

Im wyższy poziom higieny tym więcej alergii – paradoks naszych czasów

MARCIN KROTKIEWSKI^{1/}, KAZIMIERZ MADALIŃSKI^{2/}

^{1/}Klinika Rehabilitacji Medycznej, 40091 Göteborg, Szwecja

^{2/}Zakład Immunologii, Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka", Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa

Występowanie alergii atopowej przybiera rozmiary epidemiczne w Europie Zachodniej i USA, a Polska wchodzi w strefę zagrożenia. W grę wchodzi czynniki środowiskowe (m.in. chemiczne, zakaźne, zmiana fizjologicznej flory bakteryjnej), ulegające szybkim zmianom w miarę poprawy dobrobytu i wzrostu higieny. Czynniki środowiskowe powodują przesunięcie równowagi limfocytów Th1/Th2 – w kierunku "proalergiczej" subpopulacji Th2 i równowagi produkcji cytokin: interferonu gamma (IFN- γ) i interleukiny-4 (IL-4) w kierunku IL-4; uważa się więc je za odpowiedzialne za wywołanie modulacji układu odpornościowego, prowadzącej do rozwoju alergii.

Poprawa higieny życia człowieka zaczyna eliminować bakterie kwasu mlekowego z przewodu pokarmowego i prowadzi do przesunięcia równowagi limfocytów w kierunku charakterystycznej przewagi Th2. Pogląd ten potwierdzają badania epidemiologiczne porównujące np. częstotliwość występowania alergii w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Wstępne badania wydają się wskazywać, że zastosowanie we wczesnym okresie życia probiotyków, których przykłady podano, ma potencjalne możliwości modulacji immunologicznej i w perspektywie – zapobiegania rozwojowi alergii.

Słowa kluczowe: *alergia, czynniki środowiskowe, zakażenia, cytokiny Th1/Th2, probiotyki*

Choroby alergiczne wzrastają w katastrofalny sposób, szczególnie w krajach przemysłowych Europy Zachodniej. Opublikowany ostatnio raport "European Allergy White Paper" bije na alarm, podając dane dotyczące gwałtownego wzrostu alergii w Europie [1]. Alergiczny nieżyt nosa traktowano początkowo jako typową dolegliwość ludzi z wyższych sfer [2]. Ostatnio okazało się, że częstość występowania alergii wzrasta bardzo gwałtownie, zwłaszcza astmy oskrzelowej u dzieci i młodzieży. Ponieważ eksplozja alergii dotyczy głównie Europy Zachodniej zaczęto wysuwać przypuszczenie, że związane to jest ze zjawiskiem zwanym "zachodnim stylem życia" [3].

Przy omawianiu możliwych przyczyn zjawiska trzeba rozróżnić samą indukcję alergii, tzn. uczulenie i powstawanie objawów alergicznych. Istnieje teoretyczna możliwość, że ten sam czynnik może zabezpieczać przed uczuleniem, ale również gdy uwrażliwienie już miało miejsce, może wyzwolić powstawanie objawów alergicznych.

Aktualne spojrzenie na patogenezę

Atopia związana jest zwykle z dwoma charakterystycznymi cechami: podwyższeniem syntezy IgE i zaburzeniem równowagi między różnymi typami limfocytów T. Już przed 20 laty wykazano, że zaburzenia równowagi między różnymi typami limfocytów leżą

