

Czynniki zakaźne modyfikujące przebieg alergii

The factors modifying allergy development

ANETA KROGULSKA, KRYSZYNA WĄSOWSKA-KRÓLIKOWSKA

Klinika Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

Wobec obserwowanego na świecie trendu narastania chorób alergicznych, wraz z równoczesnym spadkiem liczby chorób zakaźnych, prowadzone są liczne badania nad wyjaśnieniem, czy istnieje związek między nimi, a jeśli tak, to na czym on polega. Badania te równocześnie mają szansę przyczynić się do dalszego pogłębienia wiedzy na temat etiopatogenezy chorób alergicznych, a poprzez to – do poznania nowych metod prewencji. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd publikacji omawiających znaczenie szeregu drobnoustrojów w indukcji zaostrzeń alergii, jak i w protekcji rozwoju chorób alergicznych. Równocześnie uwzględniono rolę mikroflory jelitowej w okresie noworodkowym na kształtowanie fenotypu atopowego. Poruszono znaczenie takich mikroorganizmów, jak: wirus RSV, Rhinowirus, wirus odry, świnki, WZW A, *M. tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* i inne. Różnorodność wyników badań nie pozwala na jednoznaczne sformułowanie wniosków, aczkolwiek wydaje się, że ograniczenie kontaktu z pewnymi drobnoustrojami może sprzyjać rozwojowi alergii.

Alergia Astma Immunologia, 2002, 8(2), 73-78

Słowa kluczowe: *alergia, choroby zakaźne, infekcje*

In the context of increasing frequency of allergic diseases around the world and decrease of the occurrence of infectious diseases, numerous studies on the possible correlation between these conditions are conducted. These studies may improve our knowledge on the etiopathogenesis of allergic diseases, and thus enhance the development of new preventive methods. In this paper we present literature review on the role of numerous microorganisms on the induction of allergy, and on the protection against the development of allergy. The role of intestinal microflora on the formation of atopic phenotype in the neonatal period has been described. We discuss the importance of such microorganisms as: RSV virus, Rhinovirus, measles virus, mumps virus, HbA, *M. tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* and others. Discrepancies in the results of studies do not allow for unequivocal conclusions, however it seems that limiting contact with some microorganisms may enhance the development of allergy.

Alergia Astma Immunologia, 2002, 8(2), 73-78

Key words: *allergy, infectious diseases, infections*

Na całym świecie, także i w Polsce, obserwuje się stałą tendencję do wzrostu zachorowań na choroby alergiczne [1]. Zjawisku temu towarzyszy olbrzymie zróżnicowanie wskaźników chorobowości stwierdzanych w różnych krajach, z wyraźną przewagą państw o wysokim statusie ekonomicznym. Różne są zapewne tego przyczyny; na przykład, wg von Mutius, prawdopodobnie wynika to z różnej ekspozycji na infekcje układu oddechowego, różnego stężenia zanieczyszczeń wewnątrz i zewnątrzdomowych oraz zróżnicowanej diety [2].

Ciągle wzrastająca częstość schorzeń alergicznych jest jednym z powodów intensyfikacji badań zmierzających ku znalezieniu czynników sprawczych tego zjawiska. Wiadomo, iż w etiopatogenezie astmy podstawowe znaczenie mają czynniki genetyczne oraz szereg czynników środowiskowych. Wzrastającą częstość chorób alergicznych trudno wyjaśnić jednakże uwarunkowaniami genetycznymi, stąd wydaje się, że wytłumaczenia należy szukać w czynnikach środowiskowych [3].

W związku z zaobserwowaną wzrastającą częstością świstów u dzieci przedszkolnych, Kuehni sugeruje, że prawdopodobnie czynniki nie związane z atopią wpływają na zmieniającą się epidemiologię świstów u dzieci [4].

Do tej pory najwięcej badań poświęconych było ocenie wpływu zmian stężenia alergenów i czynników środowiskowych, takich jak SO₂, NO₂, dym tytoniowy, pestycydy, spaliny silników, na wzrost liczby zachorowań na choroby alergiczne.

