

Wpływ wybranych czynników na wystąpienie chorób alergicznych w badaniu kohorty urodzeniowej

The influence of specific factors on the prevalence of allergic diseases in a birth cohort study

EWA DUCZMAL¹, ANNA BRĘBOROWICZ², TOMASZ DUCZMAL³

¹ Poradnia Alergologiczna NZPiSOZ „Ars Medica” w Ostrzeszowie

² Klinika Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³ Student VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. W ostatnich latach XX wieku, w wielu rozwiniętych krajach świata, gwałtownie wzrosła liczba chorób alergicznych, osiągając rozmiary pandemii. U chwili obecnej za przyczynę wzrostu występowania chorób atopowych uważa się przede wszystkim zmianę warunków środowiskowych.

Cel pracy. Ocena wpływu wybranych czynników na wystąpienie chorób alergicznych w badaniu kohorty urodzeniowej.

Materiał i metody. Badanie prospektywne dotyczy kohorty urodzeniowej 450 noworodków, urodzonych od lipca 2005 do końca czerwca 2006 r. w Oddziale Położniczym Szpitala Rejonowego w Ostrzeszowie. U wszystkich noworodków oznaczono stężenie immunoglobuliny E w krwi pępowinowej (cblgE). W 6., 12. i 18. m.ż. dzieci, przy pomocy kwestionariusza (86 pytań), uzyskano dane na temat: stanu zdrowia dziecka, rodzinnego i osobniczego obciążenia atopią, ekspozycji na czynniki środowiskowe. Przeprowadzono analizę statystyczną, oceniającą łączny wpływ badanych czynników na wystąpienie chorób alergicznych.

Wyniki. Objawy choroby alergicznej wystąpiły u 39% dzieci. Częściej chorowali chłopcy (po regresji logistycznej OR 1,9; 95% CI 1,16-3,11), dzieci, których rodzeństwo miało objawy atopii (OR 2,73; 95% CI 1,44-5,17) oraz dzieci, u których w I stopniu pokrewieństwa stwierdzono dodatnie testy skórne (OR 2,34; 95% CI 1,19-4,64). Objawy: sypki (OR 1,99; 95% CI 1,01-3,92), kolki (OR 2,20; 95% CI 1,26-3,83) i wysypki (OR 1,85; 95% CI 0,91-3,75) w okresie noworodkowym, zakażenia do 3 m.ż. (OR 2,25; 95% CI 1,36-3,70), jak również zakażenia w ciąży (OR 1,87; 95% CI 0,99-3,52) i sztuczne karmienie do 6. m.ż. [mieszanki mleczne (OR 2,00; 95% CI 1,07-3,72) oraz stosowanie hydrolizatów (OR 19,24; 95% CI 8,02-46,15)] sprzyjały wystąpieniu choroby alergicznej, przy czym częściej chorowały dzieci z wykrywalnym stężeniem cblgE (OR 3,47; 95% CI 2,10-5,73).

Wnioski. W 18-miesięcznej obserwacji kohorty urodzeniowej stwierdzono dodatnią korelację między wystąpieniem objawów choroby alergicznej a atopią u rodzeństwa, dodatnimi testami skórnymi w I stopniu pokrewieństwa, płcią męską, poziomem cblgE, zakażeniami w ciąży, infekcjami do 3. m.ż., karmieniem sztucznym do 6. m.ż. i objawami sypki, kolki i wysypki w okresie noworodkowym.

Słowa kluczowe: kohorta urodzeniowa, choroby alergiczne, czynniki środowiskowe, immunoglobulina E, krew pępowinowa

Summary

Introduction. During the last decades of the 20th century the number of allergic diseases has rapidly increased in many developed countries. The change of environmental conditions is currently considered as one of the most probable causes of this phenomenon.

Aim of the study. Evaluation of the influence of specific factors on the prevalence of allergic diseases in a birth cohort.

Material and methods. 450 neonates, born in the Obstetric Ward in Ostrzeszów, between July 2005 and July 2006, were included into the birth cohort. Cord blood IgE (cblgE) level was measured in neonates. For children at the age of 6, 12 and 18 months old, data about their health status have been collected, with the use of a questionnaire including 86 questions that concerned: family history, atopic diseases, environmental factors and others. Statistical analysis was performed to assess the influence of these factors on the prevalence of atopic diseases.

Results. Allergic symptoms occurred in 39% of children. The incidence of allergic diseases was greater in children with atopic siblings (OR 2.73; 95% CI 1.44-5.17), first-degree relatives with positive skin prick tests (OR 2.34; 95% CI 1.19-4.64) and boys (OR 1.9; 95% CI 1.16-3.11). Allergic symptoms were more frequently observed also in the group of children with rhinitis (OR 1.99; 95% CI 1.01-3.92), colic (OR 2.20; 95% CI 1.26-3.83) and eczema (OR 1.85; 95% CI 0.91-3.75) in the neonatal period, infections within the first 3 months of life (OR 2.25; 95% CI 1.36-3.70), infections during pregnancy (OR 1.87; 95% CI 0.99-3.52) and artificial feeding up to the 6th month [cow's milk formula (OR 2.00; 95% CI 1.07-3.72) and the use of hydrolyzed formulas (OR 19.34; 95% CI 8.02-46.15)]. Children with elevated cblgE also presented the higher prevalence of allergy (OR 3.47; 95% CI 2.10-5.73).

Conclusion. During the 18 months of observation, there has been observed a positive correlation between the prevalence of allergic diseases and positive skin prick tests in first-degree relatives, male sex, elevated cblgE levels, infections during pregnancy, infections within the first 3 months of life, artificial feeding during first 6 months, rhinitis, colic and eczema symptoms in the neonatal period and siblings with atopy.

Keywords: birth cohort, allergic diseases, environmental factors, immunoglobulin E, cord blood

Wprowadzenie

W ostatnich latach dwudziestego wieku, w wielu rozwiniętych krajach świata, gwałtownie wzrosła liczba chorych na choroby alergiczne, osiągając rozmiary pandemii.