u podłoża występowania astmy, kataru siennego i wyprysku uczuleniowego [4]. Trochę późniejsze badania wykazały, że tzw. limfocyty "T helper" występują w dwóch populacjach – komórki Th1, które wytwarzają głównie cytokiny: interleukinę-2 (IL-2), interferon gamma (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) i interleukinę-12 (IL-12), oraz komórki Th2, które produkują głównie cytokiny typu IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13. Alergia związana jest z przesunięciem równowagi w produkcji cytokin w kierunku IL-4, 5, 6, 10 i 13. Zaburzoną równowagę między interferonem gamma (IFN- γ) i interleukiną-4 stwierdzono praktycznie we wszystkich chorobach alergicznych: zarówno we krwi, jak i w innych tkankach i nawet w wydzielinie z nosa (przy katarze siennym). Zaburzona równowaga IL-4/IFN- γ powoduje wzrost syntezy IgE i szeregu mediatorów odpowiedzialnych za powstawanie objawów alergii [5]. Ponieważ IL-4 i IFN- γ hamują się wzajemnie, zaburzenia równowagi dotyczące ich produkcji powodują jednak tendencję do utrzymania *status quo*. Tak np. histamina, która powstaje za pośrednictwem reakcji przekazywanych poprzez Th2 stymuluje również wytwarzanie IFN- γ . Zaburzenie równowagi między Th1 i Th2 następujące w czasie wczesnego dzieciństwa ma zwykle tendencję do przekształcenia w zaburzenie trwające do końca życia. Dlatego z punktu widzenia rozwoju alergii najważniejsze są pierwsze lata, a nawet pierwsze miesiące życia.

Genetyczne przesłanki alergii nie są jeszcze do końca ustalone, ale istnieją dane wskazujące, że zarówno chromosom 5, gdzie zlokalizowano gen odpowiedzialny za ekspresję IL-4, jak i chromosom 12, gdzie zlokalizowano gen kodujący IFN- γ są zaangażowane w tym procesie [6,7]. Opisano już polimorfizm w regionie promotora genu IL-4, ale dotychczas nie znaleziono polimorfizmu genu odpowiedzialnego za ekspresję IFN- γ [8]. Stwierdzono natomiast, że dzieci, u których w późniejszym życiu występują zaburzenia alergiczne, wykazują osłabioną (najprawdopodobniej wrodzoną) produkcję IFN- γ . Co do ewentualnych czynników wpływających na równowagę Th1-Th2 ustalono np. że prostaglandyna E2 (PGE-2) wywiera hamujące działanie na IFN- γ , jednocześnie bardzo znikomo wpływa na produkcję IL-4 i IL-5. Efekt prostaglandyny zależy od wpływu na cykliczny AMP i może wywołać wyraźne przesunięcie równowagi IL-4/IFN- γ , przesuwając wielokrotnie tę proporcję [9].

Ponieważ synteza i wydzielanie PGE-2 może ulec zmianie zarówno poprzez czynniki żywieniowe, jak i zakażenia, wzrostu częstości występowania alergii można szukać wśród czynników odpowiedzialnych za produkcję PGE-2. Analiza tych czynników może pomóc w wyjaśnieniu znanych różnic między rodzinami biednymi i bogatymi (więcej alergii wśród osób bogatych); miastem i wsią (więcej zjawisk alergicznych w mieście), oraz między krajami Europy Wschodniej i Zachodniej (więcej chorób alergicznych w Europie Zachodniej). Czynniki, które wymienia się jako odpowiedzialne za wzrost alergii przedstawiono poniżej.

Zanieczyszczenia powietrza

Zanieczyszczenia powietrza niemal automatycznie próbuje się wiązać ze wzrostem częstotliwości występowania alergii; tymczasem analiza zanieczyszczeń powietrza i występowania alergii w różnych krajach nie wykazuje wyraźnego związku przyczynowego – stwierdzono to ponad wszelką wątpliwość w globalnych badaniach tzw. ISAAC [10].

Według raportu, występowanie alergii jest wysokie w Nowej Zelandii i na północy Szwecji, gdzie powietrze jest czyste, a proporcjonalnie niskie w Europie Wschodniej, gdzie zanieczyszczenia powietrza są bardzo duże. Warto wspomnieć, że ostatnie badania ze Szwajcarii i Austrii wykazały, iż dzieci, które wychowywały się na farmach w środowisku wiejskim wykazywały znacznie mniej alergii w porównaniu z dziećmi z innych środowisk. Niższa częstotliwość alergii związana była z kontaktem z krowami, psami i innymi zwierzętami gospodarskimi [11]. Podczas gdy wzrost zanieczyszczenia powietrza nie współwystępuje ze wzrostem częstości występowania alergii, podnosi się sprawę zanieczyszczeń środowiska we-