Ostatnio coraz większe znaczenie przywiązuje się do wpływu różnorodnych drobnoustrojów na układ odpornościowy, w tym na rozwój alergii. Są dane przemawiające za niekorzystnym wpływem drobnoustrojów na choroby atopowe, ale pojawiły się także hipotezy wręcz odwrotne. Dane statystyczne wykazały, że wzrost częstości występowania chorób alergicznych przebiega równoległe do spadku liczby zachorowań na choroby zakaźne i do wprowadzenia na szeroką skalę programów szczepień. Oczywiście, na zaobserwowane zjawisko może mieć

wpływ wiele elementów, ale zapewne może być ono także punktem wyjścia do rozważań nad protekcyjnym wpływem zakażeń na ryzyko powstania alergii.

Wirusy jako czynniki zaostrzające przebieg chorób alergicznych

Dobrze znanym jest fakt, że zarówno infekcje wirusowe, jak i bakteryjne odgrywają ważną i zróżnicowaną rolę w patogenezie astmy. Mogą być odpowiedzialne za epizody zaostrzeń w przebiegu astmy u dzieci, bądź nawet mogą prowokować ujawnienie się objawów astmy zarówno u osób z atopią, jak i bez niej. Co więcej, powodują one przejściową nadreaktywność oskrzeli u osób nie chorujących na astmę. Mechanizm rozwoju infekcji wirusowej w układzie oddechowym cały czas podlega różnicznym badaniom.

Wiadomo, że wirus u pacjenta z astmą indukuje odpowiedź immunologiczną zdominowaną przez cytokiny typu Th2 (IL4, IL5). Powodują one pobudzenie, proliferację i różnicowanie eozynofili. Dochodzi wówczas do zwiększenia produkcji IgE, cytokin i mediatorów prozapalnych (GM-SCF, IL11, IL6, IL8, RANTES), upośledzenia funkcji i spadku liczby receptorów β -adrenergicznych oraz uszkodzenia nabłonka oddechowego – w wyniku spadku aktywności endopeptydaz inaktywujących neuropeptydy, stężenia IgA, stężenia mediatorów protekcyjnych (takich jak: czynnik relaksacyjny – EDRF – *epithelium derived relaxant factor*, prostaglandyna E2 i I2), klirensu rzęskowego i wrażliwości neuronów. Zmniejszenie klirensu rzęskowego i złuszczenie nabłonka daje w rezultacie większy dostęp alergenów do komórek prezentujących antygen, co w następstwie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju zapalenia alergicznego.

Zakażenia RSV a astma

Wirusem o szczególnym powinowactwie do układu oddechowego jest wirus RS. Zakażenie nim powoduje zapalenie błony śluzowej, mogące przetrwać nawet przez 6-7 tygodni. Zniszczony i obnażony nabłonek tworzy podatny grunt dla reinfekcji wirusowych, które, chociaż zwykle o przebiegu łagodnym, mogą powodować duszność w wyniku pobudzenia eksponowanych receptorów cholinergicznych. Niezależnie od mechanizmu (RSV, histamina, metacholina, inhalacje ozonu), zapalenie prowadzi do rozluźnienia wewnątrzkomórkowych połączeń w nabłonku, które, nawet mimo braku znaczącej martwicy, prowadzi do zwiększonej penetracji antygenów i stymuluje receptory cholinergiczne, prowadząc do obturacji. Wg Mateos, RSV *bronchiolitis* jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy niemowlęcej [5]. Ryzyko to wzrasta u dzieci z dodatnim rodzinnym wywiadem atopowym. Stwierdził on również, że poważny przebieg RSV *bronchiolitis* występuje u osób z atopią. Dobrze znanym jest fakt niekiedy bardzo ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS. Czynniki ryzyka w takim przypadku są: wiek < 6 m.ż., wcze-

śniactwo, wady serca i płuc, refluks żołądkowo-przełykowy i niedobory odporności. Trefny i wsp. [6] wskazują, że kolejnym czynnikiem ryzyka jest wywiad atopowy w rodzinie, czego dowodem była większa częstość i czas hospitalizacji z powodu zakażeń RSV niemowląt obciążonych rodzinnie atopią.

