

Symptomatologia chorób alergicznych u dzieci – marsz alergiczny

The symptomatology of allergic diseases in children – allergic march

Grażyna Swincow, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

STRESZCZENIE

Choroba atopowa powstaje w wyniku ścisłego współdziałania czynników środowiskowych (alergenów i adiuwantów) i genetycznych (wrodzonej predyspozycji) na wszystkich etapach rozwoju procesu chorobowego. Łącznie z czynnikami swoistymi (alergenami), środowiskowe czynniki nieswoiste modyfikują powstanie, rozwój i przebieg alergii atopowej. Objawy ze strony różnych narządów często współistnieją u jednego pacjenta i/lub występują w rodzinie, dlatego należy przyjąć, że jest to jedna choroba atopowa o zróżnicowanej manifestacji narządowej. Badania epidemiologiczne oraz długofalowe obserwacje kliniczne wskazują na istnienie określonej sekwencji występowania chorób atopowych u danej osoby. Sekwencja ta kojarzy się z pojawianiem się i dynamiką zmienności swoistych IgE przeciw alergenom pokarmowym i wziewnym. Zjawisko to nazwane zostało „marszem alergicznym” i w rozumieniu klinicznym polega na dokonującej się wraz z wiekiem zmienności narządowej (układowej) reakcji organizmu na szkodliwe działanie alergenów. Przejawem tego zjawiska jest występowanie nadwrażliwości pokarmowej jako pierwszej w życiu choroby atopowej – z pierwotną manifestacją kliniczną ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry, a następnie wraz z wiekiem chorego ewolucją w kierunku astmy i alergicznego nieżyty nosa.

Słowa kluczowe: marsz alergiczny, dzieci, profilaktyka, leczenie

SUMMARY

The atopic disease results from a close interaction between environmental (allergens and adjuvants) and genetic factors (innate predisposition) at all the stages of development of a morbid process. Besides specific factors (allergens), non-specific environmental factors modify the onset, development and course of the atopic allergy. Symptoms on the part of different organs frequently coexist in one patient and/or exist in the family, therefore it needs to be assumed that it is one atopic disease with diverse organic manifestation. Epidemiological research and long-term clinical observation indicate the existence of a specific sequence of prevalence of atopic conditions in a given individual. The sequence is associated with occurrence and dynamics of change of specific IgEs against food and aeroallergens. This phenomenon has been called 'the allergic march' and it is clinically understood as the organic (systemic) change of a bodily reaction to harmful allergens, that progresses with age. This phenomenon manifests itself through the occurrence of food hypersensitivity being the first atopic disease in life – with primordial clinical manifestation on the part of alimentary tract and/or skin, and subsequently progressing with patient's age in the direction of asthma and allergic rhinitis.

Key words: allergic march, children, prevention, treatment

Choroby alergiczne uznane zostały za choroby cywilizacyjne XX w. W wielu opracowaniach epidemiologicznych stwierdzono podwojenie częstości występowania astmy i alergicznego nieżyty nosa [1, 2]. Prognozy przewidują, że w 2020 r. nastąpi zrównanie się populacji ludzi zdrowych z populacją alergików przy zachowaniu obecnego tempa przyrostu zachorowań na choroby alergiczne [1]. Wyniki badań epidemiologicznych w różnych krajach są zróżnicowane. Na podstawie wielośrodkowego badania ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) oceniono częstość występowania astmy dziecięcej na około 11%, przy czym wskaźnik ten wahał się od 2,1 do 4,4% (Albania, Chiny, Grecja) do 29,1–32,2% (Australia, Nowa Zelandia, Wielka Brytania) [3].

Epidemiologia chorób alergicznych u dzieci w Polsce nie jest dokładnie znana. W badaniu przeprowadzonym pod koniec XX w., którym objęto 2988 dzieci

w wieku od 3 do 16 lat, średnia częstość rozpoznania astmy oskrzelowej wynosiła 8,6% z widocznym znacznym zróżnicowaniem terytorialnym – od 2,8% w Białymstoku do 13% w Gdańsku [4]. Prawdopodobną przyczyną takich różnic jest stosowanie różnych strategii diagnostycznych w celu ustalenia rozpoznania astmy u dzieci oraz oddziaływanie czynników środowiskowych i stylu życia.

