

## RADA NAUKOWA DZIAŁU



Prof. dr hab. n. med.  
Ewa Bernatowska  
(przewodnicząca)



Dr n. med.  
Bożena Mikołuc



Dr hab. n. med.  
Jan Styczyński



Dr n. med.  
Lidia Ziółkowska

## Profilaktyka alergii

Anna Bręborowicz

### Przypadek

*Patryk właśnie kończy 10 lat. Uczęszcza do IV klasy szkoły podstawowej. Jego nieobecności w szkole są sporadyczne i wynikają głównie z konieczności comiesięcznych wizyt w poradni alergologicznej w związku z prowadzoną immunoterapią swoistą szczepionką zawierającą ekstrakt alergenów roztoczy (Dermatophagoides pteronyssinus 50%, Dermatophagoides farinae 50%). Bierze udział w zajęciach wychowania fizycznego, a jego kondycja fizyczna i osiągnięcia sportowe nie odbiegają od przeciętnych możliwości rówieśników, jeździ na rowerze, gra w tenisa. Otrzymuje przewlekle dwa leki – przeciwhistaminowy doustnie i jeden wziewny w postaci inhalatora proszkowego, będący kombinacją steroidu wziewnego i długodziałającego  $\beta_2$ -agonisty. Dawka steroidu mieści się w zakresie dawek średnich, a próba jej redukcji podejmowana dwukrotnie w ciągu ostatnich 12 miesięcy się nie powiodła. Leki stałe Patryk przyjmuje w domu, jest tu także dostępny szeroki zestaw leków interwencyjnych. Na co dzień poza domem Patryk nie rozstaje się z szybko działającym  $\beta_2$ -agonistą. Ten lek jest wszędzie tam, gdzie Patryk spędza czas. Wniosek – z astmą można żyć prawie normalnie.*

### Ale nie zawsze było tak stabilnie i normalnie

Historia jest długa. Zwróć uwagę na najważniejsze fakty. Patryk nie był karmiony piersią, rodzice palą tytoń, jak zwykle słyszymy w uzupełnieniu tej informacji – „nie palimy w domu, nie palimy przy dziecku”... a więc gdzie – „na balkonie, na klatce schodowej, w garażu”. Nierzadko czuje się zapach dymu tytoniowego w czasie konsultacji. A więc podstawowe zalecenia prewencji w odniesieniu do Patryka nie były realizowane. Dlatego gdy Patryk zaczął w drugim roku życia chorować na nawracające obturacyjne zapalenia oskrzeli, które występowały przez cały rok, najbardziej prawdopodobny wydawał się udział czynników środowiskowych. Objawy występowały wyłącznie w przebiegu zakażenia, wywiad w kierunku chorób alergicznych był ujemny, dlatego spodziewano się, że objawy będą przemijające. Sformułowano rozpoznanie objawowe – wspomniane obturacyjne zapalenie oskrzeli – i zalecono leczenie doraźne. Początkowo zalecano antybiotyki i objawowe leki doustne. Gdy powtarzała się potrzeba podawania steroidów systemowych podjęto doraźne próby podania wziewnie leków rozszerzających oskrzela i małej dawki steroidu wziewnego do 4 tygodni po zaostrzeniu. Obserwowano skrócenie czasu trwania incydentów obturacji. W 3 roku przeprowadzono konsultację specjalistyczną. W wieku 2-3 lat udział odrębności w budowie i czynności układu oddechowego, jako czynników predysponujących do rozwoju obturacji, jest już niewielki. Obraz kliniczny i podstawowe badania dodatkowe (RTG klatki piersiowej, próba potowa, stężenia IgG, IgA, IgM, badanie laryngologiczne – w normie) nie sugerowały

Klinika Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii Klinicznej  
II Katedry Pediatrii Uniwersytetu  
Medycznego im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