Zarówno Grunberg, jak i Openshaw i wsp. udowodnili, że u pacjentów z astmą w trakcie infekcji RSV dochodzi do wzrostu ekspresji ICAM-1 (receptora dla RSV i Rhinowirusa) [7,8]. W trakcie i po infekcji wirusowej stwierdza się także podwyższenie poziomu histaminy. Wiadomo, że wirusy stymulują syntezę IgE zarówno u osób zdrowych, jak i chorych z alergią, przy czym po infekcji, u tych pierwszych ulegają one normalizacji, natomiast u alergików – pozostają podwyższone. Stąd wysunięto hipotezę, że indukcja produkcji IgE przez wirusy może inicjować choroby alergiczne u osób predysponowanych [9].

Analogicznie, uważano do niedawna za prawie pewne, że zakażenie wirusami RSV sprzyja rozwojowi astmy. Stwierdzono bowiem, że u dzieci, które przebyły wywołane przez RSV *bronchiolitis*, w przyszłości częściej występują świsty i nadreaktywność oskrzeli, aniżeli w grupie kontrolnej [10,11,12].

Wg Stein'a i wsp. tendencja ta utrzymuje się do 11 r.ż., zanika jednak u 13-latków [13]. Stein i wsp. objął badaniami 888 dzieci z RSV *bronchiolitis* do 13 r.ż. i stwierdzili, że w wieku 3-5 lat 69% ma astmę, w wieku 4-5 r.ż. już – 55%, a w wieku 6-8 lat tylko 31%.

Kneyber i wsp. wykazał, że po przebytych zakażeniu RSV, świsty są częste u dzieci do 5 r.ż., natomiast później brak jest istotnych różnic. Stąd sformułowali oni hipotezę, że jest mało prawdopodobne, aby RSV *bronchiolitis* było czynnikiem ryzyka rozwoju astmy w późniejszym wieku [14].

Wg Platts-Mills zakażenie wirusem RSV w niemowlęctwie może indukować *bronchiolitis* i nawracające epizody świstów przez kolejne kilka lat [15]. Jakkolwiek zwraca uwagę, że w porównaniu z alergią istotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia wspomnianych dolegliwości są: palenie papierosów przez matkę i małe płuca przy urodzeniu. Równocześnie podkreśla, że w przeciwieństwie do RSV, rhinovirusy są ściśle związane z alergią.

Zakażenia układu oddechowego o etiologii RSV u małych dzieci są bardzo częste i mogą dotyczyć nawet 80% niemowląt [10,16]. Wydaje się zatem, że muszą istnieć jakieś czynniki sprzyjające, aby doszło do rozwoju *bronchiolitis*, a tym bardziej do ujawnienia się objawów astmy. Nie wiadomo ostatecznie, czy wirus RSV może u niektórych osób być odpowiedzialny za wywoływanie astmy, czy też określone właściwości układu immunologicznego sprzyjają częstszym infekcjom z ich udziałem, a z drugiej zachorowaniu na astmę oskrzelową?

Pozostaje kontrowersyjne, czy wirusy indukują wystąpienie astmy oskrzelowej, czy raczej stymulują proces w kierunku zapalenia alergicznego [17].

Ferrari wykazał, że obciążenie rodzinne atopią jest skojarzone z częstszym występowaniem poważnych infekcji układu oddechowego [18]. Wykazano również, że osobnicy z przewlekłymi schorzeniami oskrzeli, w tym z astmą, są bardzo podatni na zakażenia wirusami grypy, paragrypy i RSV [19].

Aczkolwiek wiadomo, że w przebiegu infekcji wirusowej dochodzi do nadreaktywności oskrzeli, to Kattan uważa, iż większy wpływ na ryzyko jej powstania ma narażenie na dym tytoniowy i rodzinne obciążenie atopią [20].

Wirusy jako czynniki prewencyjne w rozwoju astmy

Infekcje wirusowe mogą być czynnikiem prewencyjnym w rozwoju astmy [21]. Taką hipotezę wysunięto między innymi w oparciu o badania alergii w odniesieniu do liczebności rodzin, co wiąże się z tzw. „zachodnim stylem życia”, w tym statusem socjo-ekonomicznym społeczeństw. Istnieje wiele badań, w których udowodniono, że w mniej licznych rodzinach, co jest charakterystyczne dla krajów zamożnych, częstość występowania chorób alergicznych jest większa [22,23,24,25,26]. Wychowywanie się wśród starszego rodzeństwa bardziej zmniejsza ryzyko zachorowania aniżeli posiadanie młodszego rodzeństwa. Strachan wysunął hipotezę, że dorastanie wśród starszego rodzeństwa pogarsza warunki higieniczne i sprzyja szerzeniu się infekcji, które prowadzą do zmniejszenia ryzyka rozwoju alergii [24]. Teoretyczne wyjaśnienie tego zjawiska polega na tym, że bakterie i wirusy stymulują różnicowanie limfocytów T *helper* w kierunku podklasy Th1, co prowadzi do wytworzenia interferonu gamma, powodując jednocześnie supresję podklasy Th2 i zahamowanie produkcji IgE [27]. Ta hipoteza znajduje wielu zwolenników.