Pojęcie atopii wprowadzone zostało po raz pierwszy przez Roberta Cooke'a i Artura Coca w 1923 r. tylko w celu określenia gorączki siennej i astmy. Obecnie jednak atopię określa się jako genetycznie uwarunkowaną zdolność organizmu do wzmożonej produkcji swoistych przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciw antygenom środowiskowym (alergenom). Atopia oznacza zwiększoną podatność na rozwój alergii (choroby) atopowej. W praktyce cechy atopii można stwierdzić poprzez wykazanie swoistych przeciwciał klasy IgE

Pediatr Pol 2010;
85 (2): 141–147
© 2010 by Polskie
Towarzystwo Pediatryczne
Otrzymano/Received:
29.06.2009
Zaakceptowano do
druku/Accepted:
30.07.2009
To jest Open Access artykuł pod
CC BY-NC-ND licencji

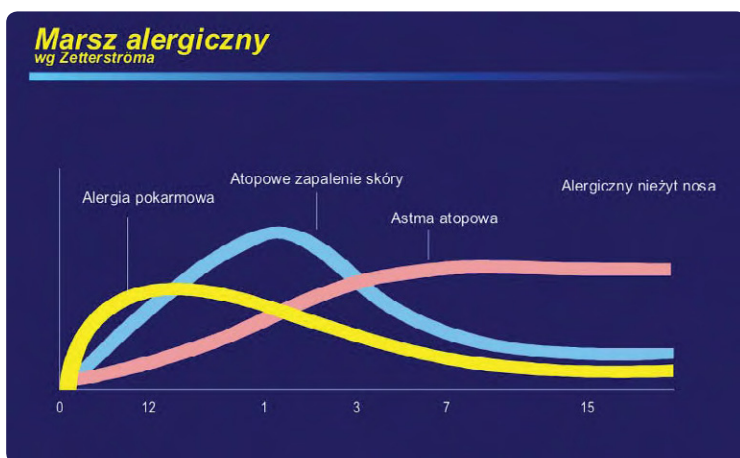
Katedra i Klinika Pediatrii,
Alergologii
i Gastroenterologii
Collegium Medicum
im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy
Kierownik:
prof. dr hab. n. med.
M. Czerwionka-Szaflarska

Konflikt interesu/
Conflicts of interest:
Autoryzacja pracy nie zgłaszają
konfliktu interesów

Adres do korespondencji/
Address for
correspondence:
dr n. med. Grażyna Swincow
Katedra i Klinika Pediatrii,
Alergologii
i Gastroenterologii
Collegium Medicum im.
L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja
Kopernika w Toruniu
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz
fax: (052) 585 40 86
e-mail: klped@cm.umk.pl

przeciwko alergenom wziewnym i/lub pokarmowym na komórkach tucznych w skórze (wykrytych testami skórnymi) lub w surowicy (wykrytych metodami immunodetekcji). Do grupy chorób atopowych zalicza się tylko niektóre schorzenia związane z udziałem swoistych IgE: astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa i spojówek, zapalenie skóry (wyprysk atopowy) oraz niektóre postacie pokrzywek. Inne alergię, takie jak np. uogólnione reakcje anafilaktyczne (np. po użądleniu owadów) lub reakcje po wstrzyknięciu penicyliny, choć są również związane z mechanizmem IgE-zależnym, nie są zaliczane do grupy chorób atopowych.

Objawy ze strony różnych narządów często współistnieją u jednego pacjenta i/lub występują w rodzinie, dlatego należy przyjąć, że jest to jedna choroba atopowa o zróżnicowanej manifestacji narządowej. Na bazie tych spostrzeżeń uważa się, że patomechanizm chorób atopowych jest wypadkową wpływu z jednej strony określonych uwarunkowań genetycznych, z drugiej strony oddziaływania na organizm wielu czynników środowiskowych.



