציטים

מספר וצורה תקינים של נוטרופילים.
יצירה תקינה של רדיקליים חמצוניים.

בדיקת סקירה לתפקוד מערכת המשלים

CH50 – בדיקה פונקציונלית של מערכת המשלים הקלאסית, הבודקת את יכולת הציטוליזה של סרום החולה. במידה ויש חוסר באחד ממרכיבי המשלים לא תופיע המוליזה תקינה במבחנה.

במאמר הבא, נתרכז באופן טבעי בקבוצת המחלות הקשורות לתפקוד לא תקין של המערכת ההומורלית אשר, כפי שכבר צויין, מהווה את חלק הארי של קבוצת מחלות חסר חיסוני ראשוני.

ד"ר אילן דלאל, היחידה לזיהומים/אלרגיה/אימונולוגיה קלינית ילדים, מחלקת ילדים, מרכז רפואי ע"ש אדית וולפסון, חולון ומרצה בכיר, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א

גיל 5-6 חודשים (לאחר הירידה ברמות ה-IgG האמהי שעובר שליה). הפתוגנים האופייניים כוללים חיידקים פיוגניים כמו פניאומוקוקים המופילוס אינפולואנזה. חולים אלה, בדרך כלל לא סובלים מזיהומים ויראליים פרט לנטיית יתר לזיהום עם אנטרווירוסים. רב החולים בקבוצה זו יגדלו ויתפתחו באופן נורמלי, ללא הפרעה קשה בשגשוג.

2. חסר תאי או חסר משולב תאי והומורלי – פגיעה במספר או בתפקוד של תאי T. כ-20 אחוז מכלל המקרים (חסר רק בתאי T או פגיעה משולבת בתאי T+B) שייכים לקבוצה זו. חולים אלה יסבלו מזיהומים קשים מסכני חיים החל מגיל מספר חודשים. המחוללים יכולים להיות חיידקים גרם חיוביים ושליליים, מיקובקטריום, וירוסים, פטריות ופריזיטים. תינוקות אלה, יסבלו בד"כ משלשול כרוני וחוסר שגשוג חמור. חסר מסוג זה הוא מצב חירום פדיאטרי, מכיוון שאיחור באבחנה ובטיפול (השתלת מח עצם) הוא הטיפול המועדף בחסר תאי קשור לתמותה גבוהה.

3. חסר נוטרופילים – חסר מספרי או תפקודי. 10 אחוז מכלל המקרים שייכים לקבוצה זו. החיידק ה"קלאסי" בקבוצה זאת הוא הסטפילוקוק. לעיתים, גם זיהום פטרייתי עם אספרגילוס, קריפטוקוקוס או נוקרדיה. הסימנים כוללים התפתחות אבצסים חוזרים, צלוליטיס, כיבים בעור, אפטות ודלקות חניכיים, אוסטיאומיאליטיס, ריפוי לא תקין של פצעים והיפרדות מאוחרת של חבל הטבור.
4. מערכת המשלים – הפרעה נדירה שגורמת לכ-5 אחוז מכלל המקרים. חסר במרכיבים הטרימינליים של מערכת המשלים (C9-5C) יגרום לשכיחות יתר של זיהום עם מנינגוקוקים. חסר במרכיבים פרוקסימליים קשור לעיתים גם למחלות אוטואימוניות כמו SLE, דלקת פרקים, וסקוליטיס.

בירור אימונולוגי ראשוני בחשד לחסר חיסוני

ספיחת דם מלאה סלל דפרצצאל, שקעת דם –
מספר אבסולוטי תקין של נוטרופילים חשוב כדי לשלול נוטרופניה מולדת או נרכשת, חסר במולוקולות הדבקה המתאפייין בלויקוציטוזיס משמעותית (בד"כ מעל $30,000/\mu L$). מספר לימפוציטים תקין לגיל – לפחות 1,500 לימפוציטים/ mm^3 – שולל למעשה (פרט למקרים נדירים) חסר חיסוני של תאי T, מכיוון שמעל ל-70 אחוז מכלל הלימפוציטים בדם פריכרי הם לימפוציטים מטיפוס T. מספר תקין של טסיות שולל קיום Wiskott-Aldrich Syndrome. חסר

תזונת התינוק בסיכון או התינוק האלרגי מהלידה ובשנת החיים הראשונה

בגיליון הקודם הבאנו את סקירתו של ד"ר רון שאול על התזונה המומלצת לתינוק הבריא בשנת חייו הראשונה. סקירה זו, עוסקת בגישה לתינוק האלרגי או התינוק הנמצא בסיכון לפתח אלרגיה למזון

פרופ' יצחק כץ

מזונות היפואלרגיים

פורמולות שעברו הידרוליזה חלקית – (Partially hydrolyzed formula PH) – מכילות אוליגופפטידים שמשקלם המולקולארי הוא לרוב פחות מ-5,000 דלטון.

פורמולות שעברו הידרוליזה אקטנסיבית – (Extensively hydrolyzed formula, EH) – מכילות פפטידים שמשקלם המולקולארי הוא פחות מ-3,000 דלטון. הנפוצה בישראל היא Nutramigen®.

חומצות אמינו חופשיות – free amino acid – פורמולות אשר אינן מכילות פפטידים אלא רק חומצות אמינו. הנפוצה בישראל היא Neocate®.

עד כאן תרגום חופשי מתוך המאמר דלעיל.

אלרגיות למזון ולחלב

עתה להגדרת הבעיה. כאמור לעיל, רבות מהתלונות הנוגעות לרך הילוד ולתינוק בשנת החיים הראשונה, מתרכזות בנושא המזון. ואכן, אלרגיה למזון בכלל ולחלב בפרט, מהווה בעיה, אם כי היקפה פחות מהמיתוסים הנפוצים סביבה. להלן הגדרת המצבים:

אלרגיה לחלב המתווכת ע"י IgE – תגובה, המופיעה בד"כ בחודשי החיים הראשונים – בד"כ עם החשיפה הראשונה, או בסמוך לה, לחלב המבוסס על חלבון חלב פרה. התגובה מופיעה באופן מיידי, אף לכמות קטנה. היא מתבטאת

בשנת החיים הראשונה של התינוק, מיוחסות תגובות רבות ושונות לאלרגיה למזון ובמיוחד לאלרגיה לחלב. תגובות אלה מניבות שלל עצות שונות לאם או לאישה בהריון, המכוונות להפחית את הסיכון לאלרגיה למזון בפרט ולתופעות אלרגיות בכלל, בך הילוד. לאחרונה, פורסם דו"ח של האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים (American Academy of Pediatrics)¹, אשר התייחס למספר סוגיות בתחום זה. ראשית, נסקור חלק מההגדרות המופיעות בדו"ח אשר ישמשו לדיון גם בסוגיות נוספות.

אטופיה (Atopy) – נטייה אישית או משפחתית ליצור נוגדנים מסוג IgE בתגובה למנה נמוכה של אלרגן, מוכח ע"י תבחין עור חיובי.

אלרגיה – תגובת רגישות יתר המתווכת ע"י מנגנון אימונולוגי.

מחלה אטופית – מחלה קלינית המאופיינת ע"י אטופיה. מיוחסת לאטופיק דרמטיטיס, אסתמה, נזלת אלרגית ואלרגיה למזון.

אלרגיה לחלב פרה – רגישות יתר אימונולוגית לחלב פרה, המתווכת הן ע"י IgE או במנגנון אימונולוגי אחר.

אלרגיה למזון – תגובה למזון המתווכת ע"י מנגנון אימונולוגי, ע"י IgE או לא IgE (IgE or non IgE mediated).

היפואלרגי – אלרגיות מופחתות, או יכולת מופחתת ליצור תגובה מושרית ע"י IgE.

בפריחה באזור המגע, באזורי עור אחרים, כאן, שיקט, בנזלת, בשיעול, בהקאה, בקושי נשימה, בהלם אנאפילקטי ועשויה לגרום אף למוות. יש לציין, שמוות מאלרגיה לחלב פרה, לא קורה בדרך כלל בתינוקות. לא כל התופעות מופיעות בכל אחד ובכל פעם. שלושת המאפיינים החשובים הם תגובה לכמות קטנה, תגובה מיידיית או מהירה ופריחה. שכיחות תופעה זו נתונה לוויכוח, אולם אע"ז לומר בוודאות, שמדובר בכמות מאחז אחד מהתינוקות. עד כה, זוהו כבר כ-20 אלרגנים – אתרים על פני קזאין ולקטוגלובונים הנקשרים ל-IgE ספציפי ואחראים לגרימת הופעת התגובה האלרגית. אי לכך, ניתן בקלות רבה לקבל תבחין עור חיובי לחלבון חלב פרה, או לזהות בבדיקת דם נוגדנים מסוג IgE ספציפי לחלבוני חלב הפרה בסרום הנבדק. במקרים בהם יש ספק, יש להשלים הבדיקה ע"י מבחן תגר כפול סמויות או תגר גלוי. מובן, שהתגר חיובי להיעשות בסביבה מוגנת, בה ניתן לטפל בתופעות. יש חשיבות עצומה למבחן העור (טסט) או לבדיקת דם לגילוי נוגדנים מסוג IgE לחלבוני החלב. יש לזכור, כי מציאת נוגדני IgE בטסט עורי או בבדיקת דם עדיין לא מאבחנת אלרגיה בוודאות, אולם תבחין עור שלילי שולל אפשרות זו כמעט במאה אחוז וזאת בכל גיל! כך, ניתן להפחית בכמות רבה את אלו אשר נמנעים משתיית חלב ללא הצדקה.

Food protein induced enterocolitis) FPIES (syndrome)² – תופעה, הקרויה לעיתים אלרגיה

המתווכת ע"י IgE.

המזונות החליפיים אשר ניתן להציע לתינוק האלרגי:

חלבון חלב הפרה אינו מאבד מהאלרגניות שלו גם בהרתחה ולכן חלב מורתח או עיבוד אחר לא יועיל. אולם, הידרוליזה של חלבוני החלב ובמיוחד הקזאין מועילה. הידרוליזה חלקית המותירה אוליגופפטידים של כ-5,000 דלטון יעילה רק בחלקה, אולם הידרוליזה אקסטנסיבית המותירה פפטידים הקטנים מ-3,000 דלטון, יעילה הרבה יותר. ניתן גם לספק את חומרי הגלם לחלבונים הדרושים, ע"י מתן פורמולה המבוססת על חומצות אמינו. תרכובת זו, מהווה את המזון הבטוח ביותר מהבחינה של היעדר תגובה אלרגית הואיל ואין בה פפטידים כלל.

אלטרנטיבה נוספת היא אספקת מזון טבעי חליפי. הסויה זכתה לעדנה הרבה ביותר בתחום זה. לאחרונה, התפרסמה אזהרה מפני הפיטואסטרונים שבסויה, אולם ועדה שהקים משרד הבריאות, הגיעה למסקנה כי כל הפרסומים הללו מקורם באקסטרפולציה נדיבה מדי של ממצאים בעכברים ואין כל חשש משמוש בסויה בתינוקות אלרגיים. יש לציין, שיש אוכלוסיות גדולות בישראל, בהן השימוש בסויה נגזר מנטייה תרבותית, אידיאולוגית או דתית, נטייה הנמשכת כבר שנים רבות. בקרב אוכלוסיות אלו, לא נצפתה שום בעיה של ירידה בפוריות בזכרים, או בהתבגרות מינית מוקדמת בנקבות. עם זאת, חלבון חלב פרה, דומה יותר לחלבון חלב ולכן יש להעדיפו על פני סויה בתינוק הבריא.