nieprawidłowości anatomicznych i chorób o podłożu genetycznym z długiej listy, które należy brać pod uwagę w ramach diagnostyki różnicowej obturacji wczesnodziecięcej. Między zaostrzeniami obturacji Patryk nie wykazywał odchyłeń w badaniu przedmiotowym poza częstą blokadą nosa i przerostem migdałów podniebiennych, męczył się natomiast i kaszłał podczas wysiłku, sporadycznie kaszłał w nocy. W tej sytuacji, uwzględniając i częstość, i ciężkość objawów (w tym nadal konieczność wstawek steroidów systemowych 3-4 razy w roku) wysunięto podejrzenie astmy i zastosowano próbną terapię z podaniem steroidu wziewnego w dawce średniej i szybką interwencją z zastosowaniem  $\beta_2$ -agonisty w chwili pierwszych znamion zaostrzenia. Scenariusz zawsze był taki sam: nieżyt nosa, czasem ból gardła, po kilku godzinach kaszel, po kilkunastu godzinach – obturacja. Wynik próbnej terapii był korzystny. Wydłużyły się okresy między zaostrzeniami, ich nasilenie było mniejsze... z wyjątkiem okresu jesiennego. Zaobserwowano, że po intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego (terapia skojarzona) i rozkurczającego oskrzela problem obturacji oskrzeli ustąpił, natomiast kilkakrotnie wystąpiły zapalenia krtani przebiegające szybko, z dużą dusznością. Na ogół przyczyną było zakażenie, ale dwukrotnie powtórzyła się duszność krtaniowa po ekspozycji na pleśnie, a ściślej po kontakcie z ludźmi mieszkającymi w wilgotnych mieszkaniach z widocznymi oznakami obecności grzybów. Wykonane w ramach konsultacji alergologicznej testy wykazały uczulenie na roztocza i pleśnie. W domu już od dawna nie było rezerwuarów kurzu i zarodników pleśni, ponieważ niezamierzona ekspozycja na kurz kończyła się salwami kichania, a potem całkowitej blokady nosa, pokasływaniem. Leczenie farmakologiczne było na granicy maksymalnego, nie stosowano tylko leków do nosa z uwagi na dużą skłonność do krwawień błony śluzowej. Po stosowanych okresowo steroidach systemowych Patryk miał problemy emocjonalne, zaburzenia zachowania, stany depresyjne, oprócz powszechnie występującego zwiększenia masy ciała.

Patryk nie chodził do przedszkola, aby ograniczyć ekspozycję na zakażenia, w klasie zerowej był nauczany indywidualnie. W 6 roku życia rozpoczęto alergenową immunoterapię szczepionką zawierającą ekstrakt alergenów roztoczy, ostrożnie i bardzo powoli zwiększając dawkę, kontynuując leczenie farmakologiczne (steroidy wziewne w dużej dawce, długodziałający  $\beta_2$ -agonista, teofilina o przedłużonym czasie uwalniania, lek przeciwhistaminowy doustnie i do nosa). Obserwowano odczyny miejscowe, ale wtedy dawki modyfikowano. Wprawdzie nie udało się osiągnąć dawki przewidzianej według schematu producenta jako docelowej, wraz z upływem czasu stan chłopca się poprawiał. Terapię wielolekową ograniczono do dwóch leków, nadal nie jest idealnie, ale dużo lepiej. Życie stało się bardziej normalne. Matka podjęła pracę zawodową. Porażką jest brak skuteczności w walce z nałogiem palenia u rodziców. Twierdzą oni, że to też rezultat ich stresów związanych z chorobą dziecka.

W rozwoju astmy u Patryka należy brać pod uwagę kilka czynników ryzyka, takich jak: ekspozycja na dym tytoniowy i sztuczne karmienie w pierwszej kolejności, bez wątplenia podłoża atopowe choroby, nawracające zakażenia, w dalszym rozwoju choroby nadopiekuńczość rodziców i ich stan emocjonalny. Leczenie farmakologiczne dla uzyskania kontroli choroby musiało być bardzo intensywne. Karencja alergenowa okazała się nieskuteczna, możliwa była tylko w najbliższym otoczeniu. W tej sytuacji podjęcie immunoterapii wydawało się koniecznością, a dobry wynik potwierdził trafność decyzji. Wiadomo, że z wiekiem w okresie dojrzewania może wystąpić samoistna poprawa, ale w przypadku Patryka ta poprawa pojawiła się wcześniej i wyraźnie w związku z podjęciem immunoterapii. Z pewnością został przyspieszony proces osiągnięcia kontroli choroby.

Ta historia pokazuje, że pierwotna prewencja, oparta na prostych działaniach, takich jak unikanie ekspozycji na dym tytoniowy i karmienie piersią nie zawsze jest akceptowana. Eliminacja powszechnie występujących alergenów nie jest możliwa. Konieczna jest farmakoterapia, ale jej wynik jest przejściowy i nie u wszystkich chorych wystarczający. Leczeniem najbardziej przyczynowym jest immunoterapia swoista, która jako jedyna zmienia naturalny przebieg choroby.