Ryc. 1. Marsz alergiczny (15, zmodyfikowany)
Fig. 1. The allergic march (15, modified)

Badania epidemiologiczne oraz długofalowe obserwacje kliniczne wskazują na istnienie określonej sekwencji występowania schorzeń atopowych u danej osoby. Sekwencja ta kojarzy się z pojawianiem się i dynamiką zmienności swoistych IgE przeciw alergenom pokarmowym i wziewnym. Zjawisko to nazwane zostało „marszem alergicznym” i w rozumieniu klinicznym polega na dokonującej się wraz z wiekiem zmienności narządowej (układowej) reakcji organizmu na szkodliwe działanie alergenów. Przejawem tego zjawiska jest występowanie nadwrażliwości pokarmowej jako pierwszej w życiu choroby atopowej – z pierwotną manifestacją kliniczną ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry, a następnie wraz z wiekiem chorego ewolucją w kierunku astmy i alergicznego nieżyty nosa (tab. 1, ryc. 1) [5]. Z przebiegu przedstawionych krzywych wynika, że każda manifestacja choroby atopowej może wystąpić w każdym wieku, ale są najbardziej charakterystyczne przedziały wiekowe, w których możliwość ujawnienia się objawów choroby jest największa.

Historia naturalna alergii rozpoczyna się już w 11 tygodniu ciąży, kiedy to płód rozpoczyna własną produkcję immunoglobuliny klasy E, a przedostające się przez łożysko alergeny mogą rozpocząć uczulenie. Jednocześnie, w 22 tygodniu życia płodowego, organizm dziecka rozpoczyna wytwarzanie podstawowych dla procesu alergii interleukin: IL-4 i IFN- α . Pomimo to, przy urodzeniu nie obserwuje się żadnych objawów chorób alergicznych [6, 7].

Marsz alergiczny rozpoczyna się w pierwszych miesiącach życia dziecka. Kontakt kilkumiesięcznego organizmu dziecka z alergenami pokarmowymi, zwłaszcza z białkami mleka krowiego i jaja kurzego, powoduje nadmierną produkcję specyficznych IgE i rozpoczyna proces alergizacji. U dzieci karmionych wyłącznie piersią zauważalne jest przede wszystkim uczulenie na jajo kurcze. Wiąże się to najprawdopo-

Tabela 1. Marsz alergiczny – różne manifestacje narządowe choroby alergicznej
Table 1. Allergic march – different organ manifestations of allergic disease

Wiek (age)	Objawy (Signs and symptoms)
0–6 miesiąc życia 0–6 month old	dominują objawy żołądkowo-jelitowe mogą pojawić się objawy ze strony skóry gastrointestinal symptoms are predominantstsk in symptoms can occur
7–12 miesiąc życia 7–12 month old	objawy wyprysku atopowego występują jeszcze objawy żołądkowo-jelitowe atopic dermatitis symptoms gastrointestinal symptoms still can occur
2–3 rok życia 2–3 year old	astma wczesnodziecięca asthma in young children
4–7 rok życia 4–7 year old	alergiczny nieżyt nosa allergic rhinitis
8–14 rok życia 8–14 year old	astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa asthma and allergic rhinitis

dobniej z przechodzeniem alergenów jaja kurzego przez pokarm matki. Kontakt karmionego naturalnie niemowlęcia z białkami mleka krowiego jest zdecydowanie mniejszy niż u dzieci karmionych sztucznie. Kolejnymi alergenami, z którymi styka się dziecko i które mogą wywołać nadwrażliwość, są soja oraz gluten. W większości przypadków alergią pokarmowa ma charakter przemijający i ustępuje w ciągu pierwszych lat życia, co jest wynikiem nabywania tolerancji na pokarmy. Część dzieci z alergią na białka mleka krowiego uczy się jednak na nowe pokarmy. Zwraca się uwagę, że u niemowląt z IgE-zależną alergią na białka mleka krowiego ryzyko utrzymywania się alergii na te białka, a także inne alergeny pokarmowe i inhalacyjne jest większe niż u innych dzieci [8].

Objawy chorób alergicznych również pojawiają się w pewnej sekwencji. U niemowląt narażonych na kontakt z białkami mleka krowiego, choroba atopowa pojawia się w kilka miesięcy po pierwszym kontakcie z alergenem, czyli najczęściej pomiędzy 6 a 12 miesiącem życia.

Postać żołądkowo-jelitowa może być jedną z pierwszych manifestacji choroby u niemowlęcia, może objawiać się niechęcią do przyjmowania pokarmów, skłonnością do ulewań, wymiotów, ostrą biegunką prowadzącą do odwodnienia, przewlekłą biegunką z tendencją do zaostrzeń, domieszką krwi w stolcach, kolką jelitową, a także zaparciem stolca.