wnątrzmieszkaniowego. Podkreśla się, że klimat nowoczesnych mieszkań jest niewłaściwy, mieszkania są zbyt szczelne, mają złą wentylację, dużą wilgotność, dużą ilość alergenów, zwłaszcza roztoczy. W wielu jednak krajach, mimo występowania tego typu warunków, nie notuje się wzrostu alergii – wykazują to np. badania z Kuwejtu, gdzie notuje się gwałtowny wzrost występowania alergii, a klimat wewnątrz pomieszczeń jest jednak wyjątkowo ciepły i suchy [12]. Usunięcie chemikaliów ze środowiska, oczyszczenie powietrza nie wydaje się wpływać na częstość występowania alergii, ale obniżenie ilości pewnych znanych alergenów może mieć znaczenie dla wtórnego zapobiegania alergii u osób już wcześniej uczulonych. Dotyczy to np. lateksu, orzeszków ziemnych (przyczyna częstych alergii w Europie Zach.), silnie alergizującego drzewa *Prosopis juliflora*, którego wprowadzenie w Kuwejcie wywołało bardzo znaczne nasilenie alergii na pyłki [12], czy wreszcie roztoczy, których wprowadzanie wraz z importowanymi kocami w Nowej Guineji doprowadziło do 20-krotnego zwiększenia występowania astmy [13].

Pestycydy

Jednym z dyskutowanych czynników powodujących alergię są środki typu DDT i PCB. W badaniach grupy kolegów z Lund [14], stwierdzono że ilość CD56⁺ naturalnych *killer-cells* (NK cells) była obniżona u osób, które spożywały dużo ryb z Bałtyku. Liczba komórek NK we krwi była negatywnie skorelowana z poziomem DDT i PCB w surowicy krwi. Komórki typu NK stanowią ważne źródło syntezy IFN- γ i obniżenie liczby komórek NK prowadzi do obniżenia produkcji IFN- γ i podwyższonego stosunku IL-4/IFN- γ , co predysponuje do rozwoju alergii. Trzeba tu przypomnieć, że najbardziej pewną metodą określenia skłonności do alergii w późniejszym życiu jest oznaczenie zdolności komórek krwi pępowinowej do produkcji IFN- γ . Słaba zdolność do produkcji IFN- γ jest wyraźnie skorelowana z rozwojem alergii w późniejszym życiu.

Zależność od zakażeń wirusowych i bakteryjnych

Dzieci z dużych rodzin mają mniej chorób alergicznych, niż wynosi przeciętna dla danej populacji. Negatywne korelacje między liczbą rodzeństwa a alergią dotyczą głównie braci. Im więcej dzieci w rodzinie, tym większa ekspozycja na infekcje i tym mniej alergii. Zauważono również, że w niektórych wyizolowanych obszarach geograficznych istnieje wyjątkowo niska liczba zakażeń wirusowych i jednocześnie wysoka częstotliwość alergii. Zauważono także, że w krajach rozwijających się, o małej częstotliwości alergii bardzo częste jest zakażenie enterowirusem, który jest silnym induktorem syntezy IFN- γ . Nie wszystkie wirusy wy-

kazują jednak związek z rozwojem alergii, np. wirus dróg oddechowych – *reticulo-syncytial virus* (RSV) stymuluje rozwój astmy i innych chorób alergicznych. Podobnie, Epstein Barr wirus (EBV) wywołuje wzrost syntezy IgE, toteż zarówno u dzieci, jak i u ludzi dorosłych z alergią występują wysokie poziomy przeciwciał przeciwko EBV [15].

Istnieje szereg prac, wykazujących, że ilość alergii wzrasta wraz ze wzrostem użycia antybiotyków. Wzrost alergii jest dokładnie równoległy do wzrostu zużycia penicyliny [16]. Ustalono, że wzrost higieny i zmniejszona ekspozycja przede wszystkim na bakterie i pewne typy wirusów wiąże się ze wzrostem częstotliwości alergii [17].