כאשר מדובר באלרגיה המתווכת ע"י IgE והאבחנה ודאית, ניתן לתת סויה. אמנם, בספרות קיים בלבול בנושא ונכתב לעיתים כי רבים מהתינוקות האלרגיים לחלב פרה יגיבו לא טוב גם לסויה, אולם ספרות מתבססת על מחקרים טלפוניים בהם ערבבו סוגים שונים של רגישות. באופן מעשי, לתינוק האלרגי לחלבון חלב פרה בתגובה מסוג IgE אין כל בעיה שיקבל תמ"ל על בסיס סויה, כפי שהומלץ גם על ידי הוועדה המייעצת לרפואת ילדים משנת 2006 (כתבה על כך פורסמה בגליון הקודם).

בעבר, פותחו פורמולות על בסיס חלבון חלב פרה שעבר הידרוליזה חלקית, אולם אלו, כאמור, לא היו יעילות מספיק. כיום, קיים בשוק תכשיר בשם נוטרמיגן, המבוסס על הידרוליזה אקסטנסיבית של חלבוני החלב. הרוב הגדול של ילדים עם אלרגיה לחלב פרה, יסבלו היטב תכשיר זה, אם כי יש מספר פרסומים על תגובות אלרגיות, ואף תגובות קשות, גם לתכשיר זה^{3,4}. לכן, במקרה של תינוק עם אלרגיה לחלב פרה מסוג IgE, והיה וממליצים לתת הידרוליזט מסוג (EH) כגון נוטרמיגן, יש לתת מנה ראשונה בהשגחת רופא⁵.

לאורך זמן ע"י ניסיוניות אלימינציה והוספת מזונות בהדרגה.

אלרגיה לסוגי מזון רבים – חלק קטן מהתינוקות מגלים אלרגיה למזונות רבים. מקרים אלו אמנם אינם שכיחים, אך הם מהווים בעיה אבחנתית וטיפולית קשה.

מחלת מעי איזונופילית – בשנים האחרונות, קיימת מודעות רבה יותר לאבחנה של מחלות אלו, הפוגעות בוושט או בקיבה. מחלה זו גורמת לרגישות לסוגי מזון רבים, להקאות, לחוסר תיאבון ולפגיעה בשגשוג.

לאחר ששקרת את המחלות העיקריות הקשורות במזון בגיל הרך, מן הראוי להוסיף את התבונה כי ברוב המקרים, התלונות של ההורים כי הילד "אלרגי" למזון מסוים ובמיוחד לחלב, מתבררות כתלונות שווא, אולם יש לברר.

מה ניתן להציע לתינוק האלרגי?

להלן רשימת האפשרויות למקרים של אלרגיה מוכחת או חשודה לחלב פרה:

אין בשום פנים ואופן להציע חלב עיזים, כבשים, באפלו וכו'. לסוגי חלב אלה תגובות צולבות עם חלב פרה בכמאה אחוז מהמקרים. אם שמעתם על תינוק האלרגי לחלב פרה, אשר שותה או אוכל חלב עיזים, אפשר להניח בביטחון, כי לא מדובר באלרגיה לחלב פרה, לפחות לא באלרגיה

לחלב מסוג וו. מדובר בתופעה של הקאות רצופות ובחילות הנמשכות שעות רבות לאחר התחלת האירוע. הקאות אלו נגרמות ע"י שתיית חלב פרה בכמויות משמעותיות, כ-20-30 סמ"ק לפחות, ולא טיפות בודדות. התגובה אינה מתחילה מיד, אלא כעבור 60-180 דקות ויכולה להמשך עד 48 שעות ויותר. התינוק נראה חולה, סובל ולטרגי באופן בולט. במקצת מהמקרים, מופיע גם שלשול היכול להיות דמי. תבחין העור במקרים אלו שלילי ולמעשה המנגנון של התופעה לא ברור ונחשב למנגנון אימונולוגי תאי (Cell mediated). חלק ממקרים אלו, מגיבים גם לחלבונים ממקור אחר ולא דווקא חלב.

הופעת דם בצואת התינוק – ללא מציאת פצע בפי הטבעת, הופעת דם יכולה להיות גם היא תופעה של אלרגיה לחלב. המנגנון לא ידוע.

כאבי בטן – שנים רבות נחלקו הרופאים והדיאטנים בדעה, האם כאבי בטן של תינוקות, מקורם ברגישות לחלב. כיום, תופעות אלו לא נחשבות כאלרגיה לחלב אם כי יש עדיין כאלה, המחזיקים בדעה זו.

מצבים כחווים שכיחים וברורים הם תופעות של שלשולים, בעיות ספיגה והיעדר שגשוג – יש לחפש גורם לכך, אולם יש מקרים בהם התופעות המיוחסות לאלרגיות למזון כוללות רגישות לחלב או לשילוב של אלרגיה למזונות שונים ואף לאלרגיות חולפות. אבחנת מקרים אלו מתבררת



על מנת להתמודד עם בעיות אלו, פותח תכשיר בטוח עוד יותר – הניאוקייט⁶, המורכב, כאמור, מחומצות אמינו. תכשיר זה, אינו גורם לתגובה אלרגית. ואכן, בעבודות רבות נמצא כי ה-Neocate[®] נסבל היטב במקרים בהם פורמולות שעברו הידרוליזה חלקית או אקסטנסבית לא פתרו את הבעיה⁷⁻¹¹. קיים גם תאור מקרה בודד בו נצפה תבחין עור חיובי גם לתכשיר זה¹².

באופן מעשי, אם הרופא בטוח באבחנה, הוא יכול להציע סויה. אם קים ספק, ניתן להפנות את התינוק לאלרגולוג, אשר יבדוק רגישות לחלב ולסויה ויחליט בהתאם ובינתיים יציע לצרוך ניאוקייט, שהוא הבטוח ביותר, או נוטרמיגן, תחת המגבלות שנמנו לעיל אשר גם הוא בטוח למדי. כאשר האבחנה אינה ברורה, מומלץ להציע פורמולה היפואלרגנית עד לברור.

מה להציע במקרים של FPIES (Food protein induced enterocolitis syndrome)? במקרים אלו, האבחנה פחות ברורה ועל אף שמניסיון האישי סויה בטוחה, ההמלצה הרשמית כרגע היא פורמולה היפואלרגנית ניאוקייט, או נוטרמיגן.

המקרים האחרים הם יותר מורכבים

ישנם דיווחים ספורדיים של טיפולים על ידי תרכובות היפואלרגניות (נוטרמיגן) או אלמנטריות (ניאוקייט) במגוון מקרים של חוסר שגשוג, שלשולים ואף GER¹³. במקרים של אלרגיה לגורמי מזון רבים יש פרסומים המראים שיפור בשגשוג ע"י שימוש בדיאטה אלמנטרית – Neocate[®]^(7,10).

לאחרונה, טיפולו במקרה של אלרגיה לסוגי מזון רבים. מדובר בנער שעתה הינו בן 21 שנים ומגיל צעיר סבל מחוסר יכולת לקבל סוגי מזון רבים, אשר באה לידי ביטוי בחוסר שגשוג, בבחילות, בהקאות ובפריחות בתגובה לסוגי מזון רבים. תבחין עור הראו רגישות לסוגי מזון מרובים

ובספירת דם נמצאה היפראיזונופיליה. בסופו של דבר, בביופסיה של הקיבה נעשתה אבחנה של Eosinophilic gastritis ומצבו השתפר עם טיפול בסטרואידים. אולם, עם הפסקת הטיפול בסטרואידים סיסטמיים, שבו התופעות וכן האיזונופיליה. טיפול ע"י מינון מוגבר של סטרואידים טופיקליים לקיבה, שיפר את מצב התזונה, אולם לא את האיזונופיליה. דיאטה שהורכבה בתחילה רק מניאוקייט¹⁴, העלימה האיזונופיליה בתוך שבועיים. בהמשך, קיבל הנער ניאוקייט בתוספת מזונות להם אינו אלרגי, לפי תבחין עור ובדיקות דם. זו דוגמה קיצונית של אלרגיה למזון, עם השפעה סיסטמית, אשר התבטאה בחוסר שגשוג ואיזונופיליה קיצונית.

עד כאן, דנו בעיקר במקרים היותר מוגדרים של אלרגיה לחלב. יש הנוטים להחיל את המושג של אלרגיה לחלב בהגדרה יותר רחבה. פחות ברור, מה להציע לתינוקות אלו. עקב אי-הבהירות, אין עבודות איכותיות רבות בנושא זה. לאחרונה, סקר Hill וקבוצתו את הספרות הנוגעת ליעילות ה-Neocate[®] במקרים אלו. ממצאיהם מראים עדיפות לתכשיר זה על אלו של פורמולות הידרוליזט אקסטנסבי כגון נוטרמיגן¹⁵. עם זאת, אני חייב להוסיף מילת הסתייגות עקב ההטרגויות המשמעותית של הקבוצה, אם כי הואיל ומדובר בתגובה לא ברורה ולא דווקא ספציפית לאפיטופ הקזאין, יש הגיון שכלל שמזון פחות אלרגי באופן כללי, כלומר, מכיל פחות מרכיב חלבוני בכלל, הוא עדיף.

פרוגנוזה

אלרגיה לחלב המתווכת ע"י IgE חולפת בדרך כלל בכ-60 אחוז מהמקרים. גם כאן ניתן למצוא מספרים גבוהים יותר בספרות. המספרים הללו מבוססים על מחקרים בהם היה אבחון יתר של אלרגיה לחלב, בגלל שימוש בקריטריונים פחות מחמירים. לכן, מי שסבור שיש 3-4 אחוז ויותר אלרגיה לחלב, סופו שידווח על 90 אחוז החלמה,

מי שמדבר על פחות מאחוז אחד של אלרגיים, מתאר רק כ-60 אחוז של החלמה. הסיכום הוא שכ-0.2-0.3 אחוז נותרים אלרגיים. נראה לי, כי במקרים בהם האלרגיה לא חולפת היא דווקא עלולה להחמיר, כפי שיעידו מקרי המוות בילדים יחסית גדולים.

אלרגיה לחלב מסוג II - FPIES (Food protein induced enterocolitis syndrome) – שכיחותה כמחצית מאלו המתווכים ע"י IgE. במקרים אלו, יש החלמה מלאה במהלך השנים הראשונות לחיים. למעשה, הרוב מחלימים עד גיל שנה והיתר עד גיל שנתיים או מעט מאוחר יותר. במקרים של המצאות דם בצואה, המשנית לחלב – אין הרבה אינפורמציה, כנראה מדובר בתופעה חולפת ולא מסוכנת.

מניעה אפשרית

לפי דיווח הוועדה של האיגוד האמריקאי לרפואת ילדים, אין דיאטה עליה ניתן להמליץ לאם בתקופת ההיריון וההנקה, על מנת שתעזור למנוע אלרגיות למזון באוכלוסייה הכללית. במקרה של ילדים בסיכון, כלומר אם קיים קרוב משפחה מדרגה ראשונה עם מחלה אלרגית, מומלצת הנקה למשך 4 חודשים לפחות. גישה זו עדיפה על הזנה בתנ"ל על בסיס חלב. אם אין אפשרות להנקה מלאה, אזי קיימת עדות, אם כי חלשה, כי שימוש בפורמולות היפואלרגניות יכול לדחות או למנוע הופעת מחלות אלרגיות בתינוק ובמיוחד אטופיק דרמטיטיס. יתכן ויש הבדלים בין הפורמולות ההיפואלרגניות. אין עדיין מחקרים על שימוש בניאוקייט, שהיא הפורמולה ההיפואלרגנית ביותר. לסויה אין כל ערך מוכח במניעת התפתחות תופעות אלרגיות. בכל מקרה לפי העדויות כיום, אין כל אמצעי דיאטטי היעיל מעבר לגיל 4-6 חודשים.