Wyprysk atopowy jest najczęściej pierwszym objawem choroby alergicznej i jednocześnie jedną z najczęstszych chorób skóry wieku dziecięcego, wyprzedza pojawienie się objawów astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, co sugeruje, że jest początkiem rozwijającej się choroby alergicznej [9]. Zmiany skórne mają charakter wypryskowy ze znaczną tendencją do lichenizacji. W różnych okresach życia u tego samego pacjenta zmiany skórne mają odmienną lokalizację, a nawet inny obraz kliniczny [10, 11]. Wykwitami pierwotnymi są grudki wysiękowe i pęcherzyki na podłożu rumieniowym, nadżerki, w zmianach przewlekłych przeważają objawy lichenizacji. Jednym z głównych objawów jest świąd. W przebiegu wyprysku atopowego wyróżnia się trzy fazy: wyprysk atopowy wczesnego dzieciństwa (do 2 roku – zmiany skórne występują na twarzy, u nasady płatków usznych, na owłosionej skórze głowy, również na tułowiu i kończynach po stronie wyprostnej), późnego dzieciństwa (do 12 roku życia – zmiany zlokalizowane głównie na powierzchniach zgięciowych dużych stawów, tj. kolanowych, łokciowych, nadgarstków, na skórze karku, grzbietach dłoni i stóp) oraz okresu młodzieńczego i osób dorosłych (zmiany umiejscowione symetrycznie, twarz, górna część ciała, obręcz kończyny górnej oraz grzbiety dłoni). Nie każdy pacjent przechodzi przez wszystkie fazy choroby. U 45% dzieci chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 6

miesiącem życia, u 60% przed ukończeniem 1 roku życia, a u 90% przed ukończeniem 5 roku życia [12]. W badaniu Rodes i wsp. [3, 14], w którym 100 dzieci z wypryskiem atopowym poddano 22-letniej obserwacji, stwierdzono występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u 15% z nich, a astmy oskrzelowej u 40% pod koniec badania (odpowiednio 3% i 5% na początku badania). Częstość występowania wyprysku atopowego zmniejszyła się z 20% na początku do 5% pod koniec badania. W innym badaniu Gustaffson i wsp. [15] obserwowali przez 8 lat 94 dzieci z wypryskiem atopowym. Po tym okresie u 45% z nich stwierdzono występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a u 43% – astmy oskrzelowej. Do rozwoju tych chorób nie doszło tylko u dzieci z najłagodniejszymi postaciami wyprysku atopowego, dlatego sformułowano wniosek, że stopień nasilenia wyprysku atopowego stanowi ryzyko następnego rozwoju astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. U 70% chorych z ciężką postacią wyprysku atopowego doszło do rozwoju astmy oskrzelowej w porównaniu z 30% chorych z łagodną postacią wyprysku atopowego i 8% populacji ogólnej.

Podstawowymi komórkami w rozwoju stanu zapalnego w drogach oddechowych są limfocyty T. Ekspozycja niezmiętej skóry na alergeny roztoczy kurzu domowego, indukuje zarówno odpowiedź limfocytów Th1 produkujących IL-2 i IFN γ , jak i limfocytów Th2 produkujących IL-4. Jeżeli na alergeny roztoczy kurzu domowego, ekspozycja jest skóra ze zniszczoną barierą naskórkową, to odpowiedź limfocytów Th1 i wydzielanych przez nie IL-2 oraz IFN γ jest zmniejszona, zwiększa się natomiast odpowiedź limfocytów Th2 i produkowanej przez nie IL-4, a także wzrasta stężenie IgE i IgG1. W skórze stwierdza się wówczas nasilenie nacieku eozynofilowego. Wydaje się, że wnikanie alergenów powietrzno pochodnych przez uszkodzoną barierę naskórkową silnie indukuje immunologiczną odpowiedź limfocytów Th2. Proces zapalny w wyprysku atopowym jest ograniczony do skóry, ale produkowane w jego przebiegu limfocyty Th2, IgE i granulocyty kwasochłonne wędrują po całym organizmie i mogą wpływać na reaktywność dróg oddechowych [16]. Wydaje się zatem, że pierwszym krokiem w przebiegu marszu alergicznego jest przeskórna alergizacja, która indukuje powstawanie limfocytów Th2 w skórze. Prezentacja alergenów wziewnych limfocytom T przez komórki dendrytyczne, w środowisku bogatym w cytokiny produkowane przez Th2, prowadzi do rozwoju reakcji alergicznej w drogach oddechowych [11, 16]. Prowadzi to do aktywacji eozynofili, zwiększonej produkcji IgE, proliferacji komórek tucznych, aktywacji komórek nabłonka, wzmożonego wydzielania śluzu i przerosu mięśniówki gładkiej, czyli do zjawisk obserwowanych w astmie oskrzelowej [17, 18].