Zmieniona flora bakteryjna

Alergię można traktować jako oznakę agresywnej obrony odpornościowej i reakcji na antygeny, które normalnie ustrój toleruje. Substancje, podawane *per os*, są "ignorowane" przez układ odpornościowy śluzówki jamy ustnej; taką sytuację nazywamy tolerancją doustną. Wiele mechanizmów jest zaangażowanych w rozwoju doustnej tolerancji, między innymi związane to jest z indukcją regulujących limfocytów T. Kiedy komórki te konfrontowane są z antygenem, który spowodował ich aktywację, reagują poprzez wydzielenie hamujących cytokin, szczególnie IL-10 i TGFβ.

Dla wywołania doustnej tolerancji wymagana jest obecność normalnej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym. Zwierzęta doświadczalne rozwijające się w warunkach sterylnych nie wykazują doustnej tolerancji na antygeny. Zależec to ma od braku lipopolisacharydów (LPS). LPS występują w ścianie komórkowej Gram (-) bakterii i okazały się niezbędne do rozwoju tolerancji doustnej. W okresie przed rozwojem rewolucji przemysłowej zdrowe nowonarodzone dzieci były kolonizowane przez *E. coli* lub przez inne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* w czasie pierwszych dni życia, a wraz z rozwojem higieny kolonizacja przebiega w dużo wolniejszym tempie. Opóźniona kolonizacja przewodu pokarmowego przez Gram (-) bakterie związana jest z niedoborem LPS i opóźnieniem lub brakiem rozwoju tolerancji doustnej [18]. Dzieci bez kontaktu z enterokokami kolonizowane są znacznie później przez gronkowce, które stają się coraz bardziej popularnym elementem ich flory bakteryjnej. Flora bakteryjna u dzieci bez alergii różni się przede wszystkim ilością pałeczek kwasu mlekowego. Dzieci w Estonii mają dużo mniej alergii, niż dzieci szwedzkie, ale dzieci estońskie mają dużo więcej bakterii kwasu mlekowego w ich przewodzie pokarmowym. Bakterie kwasu mlekowego wykazują również efekt terapeutyczny w wyprysku alergicznym [19]. Różne bakterie wyka-

zują różnorodną zdolność indukcji profilu cytokin typu Th1 (IL-2, IFN-γ) i typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), jak również różną zdolność wpływania na równowagę między Th1/Th2. Ostatnio okazało się, że DNA uzyskiwane z bakterii zawiera tzw. sekwencje immunostymulujące, które wybiórczo stymulują odpowiedź odpornościową typu Th1. Aktualnie przeprowadza się testy z DNA z plazmidów, składające się z genów odpowiedzialnych za ekspresję danego alergenu w kombinacji z immunostymulującymi sekwencjami, w celu uzyskania tzw. szczepionki DNA dla uzyskania odpowiedzi immunologicznej typu Th1 [20].

Przesadna higiena przeciwdziałająca normalnej kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego prowadzi do braku rozwoju tolerancji na alergeny, jak i do wyhamowania prawidłowej odpowiedzi immunologicznej typu Th1. Zmiany kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego mogą prowadzić do utrwalenia preferencji odpowiedzi immunologicznej typu Th2 z podwyższeniem stosunku IL-4/IFN-γ i późniejszego rozwoju alergii.

Próba odwrócenia tej sytuacji jest wprowadzenie preparatów parabiotyecznych, np. Trilacu zawierającego 3 gatunki bakterii: *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* (Krotex, Poland). W Polsce prowadzi się obecnie badania nad efektami wczesnego podawania parabiotyków u dzieci na syntezę cytokin (stosunek IFN-γ/IL-4), na proporcje limfocytów (Th1/Th2) oraz analizuje się ewentualny wpływ tych zjawisk na ciąg reakcji immunologicznych leżących u podstaw rozwoju różnych schorzeń alergicznym.