W chwili obecnej za przyczynę tego trendu wzrostowego uważa się przede wszystkim zmianę warunków środowiskowych, w szerokim rozumieniu dotyczącą stylu życia i środowiska naturalnego, a także odmienną strukturę zachorowań na choroby infekcyjne w związku z rozwojem medycyny i postępem w zapobieganiu chorobom zakaźnym. Wszystkie powyższe zmiany odpowiadają za brak protekcyjnych czynników środowiskowych powodujących rozwój tolerancji [1]. Dowodem potwierdzającym duży wpływ czynników środowiskowych są różnice w zachorowalności na choroby alergiczne w populacji Niemiec Wschodnich i Zachodnich ocenianych przed i po zjednoczeniu [2,3]. W innych badaniach widoczna była z kolei przewaga wpływów genetycznych nad środowiskowymi, na przykład w badaniu kohorty Isle of Wight wpływy środowiskowe opóźniły, lecz nie zapobiegły początkowi astmy wśród dzieci z rodzinną skłonnością do atopii [4]. Przez wiele lat uważano, że alergenowa ekspozycja środowiskowa ma znaczenie w rozwoju klinicznych objawów choroby. Niestety, eliminacja kurzu domowego w prewencji pierwotnej daje sprzeczne rezultaty, co potwierdzają badania prospektywnych kohort urodzeniowych. [5-8]. W piśmiennictwie pojawiają się również doniesienia o zróżnicowanym wpływie alergenów roztoczy na alergizację zależnie od predyspozycji genetycznej do rozwoju atopii [9-12].

W ciągu ostatnich lat prowadzone są badania wpływu środowisk małych farm na rozwój chorób atopowych. Wykazano wyraźny efekt protekcyjny wśród dzieci dorastających w tym środowisku [13-15], przy czym istotna jest sekwencja ekspozycji w czasie. W badaniach na modelu zwierzęcym kontakt z LPS (lipopolisacharyd) musiał nastąpić przed kontaktem z alergenem, aby rozwinął się efekt protekcyjny przed alergizacją [13]. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia, że kontakt z wirusami, bakteriami saprofitycznymi, mykobakteriami, produktami bakteryjnymi (oligonukleotydami, endotoksynami bakteryjnymi) może być bardzo istotny dla kształtowania się fenotypu nieatopowego [16]. Do czynników mogących wpływać na rozwój choroby atopowej zalicza się także czynniki żywieniowe [17,18]. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami najlepszą metodą prewencji pierwotnej jest naturalne karmienie przez pierwsze 4-6 miesięcy życia dziecka [19,20], a metaanaliza Gdalewicha również potwierdza ten pogląd [21]. Pomimo niewątpliwej słuszności opinii o korzyściach płynących z karmienia piersią, pojawiają się również doniesienia o niekorzystnym wpływie długotrwałego karmienia piersią na wystąpienie chorób alergicznych [22,23].

Naturalny przebieg chorób alergicznych jest przedmiotem badań wielu kohort urodzeniowych na świecie. W Europie inicjatywa GA(2)LEN koordynuje przebieg badań kohort z 8 europejskich krajów [24-28]. W Polsce takie badania nie są prowadzone, co skłoniło nas do ich zainicjowania. Prospektywna obserwacja dotyczy kohorty urodzeniowej dzieci urodzonych w okresie od lipca 2005 do końca czerwca 2006 r.

Cel

Ocena wpływu wybranych czynników środowiskowych, socjoekonomicznych, żywieniowych, infekcyjnych na wystąpienie chorób alergicznych w badaniu kohorty urodzeniowej.

Materiał i metodyka

Badaniem prospektywnym objęto wszystkie noworodki urodzone od lipca 2005 do końca czerwca 2006 roku w Oddziale Położniczym Szpitala Rejonowego w Ostrzeszowie. Badanie miało charakter kohortowy. Do udziału w badaniu zakwalifikowano 450 noworodków, których rodzice wyrazili zgodę na udział w badaniu. W czasie porodu pobrano krew pępowinową w celu oznaczenia całkowitego stężenia IgE (t IgE ang. total IgE). Oznaczenie wykonano metodą immunoenzymatyczną przy użyciu systemu UNI CAP Pharmacia (Szwecja). Zastosowano metodę do oznaczania niskich stężeń – Immuno CAP 100(E) Total IgE Low Range. W trakcie pobytu w oddziale położniczym zebrano szczegółowy wywiad od matki dziecka odnośnie występowania chorób alergicznych w rodzinie. W 6. i 18. m.ż. wszystkie niemowlęta były poddane kontroli obejmującej wypełnienie szczegółowego kwestionariusza z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego, szczegółowego przebiegu okresu prenatalnego, porodu, stanu zdrowia niemowlęcia i objawów chorobowych, żywienia niemowlęcia, warunków mieszkaniowych, zwyczajów domowników z uwzględnieniem palenia tytoniu, statusu socjoekonomicznego (86 pytań), w 12. m.ż. przeprowadzono wywiad telefoniczny.

Wśród niemowląt z objawami chorobowymi podjęto próbę ustalenia rozpoznania choroby alergicznej w oparciu o uznane kryteria diagnostyczne:

- atopowe zapalenie skóry
– kryteria Hanifina Rajki [29,30]
- podejrzenie astmy (nawracające epizody świszczącego oddechu)
– przebieg łagodny – 2-3 epizody w ciągu 12 miesięcy
– przebieg ciężki – powyżej 3 epizodów w ciągu 12 miesięcy
- alergiczny nieżyt nosa – typowe objawy trwające co najmniej miesiąc, bez gorączki, po wykluczeniu innych przyczyn
- podejrzenie alergii pokarmowej – ustąpienie objawów chorobowych po eliminacji alergenu pokarmowego, wykluczenie innych możliwych niealergicznych reakcji.

Występowanie wszystkich objawów chorobowych wyryfikowane oceną lekarską.

Metody statystyczne

Opracowanie wyników badań opierało się na analizie statystycznej dla cech mierzalnych (ilościowych) oraz analizie statystycznej cech niemierzalnych (jakościowych) z wykorzystaniem testów niezależności χ^2 Pearsona i Fishera. Dla tabel wielodzzielczych (kontyngencyjnych) określono poziomy istotności p oraz ilorazy szans OR. Dla wszystkich

parametrów ilościowych sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym (test Kołogomorowa-Smirnowa). Istotność różnic wartości średnich w dwóch próbach dla parametrów o rozkładzie normalnym i o jednorodnych wariancjach sprawdzono testem t-Studenta. Jednorodność wariancji sprawdzono testem Bartletta. Chcąc wykazać, czy wzajemne oddziaływanie czynników środowiskowych, wywiadu atopowego, poziomu cblgE, objawów w okresie noworodkowym daje lepszą możliwość przewidzenia objawów choroby atopowej do 18 m.ż., przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Przeanalizowano dwa modele z użyciem zmiennych niezależnych, wybranych na podstawie wyników analizy jednozmiennowej. Najbardziej dopasowany model (na podstawie χ^2) został użyty do dalszych analiz. Przeprowadzono statystyczną ROC analizę celem oszacowania dokładności diagnostycznej zastosowanego modelu (czułość, swoistość, pole pod krzywą). Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programów SPSS i arkusza kalkulacyjnego Excel.