Za wskaźnik wczesnego narażenia na zakażenia przyjmuje się obecnie liczbę rodzeństwa w rodzinie. Analogicznie do wyników pracy Strachan [24], badania przeprowadzone przez von Mutius wykazały, że większa liczba starszych dzieci w rodzinie zmniejsza ryzyko występowania atopii [28]. Podobną zależność stwierdzili Rona i wsp. [29] w odniesieniu do astmy, a Strachan w stosunku do alergicznego nieżyty nosa [24].

Swanes i wsp. podają, że objawy atopii wśród dorosłych są rzadsze, jeśli pochodzą oni z dużych rodzin, wychowywali się wśród liczego rodzeństwa, dzielili z nimi często posiłki, jak i przebywali w towarzystwie psów. Wyniki badań potwierdzają hipotezę, że mikroorganizmy mają wpływ na kształtowanie układu immunologicznego w kierunku nieatopowym. Równocześnie Swanes sugeruje, że wczesne infekcje mogą wywierać efekt prewencyjny, jak i promocyjny w stosunku do atopii, zależnie od rodzaju czynnika infekcyjnego, drogi zakażenia, jak i stanu ogólnego gospodarza [30]. Podkreśla on jednakże, że silna predyspozycja genetyczna ma większe znaczenie dla ujawnienia alergii niż czynniki środowiskowe.

Wg Bolte i wsp., u dzieci z niższych klas społecznych, wzrastająca częstość infekcji stymuluje wtórną odpowiedź immunologiczną i chroni przed ciężkim przebiegiem infekcji układu oddechowego [31].

Istotne znaczenie ma również okres ekspozycji na drobnoustroje. Wg Kramer rozpoczęcie uczęszczania do żłobka przed 12 miesiącem życia, sprzyja wczesnym zakażeniom układu oddechowego i w efekcie zmniejsza ryzyko ujawnienia chorób alergicznych u dzieci z rodzin małodziejnych, a pozostaje bez znamiennego wpływu na dzieci mające co najmniej dwójkę starszych braci i siostr [32]. Podobne wnioski wysnuli Infante-Rivard i wsp. [33].

Dubus i wsp. potwierdzili, że ryzyko alergii zmniejsza się, jeśli dziecko uczęszczało do żłobka < 12 m.ż. i było narażone na infekcje wirusowe w 1 r.ż. Szczególną rolę w protekcji przed atopią odgrywa prawdopodobnie wirus świnki i *hepatitis A*. Wirusy wydają się modulować przetrwały stan atopowy i w zależności od swojej natury i okoliczności występowania, mogą indukować uczulenie lub odwrotnie chronić przed atopią, poprzez stymulację limfocytów w kierunku Th1 [34]. Podobne wyniki badań uzyskali Haby i wsp. stwierdzając, że dzieci uczęszczające do żłobka przed 2 r.ż. mają mniejsze ryzyko ujawnienia się atopii w wieku późniejszym, jednakże nie udało mu się tego wytłumaczyć żadną ze znanych hipotez, tj. większą ekspozycją na infekcje w żłobku, ani mniejszym narażeniem na alergeny wewnętrzdomowe [35].

Podobne wnioski wysnuli Nystad i wsp., stwierdzając mniejsze ryzyko zaostrzeń astmy u dzieci w wieku szkolnym, jeśli w ciągu pierwszych 3 lat życia chorowali na nawracające infekcje [36]. Hipotezę zgodną z badaniami Nystad wysunęli również Mutius i wsp. [37]. Wyniki jej pracy wskazują, że wśród dzieci z astmą, liczba epizodów gorączki i antybiotykoterapii w okresie wczesnego dzieciństwa są odwrotnie proporcjonalnie skorelowane z częstością atopii, mierzoną wynikami punktowych testów skórnych, poziomem IgE i nadreaktywnością oskrzeli w okresie szkolnym. Ponadto udowodnili, że dzieci z astmą i nawracającymi infekcjami w okresie wczesnego dzieciństwa mają mniejsze ryzyko bycia symptomatycznymi w okresie szkolnym.