פרופ' יצחק כץ, מנהל מכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

רשימת מקורות

- Greer FR, Sicherer SH, Brucks AW and the committee on nutrition and section on allergy and immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008; 121:183-191.
- Sicherer SH, Eigenmann and Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome J Pediatr 1998;133:214-9
- Saylor JD, and Bahana SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. J Pediatr 1991;118:71-74.
- Buscino L, cantani A Longhi MA et al. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate in infants with cow's milk allergy Ann Allergy. 1989; 62:333-5.
- Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. Clin exp Allergy 2002; 32:74-79.
- Isolaure E, Sutas Y, Malkinen-Kiljunen et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. J Pediatr 1995; 127:550-7.
- Vanderboof JA, Murray ND, Kaufman SS et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: An unrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. J pediatr 1997; 131:741-7.
- Hoffman KM and Sampson HA. Serum specific-IgE antibodies to peptides detected in a casein hydrolysate formula. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:185-189.
- Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. J pediatr 2001;138:688-93.
- de Boissieu D, and Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula. J Pediatr 2002; 141:271-3.
- Nilsson C, Oman H, Hallden G, et al. A case of allergy to cow's milk hydrolysate. Allergy 1999;14:1322-1326.
- Hill DJ, Heine RG, Cameron DJS, et al. Role of food intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. J Pediatr 2000;136:641-7.
- Liacouras CA, Spengel JM, Ruchelli et al. Eosinophilic esophagitis: A 10 year experience in 381 children. Clinical gastroenterology and hepatology 2005; 3:1198-1206.
- Hill DJ, Murch SH, Rafferty K et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy 2007; 37:808-22.

מחלות ריאה אינטרסיציאליות בילדים

שכיחות מחלות הריאה
האינטרסיציאליות בילדים
(Interstitial lung diseases) ILD
(in children) נמוכה מאד; רובן
מחלות כרוניות, הנגרמות מסיבות
מגוונות. מכיוון שמדובר בקבוצת
מחלות הטרוגנית, אין טיפול ייחודי
לכל מחלה, אלא טיפול המכוון
לכולן וכולל טיפול תומך, טיפול
אימונוסופרסיבי ואף השתלת ריאות.
כיום, נעשה חיפוש אחר שיטות
טיפול המבוססות על מנגנונים
ביומולקולריים

ד"ר רות סופרמן



ר לדים אינם אנשים קטנים, ובשטחים רבים עובדה זו חשובה במיוחד. מחלות הריאה האינטרסציאליות (מרא) בילדים שונות במהותן מאלה שבמבוגרים. רובן מחלות כרוניות, והרקע להן מגוון. הילדים יכולים להופיע עם שיעול, מצוקת נשימה, פיגור בשגשוג (FTT), ירידה במשקל, התאלות קצות האצבעות (clubbing) וקושי בביצוע מאמצים גופניים, אפילו קלים. ניתן לאבחן מרא בילדים אם מתקיימים לפחות 3 מהקריטריונים הבאים:

מחלות ריאה אינטרסציאליות שהגורם איננו ידוע

(Usual interstitial pneumonia) UIP

IPF (idiopathic pulmonary fibrosis), CFA (cryptogenic fibrosis alveolitis) הממצאים האופייניים למחלה זו הם הרס מבנה הריאות, פיברוזיס ממושט לפעמים בצורת חלת-דבש, מוקדים של פיברובלסטים המפוזרים בריאות ופגיעה בעיקר בפריפריה של האציעות (קובץ אלויאלי עם הסמפוניות המחוברות). במבוגרים המאובחנים במחלה זו, תוחלת החיים מאז האבחון היא כ-5 שנים. לעומת זאת, ילדים שאובחנו כסובלים ממחלה זו, לא הראו סימנים שהמחלה מתקדמת והאריכו ימים הרבה מעבר ל-5 שנים, ולכן כיום האבחנה של מחלה זו בילדים מוטלת בספק⁶

(Desquamative) DIP (interstitial pneumonia)

מחלה המאופיינת היסטולוגית על ידי היפרפלזיה של תאי האפיתל האלויאולי וכן הסננה ניכרת של מקרופגים בתוך חללי האלויאולים (בטעות חשבו בעבר שאלה תאי אפיתל שנשרו, ומכאן שם המחלה). התהליך הפיברוטי הוא דל, והרחבת האינטרסציציום היא בגלל הגדלה ברקמת החיבור שבין האלויאולים. לעומת המחלה במבוגרים, בילדים אין קשר בין חשיפה לעישון סיגריות ובין המחלה. כמו כן, בילדים מהלך המחלה הוא קשה יותר, עם הופעת אי ספיקה נשימתית בשלב מוקדם⁷.

(Lymphoid interstitial) LIP (pneumonia)

מבין המחלות האינטרסציאליות בילדים, זו המחלה שתוארה בשכיחות הגבוהה ביותר. התמונה ההיסטולוגית היא של הסננת לימפוציטים בשלים וכן תאי פלסמה והיסטיוציטים, באינטרסציציום ובדופן האלויאולי. בדרך כלל אין תהליך פיברוטי. מחלת ה-LIP מופיעה יחד עם מחלות בהן יש פגיעה במערכת החיסונית, כמו מחלות חסר אימוני נרכש בחולי HIV (כ-30 אחוז מהילדים הנדבקים ב-HIV סמוך ללידה, יפתחו מחלה זו), בחולים לאחר השתלת איברים סולידים וכן במחלות אוטואימוניות⁸.

● סימפטומים המעידים על פגיעה בתפקוד מערכת הנשימה כמו קצב נשימה מהיר, שימוש בשרירי עזר לנשימה, שיעול והתעייפות לאחר מאמץ גופני קל.

● ירידה בריוויין החמצן (היפוקסמיה) כתוצאה מהפרעה בשחלוף גזים.

● תסנינים עדינים (אינטרסציאלים) מפוזרים ברקמת הריאה.

● ממצאים האזנותיים פתולוגים ובעיקר ממצא האזנותי של פקועיות (crackles), שהם קולות עדינים יבשים הנשמעים באינספיריום, הדומים לרעש הנשמע בצעידה על שלג.

● הפרעה בממצאי תפקודי הריאות¹.

באבחנה המבדלת של סימפטומים אלה, פרט למרא, יש מחלות אחרות כמו ציסטיק פיברוזיס, מומי לב, זיהומים חריפים, מחלות חסר חיסוני, מחלות של פגים כמו BPD, מחלות עצב-שריר (נויר-מוסקולריות) ואספירציות חוזרות מוכחות. לעומת המבוגרים, שכיחות מחלות הריאה האינטרסציאליות בילדים נמוכה מאד ומוערכת בכ- $0.36/100,000$ ², אולם יתכן מאד שעם הגברת המודעות למחלות אלה וזיהויים של גנים מוטנטיים, יתגלה שהשכיחות גבוהה יותר.

ניתן לחלק את המחלות האינטרסציאליות בילדים למחלות עם אטיולוגיה ידועה ושאינה ידועה.

מחלות ריאה אינטרסציאליות בילדים עם אטיולוגיה ידועה

גורמים מזהמים כמו מיקופלסמה, כלמידיה, נגיף השפעת ואדנו וירוס יכולים לגרום לדלקת ריאות אינטרסציאלית חריפה שהופכת בהמשך לתהליך אינטרסציאלי כרוני הנקרא bronchiolitis obliterans. ב-20 אחוז מהילדים עם מחלת ריאה אינטרסציאלית, ללא חסר חיסוני, נמצא בעברם אחד מהגורמים המזהמים שנזכרו לעיל³.

שאיפת מזון (Aspiration syndromes): מנגנון בליעה לקוי, מום אנטומי המקשר בין מערכת הבליעה ומערכת הנשימה (Tracheo-Esophageal Fistula), והחזר קיבתי-וישטי (GERD), גורמים למחלות ריאה חריפות ובהמשך למרא⁴.

רגישות יתר לחומרים אורגנים נשאים



מחלות הריאה האינטרסציאליות (מרא) בילדים שונות במהותן מאלה שבמבוגרים. רובן מחלות כרוניות, והרקע להן מגוון. הילדים יכולים להופיע עם שיעול, מצוקת נשימה, פיגור בשגשוג, ירידה במשקל, התאלות קצות האצבעות (clubbing) וקושי בביצוע מאמצים גופניים, אפילו קלים



היסטופתולוגים בריאות, ובמיקרוסקופ אלקטרוני נמצאו בתאים דמויי ההיסטיוציטים, מצבורים של גליקוגן. ההשערה היא שבמחלה זו קיימת הפרעה בדיפרנציאציה של התאים. מחלה זו כונתה Pulmonary interstitial glycogenosis ונראה ששתי המחלות הנ"ל הן בעצם אותה מחלה. לילדים שתוארו היתה פרוגנוזה טובה והם השתפרו במשך מספר שנים¹³.

Chronic pneumonitis of infancy

מחלת ריאות אינטרסציאלית בתינוקות, השונה מ-DIP UIP and DIP. תוארה בשנת 1995. המחלה מופיעה בגיל חודש עד 9 חודשים, עם פרוגנוזה גרועה ושיעור גבוה של תמותה תוך מספר חודשים. יתכן שהרקע למחלה הוא פתולוגיה בפעילות הסורפקטנט, אולם אין לכך עדיין די ראיות. התמונה ההיסטולוגית היא התעבות נכרת של דפנות האליואליס, עלייה ניכרת ביותר במספר הפנוימוציטים, אכסודוס תוך אליואלי עם מספר רב מאד של מקרופגים, ושברי איאזינופילים. בצילום ריאות יש אזורי "זכוכית אטומה" וכן אזורי קונסולידציה, אזורי תמט ואזורי נפחת-יתר¹⁴.

Primary pulmonary Langerhans cell histiocytosis

מחלה זו תוארה בעיקר במבוגרים בשנות ה-20-40 לחייהם, לרוב בעקבות חשיפה לעישון סיגריות. בילדים מחלה זו נדירה ביותר ויכולה להופיע עם מאורע חריף של חזה-אוור¹⁵. מחלה נוספת, נדירה מאד, השייכת כנראה לאותה קבוצה של מחלות היא:

Congenital self healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease)¹⁶

מוטציות בגנים המקודדים את חלבון הסורפקטנט, כגורם למחלות ריאה אינטרסציאליות בילדים

ILD (Genetic abnormalities of) (surfactant proteins as a cause of pediatric) סוגי פתולוגיה שונים בסורפקטנט תוארו לאחרונה כגורמים למרא בילדים, ונמצאו המוטציות הגנטיות. מוטציות אלה תוארו בגנים המקודדים את: חלבון הסורפקטנט B (הגן נמצא על כרומוזום מספר 2), את חלבון הסורפקטנט C (הגן נמצא על כרומוזום מספר 8), וכן את החלבון ABCA3 (ATP-binding cassette A3 subfamily) – הגן נמצא על כרומוזום מספר 16. חלבון הסורפקטנט B ו-C הכרחיים ליעילות פעילותו של הסורפקטנט בהפחתת מתח הפנים של האליואלי. הם מיוצרים על ידי תאי הפנוימוציט מסוג II, ונאזרים יחד עם הפוספוליפידים המרכיבים את הסורפקטנט בגופיפי הלמלות.