Wyniki

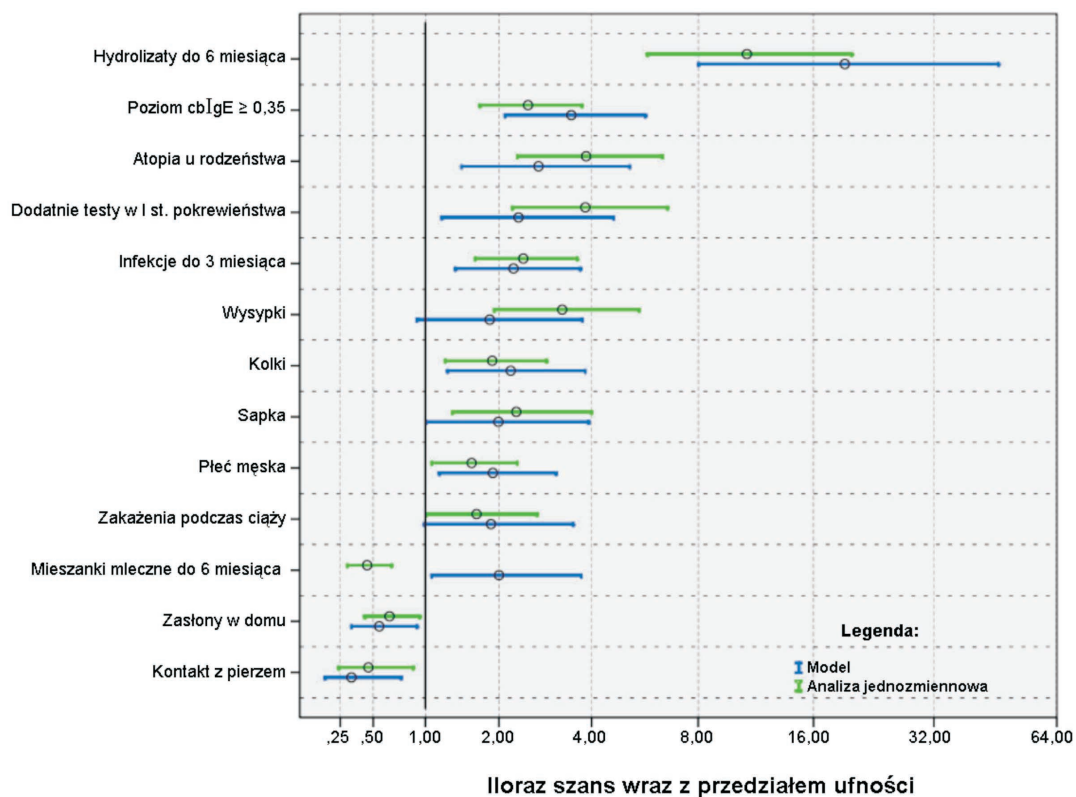
Oceniając całą kohortę urodzeniową, stwierdzono wystąpienie objawów chorób alergicznych u 175 badanych (39% dzieci z kohorty urodzeniowej). Wśród chorych była zauważalna przewaga płci męskiej, prawdopodobieństwo wystąpienia choroby u chłopca było około 1,5 razy większe (OR 1,58; CI 1,01-2,32; $p=0,02$). Dzieci, u których we krwi pępowinowej wykryto stężenie cblgE $\geq 0,35$ kU/l, miały większe prawdopodobieństwo zachorowania (OR 2,52; CI 1,70-3,74; $p<0,001$). Pora roku, w której dziecko się urodziło, wpływała na ryzyko rozwoju objawów chorobowych. Dzieci urodzone latem miały największe prawdopodobieństwo zachorowania (OR 1,96; CI 1,27-3,04; $p=0,002$). Wiek matki przy porodzie nie wpływał na fakt wystąpienia objawów alergicznych do 18. m.ż. Dzieci narażone na dym tytoniowy (przy paleniu biernym w okresie ciąży) rzadziej demonstrowały objawy chorobowe (OR 0,57; CI 0,38-0,87; $p=0,008$). Wśród matek narażonych na palenie bierne w ciąży przeważały osoby nieobciążone atopią w rodzinie. Zakażenia w ciąży zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia objawów alergii (OR 1,65; CI 1,01-2,70; $p=0,046$). Nieinfekcyjne powikłania przebiegu ciąży, kontakt ze zwierzętami domowymi czy hodowlanymi, status socjoekonomiczny i wykształcenie matki nie wpływały na zachorowalność. Największe znaczenie dla wystąpienia objawów alergii miał obciążony wywiad atopowy w pierwszym stopniu pokrewieństwa, szczególnie przy atopii potwierdzonej dodatkimi testami skórnymi. Najbardziej obciążające było wystąpienie atopii u rodzeństwa (OR 3,85; CI 2,32-6,38; $p<0,001$), co było również widoczne w przypadku atopii u matki (OR 2,85; CI 1,69-4,82; $p<0,001$). Atopia u ojca dawała mniejszy wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia objawów u dzieci do 18. m.ż. (OR 1,96; CI 1,13-3,40; $p=0,016$). Występowanie atopii wśród dalszych krewnych, liczba starszego rodzeństwa jak również miejsce zamieszkania (wieś czy miasto) nie wpływały na zachorowania. Nieznaczny