Stwierdzono, że postępowanie już we wczesnym okresie życia noworodka, co ma związek z określoną ekspozycją na mikroorganizmy, może zmienić ryzyko rozwoju atopii. Wyniki pracy Montgomery i wsp. były zgodne z hipotezą, że pierwsze prowokacje są szczególnie istotne dla rozwoju układu immunologicznego noworodka [38]. Na podstawie przeprowadzonych badań okazało się, że atopia, mierzona obecnością kataru siennego, była częstsza w grupie osób, które pierwszą noc po urodzeniu spędziły w towarzystwie tylko matki, aniżeli wśród tych, którzy przebywali w zbiorowisku. Wiadomo, że tuż po urodzeniu rozpoczyna się kolonizacja bakteriami przewodu pokarmowego noworodka. Flora bakteryjna obecna na błonie

śluzowej jelit, o powierzchni 300 m², kontaktuje się z tkanką limfatyczną przewodu pokarmowego (GALT) i stymuluje układ immunologiczny. Prawidłowy skład flory jelitowej może być zatem jednym z głównych czynników regulujących konwersję odpowiedzi Th2, charakterystycznej dla okresu noworodkowego, do odpowiedzi typu Th1.

Poprawiające się warunki higieniczne w krajach bogatych spowodowały zmiany we wczesnej ekspozycji na drobnoustroje, czego efektem jest zmniejszenie częstotliwości zakażeń i równoczesny wzrost ryzyka atopii. Rozwój higieny spowodował równocześnie opóźnienie kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego przez bakterie Gram (-), co prawdopodobnie może być odpowiedzialne za opóźnienie lub brak rozwoju tolerancji doustnej.

Kalliomaki i wsp. stwierdzili, że wystąpienie atopii poprzedzają zmiany w składzie mikroflory jelitowej noworodków. W związku z tym sugerują oni zasadniczą rolę równowagi w obrębie miejscowych bakterii jelitowych dla różnicowania układu immunologicznego w kierunku nieatopowym [39]. Marticardi i wsp. podkreślają, że alergia układu oddechowego jest rzadsza wśród ludzi ekspozowanych na drobnoustroje przenoszone drogą pokarmową i pochodzące z żywności. Higiena i sterylna dieta mogą ułatwiać rozwój atopii poprzez wpływ na zaburzenie równowagi między komensalami a patogenami, które stymulują układ limfatyczny związany z jelitem [40].

Zaobserwowaną wzrastającą częstość astmy wśród ludności krajów bogatych próbuje się tłumaczyć między innymi zmniejszającą się częstością infekcji i zmianami w diecie. Seaton i Devereux stwierdzili jednakże, że im więcej przebytych infekcji, tym większe prawdopodobieństwo rozwoju astmy, chociaż świnka pełniła umiarkowaną rolę protekcyjną. Odnośnie diety, stwierdzili oni, że ryzyko nadreaktywności oskrzeli wzrastało 7-krotnie u osób z niskim spożyciem witaminy C, z kolei niskie spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych powodowało 10-krotnie większą protekcję. Stąd Seaton i Devereux podkreślają dodatkowo konieczność oceny diety kobiety ciężarnej i jej dziecka, celem zmniejszenia ryzyka rozwoju alergii [41].

Inne drobnoustroje a astma

Wpływ infekcji na zachorowalność na astmę jest obecnie przedmiotem wielu badań naukowych. Dane epidemiologiczne wskazują jednak, że problem jest złożony, zależny również od rodzaju drobnoustroju. I tak Calvani i wsp. podają, że u dzieci, które przebyły zakażenie EBV w 1 r.ż. rzadziej można stwierdzić wysoki poziom IgE [42].

Wg Nuhoglu i wsp. infekcje paciorkowcowe mogą być czynnikami zmniejszającymi ryzyko występowania zaostrzeń astmy w dzieciństwie [43].