(Transient tachypnea of infancy). הילדים שתוארו סבלו מהיפוכסמיה, ובהאזנה נשמעו פקועיות מעל הריאות. בצילום הריאות נראתה נפחת-יתר, וב-HRCT נראו עכירות דמויות "זכוכית אטומה" (ground glass). תפקודי הריאות הדגימו כליאת אויר. ביופסיה של הריאות לא הדגימה פגיעה אינטרסציאלית או דלקת, נמצאה היפרפלזיה של תאי השריר החלק בדופן הסמפונות, עלייה במספר המקרופגים האליואליים, ונמצא ריבוי ניכר של תאים נוירואנדוקריניים בעיקר בדרכי הנשימה הדיסטלים. התאים הנוירואנדוקריניים מיצרים חלבון דמוי בומבין, סרוטונין וקלציטונין, ויש להם חשיבות רבה בתהליך הבשלת הריאה בחיים התוך רחמיים. באמצע ההריון מספרם גבוה ביותר ולקראת הלידה מספרם יורד. לא נמצא גורם מזהם, לא תיארו מקרי מוות בין הילדים שאובחנו כסובלים ממחלה זו, ורובם השתפרו הדרגתית, אם כי חלק מהם נזקק לחמצן אפילו בגיל 5 שנים. זיהומים וירליים בדרכי הנשימה או מאמץ גופני, הביאו להחמרה במצבם. חלקם הגיבו טוב לטיפול בסטרואידים ומרחיבי-סמפונות. נכון להיום, לא ברור אם מחלה זו גורמת לפגיעה בתפקוד הריאתי בגיל מבוגר¹¹.

Follicular bronchitis and bronchiolitis

הסמפטומים במחלה זו, שתוארה בשנת 1993, הם כמו בכל המחלות האינטרסציאליות בילדים. גיל ההופעה 6 שבועות, בביופסיה של הריאות נמצאה הסננה פוליקולרית של לימפוציטים בדפנות הסמפונות והסמפוניות וסביבן. כל הילדים שתוארו השתפרו במשך מספר שנים¹².

Infantile cellular interstitial pneumonitis / Pulmonary interstitial glycogenosis

בשנת 1992 תוארה מחלה אינטרסציאלית שכונתה cellular interstitial pneumonitis, שהופיעה מיד לאחר הלידה. בצילום הריאות היו תסנינים מפוזרים, ובביופסיה מהריאות נמצאה הסננה של תאים דמויי היסטיוציטים באינטרסציטום. מאוחר יותר, בשנת 2002 תוארו מספר ילדים עם אותה סמפטומטולוגיה ואותם ממצאים

Non specific (NSIP) (interstitial pneumonia)

מחלה זו נחלקת לשתי תת קבוצות על פי המבנה ההיסטולוגי. בקבוצה שבה עיקר הפתולוגיה היא הסננה של תאים, הפרוגנוזה טובה יותר כיון שהחולים מגיבים טוב יותר לטיפול בסטרואידים, לעומת הקבוצה השנייה, שבה עיקר הפתולוגיה היא פיברוזיס⁹.

Acute interstitial pneumonitis

שמותיה הנוספים של מחלה זו הם: פנוימוניטיס אינטרסציאלית המתקדמת במהירות, Hamman Rich-1. מחלה זו שונה מהמחלות האינטרסציאליות האחרות. היא מתחילה מהשלב החריף של ממברנות היאליניות ובצקת המלווה בשטפי דם, ומתקדמת לתהליך פיברוזי מפושט הפוגע גם באינטרסציטום וגם באליואלי. שיעור התמותה גבוה ואין אפשרות לנבא על פי ההיסטולוגיה את תוחלת החיים⁶.

Pulmonary infiltrates with) PIE (eosinophilia syndromes

קבוצה מגוונת של מחלות ריאה שהמושגן להן הוא הסננת הריאות באיזינופילים, מלווה לפעמים באיזינופיליה בדם פריפרי. הגורמים המחוללים הם שונים. לתסמונת זו יש ביטוי חריף או כרוני, הממצאים הרדיוגרפים אינם ספציפיים, עם הסננה דיפוזית אליואלי, אינטרסציאלית או שתי הצורות יחד¹⁰.

מחלות ריאה אינטרסציאליות האופייניות לגיל הינקות

בשנים האחרונות תוארו מספר מחלות ריאה אינטרסציאליות בתקופת הינקות. יתכן שבעבר שויכו מחלות אלה לקבוצת ה-UIP, אולם כיום ניתן להגדירן במדויק והן שונות מהמחלות במבוגרים.

Persistent tachypnea of) NEHI (Neuroendocrine cell infancy/hyperplasia of infancy

בשנת 2001 תוארה מחלה חדשה בילודים שסבלו מטכיפניאה, שלא חלפה מספר שעות אחרי הלידה כמו בתסמונת "טכיפניאה חולפת של היילוד"

את הממצאים כיוון שהתמונה ההיסטופתולוגית של רקמת הריאה בילדים, שונה מזו של המבוגרים²⁰.

טיפול

הטיפול תומך בכל הילדים הלקים במרא הוא כלכלה מזינה ועשירה, חיסון כנגד שפעת מדי שנה וחיסון כנגד פנוימוקוק, טיפול מיידי בכל זיהום חיידקי חריף, התווית תכנית אימון גופני מותאמת לגיל, מניעה מוחלטת של חשיפה לעשן סיגריות או לחלבונים נשאים שהוכח שהם הסיבה למחלה (אנטיגנים של ציפורים). כאשר קיימת מחלת רקע, יש כמובן לטפל בה על פי ההתוויות²⁰.

כיון שמרא בילדים היא קבוצת מחלות מאד הטרוגניות, אין עדיין טיפול ייחודי יעיל לכל מחלה.

טיפול בסטרואידים, שהם כידוע מדכאי דלקת, הוא הטיפול המקובל כיום לרוב המרא. הסטרואידים ניתנים בשני אופנים: כסטרואידים פומיים – פרדניזון או מקביל לו, במינון של עד 2 מ"ג לק"ג ליום במשך 6-8 שבועות, או בטיפול המכונה *pulse therapy* ויתרונוני הם השפעה מהירה ופחות תופעות לוואי – מתילפרדניזון 30 מ"ג לק"ג עד מנה מידיית של 1 גרם, ניתן בעירוי לווריד במשך שעה, פעם ביום במשך 3 ימים רצופים, ובכל חודש חוזרים על טיפול זה. תרופות נוספות שהוצעו בספרות כטיפול הן: *hydroxychloroquine, azathioprine cyclosporine, methotrexate, cyclophosphamide and IVIG*⁴. במצבים הסופניים מוצעת השתלת ריאות. כיום, נערכים ניסויים רבים בחיות מעבדה, בחיפוש אחר שיטות טיפול יעילות וייחודיות, המבוססות על מנגנונים ביו-מולקולריים הפועלים במחלות אלה.

ד"ר רות סופרמן, היחידה למחלות ריאה בילדים, בית החולים לילדים ע"ש דנה, המרכז הרפואי תל-אביב

שיטות אבחנה

האבחון נחלק לשלוש קטגוריות:

א. אבחון חומרת המחלה ומידת פגיעתה בריאות, על ידי ביצוע הבדיקות הבאות:

צילום ריאות, *HRCT - high resolution computed tomography* (calculated tomography) של הריאות, אותו מומלץ לבצע בטכניקה מיוחדת תוך כדי שאיפה ונשיפה כאשר הנבדק מורדם, ומיפוי הריאות *ventilation-perfusion*.

תפקודי ריאות ובדיקת דיפוזיה, מדידת ריוויין חמצן (*pulse oximetry*), מדידת גזים בדם עורקי-במונחה, בשינה ובמאמץ. אקו-ל-ו-ECG, כדי לבדוק אפשרות שהרקע הוא מחלה לבבית.

ב. אבחון גורמים ראשוניים שיכולים לחשוף למרא: בדיקות המערכת החיסונית: בדיקה ל-HIV, אימונוגלובולינים כולל IgE, תבחני עור לרגישות-יתר מושהית, בדיקת נוגדנים לחיסונים, בדיקת אוכלוסיות התאים B ו-T, בדיקת מערכת המשלם, ובדיקות אחרות, על פי התמונה קלינית, כמו:

צילום דרכי העיכול העליונים עם בליעת בריום, בדיקת pH בושט (*esophageal pH metria*). ג. זיהוי המחלה:

בדיקות בלתי פולשניות: בדיקות דם ל-ANA, ANCA, *anti GBM, angiotensin converting enzyme*, הערכת נוכחות מחלה זיהומית על ידי תרבות כיח, תבחני עור לאלרגיה כולל לפטריות, בדיקות גנטיות של הגנים האחראים על פעילות תקינה של הסורפקטנט, חומצות אמינו בדם ובשתן.

בדיקות פולשניות: ברונסקופיה ובדיקת נוזל השטיפה מדרכי הנשימה, ביופסיה מהריאות במספר שיטות: דרך ברונסקופ, ביופסיה פתוחה (*open lung biopsy*) או בעזרת הדמית וידאו (*VATS video-assisted thoracoscopic surgery*). יש צורך שפתולוג המומחה במחלות ריאה בילדים, יענה

התמונה ההיסטופתולוגית של הריאות בחסר חלבוני הסורפקטנט B ו-C מדגימה פיברוזיס אינטרסציאלי, היפרפלזיה של פנוימוציטים, והצטברות חומר איאוזינופילי גרנולרי בחללי האליואלי. החומר דמוי חלבון, ומכאן שמו *alveolar proteinosis*. הילדים המבטאים חסר חלבון סורפקטנט B, מפתחים מיד לאחר הלידה מחלה ריאות קשה עם אי ספיקת ריאות ובדרך כלל מתים תוך מספר שבועות או חודשים. התורשה היא אוטוזומלית רצסיבית ולכן שני ההורים צריכים לשאת את המוטציה כדי שהצאצא יהיה חולה¹⁷. לעומת זאת, בילדים עם חסר חלבון סורפקטנט C, טווח הופעת המחלה הוא רחב מאד ויכול להופיע מיד לאחר הלידה או בגיל מספר שנים, ואפילו רק בגיל מבוגר. ידועות היום מספר מוטציות בגן המקודד את חלבון הסורפקטנט C, ובהתאם לכך ביטוי המחלה. התורשה אוטוזומלית דומיננטית. במספר מקרים מצטבר בתאים חומר שהוא המקדים לחלבון הבשל, חומר זה הינו טוכסי לתאים וניתן לראותו בצברים ליד גרעיני התאים¹⁸.

החלבון ABCA3 (*ATP binding cassette A subfamily*) הינו חלבון הנמצא על פני הממברנה החיצונית בגופיפי הלמלות הנמצאים בתאי הפנוימוציטים ו, שבהם נארכים שומני וחלבוני הסורפקטנט, עד לשחרור תכולתם על פני דופן חללי האליואלי. חלבון זה, אחראי להעברת שומני הסורפקטנט, בעיקר אלה המכילים חומצה פלמיטית. בתינוקות בשלים בריאים. יש עלייה ניכרת בחלבון זה לקראת הלידה, כמו כן סטרואידים מעלים את ביטוי. נוכחותו של חלבון זה חשובה גם בתהליכי ההבשלה התקנים של הריאה בחיים התוך רחמיים. ביטוי מחלת הריאות בחסר ABCA3 הוא רחב טווח, ממוות סמוך ללידה ועד הופעת מצוקת נשימה רק בגיל מספר שנים, והסיבה לכך היא כנראה מוטציות שונות¹⁹.

רשימת מקורות

Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1993;104:1183-1186.
Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1557-1565.
Abe K, Kamata N, Okazaki E, Moriyama S, Funata N, Takita J. Chronic pneumonitis of infancy. *Eur Radiol* 2002;12:S155-S157.
Al-Tabolsi HA, Alshehri M, Al-Shomrani A, Shabanah M, Al-Barki AA. "Primary" pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a two year old child, case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:79-81.
Kapur P, Erickson C, Rakheja D, Carder KR, Hoang MP. Congenital self-healing reticulo-histiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): ten-year experience at Dallas Children's Medical Center. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:290-294.
deMello DE, Noguee LM, Heyman S, Krous HF, Hussain M, Merritt TA, Hsueh W, Haas JE, Heideberger K, Schumacher R, Colten HR. Molecular and phenotypic variability in the congenital alveolar proteinosis syndrome associated with inherited surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1994;125:43-50.
Noguee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573-579.
Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*;2005;172:1026-1031.
Deterding R. How to evaluate and treat children's interstitial lung disease. *Paed Respir Rev* 2006;7S:S245-S247.