wzrost objawów alergicznych nastąpił u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego, z tym że różnice nie były istotne statystycznie. Parametry antropometryczne po urodzeniu (masa urodzeniowa, obwód głowy) nie wpływały na zachorowalność. Wystąpienie w okresie noworodkowym objawów w postaci wysypki (OR 3,25; CI 1,92-5,50; $p<0,001$), sapki (OR 2,30; CI 1,32-4,00; $p=0,003$), kolki jelitowej (OR 1,89; CI 1,23-2,90; $p=0,003$) pozwalało przewidywać wystąpienie objawów alergicznych do 18. m.ż. W okresie niemowlęcym widoczne było występowanie większej liczby infekcji do 3. m.ż. (OR 2,43; CI 1,63-3,62; $p<0,001$) i 6. m.ż. (OR 1,58; CI 1,02-2,45; $p=0,039$) wśród dzieci, które rozwinęły objawy choroby alergicznej do 18. m.ż. W okresie noworodkowym około 70% noworodków było karmionych piersią, porównywalnie w obu grupach zdrowych i chorych dzieci. W 3. m.ż. więcej niemowląt było karmionych piersią wśród zdrowych (OR 0,41; CI 0,34-0,75; $p=0,001$). Analogiczną zależność zaobserwowano w 6. m.ż. (OR 0,45; CI 0,28-0,75; $p=0,002$). W 3. m.ż. wśród karmionych mieszankami mlecznymi nie było różnic istotnych statystycznie, między chorymi i zdrowymi, natomiast więcej chorych było karmionych hydrolizatami (OR 5,90; CI 3,17-10,96; $p<0,001$). Podobnie sytuacja wyglądała w 6. m.ż., z jeszcze większą przewagą karmionych hydrolizatami wśród chorych (OR 0,45; CI 0,30-0,66; $p<0,001$). Warunki mieszkaniowe, m.in. z posiadaniem zasłon w domu, kontaktem z pierzem (beciki) OR 0,46; CI 0,24-0,87; $p=0,014$ i pościel OR 0,61; CI 0,42-0,90; $p=0,012$), były obecne częściej w mieszkaniach dzieci zdrowych.

W celu zbadania łącznego wpływu różnych czynników przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Do pierwszego modelu włączono 22 zmienne niezależne (wybrane na podstawie wyników analizy jednozmiennowej): stężenie cblgE (jako zmienna binarna - stężenie wykrywalne czy niewykrywalne), płeć, porę roku urodzenia, palenie bierne podczas ciąży, zakażenia podczas ciąży, dodatni wywiad atopowy u matki, ojca i rodzeństwa, dodatnie testy w I stopniu pokrewieństwa, wieś jako miejsce zamieszkania, obecność zasłon w domu, stałe palenie papierosów w domu, cięcie cesarskie, kontakt z pierzem w pokoju dziecka (becik i/lub pościel z pierza), żywienie do 3. i 6. m.ż., wystąpienie sapki, kolki lub wysypki u noworodka oraz infekcje do 3. i 6. m.ż. Drugi model został zbudowany w oparciu o te same 22 zmienne, przy czym stężenie cblgE zostało wprowadzone jako zmienna ciągła numeryczna (kU/l). Wartość statystyki χ^2 dla tego pierwszego modelu to $\chi^2=180,073$, $p<0,001$, co świadczy o tym, iż jest on dobrym predyktorem wystąpienia choroby alergicznej. W pierwszym, lepiej dopasowanym modelu (cblgE jako zmienna binarna), statystycznie istotne okazały się następujące zmienne: stężenie cblgE, płeć, atopia u rodzeństwa, dodatnie testy w I stopniu pokrewieństwa, zasłony w domu, becik z pierza w pokoju dziecka, rodzaj żywienia do 6. m.ż., objawy w 1. m.ż.: sapka, kolka i wysypka, infekcje przebyte do 3. m.ż. oraz zakażenia podczas ciąży.

Tabela I. Współczynniki regresji logistycznej wraz z wartością p i OR dla poszczególnych zmiennych niezależnych z pierwszego modelu

	Współczynnik regresji logistycznej	p	OR (95% CI)
Stężenie cblgE $\geq 0,35$	1,24	<0,001	3,47 (2,10-5,73)
Płeć męska	0,64	0,011	1,90 (1,16-3,11)
Sapka	0,69	0,046	1,99 (1,01-3,92)
Kolka	0,79	0,006	2,20 (1,26-3,83)
Wysypka	0,61	0,09	1,85 (0,91-3,75)
Zakażenia podczas ciąży	0,62	0,054	1,87 (0,99-3,52)
Choroby atopowe u rodzeństwa	1	0,002	2,73 (1,44-5,17)
Zasłony w domu	-0,6	0,02	0,55 (0,33-0,91)
Kontakt z pierzem w pokoju dziecka	-1,1	0,008	0,33 (0,15-0,75)
Infekcje do 3. m.ż.	0,81	0,002	2,25 (1,36-3,70)
Karmienie piersią (kategoria referencyjna)			
Żywienie do 6. m.ż.	Mleko do 6. m.ż.	0,69	2,00 (1,07-3,72)
	Hydrolizaty do 6 m.ż.	2,96	<0,001 19,24 (8,02-46,15)
Dodatknie testy w I stopniu pokrewieństwa		0,85	2,34 (1,19-4,64)



Ryc. 1. Porównanie ilorazów szans otrzymanych z analizy jednozmiennowej z wynikami uzyskanymi z pierwszego modelu regresji logistycznej

Z wystąpieniem objawów chorobowych do 18. m.ż. korelowały: płeć męska, wykrywalne stężenie cblgE, wystąpienie atopii u rodzeństwa, dodatnie testy skórne w I stopniu pokrewieństwa, objawy w okresie noworodkowym: sapka, kolka i wysypka, zakażenia do 3. m.ż. i zakażenia podczas ciąży. Karmienie do 6. m.ż. wpływało na fakt wystąpienia choroby. Porównując inne rodzaje karmienia do karmienia piersią, karmienie hydrolizatami białek mleka krowiego czy mieszankami mlecznymi zwiększało prawdopodobieństwo zachorowania. Kontakt z pieczem i zastony w domu miały działanie protekcyjne przed wystąpieniem objawów do 18. m.ż.

Dyskusja

W kohorcie urodzeniowej obserwowanej do 18. m.ż. objawy choroby alergicznej wystąpiły u 39% badanych. Identyczne wyniki osiągnięto w badaniu białostockim u dzieci w 1. r.ż. [31]. W badaniu kohorty 1 189 duńskich dzieci do 18. m.ż., przeprowadzonym przez Hansen i wsp., również u 39% dzieci stwierdzono występowanie chorób alergicznych [32]. W badaniu Sybilskiego i Doboszyńskiej z 2008 roku, w kohorcie urodzeniowej 173 niemowląt, stwierdzono nieco więcej chorych do 12. m.ż., tj. 42% [33]. Powyższe badanie oceniało populację wielkomijską z widoczną wyższą prevalencją zachorowań w porównaniu z populacją regionu rolniczego.