Niektórzy sugerują, że przebycie w dzieciństwie odry, bądź gruźlicy zmniejsza ryzyko zachorowania na schorzenie atopowe [44,45,46].

Po fali badań wykazujących korzystny wpływ przechorowania odry na zmniejszenie się ryzyka rozwoju atopii [44,47,48], kolejne badania [49,50] pozwoliły na stwierdzenie, że przechorowanie odry sprzyja atopii. Podważyło to argumenty zwolenników zaprzestania szczepień przeciwko odrze jako jednej z metod walki z epidemią chorób alergicznych.

Z kolei badania epidemiologiczne sugerują, że pewne infekcje wirusowe, jak również ekspozycja na *Mycobacterium tuberculosis* – drobnoustrój silnie stymulujący odpowiedź związaną z limfocytami pomocniczymi Th1, we wczesnym okresie życia, może, przynajmniej w pewnej mierze chronić przed rozwojem chorób atopowych. Herten i wsp. wykazali, że zakażenie *M. tuberculosis* w dzieciństwie zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i chorób alergicznych u dorosłych kobiet w przeciwieństwie do mężczyzn [46]. Z kolei Shirakawa i wsp. stwierdzili, że wielkość odczynu tuberkulinowego koreluje odwrotnie proporcjonalnie z częstością występowania astmy oskrzelowej, atopowego zapalenia skóry, alergicznego nieżytu nosa, a także z poziomem IgE, IL-4, IL-13 [45]. Odmiennego zdania są Strannegard i wsp. [51]. Podobnie Yilmaz i wsp. nie znaleźli związku między odczynem tuberkulinowym a atopią u dzieci szczepionych BCG [52].

Drobnoustrojami o nieustalonej roli w astmie jest *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Badania Freymutha i wsp. wykazały, że u dzieci z astmą do 5 r.ż. dominują zakażenia wirusowe, zakażenia *chlamydia* stwierdza się u 4,5%, a *Mycoplasma* u 2,2% badanych [53]. Aczkolwiek nie ma danych na potwierdzenie hipotezy, że zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* wywołuje astmę oskrzelową, to Gil i wsp. wykazali związek między zaostrzeniem astmy a świeżym zakażeniem *Mycoplasma* u 5-25% chorych [54]. Wg Hahn i Donald'a zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może być czynnikiem inicjującym, zaostrzającym i podtrzymującym zapalenie alergiczne w astmie [55]. Są doniesienia przedstawiające wpływ leczenia makrolidami na objawy astmy oskrzelowej u osób z potwierdzonym serologicznie zakażeniem chlamydiovym. I tak Emre i wsp. uzyskali poprawę kliniczną u 9 z 12 badanych dzieci [56]. Wydaje się jednak, że *Chlamydia pneumoniae* jest przede wszystkim istotnym czynnikiem wywołującym i podtrzymującym zapalenie w astmie wieku późniejszego [55]. Milles i wsp. wysunęli hipotezę, że zakażenie *Chlamydia P.* nie odgrywa roli w rozwoju astmy u dzieci, ale może mieć znaczenie w prowokowaniu zaostrzeń [57].

Wiele badań wskazuje, że brak wczesnej ekspozycji na choroby zakaźne, w tym świnkę, może w efekcie powodować wzrastające ryzyko rozwoju chorób atopowych.

Z kolei Bodner podaje, że wiatrówka, świnka, różyczka zwiększają prawdopodobieństwo zachorowania na katar sienny i AZS, mimo, że częstość występowania schorzeń była ujemnie skorelowana z liczbą rodzeństwa

[47]. Późniejsze badania wykazały, że infekcje przebyte w dzieciństwie nie mają związku z rozwojem astmy u dorosłych, jakkolwiek przebyte świnki we wczesnym dzieciństwie, jak i wielkość rodziny mogą być związane z niższym ryzykiem rozwoju astmy u dorosłych [58]. Wg Pautnio i wsp. świnka i atopia występują znacznie częściej razem niż by się spodziewano, co nie potwierdza hipotezy, że przebyte świnki pełni rolę ochronną w stosunku do chorób atopowych [49]. Z kolei Matricardi i wsp. stwierdzili mniejszą częstość wyników seropozytywnych w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* i *Hepatitis A virus* u dzieci atopowych, natomiast częściej u pacjentów nieatopowych [40].