### Prewencja alergii

Zapobieganie chorobom jest uznanym kierunkiem działań zmierzających do poprawy sytuacji zdrowotnej społeczeństw i zmniejszenia kosztów opieki medycznej. Programy profilaktyki dotyczą szczególnie chorób występujących często, a częstość ich występowania wykazuje istotną tendencję wzrostową. Tworzone są na podstawie analizy populacji, w których częstość zachorowań jest zwiększona i identyfikacji czynników ryzyka. Ich wdrożenie powinno być poparte symulacją bilansu korzyści i kosztów. Profilaktyka alergii realizowana jest na trzech poziomach. Poziom pierwszy – tzw. profilaktyka pierwotna – ma na celu niedopuszczenie do rozwoju uczulenia. Poziom drugi – tzw. profilaktyka drugorzędowa – zmierza do ograniczenia postępu choroby alergicznej w postaci pojawiania się jej kolejnych etapów, na przykład rozwoju astmy u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry. Poziom trzeci – tzw. profilaktyka trzeciorzędowa – obejmuje działania zmierzające do złagodzenia przebiegu choroby. Szczególne zainteresowanie wzbudza od wielu lat profilaktyka pierwotna, po której oczekiwano zmniejszenia liczby potencjalnych chorych i dlatego temu zagadnieniu będzie poświęcone niniejsze opracowanie. W odniesieniu do chorób alergicznych sytuacja wydawała się początkowo prosta – jeśli do wystąpienia objawów konieczny jest alergen – trzeba go usunąć, czyli nie będzie choroby, bo nie będzie alergenu. Obserwacje rodzinnej skłonności do rozwoju choroby sugerowały zasadność unikania alergenu przede wszystkim przez osoby obciążone genetycznie. Niestety, ocena sytuacji epidemiologicznej

w zakresie występowania chorób alergicznych na przestrzeni ostatnich kilku dziesięcioleci zmusza do rewizji dotychczasowych zasad i metod prewencji.

Lepsze poznanie mechanizmów immunoregulacji zrodziło nową koncepcję w postaci indukcji tolerancji, ale skuteczność tej nowej koncepcji wymaga weryfikacji. W praktyce oznacza ona zasadnicze zmiany, których rezultaty będzie można jednak ocenić najwcześniej za kilka lat. Z kolei chory oczekuje odpowiedzi dziś, a zasięgając porad z różnych źródeł otrzymuje odmienne zalecenia i zaczyna wątpić w wiarygodność ich podstaw. W tej trudnej sytuacji zasadne wydaje się przypomnienie opublikowanych w roku 2004 zaleceń Światowej Organizacji Alergii (World Allergy Organization, WAO)<sup>1</sup> i przekazywanie ich w świetle nowych tendencji. Należy przy tym podkreślić, że te zalecenia od początku, w sposób wyważony, wyznaczały nie tylko zakres, ale i czas interwencji. W powszechnej praktyce można zauważyć formułowanie zaleceń znacznie bardziej restrykcyjnych i istotne wydłużenie okresu ich utrzymywania w porównaniu z tym, co wynika z zaleceń WAO. Budzące aktualnie wątpliwości zalecenie eliminacji alergenów powietrzno pochodnych należy traktować jako budzące wątpliwości, zwłaszcza w ramach pierwotnej prewencji, i dlatego należy je dostosować do indywidualnej sytuacji i co najmniej unikać nadmiernych kosztów takich interwencji.

### Skuteczność wybranych projektów profilaktycznych

Zachętą do podejmowania interwencji środowiskowych były wyniki interwencji dietetycznych w postaci eliminacji alergenów mleka, szczególnie w populacjach zwiększonego ryzyka zachorowań. Skuteczność prewencyjną tej interwencji potwierdzono w odniesieniu do atopowego zapalenia skóry, przy czym wykazano, że takie postępowanie bardziej opóźnia niż całkowicie zapobiega rozwojowi choroby.<sup>2</sup> W niemieckim badaniu German Infant Nutritional Intervention Study (GINI), obejmującym dzieci z grupy ryzyka, u których stosowano hydrolizaty białek mleka krowiego o różnym stopniu hydrolizy, jeszcze w 6 roku życia notowano działanie ochronne w zakresie objawów atopowego zapalenia skóry oraz alergii ogólnie,<sup>3</sup> ten ostatni rezultat był jednak nieistotny po wyeliminowaniu chorych z objawami skórnymi.

Uwzględniając dominujące znaczenie roztoczy wśród alergenów wewnątrzdomowych w populacji angielskich dzieci obciążonych rodzinnie alergią (badanie Manchester Asthma Allergy Study, MAAS) oceniono przebieg pojawiania się uczulenia na te alergeny i objawów sugerujących astmę w zależności od zastosowanych środków profilaktycznych.<sup>4</sup> W grupie poddanej interwencji postępowanie profilaktyczne wdrożono już w okresie prenatalnym. Obejmowało ono metody fizyczne ograniczenia ekspozycji na alergen, w tym stosowanie odkurzaczy z filtrem HEPA i tkanin barierowych. Stwierdzono niższe stężenia alergenu D pter 1 w kurzu domowym i ochronny wpływ na rozwój uczulenia, ale nie na wystąpienie objawów

TABELA 1. Ryzyko wystąpienia choroby alergicznej w zależności od wywiadu rodzinnego