Płeć

Wśród badanych przez nas chorych zauważalna jest przewaga płci męskiej. Podobne wyniki zaobserwowano w cytowanych wcześniej najnowszych polskich badaniach, w której więcej chłopców cierpiało z powodu astmy oskrzelowej, bez istotnej różnicy w częstości zachorowań na choroby atopowe [33]. O częstszym występowaniu astmy wśród chłopców pisze również Høst i wsp. [34]. Także w wynikach badań Siroux i wsp. widoczne jest występowanie atopii zależnie od płci, wśród badanych dzieci chłopcy mieli wyższe stężenia IgE i więcej dodatnich testów skórnych [35].

Parametry antropometryczne i wywiad atopowy

Parametry antropometryczne przy porodzie (masa ciała, obwód głowy) nie miały związku z zapadalnością na choroby alergiczne, analogicznie jak w innych doniesieniach [36,33]. Cięcie cesarskie sprzyjało nieznacznie wystąpieniu choroby alergicznej, podobnie jak w metaanalizie Bagera i wsp. [37], w której u dzieci urodzonych drogą cięcia wystąpił umiarkowany wzrost ryzyka ANN, astmy, alergii pokarmowej, lecz nie AZS. Po przeanalizowaniu wpływu obciążenia atopią u dzieci zauważono bardzo duży wpływ wywiadu atopowego (w I stopniu pokrewieństwa) na fakt wystąpienia choroby atopowej. Podobne wyniki osiągnięto w polskich badaniach [33], jak również w innych doniesieniach [38-40].

Pora roku urodzenia

Pora roku urodzenia wpływała na wystąpienie choroby w przedstawianej kohorcie urodzeniowej. Możliwym mechanizmem wpływu jest wczesny kontakt z alergenami

sezonowymi zewnątrzdomowymi w okresie prenatalnym i niemowlęcym. W naszym badaniu najwięcej dzieci z objawami atopowymi urodziło się w lecie. Tylko w tej porze roku, z uwagi na temperaturę powietrza, noworodki i niemowlęta spędzają zwyczajowo najwięcej czasu poza domem, a to stwarza największą możliwość kontaktu z pyłkami. Związek wczesnej ekspozycji alergicznej z uczuleniem i rozwojem chorób alergicznych jest przedmiotem wielu sprzecznych doniesień w literaturze. W badaniu Nilssona i wsp., najmniej uczuleń było u dzieci urodzonych wiosną [41]. Także w innym regionie świata, w Japonii, najmniej atopii obserwowano u urodzonych wiosną, a najwięcej u urodzonych jesienią [42]. Odmienne wyniki osiągnięto w badaniu słowackim, w którym AZS występowało najczęściej u urodzonych wiosną [43]. W badaniu angielskim najwięcej chorych na astmę stwierdzono u dzieci urodzonych między majem i październikiem [44]. W badaniu Kihlströma i wsp. wykazano zależność (dawka-odpowiedź) przy wczesnej ekspozycji na pyłek brzozy [45]. Problem wpływu pory roku urodzenia na rozwój objawów chorób atopowych wymaga dalszych badań, z uwzględnieniem położenia geograficznego, szaty roślinnej i rzeczywistego nasilenia kontaktu z alergenami we wczesnym okresie niemowlęctwa w badanych populacjach. Status socjoekonomiczny był porównywalny wśród chorych i zdrowych tak jak w badaniu MAS [46].

Palenie tytoniu

Wśród czynników środowiskowych okresu prenatalnego zauważono większe narażenie na bierne palenie wśród zdrowych dzieci. Fakt ten może wynikać z unikania dymu tytoniowego w ciąży przez matki z obciążonym wywiadem atopowym. Podobny efekt ekspozycji na dym tytoniowy w okresie prenatalnym zauważono również w badaniu Hagendorensa i wsp., w którym wykazano protekcyjny wpływ kontaktu z dymem tytoniowym na występowanie świszczącego oddechu u dzieci, szczególnie u dzieci matek atopowych [47]. W badaniu PIAMA [48] kontakt z dymem tytoniowym alergicznych matek w okresie ciąży miał protekcyjny wpływ na wystąpienie uczulenia u dzieci do 12. m.ż. Wpływ ten był krótkotrwały, bo trwał tylko do 4. r.ż. Odmienne wyniki osiągnięto w innym badaniu oceniającym wpływ prenatalnego palenia biernego na rozwój uczulenia na alergeny pokarmowe, w którym wykazano wzrost alergizacji [49]. Chociaż istnieją różne doniesienia dotyczące wpływu kontaktu z dymem tytoniowym na skłonność do uczuleń, niewątpliwym pozostaje fakt niekorzystnego wpływu palenia na rozwój płodu i dalszy rozwój dzieci. Pomimo niekwestionowanego szkodliwego wpływu biernego palenia na rozwój dróg oddechowych i na występowanie infekcji dróg oddechowych, częstość objawów chorób atopowych w przedstawianej kohorcie urodzeniowej jest niższa wśród dzieci narażonych na stałe, bierne palenie w domu. Być może wynika to z faktu, że więcej palono papierosów w domach dzieci bez obciążenia atopią i to nie tyle ekspozycja, a brak obciążenia rodzinnego tłumaczy ten wydawałoby się paradoksalny wynik. Podobne rezultaty osiągnięto w badaniu PIPO [47], w którym również posługiwano się oceną ankietową narażenia na dym tytoniowy. Natomiast w badaniu MAS [49]

i BAMSE [50] kontakt dzieci z dymem tytoniowym sprzyjał uczuleniu na alergeny wewnętrzdomowe i pokarmowe. Ocena wpływu dymu tytoniowego na wystąpienie chorób atopowych jest więc niejednoznaczna i skłania do dalszych badań. Nie można też wykluczyć, że w domach palaczy, przy mniej higienicznym trybie życia jest więcej endotoksyn działających protekcyjnie dla rozwoju atopii.