Zastosowanie probiotyku (Trilac) u dzieci byłoby zgodne z obserwacją, że wcześniej w dzieciństwie dochodzi do uczulenia na większość alergenów. Trilac stwarza możliwość doustnego stymulowania IFN-γ, a więc osi limfocytów Th1. Punktem wyjścia tego rozumowania jest fakt, iż tkanka limfatyczna przewodu pokarmowego (z ang. GALT) jest miejscem, gdzie flora kolonizująca wpływa na cały organizm. Jest to miejscowy układ odpornościowy komunikujący się z innymi składowymi tego układu, tj. tkanką limfatyczną płuc oraz z grasnicą. Oddziaływanie bakterii grupy *Lactobacillus* na komórki gospodarza nie jest całkowicie jasne, ale mają tu znaczenie wydzielane przez bakterie drobnocząsteczkowe peptydy, które pokonują barierę śluzówkową, dostają się do krwiobiegu, kontaktują z narządami (grasica, śledziona) i komórkami układu odpornościowego. *L. acidophilus* stymuluje syntezę IFN-γ przez ludzkie limfocyty *in vitro* [21,22], w większych dawkach wywiera także efekt *in vivo* [23,24]. Bakterie te wywierają także wpływ *in vivo* na aktywność granulocytów i monocytów, które także mogą syntetyzować "korzystne cytokiny" [21,22,25].

Niedawno odkrytym (1995), silnym czynnikiem cytokinowym, który mogłoby odwrócić zachwianą proporcję Th1/Th2 wydaje się być interleukina-12 (IL-12). Jest to cytokina o krótkim okresie półtrwania biologicznego, lecz o bardzo wysokiej aktywności. Jest ona produktem aktywowanych monocytów/makrofagów, komórek dendrytycznych i innych komórek prezentujących antygeny. W badaniach *in vitro*, cytokina ta wyraźnie prowadzi do różnicowania limfocytów CD4 w kierunku profilu Th1 [26], powodując korzystne efekty biologiczne. Zaproponowano nawet szczepienie dzieci z ryzykiem wystąpienia alergii koktajlem "alergenów powszechnych" (alergeny zwierząt, kurz domowy, alergeny pokarmowe, itp.) w kombinacji z IL-12 [27,28]. Mogłoby to mieć miejsce wkrótce po urodzeniu, aby zapobiec powstawaniu alergii w ciągu dalszego życia. Dotychczasowe studia na modelach zwierzęcych uzasadniają takie podejście.

Zmiana zwyczajów żywieniowych

Alergia jest dużo częstsza w krajach bogatych (warto tu zanotować, że niedobór witaminy A często związany z niedożywieniem może prowadzić do zwiększonej produkcji IFN- γ jako wyraz *sui generis* wzmożonej reakcji zapalnej; może to wyjaśnić rzadkość alergii u niedożywionych dzieci). Od dawna wiadomo, że osoby z wypryskiem atopowym wykazują zaburzone proporcje wielonienasyconych kwasów tłuszczowych we krwi. W jednym z badań klinicznych z roku 1987 w Göteborgu znaleziono podwyższone wartości kwasu linolowego i znamienne korelację między stężeniem tego kwasu i stężeniem IgE w krwi pępowinowej. Podkreśla się, że zawartość kwasu linolowego w tkance tłuszczowej wzrasta w proporcji podobnej do wzrostu częstości występowania astmy. Wykazano również, że częstość występowania kataru siennego w Finlandii koreluje ze stosunkiem stężeń omega-6 do omega-3 kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. Zmiany tego typu miały odzwierciedlać np. wzrost spożycia margaryny z wysokim stężeniem kwasu linolowego, podczas gdy dowóz omega-3 kwasów tłuszczowych (z ryb) uległ zmniejszeniu [29,30].