Stopień pokrewieństwa	Ryzyko wystąpienia choroby alergicznej
Rodzice zdrowi	10-15%
Chore jedno z rodziców	20-40%
Oboje rodzice chorzy, objawy różne	50-60%
Oboje rodzice chorzy, objawy takie same	80%
Chore rodzeństwo	30%

astmy.<sup>5</sup> Z kolei w badaniu Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) dwukierunkowe działania profilaktyczne, to jest eliminacja kurzu i wzbogacenie diety o kwasy omega 3, nie miały żadnego wpływu na objawy alergii w 5 roku życia.<sup>6</sup> W kohorcie Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) nie stwierdzono ani wpływu ani na uczulenie, ani na objawy kliniczne.<sup>7</sup>

W ostatnich latach pojawiło się wiele wątpliwości na temat ewentualnego związku wczesnej ekspozycji na alergeny zwierząt z rozwojem alergii. Analiza zwią-

ku pourodzeniowej ekspozycji na zwierzęta, takie jak kot i pies, z ujawnieniem się alergii dostarczyła kontrowersyjnych danych.<sup>8-10</sup> Nie zawsze potwierdzano spodziewaną, mniejszą częstość uczuleń i występowania objawów w populacji nieeksponowanej na zwierzęta. Obserwowano zależność wyników od gatunku zwierzęcia i intensywności ekspozycji (większa liczba zwierząt – mniej uczuleń).<sup>11-14</sup> Ochronny wpływ obecności zwierząt próbowano wytłumaczyć związaną z obecnością zwierząt większą ekspozycją na endotoksyny. Zwrócono także uwagę na znaczenie predyspozycji genetycznej dla ostatecznego wyniku ekspozycji na zwierzęta.<sup>15</sup> Ostatecznej odpowiedzi oczekiwano po analizie zbiorczej wyników badań kohortowych w ramach inicjatywy GA2LEN. Niestety, ta analiza nie potwierdziła ani ochronnego, ani indukującego astmę wpływu wczesnej ekspozycji na zwierzęta.<sup>16</sup> Wcześniej publikowane dane, że w rodzinach obciążonych alergią jest mniej posiadaczy zwierząt, nie są zaskakujące.<sup>17</sup>

Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika także, że korzystny wpływ działań prewencyjnych dotyczy w większym stopniu uczulenia, a nie choroby alergicznej. Analiza związku między stężeniem alergenu roztoczy a uczuleniem i astmą ujawniła istnienie zależności dawka-odpowiedź dla uczulenia, ale nie dla astmy,<sup>18</sup> z kolei uczulenie zwiększało ryzyko astmy.

Podsumowując dotychczasowe programy prewencyjne, można stwierdzić, że rezultaty eliminacji alergenów są przemijające i nie potwierdzono odległych wyników. Czasem te wyniki ograniczają się do wpływu na wybrane parametry kliniczne, czynnościowe lub immunologiczne, co nie zmienia istotnie całości przebiegu choroby.

TABELA 2. Czynniki uwzględniane w prewencji alergii

Ogólna kategoria czynników	Rodzaj czynnika
Czynniki środowiskowe nieswoiste	Dym tytoniowy
	Gaz (ogrzewanie, palniki)
	Środki higieny
Czynniki środowiskowe swoiste	Pochodne spalania substancji opałowych
	Alergeny
Diety – eliminacja silnych alergenów	Dieta bezmleczna
	Dieta z eliminacją jaj, ryb, owoców morza, cytrusów, czekolady, kakao
	Dieta z eliminacją alergenów wykazujących alergię krzyżowe
	Kwas omega 3
Diety – suplementacja	Probiotyki
	Antybiotyki
Leki	Paracetamol
	Witamina C
	Witamina D
	Witamina E
	Leki przeciwhistaminowe
Czynniki zakaźne	Zakażenia wirusowe
	Zakażenia bakteryjne
	Zakażenia pasożytnicze
	Szczepienia ochronne

### Przyczyny ograniczonej skuteczności zapobiegania alergii

#### Wybór populacji

Orientacyjne ryzyko wystąpienia choroby alergicznej w zależności od rodzinnego obciążenia przedstawiono w tabeli 1. Przez wiele lat to właśnie na tych osobach skupiały się inicjatywy w zakresie zapobiegania alergii. Okazuje się jednak, że większość chorych pochodzi z rodzin z ujemnym wywiadem, ponieważ – jak wynika z prostych obliczeń – ryzyko zachorowania jest wprawdzie mniejsze, ale liczebność populacji większa.<sup>19</sup> Objęcie profilaktyką tylko rodzin obciążonych nie wpłynie zatem prawdopodobnie na globalną liczbę chorych. Kolejne powody niedoskonałości przewidywania to niedoszacowanie alergii w przeszłości, kiedy chorowali rodzice aktualnych pacjentów i ujawnianie się alergii w późniejszych latach życia. Zjawisko wypierania obciążeń rodzinnych jest nierzadkie w postaci stwierdzeń, że choroba nie została rozpoznana (mimo typowych objawów), a alergię traktuje się jako cechę nabytą (nawet tę najbardziej klasyczną IgE zależną). Próby zwiększenia skuteczności identyfikacji grup ryzyka przez pomiar stężenia IgE we krwi pępowinowej są oceniane różnie, większość badań wskazuje na dużą swoistość tego