Wykazano, że uczulenie na alergeny pokarmowe we wczesnym dzieciństwie jest czynnikiem ryzyka uczulenia na alergeny inhalacyjne w późniejszym okresie życia. Tariq i wsp. [19] stwierdzili, że alergia na jajo kurze w okresie niemowlęcym, zwłaszcza jeżeli współistnieje z wypryskiem atopowym, zwiększa ryzyko rozwoju objawów alergicznych dróg oddechowych w następnych latach życia. Z badań doświadczalnych wynika, że alergia pokarmowa w obrębie przewodu pokarmowego nasila reakcje alergiczne układu oddechowego nie tylko na uczulający pokarm, ale również na niespokrewnione z nim alergeny wziewne. Alergia pokarmowa w obrębie przewodu pokarmowego zapoczątkowuje reakcję układu oddechowego na różne alergeny przez zwiększenie stężenia specyficznych przeciwciał, zwiększenie wytwarzania cytokin Th2, nasilanie procesu zapalnego w układzie oddechowym i potęgowanie nadreaktywności oskrzeli [20].

Uczulenie na alergeny środowiskowe ze źródeł wewnątrz pomieszczeń, takie jak roztocza kurzu domowego, pleśnie oraz ze źródeł zewnętrznych – pyłki drzew i traw rozpoczyna się od 1 do 10 roku życia. Wahn [21] w swoim opracowaniu podaje, że uczulenie na sierść kota i kurz, czyli alergeny znajdujące się wewnątrz pomieszczeń, jest początkowo większe i zaczyna się wcześniej niż uczulenie na pyłki drzew i traw. Alergia na czynniki zewnętrzne (pyłki drzew i traw, zanieczyszczenie środowiska) zwykle rozpoczyna się po 2 roku życia dziecka. Na rozwój objawów alergicznych oraz na przebieg marszu alergicznego ma także wpływ stężenie alergenów w otoczeniu oraz narażenie na nie organizmu dziecka [21]. Związek pomiędzy wielkością ekspozycji na roztocza kurzu domowego i rozwojem uczulenia nie jest do końca wyjaśniony. Wykazano, że najważniejsze alergeny roztoczy kurzu domowego wykazują aktywność proteolityczną, co może ułatwiać ich dostęp do komórek układu immunologicznego. Stężenie alergenów roztoczy wynoszące ponad 10 µg *Dermatophagoides pteronyssinus* na gram kurzu stanowi prawdopodobnie znaczący czynnik ryzyka zachorowania na astmę w przypadku współistnienia rodzinnego wywiadu atopowego [22, 23]. W innych doniesieniach wskazuje się na znaczenie narażenia na mniejsze stężenia alergenu jako czynnika ryzyka, natomiast działanie ochronne miałyby wykazywać duże stężenia alergenu [24]. Nie jest do końca wyjaśnione, czy mechanizm ochronny jest związany z wytworzeniem tolerancji immunologicznej, współistniejącą ekspozycją na endotoksynę, czy też współdziałaniem obu tych czynników jednocześnie. Rola alergenów zwierząt domowych, zwłaszcza kota, w rozwoju chorób alergicznych ciągle jest kontrowersyjna i nie do końca poznana. Z doniesień niektórych autorów wynika, że jeżeli dzieci od urodzenia przebywają w pomieszczeniach, w których hodowane są zwierzęta, w większości przypadków wykształca-

ją tolerancję immunologiczną na alergeny zwierzęce [25, 26]. Polk i wsp. wykazali wzrost częstości występowania obturacji oskrzeli w 4 r.ż. u dzieci matek z astmą po kontakcie z alergenem kota Fel d1 [23]. U dzieci atopowych, które mają kontakt z alergenem kota w wieku późniejszym, obserwuje się pogorszenie przebiegu choroby wywołane nabyciem nowego uczulenia [23].