Deterding RR, Fan LL. Surfactant dysfunction mutations in children's interstitial lung disease and beyond. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:940-941.
Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonia in children. A national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:23-29.
Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998;101:82-85.
Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:369-378.
Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:323-326.
Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis-clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:184-196.
Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33.
Oermann CM, Panesar KS, Langston C, Larsen GL, Menendez AA, Schofield DE, Cosio C, Fan LL. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *J Pediatr* 2000;136:351-358.
Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:157-165.

שיקום במחלות ריאה כרוניות

ד"ר יששכר בן-דב

שיקום הינו פעילות רב תחומית הנסמכת על אימון גופני נמרץ ועל תמיכה קבוצתית, אשר מטרתו לשפר את הכושר הגופני, את מצב הבריאות, את רמת התפקוד הפיזית, הנפשית והחברתית, להקטין סבל ותחלואה, לשפר את איכות החיים ולהאריך, אם ניתן, את ההישרדות.

מהו הבסיס התיאורטי לגישה השיקומית?

מחלת ריאה משמעותה פגיעה באחד או יותר ממרכיבי מערכת הנשימה. ריפוי מוצלח של מחלה דורש שיפור או שיחזור מבני או תפקודי של המרכיב הניזוק. אם ניתן להשיג ריפוי מוצלח, דינו. אולם, למרות שבאמצעות תרופות יש בידינו להקל, אין ביכולתנו, במרבית המקרים, להביא לידי ריפוי מחלת הריאה הכרונית. לנוכח אוזלת היד לריפוי המחלה, מהי החלופה בעזרתה ניתן לשפר את תפקוד החולה?

לשם השגת שיפור תפקודי יש להבין מהי הסיבה לפגיעה התפקודית המלווה את הנזק המבני. סביר להניח, כי שרשרת ההתרחשויות המביאה לידי פגיעה בתפקוד מקורה בפגיעה המבנית ברקמת הריאה. אולם, מתברר כי הנזק לריאה אינו הסיבה היחידה לפגיעה בתפקוד. גם מיעוט בפעילות הגופנית מביא, כשלעצמו, לידי ניוון מהיר (אטרופיה) משנית של השרירים ושל המערכת הקרדיווסקולרית. השרירים המדולדלים מודגמים היטב בתמונה האופיינית של חולה האמפיזמה (נפחות הריאה) מסוג Pink Puffer. גם טיפולים (כגון סטרואידים), חוסרים תזונתיים, הפרעות מטבוליות ואנדוקריניות ומחלות נלוות תורמים לחולשת השרירים. כך מדרדר החולה לרמת תפקוד ירודה

בהרבה מזו הנגזרת ממחלת הריאה המבנית כשלעצמה.

מהי המשמעות הטיפולית/תפקודית של חולשת השרירים המישנית?

הבנת החשיבות של הניוון המשני פותחת צוהר טיפולי חליפי. גם אם קצרה ידו לרפא את המחלה ניתן לתקן את הניוון המשני ולהביא על ידי כך לשיפור התפקוד. הניסיון, אשר נרכש מהשתלת איברים, לימד אותנו פרק בהבנת חשיבות הניוון המשני. דוגמא קיצונית הינה חולה הלוקה במחלת לב קשה ומוגבל בתפקודו. לכאורה, השתלת לב תביא לפתרון הבעיה אולם מתברר, כי גם לאחר השתלת לב מוצלחת תפקודם של החולים, לפחות בשלב הראשון, מוגבל ביותר למרות שתפקוד הלב המושתל תקין. ברור, כי ניוון השרירים והמערכות התומכות הפך לגורם מגביל התפקוד. משתמע מכך, כי אם יעלה בידינו למנוע, למזער או לתקן את הניוון המשני, ישתפר תפקודו של החולה.

שלבים, עקרונות ומרכיבי השיקום

- תובנה והכרה מצד הרופא והחולה כי ראוי לאמץ/לשנות דפוסי התנהגות, ליטול אחריות ולהיות נכון לאמץ הנדרש לשם פעילות גופנית סדירה
- אופטימיזציה של הטיפול במחלת הריאה (הפסקת עישון, טיפול תרופתי).
- טיפול במחלות נלוות (כגון אוסטאופורוזיס, הפרעת שינה, דיכאון וחרדה).
- הדרכה לגבי המחלה, הטיפולים, התרופות ואופן נטילתן.

- אימון גופני אירובי הנסמך על הפעלת קבוצות שרירים גדולות, כגון הליכה על גב הליכון או אופני רכיבה. תדירות האימון, 3-4 פעמים לשבוע, משך האימון כ-30-40 דקות בכל עת. עצימות האימון, כ-2/3 מן היכולת המירבית של כל נבדק.
- אימון אירובי לגפיים העליונות (חולי ריאה מתקשים באופן מיוחד לבצע מאמץ בעזרת הגפיים העליונות).
- חיזוק קבוצות שרירים ייחודיות כגון גפיים עליונות או שרירי בטן (הרמת משקולות, כפיפות בטן).
- אימון סגולי המיועד לחיזוק שרירי הנשימה (נשימה כנגד התנגדות).
- תרגילי גמישות ויציבה ותרגילי נשימה שונים, כגון נשימת שפתיים קפוצות או נשימת בטן.
- פגישות קבוצתיות, תמיכה הדדית ויעוץ ספציפי לפי הצורך, למצבים כגון עודף או חוסר משקל והפסקת עישון.
- תקופת השיקום אורכת בין 2-6 חודשים.

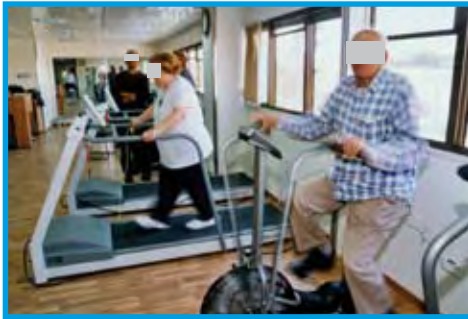
מה ניתן להשיג על ידי פעילות השיקום?

ניתן להביא לידי שיפור של כ-10-20 אחוז ביכולת המאמץ המירבי ובסך האנאירובי. לשיפור קטן זה (לכאורה) תרומה משמעותית לאיכות החיים, משום שהוא עשוי להעביר את החולה את סף הסבולת אשר תאפשר לו הליכה בנינוחות (הליכה בנינוחות הינה מרכיב קריטי, בלעדיה איכות החיים חסרה). חשוב מכך, ניתן להשיג שיפור גדול הרבה יותר ביכולת ההתמדה במאמץ תת מירבי. כך, לדוגמא, אם חולה מסוגל היה בטרם שיקום להתמיד במאמץ בעומס מסוים במשך 5 דקות, יוכל לאחר האימון להתמיד באותה רמת מאמץ במשך 10 דקות. הישגים אלו, משפרים את יכולת הביצוע של פעילויות יומיומיות ולעיתים אף מאפשרים חזרה לעבודה.

יתרה מזו, השיפור בסיבולת המאמץ מלווה גם בהקטנת תחושת קוצר הנשימה, הדיספנאה, דהיינו, החולה מסוגל לבצע יותר מאמץ, המלווה בפחות תחושת מצוקה. כתוצאה מכך, מושגת נסיגה ברמת הדיכאון והקטנת תחושת החרדה (כפי שנמדד בעזרת שאלונים סטנדרטיים). דיכאון הינה תופעה שכיחה בקרב חולים הלוקים במחלות כרוניות וגם בחולי ריאה, מחלה המלווה לעיתים בהיפוקסיה ובטיפול בסטרואידים. לכן, "איכות החיים", בכל סולם לפיו תימדד, משתפרת לאחר טיפול שיקומי אך מתברר כי לא די בכך. פעילות שיקומית מביאה גם להקטנת תחלואה, צמצום ביקורי המרפאה ו"חסכון" בימי אשפוז, עד כדי מחצית. ייתכן שהיא אף משיגה שיפור בהישרדות



**השקעה
מועטה
נושאת
פירות**



גנים מתוך הגנום האנושי) בשריר שלד (ארבע ראשי) לאחר 3 חודשי אימון גופני. מתברר, כי בחולי ריאה משפיע אימון גופני על ביטויים (עליה או ירידה) של לא פחות מ-231 גנים (לעומת כ-500 שביטויים משתנה בבריאים לאחר אימון), (ראה תמונה). ברובם קשורים הגנים המושפעים למסלולי אנרגיה אך גם בתוכם גנים סטרקטורליים של השריר וגם גנים הקשורים לעקה חיסיונית ואלו הקשורים לקטבולזם של חלבונים מקבוצת היובקוויטין. עבודה זו, חושפת את המסלולים המטבוליים המורכבים המעורבים בשינוי מצבו של השריר ממצב בלתי מאומן למצב מאומן.

השיקום וסל הבריאות

מחקרים רבים בארצות רבות, כולל מטה אנליזות, הוכיחו מעל לכל ספק כי השיקום הינו צורת טיפול יעילה וכי תרומתה משתווה או אף עולה על תרומתם של טיפולים פרמקולוגיים שונים ויקרים יותר. יתרה מזו, חישובי עלות תועלת מורים על כך שהשיקום אינו רק צורה טיפולית "זולה" אלא שבעקבות הקטנת תחלואה וצמצום ימי אשפוז, יש בשיקום כדי לחסוך בעלויות רפואיות. למרות האמור לעיל ולמרות שבארצות רבות שיעור גבוה מקרב החולים במחלת ריאה כרונית זוכים לטיפול השיקומי - שרות זה, בניגוד לשיקום לחולי לב לאחר אוטם בשריר הלב, טרם אומץ בארץ כמרכיב בסל שירותי הבריאות וחולים רבים נתקלים בסירוב בבואם לממש את זכותם לשיקום.

לסיכום: שיקום לחולי ריאה הנה גישה טיפולית, פשוטה, זולה יחסית, הנסמכת על עקרונות פיסיולוגיים מבוססים ואשר השימוש בה הנו cost effective - evidence based. השיקום מיטיב עם החולים במידה משמעותית בעיקר מבחינת סיבולת המאמץ, הקלת התסמינים ושיפור איכות החיים, אך יש בו גם כדי לצמצם תחלואה וייתכן שגם לשפר את תוחלת החיים.

ד"ר יששכר בן-דב, מנהל המכון למחלות ריאה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר, מסונף לביה"ס לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

פסיכולוגיים ופיסיולוגיים. עצם ההשתתפות בשיקום מחייבת אופטימיזציה של הטיפול הרפואי המכוון למחלת הריאה (תרופות והדרכה באופן נטילתן) ולמחלות אחרות וכן מתחייב פתרון בעיות בריאות אחרות, העלויות לעכב פעילות, כגון כאבי פרקים. הגישה לצוות רפואי במסגרת השיקום זמינה יחסית וכך זוכות בעיות רפואיות מזדמנות להתייחסות ולפתרון מיידי. החולים נהנים מתמיכה פסיכולוגית וסוציאלית מידי הצוות ובאמצעות מגע עם חולים אחרים. הם מוצאים סיפוק ותוכן בחייהם, ביכולתם לסייע ולהסתייע. אך חשוב לא פחות הוא המנגנון הפיסיולוגי: האימון משפר את מבנה ומסת השריר (היפרטרופיה) ומעשיר את המסלולים האנרגטיים שבו כגון הגברת ריכוז האנזימים המשתתפים במעגל קרבס.