Miejsce zamieszkania

Z innych czynników środowiskowych miejsce zamieszkania na wsi w naszym badaniu nie odgrywało roli w rozwoju chorób atopowych. Możliwym wyjaśnieniem może być fakt, że w regionie rolniczym, bez dużych metropolii miejskich, styl życia i kontakt z czynnikami protekcyjnymi jest podobny na wsi i mieście. Oceniając wpływ wczesnego kontaktu ze zwierzętami domowymi, nie zauważono różnic między zdrowymi i chorymi dziećmi. Analogiczne doniesienia były już publikowane i sugerują one brak wpływu posiadania zwierząt domowych na wystąpienie objawów chorób atopowych wśród dzieci [5,51]. W doniesieniach innych badaczy kontakt ze zwierzętami domowymi w pierwszych latach życia może skutkować protekcją uczulenia i astmy w wieku szkolnym poprzez wytworzenie tolerancji [10-12,52].

Ekspozycja alergenowa

W przedstawianej kohorcie urodzeniowej wykazano większe narażenie na alergeny wewnętrzdomowe wśród dzieci zdrowych. Analogicznie, jak stwierdzono w innych badaniach, rodzice dzieci z obciążonym wywiadem atopowym usuwali alergeny z otoczenia [53]. W piśmiennictwie doniesienia dotyczące wpływu wczesnej ekspozycji na kurz, na alergizację i rozwój chorób alergicznych są niejednokrotnie sprzeczne. W niektórych doniesieniach kontakt z kurzem był czynnikiem ryzyka uczulenia [54-57], lecz nie zwiększał ryzyka częstszego rozwoju chorób alergicznych [5,54,56]. W innych doniesieniach ekspozycja na alergeny powodowała spadek alergii oddechowej w wieku 5 lat [58]. W kohorcie urodzeniowej Johnsona i wsp. efekt zależał od stężenia alergenów i obciążenia atopią. Wzrost ekspozycji w niemowlęctwie przy obciążeniu atopią dawał większe ryzyko uczulenia [9]. U osób z obciążonym wywiadem uczulenie było większe przy niskich stężeniach, przy wysokich dawkach był widoczny spadek uczulenia. W badaniu tym większa ekspozycja na roztocza w wieku niemowlęcym, u dzieci bez obciążenia atopią, wpływa protekcyjnie na rozwój chorób alergicznych [9]. Analogiczne wyniki osiągnięto w ocenianej przez nas kohorcie urodzeniowej. Warunki domowe dzieci z dużą liczbą zbiorników kurzu (pierze, dywany, zasłony), które wpływały protekcyjnie na rozwój objawów chorób alergicznych, mogły oddziaływać nie tylko poprzez wpływ alergenów, ale także poprzez zwiększoną ekspozycję na bakterie i ich produkty, analogicznie jak w badaniu Cullinana i wsp. [58] i zgodnie z zaproponowaną przez niego koncepcją. Inną próbą wyjaśnienia tego zjawiska jest hipoteza indukcji tolerancji poprzez wysoką ekspozycję [59], przedstawiana przez Platts-Millsa i sugerująca rozwój tolerancji przez produkcję IgG4 i modyfikację odpowiedzi Th2.

Na podstawie opisów badań kohortowych stwierdzono, że sama redukcja domowych alergenów w okresie dzieciństwa nie prowadzi do spadku chorób alergicznych, a nawet, przeciwnie, może wywoływać efekt odwrotny [59]. W badaniu kohorty urodzeniowej MAAS [56], w trzyletniej obserwacji, rygorystyczna kontrola środowiskowej ekspozycji na kurz domowy skutkowała wzrostem ryzyka uczulenia na roztocza. W trakcie porównania grupy ryzyka z kontrolną, okazało się, że jednak parametry funkcji płuc były lepsze w grupie z unikaniem kurzu domowego. Przy unikaniu roztoczy kurzu istnieje możliwość, że przerywana lub przejściowa ekspozycja może ułatwiać uczulenie. W badaniu z Isle of Wight interwencja dietetyczna, połączona z unikaniem kurzu, doprowadziła do spadku objawów alergicznych w 1. r.ż., utrzymującego się w ośmioletniej obserwacji. Podobne wyniki osiągnięto w badaniu Custovica i wsp., w którym środowiskowa eliminacja alergenów powodowała zmniejszenie objawów oddechowych w 1. r.ż. [6]. Przeciwwstawne wyniki uzyskano w badaniu PIAMA, w którym poprzez pokrowce zmniejszano kontakt z roztoczami, a jednak nie uzyskano zmniejszenia świszczącego oddechu, wyprysku czy alergizacji [48,53]. Brak ekspozycji we wczesnym życiu uniemożliwia wytworzenie tolerancji i zmniejsza kontakt z wspomnianymi wcześniej czynnikami protekcyjnymi obecnymi w kurzu domowym [56].

Sposób odżywiania

Sposób odżywiania w przedstawianej kohorcie urodzeniowej wpływał na wystąpienie objawów chorób alergicznych. Karmienie piersią do 3. i 6. m.ż. wykazywało wpływ protekcyjny na wystąpienie objawów chorób alergicznych do 18. m.ż. W badaniu kohorty urodzeniowej Sybilskiego i Doboszyńskiej podobny protekcyjny efekt wykazano przy karmieniu piersią do 6. m.ż. [33]. Analogiczne rezultaty osiągnięto w badaniu Halcken i wsp. w 18-miesięcznej obserwacji dzieci z obciążonym wywiadem atopowym. Wśród karmionych piersią wystąpiło mniej zachorowań na choroby atopowe [60]. Podobne wyniki protekcyjnego wpływu karmienia piersią opisywano także w innych doniesieniach [43,61-63], a przeciwwstawne wyniki uzyskano w badaniach innych kohort urodzeniowych. W badaniu PIPO karmienie piersią nie wpływało ochronnie na wystąpienie AZS [64], podobnie jak w innym badaniu [65]. Odwrotny, a więc niekorzystny wpływ na wystąpienie AZS miało wydłużanie karmienia piersią [66]. W populacji japońskiej, u dzieci bez obciążenia atopią, karmienie piersią powyżej 13. m.ż., powodowało wzrost częstości AZS [23, 67]. W badaniu Purvis i wsp. karmienie piersią było czynnikiem rozwoju AZS [38]. W dwudziestoletniej obserwacji kohorty urodzeniowej, przedłużone, wyłączne karmienie piersią powyżej 9 m.ż. było związane ze wzrostem częstości AZS i alergii pokarmowej [68].