Historia naturalna świszczącego oddechu (wheezing), jest bardziej złożona. Badania epidemiologiczne wskazują, że ponad jedna trzecia dzieci w wieku od 0 do 6 roku życia miała co najmniej jeden epizod świszczącego oddechu. U małych niemowląt świszczący oddech występuje najczęściej w przebiegu wirusowych infekcji dróg oddechowych – zapalenie oskrzelików (zapalenie wirusem RS – *respiratory syncytial virus*, RSV) i wiąże się ze zmniejszeniem światła oskrzeli poprzez obrzęk zmienionej zapalnie błony śluzowej oraz z obecnością innych składników obturacji, w tym skurczu mięśniówki gładkiej. Według Martineza w 33% przypadków infekcją wirusową w wieku niemowlęcym towarzyszy świst wydechowy [27].

Wraz ze zwiększaniem się średnicy oskrzeli i poprawą wydolności immunologicznej ustroju dziecka u około 2/3 dzieci częstość występowania świstów podczas infekcji maleje, a ustępuje całkowicie przed ukończeniem 5–6 roku życia. U części dzieci objawy mogą jednak występować poza okresami infekcji, by po pewnym czasie rozwinąć pełny obraz astmy oskrzelowej. W tych przypadkach retrospektywnie można ustalić występowanie objawów wyprysku atopowego i pierwszych objawów astmy oskrzelowej we wczesnym dzieciństwie oraz dodatni wywiad atopowy.

Badania kliniczne dotyczące występowania alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej potwierdzają częstsze występowanie nadreaktywności oskrzeli i astmy u chorych z nieżytem nosa. Pozwalają też stwierdzić, że alergia górnych dróg oddechowych jest krokiem do potencjalnego rozwoju procesu alergicznego w dolnych drogach oddechowych [28, 29]. Potwierdzają to również badania eksperymentalne prowadzone na modelu zwierzęcym i próbujące odnaleźć immunologiczne wyjaśnienie zjawiska marszu alergicznego. Wskazują one na znaczący udział miejscowych interakcji zależnych od limfocytów T, występujących nawet przy braku przeciwciał IgE. Główną rolę odgrywają tu komórki prezentujące antygen i stymulujące limfocyty Th2, promujące marsz alergiczny. W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry jako stanu predysponującego do rozwoju astmy oskrzelowej podkreśla się natomiast dysfunkcję genu kodującego syntezę białek naskórka, co sprzyja postępowi choroby [30].

Przedstawiona historia naturalna rozwoju chorób alergicznych u dzieci, tzw. marsz alergiczny, jest tylko ogólnym obrazem choroby. Na przebieg choroby

i jej rozwój mają wpływ różnorodne czynniki: głównie czynniki genetyczne, tj. występowanie alergii w rodzinie czy zdolność do produkcji przeciwciał IgE oraz wiele czynników środowiskowych, w tym sposób żywienia, infekcje itp. Udział czynników genetycznych oceniany jest na ok. 60%, co sugeruje poważny udział czynników środowiskowych. Na geny jak dotąd nie mamy wpływu. Możemy natomiast próbować zminimalizować wpływ niektórych czynników środowiskowych, które wywołują i/lub nasilają objawy choroby alergicznej (narażenie na zanieczyszczenia środowiska, dym tytoniowy, kontakt z alergenami zewnątrzpochoodnymi, żywienie dziecka, szczepienia i inne). Dlatego działania powinny być ukierunkowane na opracowanie wytycznych dotyczących profilaktyki pierwotnej, mające na celu niedopuszczenie do rozwoju uczulenia. Skuteczność prewencyjnego stosowania diety eliminacyjnej przez kobietę ciężarną w ostatnim trymestrze ciąży (z ograniczeniem pokarmów silnie alergizujących), długotrwałe karmienie naturalne oraz późne rozszerzenie diety o pokarmy stałe dziecka „ryzyka alergicznego” żywionego sztucznie całkowicie nie spełniło oczekiwań w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Potwierdzają to różne badania kliniczne dotyczące zasadności stosowania diety eliminacyjnej przez kobiety w ciąży [31]. Również ostatni systematyczny przegląd piśmiennictwa przedstawiony przez Kramer i Kakuma wskazuje na brak znaczącego wpływu długotrwałego karmienia piersią na ryzyko wystąpienia w przeszłości atopowego zapalenia skóry, astmy czy innych chorób atopowych [32]. Nadal pozostaje sprawą otwartą problem, kogo taką opieką profilaktyczną objąć, czy tylko dzieci wysokiego ryzyka alergologicznego, czy całą populację. Większość dzieci z uczuleniem atopowym, z nawracającym wheezingiem lub astmą we wczesnym dzieciństwie nie należy do grupy wysokiego ryzyka rozwoju choroby atopowej. Być może niektóre zalecenia profilaktyczne powinny jednak dotyczyć całej populacji, a dodatkowe zalecenia powinny być rekomendowane tylko dla osób wysokiego ryzyka.