מנגנונים מטבוליים המובילים להשגת השפעת האימון

ידוע מעבודות בעבר אשר התייחסו לחלבונים או לגנים בודדים כי אימון גופני, בודד או מתמשך, משפיע על פעילותם של אלו וביניהם, GLUT-4 (חלבון נשא גלוקוז), citrate synthase, lipoprotein lipase-1. לאחרונה, נערך במכונינו מחקר בחולי ריאה אשר בחן את השינוי בכלל ביטוי הגנים (נבדקו 14,000

החולים, אם כי יכולת השיקום להביא לידי שיפור בתוחלת החיים טרם הוכחה סופית. לעומת זאת, השיקום אין בו כדי להביא לידי שיפור ישיר של תפקודי הריאה (ואין זו מטרתו).

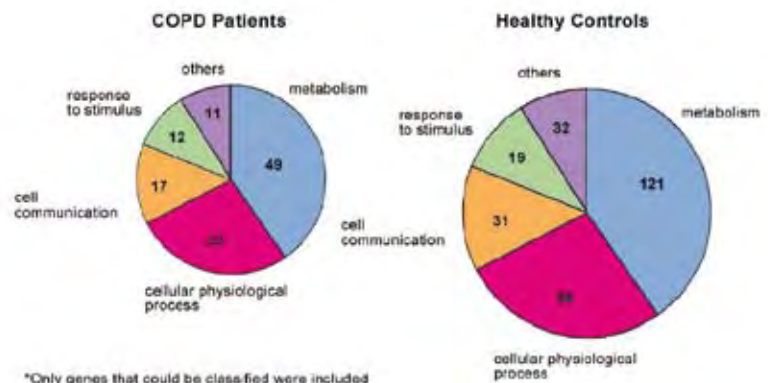
משך ההשפעה המיטיבה של השיקום

אילו הייתה ההשפעה המיטיבה של השיקום זמנית ודועכת עם הפסקת הפעילות, היה בכך כדי לערער את החשיבות ארוכת הטווח של התוכנית. אולם, מתברר כי גם בלא להתמיד באימון נותרת ההשפעות המיטיבות במשך 12 וחלקן גם 24 חודשים לאחר סיום התכנית. למעשה, יש להדריך את המטופלים כי שיקום הינה מחויבות קבועה ויש לעודדם להתמיד בפעילות בבית או בכל מסגרת אחרת. אחוז משמעותי מקרב החולים, מעת שהשיג שיפור גופני ומעת שרכש בטחון ביכולתו להתאמן, יתמיד בשיקום. יתרה מזו, גם עצם הגברת הפעילות היומיומית הנובעת מן השיפור אשר הושג במהלך השיקום המוסדר, יש בה כדי לשמר לטווח הרחוק, לפחות במידה חלקית, את התועלת, הפיסיולוגית והנפשית.

כיצד משיגה פעילות השיקום את ההישגים הללו?

השיפור שבשיקום נסמך על מנגנונים רפואיים,

תאור כמותי (קוטר הדיסק) וחלוקה על פי קטגוריות תפקודיות של הגנים, אשר ביטויים עלה במצב המאומן ביחס לביטויים במצב שבטרים אימון, בחולי COPD ובקבוצת הביקורת



המורגלים ימלאהו הראש, על כן אל תקרב אליהם". מומלץ, אם כן, להימנע מחלב, שכן הוא גורם להפרעה בדרכי הנשימה.

חלפו מאז 800 שנה, והמיתוס שחלב יוצר ליחה חי ובועט עדיין. ברפואה ההודית והסינית מעמדו איתן. ברפואה הסינית למשל, החלב

ישראל ולבסוף במצרים. בין ספרי הרפואה שחיבר - "ספר הקצרת" על מחלת האסתמה, ובו ציטוטים מפיו של חכם הרפואה היווני קלאודיוס גאלינוס. בספר הקצרת¹, בהתייחסו למאכלים שיש להימנע מהם, אומר הרמב"ם מפיו של גאלינוס: "ואלה החלבים כולם

ג ילו של מיתוס החלב - ליחה הינו לפחות כמספר השנים שחלפו מאז ימי "הנשר הגדול" - ר' משה בן מימון, הרמב"ם. הרמב"ם, שהיה גדול חכמי ישראל בימי הביניים, רופא ופילוסוף, חי בין השנים 1138-1204, תחילה בספרד, אחר כך בארץ

האם חלב יוצר ליחה?

הקשר בין שתיית חלב ליצירת ליחה לא הוכח, אך המיתוס בנוגע לכך, טרם הופרך

ד"ר צחי גרוסמן



אכן רווחת האמונה על רגישות לחלב ותסמינים הנגרמים בעטיו, הן במבוגרים והן בקרב הורים לילדים. אולם במספר עבודות הוכח, ששיעור הדיווחים האלו אצל נבדקים בריאים גבוה בהרבה משיעור התופעות שבפועל נצפו והוכחו אצלם במהלך מחקר

בין אלו שקיבלו חלב לאלו שקיבלו את משקה הסויה בטעם חלב. המחקרים הסיקו מכך שתחושות הקשורות לחלב עלולות להתעורר גם בעקבות משקה שאינו חלב.

עבודות באסתמטיים

בעבודה של נגוין⁶, מטרת החוקרים הייתה לבדוק באמצעות ספירומטריה האם שתיית חלב מורידה את זרימת האוויר בחולים אסתמטיים. השתתפו במחקר 25 מבוגרים בעלי רקע אטופי עם אסתמה קלה, אולם ללא רקע של רגישות לחלב או אי סבילות ללקטוז. קבוצה זו השתתפה במחקר שהיה פרוספקטיבי, אקראי, כפול סמיות מבוקר אינבו עם CROSSOVER. במחקר, חולקו הנבדקים לשתי קבוצות: קבוצה אחת קיבלה חלב, והאחרת – משקה אינבו למשך שבועיים. אחרי תקופת ביניים של 14 יום נוספים ללא מתן שתייה, הקבוצה שקיבלה לראשונה חלב קיבלה כעת את משקה האינבו ל-14 יום ולהיפך. בכל יום בתקופת המחקר בוצעו הבדיקות הבאות: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, 30 דקות, שעה ו-7 שעות לאחר השתייה. ירידה של מעל 20 אחוז באחד הפרמטרים הוגדרה משמעותית. תוצאות העבודה הראו ראשית שלא היו כל תסמינים בעקבות השתייה, לא בקבוצת החלב ולא בקבוצת האינבו. הפרמטרים הנשימתיים שנבדקו הראו ירידות קלות אך לא משמעותיות קלינית הן בשתיית חלב והן בשתיית האינבו בחלק מנקודות הזמן שנבדקו. החוקרים מסכמים את עבודתם במסקנה שבקרב חולים אסתמטיים ללא רגישות מוכחת לחלב, לא נמצאו תסמינים הקשורים לשתיית חלב, וכן לא נצפתה כל הרעה משמעותית בתפקודי הריאה, כפי שנמדדו בספירומטריה רגילה.

בעבודה נוספת של WOODS וחבריו⁷, נבדקה קבוצה של 20 חולים אסתמטיים מבוגרים. 10 מתוכם האמינו בכך ששתיית חלב מחמירה את מצבם, 10 הנותרים לא האמינו בכך. אף לא אחד מהנבדקים היה חיובי במבחן רגישות מיידית לחלב. תכנון המחקר היה מחקר אקראי כפול סמיות מבוקר אינבו עם CROSSOVER. אחרי 14 יום של תפריט ללא מוצרי חלב,

חלב. 70 מקרב הנשאלים האמינו מראש בקיומו של קשר בין חלב לייצור ליחה ו-99 לא האמינו בכך. נמצא, שהתחושות המדווחות יוחסו בעיקר באזור הלוע, ודווחו כקושי בבלעית חלב או צמיגות יתר של הליחה או הרוק. תחושות אלו היו שכיחות יותר באלו שהאמינו מראש בקיומו של קשר בין חלב לייצור ליחה. לא דווח על תסמינים הקשורים במובהק לרגישות או לאי סבילות לחלב.

בעבודה נוספת על אותה קבוצה⁵ חולקו הנבדקים לשתי קבוצות. קבוצה אחת קיבלה באופן אקראי וכפול סמיות חלב פרה, וקבוצה שנייה קבלה משקה על בסיס סויה שטעמו היה כטעם החלב. (הדמיון בטעם בין שני המשקאות נבדק והוכח בקבוצה אחרת של 185 נבדקים). בעקבות שתיית 300cc משני המשקאות דווחו הנבדקים על עלייה משמעותית בתחושות הבאות: תחושה של "ציפוי" רירית הפה והלוע (39 אחוז עלייה), רצון מוגבר בלעיה (31 אחוז עלייה), ורוק צמיג – קושי בבליעה (42 אחוז עלייה). אולם התוצאה החשובה מעבודה זו הייתה שלא נצפה הבדל בדיווח על התחושות

מתואר כמאכל בעל אנרגיה (צ'י) נמוכה, היוצר ליחה.

גם אנו, רופאי הילדים, נתקלים לעיתים קרובות בהורים המייחסים לחלב תכונות של יצירת ליחה, עד כדי "אבחון" עצמי של רגישות לחלב אצל ילדיהם והימנעות מצריכת חלב ומוצריו לאור זאת. בספרו של רופא הילדים עתיר ההשפעה ד"ר בנג'מין ספוק משנת 1998 Spock's baby and child care² מופיעה המלצה להוריד את צריכת החלב של הילדים בזמן מחלות של דרכי הנשימה.

למרות קיומו של המיתוס במשך מאות שנים, הרי שבבואנו לבחון את העדויות הקיימות בספרות הרפואית, נמצא שההתייחסות לסוגיה זו דלה.

עבודות במבוגרים בריאים

דוגלס וחבריו³ הדביקו 60 מבוגרים בריאים בנגיף רינווירוס מטיפוס 2 ובדקו את השפעת החלב על ייצור הליחה. לא נמצאה עלייה בתסמיני גודש או בכמות ההפרשה מהאף בעקבות מתן חלב. תוצאה זו אף לא הייתה תלויה במידת האמונה של הנבדקים במיתוס של ייצור ליחה על ידי חלב.

בעבודתם של ארני, פינק וחבריהם⁴, נבחנו הסימפטומים המתוארים על ידי קבוצת מבוגרים בריאים כקשורים לחלב. 169 מבוגרים בריאים נשאלו אודות תחושותיהם בזמן שתיית



ניתנה מנה בודדת של תגר – חלב פרה או משקה חלב אורז בטעם זהה. לאחר מספר ימים ניתנה שוב מנה בודדת של תגר, הפעם חלופי לתגר הראשון. ספירומטריה שבוצעה בימי התגר נועדה להעריך שינויים בתפקודי הריאה בעקבות מתן התגר. תוצאה חיובית הוגדרה כירידה של מעל 15 אחוז בתפקודי FEV₁ ו-PEF בעקבות מתן תגר. תוצאות העבודה לא הראו כל שינוי משמעותי סטטיסטי בפרמטרים שנבדקו בין קבוצת החלב לקבוצת האינבו. לא נמצא גם מתאם בין התוצאות לבין מידת האמונה הראשונית של הנבדקים במיתוס שחלב יוצר ליחה. מסקנת החוקרים היא, לכן, שאין למוצרי חלב השפעה על תפקודי הריאות, וזאת ללא כל קשר למידת אמונתם במיתוס.

עבודות במקרים של רגישות מוכחת לחלב

כאשר מדובר בילדים ומבוגרים עם אי סבילות למזון מוכחת על ידי DBPCFC (Double Blind Placebo Controlled Food Challenge), העבודות בספרות חלוקות במסקנות לגבי שכיחות הופעת צפצופים ושיעול בזמן מבחני תגר לחלב.