badania, ale niestety małą czułość.<sup>20,21</sup> Inne markery immunologiczne badane w krwi pępowinowej, np. związane z aktywacją limfocytów, nie zostały zaakceptowane do powszechnego stosowania w praktyce.<sup>22</sup>

W prowadzonych w ostatnich latach badaniach prospektywnych zwraca uwagę różnorodność kryteriów kwalifikacji badanych do grup ryzyka, w tym różny jest stopień potwierdzenia alergii.

### Zakres interwencji

Wystąpienie chorób alergicznych uwarunkowane jest wieloczynnikowo. W zakresie czynników zewnątrzpochodnych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci wysunięto koncepcję udziału wielu czynników środowiskowych, zakaźnych i składników diety (tab. 2). Są wśród nich alergeny, substancje/ekspozycje sprzyjające rozwojowi uczulenia lub mające działanie ochronne. Pożądana weryfikacja znaczenia tych czynników w ramach badań kontrolowanych z oczywistych etycznych lub technicznych względów nie zawsze jest możliwa. Nie jest możliwe zaślepienie karmienia piersią czy losowy wybór grupy ekspozowanej na dym tytoniowy. W związku z brakiem możliwości jednoczesnej kontroli wielu czynników pomoc stanowią metody statystyczne pozwalające na wykluczenie lub potwierdzenie wpływu nakładających się zmiennych.

Kontrola ekspozycji na alergeny powietrzno pochodne może dotyczyć wyłącznie najbliższego otoczenia, w odniesieniu do alergenów powszechnie występujących jest zatem mało skuteczna.<sup>23</sup> Śladowe ilości alergenów zwierząt przenoszone są na odzież czy przedmiotach codziennego użytku.<sup>24</sup> Z kolei alergeny pokarmowe zawarte są w różnego rodzaju produktach złożonych i ich zawartość jest często trudna do przewidzenia z uwagi na złożone procesy produkcji żywności.

### Czas eliminacji

Czas prowadzenia kontrolowanej eliminacji lub ekspozycji jest w różnych badaniach różny. Wszelkie działania są tym prostsze, im młodsze dziecko i wydłużenie tego okresu może zmniejszyć wiarygodność obserwacji.

### Koszty

Wszystkie inicjatywy w zakresie zapobiegania alergii powinny być zweryfikowane na podstawie bilansu korzyści kosztów. Jeśli nawet w niektórych badaniach sugeruje się skuteczność kompleksowej eliminacji wielu czynników, to upowszechnienie takich działań jest zbyt kosztowne i nie stwarza gwarancji ich realizacji.

### Hipoteza higieniczna

Większość chorób alergicznych u dzieci rozwija się na podłożu zależnej od IgE reakcji nadwrażliwości determinującej fenotyp atopowy. Jest on związany z czynnościową przewagą limfocytów Th2, które wytwarzają cytokiny wpływające na syntezę IgE. Fizjologiczna przewaga limfocytów Th2 w życiu płodowym i po urodzeniu

może być podtrzymywana zmniejszoną stymulacją limfocytów Th1 przez czynniki zakaźne lub ich pochodne. Koncepcja zwiększonej podatności na choroby alergiczne na skutek zmniejszonej stymulacji mikrobiologicznej zrodziła się przed 20 laty<sup>25</sup> i została nazwana hipotezą higieniczną. Tym samym pojawił się dodatkowy czynnik modyfikujący chorobowość, który nie był i nie jest na ogół uwzględniany w ocenach skuteczności programów profilaktycznych. Trudność w jego uwzględnieniu wynika z szerokiego zakresu stymulacji od jawnych klinicznie zakażeń, przez kontakt z saprofitami i komensalami po ekspozycji na składowe drobnoustrojów i ich antygeny, na przykład zawarte w szczepionkach. W toku weryfikacji hipotezy higienicznej zwrócono właśnie uwagę na różnorodność stymulacji i różne ich wyniki, co uniemożliwia sformułowanie zaleceń profilaktycznych. Jedyny, jak dotąd, praktyczny wniosek dotyczy podawania probiotyków w ramach profilaktyki pierwotnej, kierunek postępowania zachęcający, ale jego ewentualne wdrożenie wymaga precyzyjnego ustalenia zasad, czasu i intensywności interwencji.<sup>26</sup>