Dużą nadzieję na skuteczniejsze postępowanie profilaktyczne wiąże się z coraz częstszym stosowaniem probiotyków, przede wszystkim *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), którego działanie protekcyjne i lecznicze w alergii zostało potwierdzone w wielu badaniach [33–35]. Kukkonen i wsp. [33] wykazali, że podawanie kobietom ciężarnym w ostatnich 2–4 tyg. ciąży mieszaniny 4 probiotyków, w tym LGG, następnie ich dzieciom przez 6 miesięcy tej samej mieszaniny uzupełnionej o prebiotyk zmniejsza ryzyko wystąpienia wyprysku atopowego, nie wpływa natomiast na zmniejszenie się ogólnej częstości występowania alergii w badanej populacji; obserwacja dotyczyła ponad 1000 osób i trwała przez 2 lata [33]. Majama i wsp. [35] wykazali, że podawanie *Lactobacillus rhamnosus*

GG jednocześnie z leczeniem dietetycznym dzieciom z wypryskiem atopowym i alergią na białka mleka krowiego już po miesiącu zmniejsza nasilenie zmian skórnych oraz powoduje istotne zmiany w zakresie parametrów immunologicznych (obniżenie stężenia a1-antytrypsyny i TNF- α w kale).

Leczenie nadwrażliwości pokarmowej opiera się przede wszystkim na leczeniu przyczynowym, czyli stosowaniu diety eliminacyjnej, ale ważną rolę pełnią też leki przeciwalergiczne. Wspomagające leczenie farmakologiczne dotyczy zwłaszcza tych dzieci, u których wraz z wiekiem zmienia się narządowa manifestacja reakcji organizmu na spożywany pokarm, oraz tych, które poza nadwrażliwością na określone pokarmy reagują także na alergeny zwierne, kontaktowe i inne. Dzieci te są szczególnie predysponowane do zjawiska marszu alergicznego. W działaniu profilaktycznym, tj. przed pełnym rozwinięciem się narządowej reakcji alergicznej, szczególnie skuteczne są leki przeciwhistaminowe, u pacjentów z alergią pokarmową i objawami alergicznymi ze strony górnych dróg oddechowych wykorzystuje się działanie przeciwzapalne kromonów.

Ważnym badaniem oceniającym możliwość farmakologicznej interwencji w naturalny przebieg tzw. marszu alergicznego u dzieci było badanie ETAC (Early Treatment of Atopic Child), przeprowadzone pod koniec lat 90 ub. stulecia w grupie 817 dzieci w wieku 12–24 miesięcy z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku atopii i chorujących na wyprysk atopowy. Najważniejszym wnioskiem płynącym z tego badania było udowodnienie prewencyjnego wpływu wielomiesięcznego stosowania cetyryzyny na rozwój astmy oskrzelowej u małych dzieci. Lek ten bowiem dwukrotnie zmniejszał częstość występowania astmy oskrzelowej u dzieci chorych na wyprysk atopowy z dodatnim rodzinnym wywiadem alergologicznym i uczulonych na roztocza kurzu domowego lub pyłki traw [36]. Wyniki najnowszego wielośrodkowego badania klinicznego EPAAC, dotyczącego wczesnego zapobiegania wystąpieniu astmy oskrzelowej poprzez wczesne podawanie lewocetyryzyny u 510 dzieci z obciążonym wywiadem w kierunku atopii, wypryskiem atopowym, uczulonych na pyłki traw i roztocza kurzu domowego, nie zostały jeszcze w całości opublikowane. W 2008 r. ukazały się wyniki tej części badania EPAAC, która dotyczyła pacjentów z pokrzywką. Autorzy wykazali, że podczas 18-miesięcznego leczenia lewocetyryzyną pokrzywka wystąpiła u 27,5% z nich, a w grupie dzieci otrzymujących placebo odsetek ten był prawie dwukrotnie wyższy i wynosił 41,6% [37]. Być może podobne działanie prewencyjne będzie wywierała lewocetyryzyna na rozwój astmy oskrzelowej u małych dzieci, co obecnie jest sprawdzane w projekcie EPAAC (Early Prevention of Asthma In Atopic Children). Niezależnie od wyników badań trzeba pa-