בעבודתם של ג'יימס וחבריו⁸, נבדקו 320 ילדים אטופיים עם IgE מוגבר מאד (ממוצע – 3400). הילדים עברו מבחן DBPCFC לגילוי רגישות למזון, ומתוכם 64 אחוז היו חיוביים, כשחלב וביצים היוו את גורמי הרגישות השכיחים ביותר. 17 אחוז מתוך החיוביים חוו במהלך התגר תסמינים וסימנים רספירטוריים, כולל צפצופים. מסקנת החוקרים היא שתגר מזון חיובי יכול לעורר תסמינים מצד מערכת הנשימה.

בעבודה נוספת⁹, 26 חולים אסתמטיים עם רגישות למזון עברו DBPCFC ואחרי הצהריים עברו טסט מטכולין לאיתור רגישות יתר של דרכי הנשימה. מתוך ה-26, 22 היו חיוביים ב-DBPCFC (ביצים וחלב בעיקר), ומתוכם ל-12 היו תסמינים הקשורים למערכת הנשימה – שיעול וצפצופים. כאשר נבדקו החולים במבחן מטכולין, 7 מתוך ה-12 היו חיוביים והראו ירידה ניכרת ב- FEV_1 , המעידה על רגישות יתר של דרכי הנשימה. המסקנה מכך היא שבחלק מהחולים, תגר המזון גיביר את רגישות דרכי הנשימה, אף ללא

עדות בספירומטריה רגילה או פיתוח תסמינים אסתמטיים של ממש.

מול עבודות אלו, בוק וחבריו¹⁰, שבדקו 598 חולים, הראו שרק ב-4 אחוז מהתגרים החיוביים בשיטת DBPCFC דווחו ונצפו תסמינים של שיעול וצפצופים.

אמונת הורים במיתוס

בעבודה שהתפרסמה לאחרונה¹¹, נבדקה אמונת הורים בקשר האפשרי בין חלב לייצור ליחה אצל ילדיהם. הורים בחדר המתנה במרפאת ריאות התבקשו למלא שאלון בנושא זה. בסך הכל השתתפו 330 הורים. מתוכם, 58 אחוז האמינו ששתיית חלב מגבירה ליחה, 22 אחוז לא האמינו בכך ול-20 אחוז לא הייתה דעה בנושא. בקרב המאמינים, מקורות המידע לאמונה זו היו: קרובי משפחה (30 אחוז), רופאי ילדים (9.8 אחוז), רופאים אחרים (18.7 אחוז). 8.2 אחוז מההורים האמינו שילדם רגיש לחלב. 168 מההורים (50 אחוז) נמנעים לתת לילד חלב כשהוא חולה, מתוכם 138 מאמינים בקיומו של הקשר בין חלב לייצור ליחה, ו-30 מאלה אינם מאמינים בדרך כלל בקיומו של הקשר הזה. לא נמצא קשר בין אבחנות הילדים לבין גישות ההורים לנושא חלב-ליחה.

כיון שהשאלון חולק במרפאת ריאות, ייתכן ואינו משקף את העמדות באוכלוסיית ילדים והורים רגילה. חשוב לציין את האמונה של מעל 8 אחוז מההורים שילדם רגיש לחלב. אמונה זו, סותרת את הידוע לנו מהספרות, על שכיחות אמיתית של רגישות לחלב פרה המוערכת ב-2-3 אחוז בלבד.

חסר תזונתי ופגיעה הורמונלית אפשרית

בעקבות האמונה של רגישות לחלב שאינה מוכחת, נמנעים ההורים לתת לילדיהם מוצרי חלב תקופה ארוכה, דבר הגורם לחסר תזונתי של ממש. דייויד וחבריו¹² השוו את צריכת המזון במשך 5 ימים אצל 23 ילדים אטופיים על תפריט אלימינציה, מול 23 ילדים בריאים על תפריט רגיל. אצל 13 מתוך האטופיים התגלתה צריכת סידן נמוכה משמעותית. סידן מהווה יסוד חיוני לבניית העצם

אצל ילדים. מחסור לאורך שנים עלול להביא לפגיעה במסת העצם הנוצרת, והעלאת הסיכון לאוסטאופורוזיס בגיל מתקדם.

נוסף לחסר אפשרי בסידן, עולה בשנים האחרונות המודעות לפגיעה אפשרית בפעילות ההורמונלית עקב חשיפה ממושכת למוצרי סויה עתירי פיטואסטרוגנים. מוצרים אלו מהווים בדרך כלל את התחליף המקובל לחלב ומוצריו אצל הרגשים (אמיתיים או דמיוניים) לחלב. למרות שעיקר הפגיעה האפשרית מכיוון זה הוכחה עד עתה בבעלי חיים בלבד, בכל זאת יש להתחשב בכך בשיקולים נגד מתן מוצרי סויה לטווח ארוך אצל ילדים.

לסיכום: נראה מהמחקרים שצוטטו לעיל, שאכן רווחת האמונה על רגישות לחלב ותסמינים הנגרמים בעטיו, הן במבוגרים והן בקרב הורים לילדים. אולם במספר עבודות הוכח, ששיעור הדיווחים האלו אצל נבדקים בריאים גבוה בהרבה משיעור התופעות שבפועל נצפו והוכחו אצלם במהלך מחקר.

באוקלוסייה של חולים אסתמטיים ללא רגישות לחלב, לא נצפתה הרעה בתפקודי הריאות בעקבות שתיית חלב. לעומת זאת, בחולים אטופיים ואסתמטיים עם רגישות מוכחת לחלב, חלק מהעבודות מראות עדות להופעת תסמינים ושינויים בתפקודי הריאות בזמן מבחן תגר לחלב. לאור החסר התזונתי הצפוי בסידן עקב הימנעות מחלב ומוצרי, ולאור החשש מפגיעה הורמונלית אפשרית בעקבות מתן לאורך שנים של מוצרי סויה, יש להזהר מהצמדת תוויות לא מוכחות של "רגישות לחלב" לילדים. על כן יש להימנע מלהמליץ במקרים אלו על הצאה קבועה של חלב ומוצריו מהתפריט היומי.

הוצאת חלב לתקופה קצרה של מספר ימים בעת מחלה נשימתית, רווחת מאד בקרב הורים לילדים. אין כלל עבודות בספרות הבוחנות את היעילות של שיטה זו ויש לעשות מאמץ מחקרי על מנת לייצר ידע חדש בנושא.

ד"ר צחי גרוסמן, ראש רשת המחקר של רופאי הילדים, מכבי שירותי בריאות

רשימת מקורות

- Maimonides. Treatise on Asthma.
- Spock B. Spock's baby and child care. New York, NY: Pocket Books; 1998.
- Douglas RM, Graham NM, Mylvaganam A, Pinnock CB. Relationship between milk intake and mucus production in adult volunteers challenged with rhinovirus 2. Am Rev Respir Dis. 1990; 141:352-356.
- Arney WK, Pinnock CB. The milk mucus belief: sensations associated with the belief and characteristics of believers. Appetite. 1993; 20: 53-60.
- Pinnock CB, Arney WK. The milk mucus belief: sensory analysis comparing cow's milk and soy placebo. Appetite. 1993; 20:61-70.
- Nguyen MT. Effect of cow milk on pulmonary function in atopic asthmatic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; 79:62-64.
- Woods RK, Weiner JM, Abramson M, Thien F, Walters EH. Do dairy products in-
- duce bronchoconstriction in adults with asthma? J Allergy Clin Immunol. 1998; 101:45-50.
- James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double blind food challenges in children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 59-64.
- James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 597-603.
- Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. Pediatr Allergy Immunol 1992; 3:188-94.
- Lee CH, Dozor AJ. Do you believe milk makes mucus? Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 601-603.
- David TJ, Waddington E, Stanton RH. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic eczema. Arch Dis Child. 1984 Apr;59(4):323-5.

עמותה חדשה לחולי אסתמה בישראל, מנסה לעודד את החולים להתחיל לטפל בעצמם טוב יותר

שירה נהיר אייזן

למרות ההתקדמות שחלה בהבנת מחלת האסתמה ודרכי הטיפול בה, חלה בשנים האחרונות דווקא עלייה בהיקפה ובעוצמתה של המחלה, במספר האשפוזים ואף במספר מקרי המוות הנגרמים כתוצאה ממנה. בשנת 2004 פורסמו תוצאותיו של מחקר בינלאומי שנערך ב-9 מדינות בעולם, בקרב כ-11 אלף חולי אסתמה, ביניהם 3,000 ילדים. המחקר העלה, כי ישנם פערים עצומים בין ההנחיות הרפואיות לאיזון וטיפול באסתמה, לבין רמת וחומרת האסתמה בפועל בחולים שנבדקו. גם בארץ נערך באחרונה "מחקר עלות האסתמה" – מחקר, אשר התבסס אמנם על מקורות שניוניים דוגמת מחקרים במדינות דומות, תשאול של רופאים, נתוני משרד הבריאות, נתוני הלמ"ס, ועוד – אך עדיין מצליח להעביר תמונת מצב כלשהי של הנעשה בישראל.

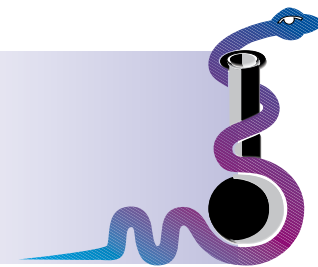
"הצלבנו את כל הנתונים שהצלחנו לאסוף ולקחנו את האפשרות הנמוכה ביותר. בנינו טבלה, שאת חלקה ידענו שלא נוכל למלא ואז נעשה שקלול על-ידי כלכלן והגענו לכך שהעלות של המחלה – לפי ההערכה השמרנית ביותר – היא בסך של כמיליארד שקל בשנה", אומרת איילת-השחר וולף מנכ"לית עמותת "לנשום" – עמותה ישראלית לחולי אסתמה.

מחישוב זה עולה, שישנו צורך חיוני לטפל בכל גורם שעשוי להוריד את אחוזי אי-השליטה במחלה. זאת, גם בהמשך למחקרים אחרים שהראו, שכלל שהחולים יותר בשליטה, כך עלות המחלה שלהם יורדת.

כל הסיבות הללו: חולי אסתמה שאינם מאוזנים, הפונים תכופות למיון, נעדרים הרבה מעבודתם, מתאשפזים בבתי"ח עקב הזנחה-עצמית, הביאו להקמתה של עמותת "לנשום".