### Prewencja przez indukcję tolerancji alergenów – przesłanki teoretyczne

Przebieg reakcji immunologicznej po kontakcie z alergenem zależy od wielu czynników i jej ostateczny rezultat jest różny.<sup>27</sup> Pewnym uproszczeniem było wspomniane wyżej założenie, że jedyną drogą zapobiegania rozwojowi alergii jest eliminacja alergenu. Obserwacje wielokrotnie żądlnych pszczelarzy, doświadczenia z chorymi poddanymi immunoterapii swoistej, obserwacje osób ekspozowanych na duże dawki alergenów zwierząt wskazywały na możliwość wywołania stanu tolerancji.<sup>28-30</sup> Mechanizmy jej rozwoju są różne w zależności od dawki alergenu z wywołaniem efektu anergii po ekspozycji na dawki bardzo duże i indukcji supresji komórek efektorowych przez limfocyty T regulacyjne w przypadku narażenia na małe dawki.<sup>31,32</sup> Rozwój tolerancji zależy od swoistej antygenowo aktywacji limfocytów regulacyjnych. Jednocześnie jednak aktywowane ekspozycją antygenową limfocyty regulacyjne wywołują następnie nieswoiste supresję odpowiedzi na różne alergeny.<sup>33</sup> U pacjentów z chorobami atopowymi wykazano zaburzenia czynności limfocytów regulacyjnych i równowagi między tymi komórkami a limfocytami Th2.<sup>34,35</sup> Tego typu defekt wykryto już we krwi pępowinowej.<sup>36</sup>

Rozwój tolerancji na alergeny pokarmowe zależy od czasu ekspozycji oraz dawki pojedynczej i sumarycznej. Na jej rozwój ma wpływ także stan dojrzałości przewodu pokarmowego. Ekspozycja nie może być więc zbyt wczesna, ale też nie można jej przesuwac na zbyt późny okres. Jak wynika z oceny rozwoju alergii na pszenicę, podanie alergenu przed 6 miesiącem życia daje optymalne działanie prewencyjne.<sup>37</sup> Te spostrzeżenia umacniają siłę sformułowanych przez WAO rekomendacji w postaci zalecenia poszerzenia diety

od 4 do 6 miesiąca życia, a wyłącznego karmienia naturalnego do 4 miesiąca życia.<sup>1</sup> Z kolei u większości dzieci już uczulonych na silne alergeny, takie jak mleko czy jajko, w kolejnych latach życia rozwija się mechanizm tolerancji i objawy ustępują.<sup>38,39</sup> Zbyt restrykcyjne długotrwałe diety zaburzają ten proces naturalnego przebiegu alergii i mogą prowadzić do zagrażających życiu reakcji po ponownej ekspozycji.<sup>40</sup>

Badania rozwoju tolerancji na alergeny powietrznopochodne w warunkach naturalnych sugerują zależność od dawki, ze zmniejszeniem ryzyka uczulenia w wyniku ekspozycji na dawki małe i duże.<sup>27</sup> Również wyniki immunoterapii swoistej uzasadniają oparcie prewencji na indukcji tolerancji.<sup>41-44</sup> Jednocześnie jednak analiza częstości występowania alergii wziewnej i astmy w środowiskach o zróżnicowanej ekspozycji na drobnoustroje i ich pochodne wskazują na złożoność problemu i istotny udział właśnie tych czynników w rozwoju uczuleń na pospolite alergeny.<sup>45-47</sup>

### Nowe inicjatywy w zakresie prewencji Immunoterapia alergenowa

Immunoterapia alergenowa zalecana jest w celu złagodzenia przebiegu choroby alergicznej i indukcji tolerancji powszechnie występujących alergenów. Okazało się, że ta metoda leczenia niesie ze sobą także pewne nadzieje na możliwość zapobiegania progresji zarówno objawów,<sup>48,49</sup> jak i rozwoju nowych uczuleń.<sup>50,51</sup>