Rozumowanie, którego użyto do zbudowania hipotezy o wpływie warunków żywienia jest następujące: kwas linolowy jest prekursorem kwasu arachidonowego, który z kolei jest prekursorem PGE-2. Długocząściowe kwasy tłuszczowe typu omega-3 konkurują z kwasami tłuszczowymi typu omega-6 o różne enzymy party-cypujące w syntezie PGE-2, co prowadzi do zmniejszenia syntezy PGE-2. Ponieważ, jak wspomniano, PGE-2 ma wyraźne działanie hamujące na syntezę IFN- γ wraz z tendencją do wzrostu IL-4, zmiana żywienia w kierunku zwiększonego dowozu omega-3 kwasów tłuszczowych (więcej ryb) powinna być korzystna i wiązać się ze zmniejszeniem produkcji PGE-2 oraz odnowieniem równowagi immunologicznej z powrotem w kierunku Th1 [31].

Mleko matki ma bardzo ważną rolę w rozwoju obrony immunologicznej. Wydaje się zatem bardzo interesujące, że mleko u matek z alergią zawiera wyższy stosunek kwasu linolenowego/alfa linolowego (tzn. omega-6/omega-3), niż mleko matek bez alergii. Teoretycznie, jeśli dziecko ma predyspozycje do alergii ze strony ojca, może być chronione przed rozwojem alergii poprzez wysoką zawartość omega-3 kwasów tłuszczowych w mleku matki [32].

Podobnie tłumaczy się większą częstość alergii w Niemczech Zachodnich w porównaniu z Niemcami Wschodnimi – większa konsumpcja margaryny – a więc kwasu linolowego w Niemczech Zachodnich [30]. Również eksperymenty na zwierzętach pokazują w spektakularny sposób że szczury karmione olejem z ryb (omega-3) w przeciwieństwie do szczurów karmionych olejem z kwasami omega-6 wykazywały wyższe stężenie IFN- γ i niższe PGE-2. U Eskimosów z dużą, jak wiadomo, konsumpcją kwasów tłuszczowych typu omega-3 występuje niezwykle niska częstość astmy oskrzelowej. Podobne dane przyniosły badania z Australii, gdzie u dzieci odżywianych rybami wykazywano znacznie mniejszą częstotliwość występowania astmy. Podobnie, dzieci pochodzenia azjatyckiego w Anglii utrzymujące azjatycką dietę, wykazywały znacznie niższe występowanie astmy w porównaniu ze swoimi rówieśnikami, które zostały "przezwalone" na dietę zachodnioeuropejską [33,34].

Użycie aspiryny a paracetamolu

W Polsce miało ostatnio miejsce znaczne "odejście" od aspiryny na rzecz paracetamolu. W warunkach infekcji wirusowej następuje szybkie wydzielanie np. IL-1, która aktywuje cyklooxygenazę-2 (COX-2); powoduje to nasilenie syntezy PGE-2. Ponieważ PGE-2 zmienia równowagę limfocytów w kierunku Th2, jest to niekorzystne i może prowadzić do rozwoju alergii. Kwas salicynowy blokuje COX-2, a zatem syntezę PGE-2, paracetamol nie wykazuje takiego efektu. Zastąpienie aspiryny paracetamolem może zatem przyczyniać się do rozwoju alergii poprzez brak efektu hamującego na syntezę PGE-2. Podobne zjawisko opisano w Stanach Zjednoczonych [35].

Inne czynniki

Spaliny silników dieslowskich powodują wzrost syntezy IgE, zarówno w eksperymentach *in vivo* jak *in vitro* [36]. Cząsteczki spalin silników dieslowskich doprowadzają do produkcji cytokin typu IL-4 (typ Th2); np. alergia na pyłki drzew cedrowych w Japonii występuje dużo częściej wzdłuż i w okolicy autostrad niż w innych regionach tego kraju [37].

Wśród różnych czynników wywołujących alergię wymienia się palenie papierosów. Wykazano np. że dym papierosów wywołuje wzmożoną syntezę IgE. Wykazano również wzrost syntezy interleukiny-4 (IL-4)

u dzieci rodziców palących papierosy. Bierne wdychanie dymu tytoniowego może wywoływać uczulenie, astmę oskrzelową, a nawet późniejszy rozwój choroby obturacyjnej płuc [38]. To samo dotyczy palenia papierosów przez matki, ocenionego ostatnio na Zachodzie jako niewybaczalny akt nieodpowiedzialności i okrucieństwa w stosunku do przyszłych dzieci, upośledzający funkcję ich płuc bezpośrednio po urodzeniu, prowadzący do wczesnej i trwałej alergizacji, spastycznego zapalenia oskrzeli i astmy oskrzelowej [39].