תנו לנשום בשקט





MEDAX 2008

שבוע הרפואה ה-17 בישראל
התערוכה הבינלאומית לטכנולוגיות ומכשור ברפואה

11-13 מרץ 2008
גני התערוכה, תל-אביב

ההרשמה בעיצומה
שריין את מקומך בתערוכה הבינלאומית
החשובה של הענף ובאירועים העסקיים

כנסים ואירועים במסגרת "שבוע הרפואה בישראל" בשיתוף עם האיגודים והארגונים הבאים:

יום ג', 11.3.08

- האיגוד הישראלי לרפואי פצעים: FlowAid, LifeWave, Coloplast
- נושא הכנס: טכנולוגיות מתקדמות בריפוי פצעים
- עמותת אחיות ואחים חדרי ניתוח בישראל
- נושא הכנס: תהליכי פיתוח בחדרי ניתוח
- החברה לחקר מניעה וטיפול בטרשת עורקים: MSD, Schering-Plough, Pfizer
- נושא הכנס: טרשת עורקים וגורמי הסיכון למחלה זו

יום ד', 12.3.08

- האיגוד הישראלי להנדסה רפואית וביולוגית
- הכנס השנתי העשירי של המועצה הלאומית ללוגיסטיקה במערכות הבריאות
- האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה
- נושא הכנס: מחקר בסיסי במיילדות בגניקולוגיה
- סמינר אתגרי ניהול בתעשיית מדעי החיים

יום ה', 13.3.08

- החברה הישראלית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם: MSD, Alfa Laboratories Ltd., esk
- נושא הכנס: צוואר הרחם: חיסון נגד סרטן צוואר הרחם ובדיקות HPV
- החברה הישראלית לכירורגיה של הקולון והרקטום
- נושא הכנס: הצגות מקרים קליניים בכירורגיה קולורקטלית
- איגוד הרופאים המרדמים
- נושא הכנס: א. סדציה ושיכוך כאבים על ידי רופא שאינו מרדים (הרצאה ודיון)
- ב. פורום מנהלי מחלקות הרדמה
- החברה הישראלית לכירורגית חזה
- נושא הכנס: General Thoracic Surgery
- הכנס השנתי של האיגוד הישראלי לכוויות

במסגרת שלושת ימי התערוכה יתקיימו מפגשים עסקיים בשיתוף המכון הישראלי לייצוא ולשיתוף פעולה בין-לאומי והתאחדות התעשיינים. מתכנת המפגשים המתוכננת כוללת:

- "One On One Meetings" - יצירת הזדמנויות וקשרים עסקיים במפגשים שיקבעו מראש.
- מצגות של טכנולוגיות עתידיות בפני משקיעים וחברות הון-סיכון מהארץ ומחו"ל.
- לפרטים והרשמה: מכון היצוא, גב' איה קונבולוב, טל: 03-5142986 אי-מייל: ayak@export.gov.il

רישום מוקדם לכנסים ולתערוכה ותוכנית הכנסים המלאה באתר: www.stier.co.il

220
מציגים

1,500
משתתפים
בכנסים

12,000
מבקרים
מהארץ ומחו"ל

• הנתונים ה"ל מבוססים על סטטיסטיקות קודמות

מארגנים:



תערוכות וכנסים בינלאומיים

טל: 03-5626090 07: 03-5615463

e-mail: expo@stier.co.il

web: www.stier.co.il



"ההיענות של החולים הישראליים להמלצות הרופאים היא בין הנמוכות בעולם המערבי. אם נעודד אותם לשלוט במחלתם – באמצעות הרופאים, משרד הבריאות, התקשורת ואחרים – נעלה את אחוזי השליטה במחלה", אומרת וולף.

מה היית מצפה מהרופאים?

"בתור חולת אסתמה, הייתי מצפה שרופא המשפחה או רופא הילדים יעודד אותי ללכת לרופא מומחה – לא במקום לראות אותי, אלא בנוסף, כך שתהיה לעניין גושפנקא חזקה יותר. עוד הייתי מצפה ממנו, שיסביר לי על התרופות שאני צריכה לקחת, אבל הסבר מקיף ורציני ולא כזה שניתן כלאחר יד. חולים לא מבינים אלו תרופות הם לוקחים. הם לא יודעים מה ההבדל בין תרופה למניעה לבין תרופה שמטפלת בהתקף.

אני מסבירה לחולי אסתמה כשמתאפשר לי, אבל לצערי, אין לי גישה לכל החולים. לרופאים יש. אני רוצה שהרופא יגיד לי: 'אראה לך כיצד לקחת את התרופה' או שהאחות תסביר לי והרופא יציין שעליי לבוא לביקורת, תוך הסבר שאם אקפיד לקחת את התרופה, יש סיכוי סביר שאשלוט במחלה ולא אגיע למיון עקב התקפים. כמו כן, הייתי מצפה שהרופאים יפנו את חולי האסתמה לא רק למומחים לאסתמה, אלא גם למומחים לאלרגיה. זאת כיוון שכ-80 אחוז מחולי האסתמה הם אלרגיים. האיגוד לאלרגולוגים ואימונולוגים מנסה אמנם לעודד זאת, אך זה צריך להיעשות בצורה מערכתית.

בנוסף, למרות שזה נשמע טריוויאלי – חשוב להסביר לחולים אודות תרופות שמכילות סטרואידים: חולה שומע את המילה 'סטרואיד' ולא רוצה לקחת את התרופה. אם הוא משכיל עוד יותר, הוא מכיר אולי את ההבדלים בין הסטרואידים. יש כאלה ששמעו שסטרואידים מזיקים לגוף ולכן ייטו לא לקחת את התרופה. הם ייקחו את תרופת המניעה כשלא ירגישו טוב; היא לא תעזור להם; ואז הם יגיעו למסקנה שהתרופה לא מספיק טובה מכיוון שלא מנעה את ההתקף. לכן, חשוב מאוד שהחולים יבינו מה הם מכניסים לגוף. במקרים אחרים, חולים אינם מודעים לקיום חלופות שונות עשויות לעזור להם אך אינן נמצאות בסל התרופות משיקולי תקציב ואינן מוצעות לחולים דרך קבע, אולי בגלל שאינן בסל. כמו כן חשוב לתת הדרכה לאורח חיים נכון, המתבצעת לרוב על-ידי הרופאים המומחים לאלרגיה ומסבירה מה טוב ומה לא טוב, ממה יש להימנע וכד'.

דרוש: ארגון עם שיניים שיעזור לחולים

עמותת "לנשום" שמה לה למטרה לגרום להעצמה עצמית הדדית של חולי האסתמה בישראל. היא

מנסה לעשות זאת באמצעות הקמת מספר קבוצות תמיכה – כמו, למשל, להורים לחולי אסתמה ולעידוד חולי אסתמה לעסוק בספורט – שבאמצעותן תנסה להקנות לחולים ידע ולהסיר פחדים מיותרים. תפקיד חשוב נוסף של קבוצת התמיכה, יהיה בהעצמת החולה בכל הקשור לזכויותיו כחולה כרוני.

"חולים רבים לא יודעים, למשל, שישנה תקרה של תשלום עבור תרופות כרוניות שנוטל החולה הכרוני ברבעון. ידע כזה הוא מאוד חשוב, כי רבים מהחולים הם חסרי אמצעים, ולפעמים עם מחלות ולוות, ופעמים רבות הם מגיעים למצב שבו הם לא רוכשים את התרופה כי הם לא יכולים להרשות זאת לעצמם. לדעתי, מחובתנו של הרופא לזכור להגיד לחולה שיש תקרה רבעונית (של כ-750 שקל), ומרגע שהוא מגיע לסכום זה, הוא לא אמור לשלם יותר", אומרת וולף.

עד כה עסקה העמותה, הכוללת כיום כ-2,000 חברים, חלקם חולי COPD, בהתארגנות ראשונית שכללה העלאת אתר אינטרנט (linshom.org.il), העלאת פורום בנושא באתר YNET, קיום הרצאות בקהילה, השתתפות באירוע "עכפיוניאדה" בנס ציונה בחשיפה לכ-10,000 איש ויצירת שיתופי פעולה עם גופים עסקיים, קופות חולים וארגוני בריאות אחרים במטרה לאחד כוחות בכל הקשור לקידום החוק לעדכון בשיעור קבוע של תקציב סל הבריאות. עוד עסקה העמותה בהכנסת תרופות לסל הבריאות, ייצוג חולים אל מול קופות החולים בכל הקשור לבעיות פרטניות בהן נתקלו ועוד.

יוזמה נוספת, יומרנית מעט, שמנסה איילת-השחר וולף לממש, היא בניית תשתית ליצירת תו תקן לסביבה ידידותית לחולי אסתמה: "לאסתמה יש קשר הדוק לאיכות הסביבה. אני חושבת שנושא זה מאוד לא מטופח בארץ, למרות שהוא מאד אופנתי. לכן, נראה לי שזה הזמן לעשות פרויקט כזה ורעיון תו התקן, הוא לאפיין סביבה ידידותית לאסתמה, כך שיהיו פרמטרים שיגדירו את הסביבה. בגן או בבי"ס, לדוגמה, יורידו ניקוד על שטיח מקיר לקיר, וילונות, עובש וכד' ובשיטה זו ידורגו מקומות עבודה, לימודים, חינוך, מוצרים שונים וכד'. מדובר בפרויקט גדול בעל רבדים רבדים, שכולל צורך באפיין סביבות פתוחות וסגורות, אך ללא ספק הוא עשוי להעלות את המודעות מכל הכיוונים – החולה, מנהל הסביבה והמדינה עצמה", אומרת וולף. לפרויקט מקורי זה טרם נמצא מימון אך לדבריה של וולף, דבריה לא נפלו על אוזניים ערלות בקרב גופים מסחריים שונים, המעוניינים אולי גם הם להצטרף ל"טרנד איכות הסביבה" הנוכחי.

מדוע בעצם צריך את העמותה שלכם?

"אני באה להשלים בצורה מערכתית את הדברים

שהרופא לא מגיע אליהם מחוסר זמן או בגלל שאין זה מתפקידו. אני יכולה לספק לחולה מידע גלוי, במקום שיאלץ לחפש באינטרנט או יישאר בבורותו. אני מסבירה לו ברמה העממית אודות המחלה ומעודדת אותו להיענות להמלצת הרופא; לנקוט באורחות חיים מתאימות; לעשות ספורט או דיאטה. אני מציעה עזרה נפשית – תחום שהרופא לא בהכרח מתעסק או מבין בו, קובלת בשם החולה, מתקשרת לבית המרקחת ומבקשת מהרוקח שידאג לתרופה עבורו – דברים שלרופאים אין זמן עבורם או שהם לא חושבים עליהם אפילו".

המימון לפעילות העמותה מתקבל כיום מגופים מסחריים – חברות תרופות ואחרות, ומעט אנשים פרטיים. וולף מתלוננת שהקהילה הרפואית לא עושה בעמותה שבניהולה מספיק שימוש וטוענת שזהו מצב שאפשר לשנות: "הרופאים יודעים על קיומנו, אבל לא מפנים אליו די חולים. הרופאים צריכים להבין שאני לא גוזלת מהם פרנסה או תעסוקה – אם החולים שלהם יגיעו אליי, הם רק יודו לי על כך ששלחתי אותם לרופא ריאון, ושהסברתי להם מהן התרופות שהם לוקחים", היא אומרת.

וולף טוענת שלעיתים יראת הכבוד כלפי הרופא היא מופרזת עד כדי כך, שהחולה מתבייש לשאול שאלות מסוימות. בעייתיות זו היא מקווה לפתור בכנסי רופאים-חולים שהיא מתעתדת לקיים, שם יוכלו שני הצדדים ליצור קשר בלתי אמצעי עם הרופאים.

בינתיים, משתתפת העמותה בקמפיין של משרד הבריאות, איגוד הרופאים הפנימיים ורופאי הריאות, שקורא להעלאת המודעות למחלת ה-COPD. הקמפיין כולל ימי אבחון חינוך, חלוקת חוברת בנושא לפונים, והפניה לעמותת "לנשום", לקבלת פרטים נוספים. "זהו קצה קצהו של מה שצריך לעשות בקרב אנשים אלה, שחשוב מאוד להגיע אליהם. זאת, כיוון שמדובר במחלה שאינה מעוררת אמפתיה ופעמים רבות החולה נתפס כקורבן שהביא את המחלה על עצמו", אומרת וולף ויוצאת בקריאה לציבור האסתמטי להצטרף לעמותת "לנשום": "אנחנו מנסים להגדיל את מספר החברים בעמותה, כי חשוב לנו שמאחורי המספר '300 אלף חולים' יהיו שמות אמיתיים של אנשים אמיתיים, ואז גם קל יהיה יותר לבדוק את התנהלות החולים בארץ – זהו כלי חשוב לרישום, בפרט עקב העובדה שמדינת ישראל לא עוקבת היום אחרי החולים בצורה כזו. חשוב להבין, שהעמותה אינה עוד גוף אנמי, אלא גוף עם כוח, שיכול לבוא להפגנות, לסייע בהכנסת תרופות לסל הבריאות ולאיים במעבר מקופה לקופה במידת הצורך, לעשות דברים למען החולים כמו 'קו פתוח' ועוד ועוד", היא מסכמת.