W badanej kohorcie urodzeniowej wśród niemowląt wykazujących objawy chorób alergicznych, przeważało karmienie hydrolizatami białek mleka krowiego, co może wynikać z szybszego włączania hydrolizatów wśród dzieci z obciążonym wywiadem atopowym. Podobne wyniki uzyskano w badaniu PREVASC (ang. The Primary Prevention of Asthma in Children Study), w którym wśród niemowląt

z grupy interwencyjnej więcej było karmionych hydrolizatami [69]. Analogiczne wyniki do uzyskanych w omawianej kohorcie urodzeniowej przedstawił Osborn [70]. Z przeprowadzonej przez niego metaanalizy wynika, że wśród dzieci obciążonych atopią brak jest dowodów na ochronny wpływ przedłużonego karmienia hydrolizatami. W świetle powyższej metaanalizy pogląd, iż hydrolizaty są lepsze w prewencji alergii niż karmienie piersią, nie daje się obronić. W piśmiennictwie są również doniesienia o braku dowodów na wpływ przedłużonego karmienia hydrolizatami, w porównaniu z mieszankami mlecznymi na redukcję niemowlęcej i dziecięcej alergii u dzieci zwiększonego ryzyka atopii [70]. W przedstawianej kohorcie urodzeniowej karmienie hydrolizatami nie zmniejszało występowania objawów chorób alergicznych. Przeciwwstawne wyniki uzyskano w badaniu GINI [71,72], w którym karmienie hydrolizatami miało efekt prewencyjny w chorobach alergicznych do 6. r.ż. u dzieci z obciążonym wywiadem atopowym. Poszukiwanie optymalnego sposobu żywienia niemowląt, zapobiegającego następowej alergizacji powinno być przedmiotem dalszych badań, szczególnie długoterminowych kohort urodzeniowych.

Zakażenia

W ocenianej w pracy kohorcie urodzeniowej zakażenia w ciąży sprzyjały wystąpieniu objawów chorób alergicznych do 18. m.ż. Podobny wpływ zakażeń jest opisywany w piśmiennictwie wśród badaczy polskich [33] i norweskich [73]. Występowanie infekcji po urodzeniu, do 6. a szczególnie do 3. m.ż., sprzyjało wystąpieniu objawów chorób alergicznych do 18. m.ż. Analogiczne wyniki osiągnięto w badaniu Benn i wsp., w którym występowanie infekcji nasilało pojawianie się chorób atopowych

w kohorcie do 18. m.ż. [74]. Podobnie w bardzo dużych grupach dzieci, badanych przez Bremnera i wsp. w 2008 r., nie wykazano protekcyjnego wpływu trzydziestu rodzajów chorób infekcyjnych na występowanie gorączki siennej, uzyskując wyniki odmienne niż spodziewane w świetle klasycznej hipotezy higienicznej [75]. W badaniach dotyczących wpływu infekcji leczonych antybiotykami w 1. r.ż., wykazano zwiększone prawdopodobieństwo następowego rozwoju dziecięcej astmy [76], jak również w badaniu australijskim infekcje przewodu pokarmowego zwiększały ryzyko astmy [77]. W badaniu Meera i wsp. objawy chorób alergicznych częściej zgłaszali pacjenci wymagający częstszych wizyt u lekarza do 2. r.ż., niezwiązanych z chorobami alergicznymi [12].

Przeciwwstawne wyniki z protekcyjnym wpływem infekcji we wczesnym dzieciństwie na rozwój chorób alergicznych stały się podstawą hipotezy higienicznej, zgodnie z którą infekcje mają stymulować rozwój układu immunologicznego w kierunku Th1 odmiennym do atopowego. W badaniu MAS nawracające infekcje wirusowe, inne niż dolnych dróg oddechowych w pierwszych latach życia, zmniejszyły ryzyko rozwoju astmy w wieku szkolnym [78,79].

Wnioski

W ocenianej przez 18 miesięcy kohorcie urodzeniowej stwierdzono korelację między wystąpieniem objawów chorobowych a atopią u rodzeństwa, dodatnimi testami skórnymi w I stopniu pokrewieństwa, płcią męską, wykrywalnym cblgE $\geq 0,35$ kU/l, zakażeniami w ciąży, infekcjami do 3. m.ż., karmieniem sztucznym do 6. m.ż. i objawami sypki, kolki i wysypki w okresie noworodkowym.

Piśmiennictwo

1. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, Parasites and Hygiene Hypothesis. *Science* 2002; 296: 490-494.
2. Schlaud M, Artzpodien K, Thierfelder Wulf A i wsp. Prevalence of allergic diseases and sensitizations – results from the German Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Allergy* 2007;62 (Suppl.83):86
3. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C i wsp. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 233-245.
4. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004;113: 345-350.
5. Lau S, Illi S, Sommerfeld C i wsp. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1392-1397.
6. Custovic A, Simpson BM, Simpson A i wsp. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 188-193.
7. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M i wsp. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 47-54.
8. Corver K, Kerkhof M, Brusse JE i wsp. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 329-336.
9. Johnson CC, Ownby DR, Havstad SL i wsp.: Family history, dust mite exposure in early childhood, and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:105-110.
10. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK: Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 455-460.
11. Hesselmar B, Lberg N, Lberg B i wsp. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-617.
12. de Meer G, Janssen AH, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005; 60: 619-625.
13. Kabesch M, Lauener RP. Why Old McDonald had a farm but no allergies: genes, environments, and the hygiene hypothesis. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 383-387.
14. von Mutius E. Asthma and Allergies in Rural Areas of Europe. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 212-216.
15. von Hertzen L, Haahtela T. Disconnection of man and the soil: Reason for the asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 334-344.