Wolne rodniki

Koncentracja peroksydazy glutationowej, ważnego enzymu biorącego udział w procesach antyoksydacji, jest obniżona u dzieci i dorosłych cierpiących na astmę oskrzelową [40]. Aktywowane mono-

cyty/makrofagi generują wolne rodniki, które z kolei hamują przede wszystkim komórki typu NK i limfocyty T. Histamina jest silnym antyoksydantem i wywołuje stymulację NK i syntezę IFN- γ , ale nie ma żadnego wpływu na produkcję IL-4, ponieważ komórki NK nie generują tej cytokiny. Antyoksydanty w pożywieniu powinny mieć wpływ antyalergiczny, ale nie ma na to, jak do tej pory, jednoznacznych danych epidemiologicznych.

Prowadzone są próby podawania dostępnych w Polsce silnych antyoksydantów (Lycosan, French Paradoks) i badania ich wpływu na wygaszanie alergii, zarówno wspólnie z probiotykami (Trilac), jak i osobno.

Podziękowanie. Autorzy serdecznie dziękują dr med. Ewie Najberg, kierownikowi Poradni Alergologicznej Instytutu Pomnika-Centrum Zdrowia Dziecka, za krytyczne przejście artykułu.

Piśmiennictwo

1. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem. The UCB Institute of Allergy, Chemin du Foret B-1420 Braine-l'Alleud Belgium.
2. Blackley C. Experimental researches on Catarrhus estivus. London (Ballière, Tindall and Cox) 1873.
3. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ* 1994; 308: 1132-1135.
4. Strannegård Ö, Strannegård I-L. T lymphocyte numbers and function in human IgE mediated allergy. *Immunol Rev.* 1978; 41: 148-170.
5. Maggi E, Parronchi P, Manetti R i wsp. Reciprocal regulatory role of IFN- γ and IL-4 on the *in vitro* development of human Th1 and Th2 cells. *J Immunol.* 1992; 148: 2142-2147.
6. Chatila TA. Genetics of atopic diseases. *Curr. Opin in Pediatrics*, 1998; 10: 584-587.
7. Hayden C, Pereira E, Rye P i wsp. Mutation screening of interferon-gamma (IFN- γ) as a candidate gene for asthma. *Clin ExpAllergy* 1997; 27: 1412- 1416.
8. Jaworska H, Gregorek H, Madaliński K. Obrzęk naczynioruchowy zależny od defektu syntezy C1 inhibitora i sposoby regulacji poziomu C1-inh. *Przegląd Lekarski (Kraków)*, w druku.
9. Demeure CE, Yang LP, Desjardins C i wsp. Prostaglandin E2 primes naive T cells for the production of anti-inflammatory cytokines. *Eur J Immunol.* 1997; 27: 3526-3531.
10. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
11. Riedler J, Eder W, Oberfeld G i wsp. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Allergy* 1999; 54: suppl 51.
12. Ellul-Milcaleff R, Al-Ali S. The spectrum of bronchial asthma in Kuwait. *Clin Allergy* 1984; 14: 509-517.
13. Anderson HR. The epidemiological and allergic features in the New Guinea highlands. *ClinAllergy* 1974; 4: 171-183.
14. Svensson B-G, Hallberg T, Nilsson A i wsp. Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 351-358.
15. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-1191.
16. Lindgren S. Penicillin use and increase in allergy. *Nordic och Int Congress of Allergy* 1994.
17. Björkstén B, Naaber P, Sepp E i wsp. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin ExpAllergy* 1999; 29: 342-346.
18. Sepp E, Julge K, Vasar M i wsp. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 956-961.
19. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 179-185.
20. Raz E, Carson DA, Parker SEM i wsp. Intradermal gene immunization: the possible role of DNA uptake in the induction of cellular immunity to viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9519-9523.
21. Solis Pereyra B, Lemonnier D. Induction of 2'-5' A synthetase activity and interferon in humans by bacteria used in diary products. *Eur Cytokine Net.* 1991; 2: 137.
22. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL i wsp. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: 515.
23. De Simone C, Bianchi Salvadori B, Negri R i wsp. The adjuvant effect of yoghurt on production of gamma-interferon by conA-stimulated human peripheral blood lymphocytes. *Nutr Rep Int.* 1986; 33: 419.
24. Klinman DM, Yi AK, Beaucage SL i wsp. CpG motifs present in bacterial DNA rapidly induce lymphocytes to secrete interleukin 6, interleukin 12 and interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1996; 93: 2879-2883.
25. Strannegård I-L, Strannegård Ö, Svennerholm L. Essential fatty acids in serum lecithin of children with atopic dermatitis and in umbilical cord serum of infants with high or low IgE levels. *Int ArchAll Appl Immunol.* 1987; 82: 422-424.
26. Noma T, Yoshizawa I. IL-12 affects Dermatophagoides farinae-induced IL-4 production by T cells from pediatric patients with mite-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 850-858.
27. Kips JC, Bruselle GG, Joos GF i wsp. IL-12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 152: 1796-1804.