miętać, że „marsz” rozpoczyna się dużo wcześniej, przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych. Dlatego badania powinny być ukierunkowane na opracowanie wytycznych dotyczących profilaktyki pierwotnej, mających na celu niedopuszczenie do rozwoju uczulenia.

Piśmiennictwo

- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Aubier M, Neukirch F, Guenegou A, i wsp. Association between asthma and rhinitis according to topic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 80–93.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and impact on asthma, ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 suppl.): 147–334.
- Asher M.J. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315–335.
- Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5: 163–169.
- Dymek L, Kurzawa R. Wstęp [w:] Zarys diagnostyki chorób alergicznych wieku rozwojowego: Wyd. BAMAR; 1996. p. 9–13.
- Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 97–102.
- Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease starts in fetal life? *Allergy* 2000; 55: 2–10.
- Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological, and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 5–36.
- Samoliński B, Hałat Z, Samolińska U. Występowanie alergicznych nieżyłtów nosa w 2003 roku w Polsce. *Alergia* 2003; 3: 41–44.
- Gliński W, Kruszewski J, Silny W, Kurzawa R, Czarnecka-Operacz M, Baran E i wsp. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. *Postępy Dermatol Alergol* 2004; 6: 265–277, reprint.
- Szepietowski J. Atopowe zapalenie skóry: aspekty terapeutyczne. *Standardy Med* 2003; 12: 1437–1442.
- Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Atopowe zapalenie skóry – pierwsza manifestacja kliniczna. *Terapia* 2004; 11: 47–56.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Gogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720–725.
- Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Gogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty two year follow up of wheeze and atopic status. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 176–180.
- Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240–245.
- Lambrecht B, Carro-Muino I, Vermaelen K, Pauwels RA. Allergen-induced changes in bone-marrow progenitor and airway dendritic cells in sensitized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 20: 1165–1174.
- Cantani A, Micera M. Epidemiology of atopy in 220 children. Diagnostic reliability of skin prick tests and total and specific IgE levels. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 129–142.
- Laan MP, Baert MR. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 944–953.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 162–167.
- Brandt EB, Scribner TA, Akei HS, Rothenberg ME. Experimental gastrointestinal allergy enhances pulmonary responses to specific and unrelated allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 420–427.
- Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591–599.
- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Gogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. *N Eng J Med* 1990; 323: 502–507.
- Polk S, Sunyer J, Muñoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C i wsp. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 273–278.
- Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59: 855–861.
- De Meer G, Toelle BKNg, Tovey E, Marks G. Presence and timing of cat ownership by age 18 and the effect on atopy and asthma at age 28 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 433–438.
- Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Kauffmann F. Allergy markers in adults in relation to the timing of pet exposure in the EGEA study. *Allergy* 2003 ; 58:1136–1143.
- Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54: 24–28.
- Kuna P, Kupryś – Lipińska I. Nowa ARIA 2007. *Terapia* 2008; 4: 81–87.
- Kupczyk M, Kuna P. Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa a astma oskrzelowa – zalecenia ARIA 2006. *Terapia* 2007; 4: 41–44.
- Marenholz I, Nickel R, Rüschenhoff F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T i wsp. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 866–871.
- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3 : CD000133.

32. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* 2004; 554: 63–77.
33. Kukkonen K, Savilahti E, Haathela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T. Probiotics and prebiotics galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192–198.
34. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604–1610.
35. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179–185.
36. Wahn U. for the ETAC Study Group: Allergic factors associated with development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. Early treatment of atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 116–124.
37. Goldsobel AB. H1 Antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Pediatrics* 2008; 122: S200.