Kolejnym patogenem mogącym mieć związek z astmą jest *Bordetella pertussis*. Bodner i wsp. podają, że przebyte krztuśca zwiększa ryzyko zachorowania na astmę [58]. Wykazano, że uodparnianie przeciwko krztuścowi zarówno szczepionkami klasycznymi, jak i acellularnymi nie miało znaczenia dla rozwoju alergii, jednakże zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia objawów astmy z 9% do 19% po przechorowaniu krztuśca [59].

Kolejnym patogenem, któremu przypisuje się funkcję prewencyjną w stosunku do alergii jest *Schistosoma*. Wiadomo, że w krajach rozwijających się infekcje *Schistosoma* są częste, natomiast alergia jest rzadko. Rolę supresyjną wobec atopii może pełnić interleukina 10 [61,62].

Szczepienia ochronne a alergia

Wobec hipotezy o odwrotnie proporcjonalnej zależności między zakażeniami a alergią, istotnym jest określenie roli szczepień ochronnych w rozwoju alergii. Pershagen podaje, że na razie jest zbyt mało danych na ustalenie

bezpośredniego wpływu szczepionek na manifestację atopii, ale z pewnością należy zwrócić uwagę na konsekwencje pewnych szczepień. Z drugiej strony, wiedząc o tym, że część infekcji pełni rolę obronną (np. WZW A, świnka), można by przypuszczać, że szczepienia mogą być odpowiedzialne za wzrost ryzyka atopii [60].

Podsumowanie

Te kontrowersyjne opinie wymagają dalszej weryfikacji. Wg Alm i wsp. wzrastająca częstość alergii może wynikać ze zmian w zakresie infekcji, programów szczepień oraz składu mikroflory jelitowej. Zauważyli oni, że wśród ludzi, którzy żyją w zgodzie z teorią antropozofii, tj. restrykcyjnie stosują antybiotyki, mało się szczepią, istotnym składnikiem diety jest *Lactobacillus*, rzadziej występuje atopia [63].

Z kolei Kilpelainen i wsp. stwierdzają, że środowisko wiejskie pełni rolę ochronną w stosunku do pewnych chorób alergicznych, niezależnie do wielkości rodziny. Wyjaśnia to wpływem czynników środowiskowych, takich jak *Mycobacteria* czy *Actinomycetes* na faworyzowanie fenotypu nieatopowego [64].

Biorąc pod uwagę wyniki rozlicznych publikacji można pokusić się o stwierdzenie, że aby uniknąć alergii, szczególnie, jeśli istnieje obciążenie genetyczne, należy zamieszkać na wsi i żyć w zgodzie z naturą, aczkolwiek czy naprawdę tak jest, pokażą dalsze badania.

Dużą nadzieją napawa fakt, że choć wzrasta liczba chorych ze schorzeniami alergicznymi, to badania prowadzone na całym świecie nie tylko pozwolą określić przyczyny tego stanu, ale także mogą pomóc w określeniu nowych metod prewencji.

Piśmiennictwo

1. Busse WW. Mechanisms and advances in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 5593-5598.
2. von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (Suppl 2): 2-5.
3. Becker AB. Is primary prevention of asthma possible? *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 63-72.
4. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001; 357: 1821-1825.
5. Martin Mateos MA. Respiratory syncytial virus infection and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 140-146.
6. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 302-306.
7. Grunberg K. The effects of rhinovirus infections in asthma. *Eur Resp Rev* 1998; 8: 1122-1127.
8. Openshaw JM, Sparer T, Spender L. Investigative measures for airway inflammation: viruses and T-helper 2 responses. *Eur Resp Rev* 1998; 8: 1128-1132.
9. Perelmutter L, Ptovin L, Phipps M. Immunoglobulin E response during viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 127-136.
10. Long CE, Mc Bride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections: a role of intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1678-1681.
11. Sims D, Daw M, Gardner M i wsp. Study of 8 year old children with a history of RSV bronchiolitis in infancy. *BMJ* 1978; 1: 11-14.
12. Pullen CR, Hey EN. Wheezing asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982; 284: 1665-1669.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ i wsp. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
14. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll MA. Long term effects of RSV bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654-660.
15. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 503-508.
16. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care, IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 785.
17. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 1995; 95: 500.
18. Ferrari M, Tardivo S, Zanolin ME i wsp. Serious childhood respiratory infections and asthma in adult life. A population based study. *ECRHS Italy. Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 391-396.

19. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL i wsp. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
20. Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1999; 135: 8-13.
21. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-1191.
22. Crane J, Pearce N, Haw R i wsp. Asthma and having siblings. *BMJ* 1994; 309: 272.
23. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self reported inhalant allergy among adult women. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 151-155.
24. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
25. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 240-245.
26. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J i wsp. Hay fever, asthma and number of older siblings-a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 515-518.
27. Brouard J, Freymuth F, Vabret A i wsp. Respiratory allergy and the viruses. *Arch Pediatr* 1999; 6 (Suppl 1): 29-34.
28. Von Mutius E, Martinez F, Fritsch C i wsp. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-695.
29. Rona RJ, Duran-Tauleria E, Cinn S. Family size atopic disorders in parents, asthma in children and ethnicity. *J All Clin Immunol* 1997; 99: 454-460.
30. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 415-420.
31. Bolte G, Mielck A, Meyer I. Inverse social gradient of secondary immune response parameters in children. *Rev Environ Health* 1999; 14: 135-143.
32. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450-454.
33. Infante-Rivard C, Anure D, Gautrin D, Halo JL. Family size, day care attendance and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 653-658.
34. Dubus JC, Bosdure E, Mates M, Hely L. Virus and respiratory allergy in children. *Allerg Immunol (Paris)* 2001; 33: 78-81.
35. Haby MM, Marks GB, Peat JK, Leeder SR. Daycare attendance before the age of two protects against atopy in preschool age children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 377-384.
36. Nystad W, Skrandal A, Nja F i wsp. Recurrent respiratory tract infections during the first 3 years of life and atopy at school age. *Allergy* 1998; 53: 1189-1194.
37. von Mutius E, Illi S, Hirsch T i wsp. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999; 14: 4-11.
38. Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL i wsp. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy* 2000; 55: 916-922.
39. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eorola E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-34.
40. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-417.
41. Seaton A, Devereux G. Diet, infection and wheezy illness: lessons from adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(Suppl 13): 37-40.
42. Calvani M, Alessandri C, Paolone G i wsp. Correlation between Epstein Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 91-96.
43. Nuhoglu Y, Bahceciler NN, Arkan C. The inverse association between serum anti-streptolysin-O toters and the frequency of exacerbations of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 307-309.
44. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
45. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
46. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1211-1214.
47. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax* 1998; 53: 28-32.
48. Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1493.
49. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283: 394-395.
50. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927-932.
51. Strannegard IL, Larsoon LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacterium. *Allergy* 1998; 53: 249-254.
52. Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-667.
53. Freymuth F, Vabret A, Brouard J. Detection of viral, chlamydia and mycoplasma pneumoniae in exacerbation of asthma in children. *J Clin Virol* 1999; 13: 131.
54. Gil JC, Mayagoitia BG, Paz MD. Isolation of Mycoplasma pneumoniae from asthmatic patients. *Ann Allerg* 1993; 70: 23.
55. Hahn DL, Mc Donald R. Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma. *Ann Allerg Asthma Immunol* 1998; 81: 339.
56. Emre U, Roblin PM, Gelling M. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. *Arch Ped Assoc Med* 1994; 148: 727.
57. Milles GD, Lindeman JA, Fawcett JP. Chlamydia pneumoniae serological status is not associated with asthma in children or young adults. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 280-284.
58. Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax* 2000; 55: 383-387.
59. Nilsson L, Kjellman NI, Strosaeter i wsp. Lack of association between pertussis vaccination and symptoms of asthma and allergy. *JAMA* 1996; 275: 760-762.
60. Pershagen G. Can immunization affect the development of allergy? *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11 (Suppl 13): 26-82.
61. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC i wsp. Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin 10. *Lancet* 2000; 356: 1723-1727.
62. Aranjo MI, Lopes AA, Medeiros M i wsp. Inverse association between skin response to aeroallergens and Schistosoma mansoni infection. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 145-148.
63. Alm JS, Swartz J, Lilja G i wsp. Atopy in children of families with an anthroposophic life style. *Lancet* 1999; 353: 1485-1488.
64. Kilpelainen H, Terho EO, Heleniu H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 201-208.