28. Hofstra CL, van Ark I, Hofman G i wsp. Prevention of Th-2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels. *J Immunol.* 1998; 161: 5054-5060.
29. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Resp J.* 1997; 10: 6-12.
30. von Mutius E, Weiland SK, Fritsch C i wsp. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-866.
31. Hodge L, Salome CM, Peat JK i wsp. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Austr.* 1996; 164: 137-140.
32. Yu G, Duchon K, Björkstén B. Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic mothers during the first 6 months of lactation. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 729-736.
33. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms: the Second National Health and Nutrition survey. *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 67-76.
34. Carey OJ, Cookson JB, Britton J i wsp. The effect of lifestyle on wheeze, atopy and bronchial hyperreactivity in Asian and white children. *Am J Resp Crit Care Med.* 1996; 154: 537-540.
35. Varner AE, Busse WW, Lemanske RF. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 347-351.
36. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Casillas A i wsp. Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 114-123.
37. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R i wsp. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-270.
38. el-Nawawy A, Soliman AT, el-Azzouni O i wsp. Effect of passive smoking on frequency of respiratory illnesses and serum immunoglobulin-E (IgE) and interleukin-4 (IL-4) concentrations in exposed children. *J Trop Paediatr.* 1996; 42: 166-169.
39. Halken S, Höst A, Nilsson L i wsp. Passive smoking as a risk factor for the development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50: 97-105.
40. Powell CV, Nash AA, Powers HJ i wsp. Antioxidant status in asthma. *Paediatr Pulmonol.* 1994; 18: 34-38.

Higher level of hygiene causes more allergic phenomena – contemporary paradox

MARCIN KRÓTKIEWSKI, KAZIMIERZ MADALIŃSKI

Summary

The occurrence of atopic allergy becomes a significant problem in Western Europe and USA; Poland currently enters this dangerous zone. Environmental factors bring about to of this phenomenon (i.e. chemical and infectious agents, change of physiological bacterial flora). These factors are constantly changing along with the progression and improvement of social and hygienic conditions. We postulate that environmental factors stimulate the switch of Th1/Th2 lymphocyte balance into "proallergic" Th2 subpopulation, and consequently IFN- γ /IL-4 balance into IL-4 prevalence. Thus, they are responsible for immunomodulation leading to development of allergy.

The increased level of hygiene eliminates lactic acid bacteria from digestive tract. This further may contribute to the prevalence of Th2 lymphocyte subpopulation. This view was supported by epidemiological studies comparing the occurrence of allergy in developed and developing countries. As stated in this paper, preliminary studies indicate that early probiotics introduction has immunomodulatory properties and may prevent the development of allergy.

Alergia Astma Immunol. 2000; 5: 1-6

Key words: allergy, environmental factors, infections, Th1/Th2 cytokines, probiotics