### Fiński Program Alergii

Fiński Program Alergii jest kolejną narodową prozdrowotną inicjatywą realizowaną na terenie Finlandii.<sup>52</sup> Wcześniej, a mianowicie w latach 1994-2004, realizowano Fiński Program Astmy, który zakończył się sukcesem w postaci zmniejszenia wydatków na opiekę nad chorymi, mimo wzrostu ich liczby, wynikającego z poprawy diagnostyki.<sup>53</sup> Niepokojąca sytuacja epidemiologiczna w zakresie alergii, potwierdzona wysokim i wzrastającym odsetkiem osób uczulonych i mających określone objawy, stała się podstawą opracowania kolejnego programu. Fiński program alergii został zainicjowany w 2008 roku i zaplanowany na kolejnych 10 lat. Jednym z głównych celów programu jest redukcja o 20% liczby chorych na astmę, atopowe zapalenie skóry i alergiczny nieżyt nosa. Ma się to między innymi dokonać przez zwiększenie tolerancji alergenów. W opinii autorów unikanie ekspozycji na alergeny jest zbyt rozpowszechnione, a powinno dotyczyć głównie chorych, u których potwierdzono występowanie ciężkich reakcji alergicznych. Najbardziej zwraca uwagę przesada w zalecaniu diet eliminacyjnych. O 50% ma się zmniejszyć występowanie alergii zawodowych. Zaplanowano centralizację diagnostyki i jej prowadzenie w dobrze wyposażonych ośrodkach referencyjnych przez osoby doświadczone i wyszkolone. Oczekiwane jest także zmniejszenie o 20% wydatków związanych z chorobami alergicznymi.

## Wytyczne WAO

Zalecenia Światowej Organizacji Alergii dotyczą wszystkich poziomów prewencji.<sup>1</sup> Siła zaleceń od A do D zależy od kategorii dowodów potwierdzających skuteczność określonego postępowania. Zalecenia oparte na badaniach randomizowanych kwalifikowane są jako typ A, a na opiniach ekspertów jako typ D.

### Prewencja pierwotna – dzieci bez czynników ryzyka

- Unikać palenia tytoniu i ekspozycji na dym tytoniowy, także w czasie ciąży (B)
- Unikać wilgoci (C) i ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz domu (C)
- Wyłączne karmienie piersią przez 4-6 miesięcy lub mieszanki na bazie mleka krowiego (B)
- Normalna dieta w czasie ciąży i laktacji (A)

### Prewencja pierwotna – dzieci z grupy ryzyka

- Unikać palenia tytoniu i ekspozycji na dym tytoniowy, także w czasie ciąży (B)
- Unikać wilgoci (C) i ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz domu (C)
- Wyłączne karmienie piersią przez 4-6 miesięcy lub mieszanki hipoalergenowe do 4 m.ż., a potem jak wyżej (B)
- Normalna dieta w czasie ciąży i laktacji (A)
- Zmniejszenie ekspozycji na alergeny wziewne (kurz, zwierzęta futerkowe, karaluchy) u małych dzieci (B)

## Zasady eliminacji wybranych alergenów – wskazówki praktyczne wg<sup>54</sup>

### Pyłki roślin

- Unikanie przebywania na polu, łące, w lesie, zwłaszcza w godzinach największego stężenia pyłków
- Noszenie okularów ochronnych
- Przemycanie twarzy, oczu i nosa oraz zmiana odzieży po pobycie na dworze
- Pobyt chorego na terenie zielonym poprzedzić skoszeniem trawy, tam gdzie to możliwe
- Zamykanie okien podczas wzrostu stężenia pyłków (godziny wieczorne – opadanie), wietrzenie w godzinach nocnych
- Używanie filtrów powietrza, odkurzaczy z filtrem
- Używanie klimatyzacji
- Dostosowanie miejsca pobytu do stopnia ekspozycji na pyłki (dotyczy planowania wakacji)

### Roztocza kurzu domowego

- Usunięcie dywanów, wykładzin i mebli tapicerowanych
- Usunięcie firan, zasłon
- Pościel z tkanin barierowych (pokrowce)
- Używanie środków roztoczebójczych
- Częste pranie pościeli (co 1-2 tygodnie) w temp. >55°C
- Stosowanie odkurzaczy z filtrem
- Pranie lub zamrażanie pluszowych zabawek
- Wietrzenie dla zapobiegania wilgoci, zalecana wilgotność <50%
- Ekspozycja pościeli na słońce minimum 3 godziny

### Zwierzęta

- Eliminacja
- Stosowanie odkurzaczy z filtrem
- Częste kąpanie zwierząt
- Czyszczenie mebli
- Usunięcie dywanów, wykładzin i mebli tapicerowanych

### Zarodniki pleśni

- Zabezpieczenie budynków przed zawilgoceniem
- Zmniejszenie wilgotności powietrza <50%
- Wietrzenie
- Wycieranie glazury i przedmiotów szklanych
- Ograniczenie czasu przechowywania żywności
- Mycie i suszenie łódówki
- Regularne usuwanie odpadków i mycie koszy boraksem
- Usunięcie kwiatów doniczkowych lub zmiana podłoża na ziarniste
- Szybkie usuwanie awarii instalacji wodnych