16. Hegele RG, Ahmad HY, Becker AB i wsp. The association between respiratory viruses and symptoms in 2-week-old infants at high risk for asthma and allergy. *J Pediatr* 2001; 138(6): 831-837.
17. Host A, Halken S, Muraro A i wsp. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19; 1-4.
18. Kneepkens CM, Brand P. Clinical practice breastfeeding and the prevention of allergy *Eur J Pediatr* 2010; 169; 911-917.
19. Adamska I, Czerwionka-Szaflarska M. Profilaktyka alergii pokarmowej u dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2010; 7; 580-589.
20. Bręborowicz A. Profilaktyka alergii *Pediatria po dyplomie* 2010;14; 93-101.
21. Gdalevich M, Mimouni D, David M I i wsp. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-527.
22. Wright AL, Sherrill D, Holberg CI i wsp. Breast-feeding, maternal IgE and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3pt1): 526-529.
23. Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 312-316.
24. Keil T, Kulig M, Simpson A i wsp. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. I. Comparison of outcomes and exposures – a GAZLEN initiative. *Allergy* 2006; 61: 1104-1111, 221-228.
25. Lødrup C, Karin C. The Environment and Childhood Asthma (ECA) Study in Oslo: ECA – 1 and ECA – 2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 29-31.
26. Wickman M, Kull I, Pershagen G i wsp. The BAMSE Project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 11-13.
27. Lodrup Carlsen KC: The Environment and Childhood Asthma (ECA) Study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 29-31.
28. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J i wsp. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl 15): 55-60.
29. Hanifin JM, Rajka G: Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92 (Suppl.): 44-47.
30. Gliński W, Rudzki E: Alergologia dla lekarzy dermatologów. rozdz. Kryteria Hanifina i Rajki i ich modyfikacja. *Wyd. Czelej; Lublin* 2002: 429-433.
31. Ołdak E. Podwyższone stężenie immunoglobuliny E we krwi pępowinowej jako czynnik prognostyczny rozwoju atopii w okresie niemowlęcym. *Pediatr Pol* 1997; LXXII, 12: 1087-1093.
32. Hansen LG, Host A, Halken S i wsp. Cord blood IgE I. IgE screening in 2814 newborn children. *Allergy* 1992; 47: 391-396.
33. Sybilski AJ, Doboszyńska A, Samoliński B. Wpływ wybranych czynników ryzyka na rozwój chorób atopowych w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka. *Przegl Pediatr* 2008; 38:13-19.
34. Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55:600-608.
35. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP i wsp. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study in the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 491-498.
36. Laerum B.N, Svanes C, Wentzel-Larsen T i wsp. The association between birth size and atopy in young North-European adults. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1022-1027.
37. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 634-642.
38. Purvis DJ, Thompson JMD, Clark PM i wsp. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3-5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152: 742-749.
39. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW i wsp. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004;113:468-474.
40. Ołdak E, Kurzątkowska B, Stasiak-Barmuta A. Natural course of sensitization in children: follow-up study from birth to 6 years of age. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* 2000; 45: 87-95.
41. Nilsson L, Björkstén B, Hattevig G i wsp. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Arch Dis Child* 1997; 76: 341-344.
42. Kuzume K, Kusu M: Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 281-287.
43. Dunlop AL, Reichrtiova E, Palcovicova L i wsp. Environmental and dietary risk factors for infantile atopic eczema among a Slovak birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 103-111.
44. Morrison Smith J, Springett VH. Atopic disease and month of birth. *Clin Exp Allergy* 1979; 9:153-157.
45. Kihlström A, Lilja G, Pershagen G i wsp. Exposure to birth pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 78-84.
46. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE i wsp. Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1740-1745.
47. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K i wsp. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 733-740.
48. Kerkhof M, Wijga A, Smit HA i wsp. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 10-18.
49. Kulig M, Luck W, Lau S i wsp. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. *Allergy* 1999; 54: 220-228.
50. Lannero E, Wickman M, van Hage M i wsp. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of sensitization in children – results from a birth cohort study. *Allergy* 2007; 62(Suppl.83): 384.
51. 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.
52. Almqvist C, Garden F, Kemp AS i wsp. Effects of early cat or dog ownership on sensitization and asthma in a high-risk cohort without disease-related modification of exposure. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;2;171-8
53. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J i wsp. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: Design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002: 13 (Suppl. 15): 55-60.
54. Von Mutius E. Les chemins de l'atopie: lecons de l'etude MAS. *Revue francaise d'allergologie et d'immunologie Clinique* 2003; 43 : 427-430.
55. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 567-574.

56. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS i wsp. Early life environmental control. Effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Care Med* 2004; 170: 433-439.
57. Lau S, Illi S, Sommerfeld C i wsp. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1392-1397.
58. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM i wsp. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59: 855-861.
59. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S i wsp. Sensitisation, asthma, and modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-756.
60. Halcken S, Hansen K, Jacobsen HP i wsp. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:149-161.
61. Sokolovski I, Minov J. Breastfeeding and allergic disorders in infancy and childhood. *Allergy* 2010(65): (Suppl 92): 312.
62. Kull I, Böhme M, Wahlgren C.F i wsp. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 657-661.
63. Bener A, Ehlayel M.S, Alsowaidi S i wsp. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39(10): 337-343.
64. Sariachvili M, Droste J, Dom S i wsp. Is breast feeding a risk factor for eczema during the first year of life? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 410-417.
65. Kay J, Gawkrödger MJ, Mortimer MJ i wsp. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39.
66. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O i wsp. Breastfeeding duration is a risk factor atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-209.
67. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K i wsp. Cross-sectional study of allergy disorders associated with breastfeeding in Japan: The Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(5): 433-440.
68. Pesonen M, Kallio MJT, Ranki A i wsp. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis. A prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1011-1018.
69. Kuiper S, Maas T, van Schayck CP i wsp. The primary prevention of asthma in children study: Design of multifaceted prevention program. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 321-331.
70. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst. Rev* 2006; 18(4): CD003664.
71. von Berg A, Koletzko S, Gröbl A i wsp. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 533-540.
72. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U i wsp. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persist until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;6; 1442-1447.
73. Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM i wsp. Pregnancy complication and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 755-761.
74. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J i wsp. Cohort study of sibling effect, infectious diseases and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004; 328: 1223.
75. Bremner S.A, Carey I.M, de Wilde S i wsp. Infections presenting for clinical care in early life and later risk of hay fever in two UK birth cohorts. *Allergy* 2008; 63: 274-283.
76. Marra F, Lynd L, Coombes M i wsp. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006; 129:610-618.
77. Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AAP i wsp. Early childhood infection and immunisation and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: A prospective study of allergy-prone children from birth to six years *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1076-1085.
78. Illi S, von Mutius E, Lau S i wsp. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-395.
79. Nickel R, Lau S, Niggemann B i wsp. Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 7-10.