### Karaluchy

- Stosowanie insektycydów
- Pułapki
- Usuwanie resztek żywności
- Kontrola wilgotności
- Mycie podłóg wodą i detergentem
- Odkazanie pościeli, zasłon, odzieży

## Piśmiennictwo

1. Johansson SGO, Haahtela T. World Allergy Organization Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org.* 2004;16:176-185.
2. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD003664.
3. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1412-1447.
4. Custovic A, Simpson BM, Murray CS, et al. The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13 (suppl. 15):32-37.
5. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. Early life environmental control. *Am J Respir Crit Care Med.* 200;170:433-439.
6. Marks GB, Mihrshahi S, Kemp AS et al. Prevention of asthma during first 5 years of life: a randomized-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:53-61.
7. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:329-336.
8. Sandin A, Björkstén B, Braback L. Development of atopy and wheezing symptoms in relation to heredity and early pet keeping in a Swedish birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:316-322.
9. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:509-515.
10. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and acts in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA.* 2002;288:963-972.
11. Chan-Yeung M, Hegele RG, Dimich-Ward H, et al. Early environmental determinants of asthma risk in a high-risk birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:482-489.
12. Korppi M, Hyvärinen M, Kotaniemi-Syrjänen A, et al. Early exposure and sensitization to cat and dog: Different effects on asthma risk after wheezing in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:696-701.

13. Hasselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999;104:941-947.
14. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL, et al. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitivity at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2003;288:963-972.
15. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:307-314.
16. Lodrup Carlsen K, Roll S, Carlsen K, et al. Pet exposure in infancy, asthma at school age? A meta-analysis initiated by GA2LEN. *Allergy*. 2009;64 (suppl. 90):22.
17. Eller E, Roll S, Chen CM, et al. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA2LEN initiative. *Allergy*. 2008;63:1491-1498.
18. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet*. 2000;356:1392-1397.
19. Bergmann R, Woodcock A. Whole population Or high risk group? *Eur Respir J*. 1998;12:9S-12S.
20. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, et al. Cord blood-IgE as a risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:671-678.
21. Pesonen M, Kallio MJT, Siimes MA, et al. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:12-18.
22. Tang ML, Kemp AS, Thorburn J, et al. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet*. 1994;344:983-985.
23. Siebers RW, Patchett K, Fitzharris P, Crane J. Mite allergen (Der pter 1) on children's clothing. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:853-854.
24. Custovic A, Green R, Taggart SCO, et al. Domestic allergens in public places II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in public buildings. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1246-1252.
25. Strachan D. Hay fever, hygiene and household size. *Brit Med J*. 1989;299:1259-1260.
26. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD 006475.
27. Von Hertzen LC, Savilainen J, Hannuksela M, et al. Scientific rationale for the Finnish Allergy Programme 2008-2018: emphasis on prevention and endorsing tolerance. *Allergy*. 2009;64:678-701.
28. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33:1205-1214.
29. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+ CD25+ Y cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1255-1261.
30. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified T response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001;357:752-756.
31. Burks AW, Laubach S, Jines SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatments. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1344-1350.
32. Chen Y, Inobe J, Marks R, et al. Peripheral deletion of antigen reactive T cells in oral tolerance. *Nature*. 1995;376 177-180.
33. Strobel S. Oral tolerance, systemic immunoregulation and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2002;958:47-58.
34. Ling EM, Smith T, Nguyen XD et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet*. 2004;363:608-615.
35. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004;199:1567-1575.
36. Schaub B, Liu J, Höppler S, et al. Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1491-1499.
37. Poole A, Barriga K, Donal YML, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117:2175-2182.
38. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:869-875.
39. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, et al. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:304-309.
40. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reaction with AEDS after prolonged cow's milk elimination diet. *Allergy*. 2006;61:370-374.
41. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD 001186.
42. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD 001936.
43. Pajno G. Sublingual immunotherapy: The optimism and the issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:796-801.
44. Passalacqua G, Durham SR, the Global Allergy and Asthma European Network. Allergic Rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:881-891.
45. Braun-Farhländer C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002;347:869-877.
46. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, et al. Childhood farm environment and asthma and sensitisation in young adults. *Allergy*. 2002;57:1130-1135.
47. Von Hertzen LC, Mäkelä MJ, Petäys T, et al. Growing disparities in atopy between Finns and the Russians – a comparison of two generations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:151-157.
48. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:851-857.
49. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61:855-859.
50. Pajno GB, Barberio G, De Luca Fr, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392-1397.
51. Purello-d'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1295-1302.
52. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, et al. Finnish Allergy Programme 2008-2018 – time to act and change the course. *Allergy*. 2008;63:634-645.
53. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006;61:663-670.
54. Bręborowicz A, Emeryk A, Kulus M i wsp. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. Stanowisko Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergia Astma Immunol*. 2007;12:129-141.