

Prof. dr hab. med. Marek Kulus

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego AM w Warszawie

Alergie u dzieci

Historia naturalna obturacji u dzieci

Wśród publikacji pediatrycznych z 2003 roku, zwraca uwagę artykuł pochodzący z grupy Martinez z Tucson w Arizonie, dotyczący wieloletnich, prospektywnych badań nad patogenezą astmy. Celem trwających od 1980 roku i nadal prowadzonych obserwacji jest ocena zależności pomiędzy różnorodnymi potencjalnymi czynnikami ryzyka i ostrymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych w czasie pierwszych 3 lat życia a rozwojem w późniejszym okresie przewlekłych chorób układu oddechowego, szczególnie astmy. *Tucson Children's Respiratory Study (TCRS)* – kohorta z Tucson, objęła 1246 nowo narodzonych dzieci, które od 23 lat znajdują się pod opieką badaczy. Opublikowane wyniki badań są jednymi z najciekawszych i najczęściej cytowanych prac na świecie. W odróżnieniu od wielu innych badań kohortowych, obserwacje są prowadzone prospektywnie od urodzenia. W tym roku opublikowano wstępne dane z kolejnej, czwartej już fazy badań, dotyczącej dzieci szesnastoletnich [1]. Potwierdzają one główne dotychczasowe osiągnięcia, jakim jest opisanie trzech podstawowych fenotypów obturacji oskrzeli w wieku dziecięcym, związanych z naturalnym rozwojem astmy. Pierwszą grupę stanowią dzieci z obturacją oskrzeli w czasie pierwszych 2-3 lat życia, bez dalszych objawów po 3 roku życia. Autorzy oceniają, że należy do niej około 80% badanych z objawami skurczu oskrzeli w pierwszym roku, 60% w drugim roku i 30-40% w trzecim roku życia. Charakteryzują się one od początku gorszymi wynikami badań czynnościowych układu oddechowego i mają zwiększone ryzyko obturacji w 11 i 16 r. ż. w stosunku do rówieśników, którzy nie doświadczyli stanów spastycznych oskrzeli do wieku szkolnego. Ponadto, sprawność wentylacji w tej grupie pozostaje na niższym poziomie i nie dogania do 16 r. ż. średnich wartości wskaźników u dzieci zdrowych. Autorzy wskazują na potencjalną możliwość rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w tej grupie, z powodu wrodzonej zmniejszonej średnicy oskrzeli, szczególnie jeśli w przyszłości dojdzie do narażenia na dym tytoniowy. Drugą, bardziej heterogenną grupę stanowią dzieci z przetrwałą do 6 r. ż. obturacją, nie wykazujące w tym okresie cech atopii. Obserwowane początkowo wśród nich 3-5-krotnie wyższe ryzyko nawrotów skurczu oskrzeli zanika do 13 roku życia. Trzecia grupa obejmuje dzieci, u których obturację oskrzeli obserwowano zarówno przed, jak i po 3 roku życia, a równoczesne występowanie cech atopii sprawia, że jest ona

najbardziej zagrożona wystąpieniem astmy i postępującym pogarszaniem się badań czynnościowych. Potwierdzono, że opracowany wcześniej przez autorów bardzo prosty i przydatny w codziennej praktyce lekarskiej wskaźnik ryzyka rozwoju astmy (*Asthma Predictive Index - API*) [2] z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na możliwość wystąpienia objawów astmy w wieku szkolnym (trzy czwarte dzieci z dodatnim wskaźnikiem miało lub ma objawy astmy) lub ich braku (68% dzieci z negatywnym wskaźnikiem nie wykazywało objawów choroby). Z całą pewnością bardzo interesujące będą kolejne doniesienia i bardziej szczegółowe analizy tej grupy badaczy, tym bardziej, że precyzyjnie określono przyszłe cele badań, a pod obserwacją udało się utrzymać przez tak długi okres czasu aż 78% pierwotnie zakwalifikowanych do badań dzieci.

Probiotyki a prewencja alergii

Z chorobami alergicznymi nierozzerwalnie wiążą się próby skutecznych działań zapobiegających ich wystąpieniu. W 2003 roku pojawiło się kilka ważnych artykułów omawiających zagadnienia prewencji pierwotnej i wtórnej.

Kalliomaki i wsp. [3] opublikowali pracę, która jest kontynuacją wcześniejszego doniesienia dotyczącego roli probiotyków w prewencji chorób alergicznych u dzieci. Pierwsza publikacja pochodząca z 2001 roku [4] wskazywała na możliwość zmniejszenia ryzyka występowania atopowego zapalenia skóry u zagrożonych atopią dzieci, wskutek przyjmowania przez matkę na 4 tygodnie przed porodem szczepu GG *Lactobacillus rhamnosus*. Następnie, przez 6 miesięcy preparat stosowany był zarówno u matki karmiącej piersią, jak i niemowlęcia. Po 4 latach, podobnie jak po dwuletnim okresie obserwacji, nadal wykazano ochronny wpływ probiotyku na częstość występowania atopowego zapalenia skóry (ryzyko względne 0,57, 95% przedział ufności 0,33-0,97). Komentując badania Kalliomakiego trudno się jeszcze obecnie zgodzić z postulatem, że opublikowane dane mogą świadczyć o możliwości prewencji chorób alergicznych wskutek stosowania probiotyków. W badaniu, po 4 latach pozostało nieco ponad 75% dzieci, co stwarza możliwość zniekształcenia prawidłowej interpretacji wyników badań. Należy także wziąć pod uwagę inne, poza atopowym zapaleniem skóry, czynniki. Ze względu na tzw. marsz alergiczny trudno jest jeszcze w pełni w tym okresie ocenić wpływ interwencji na inne choroby

alergiczne. Ponadto, po 4 latach obserwacji, w grupie otrzymującej placebo objawy astmy wystąpiły u 1 dziecka na 54, podczas gdy u przyjmującej probiotyki, u 3 dzieci na 53. Analizując objawy alergicznego nieżytu nosa, probiotyki wydają się zwiększać, a nie zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby. Obecność objawów wykazywano u 10 na 53 dzieci stosujących *Lactobacillus GG* w stosunku do 5 na 54, przyjmujących placebo. Te ostatnie różnice nie były jednak znamienne statystycznie, co z pewnością wymaga ostrożności przy wyciąganiu wniosków. Potwierdzone testem prowokacji alergii pokarmowe występowały u dwójga dzieci w każdej z grup, nie wykazując związku z przyjmowaniem probiotyku. Autorzy stwierdzili jednak wyższe średnie stężenie NO w powietrzu wydychanym w grupie otrzymującej placebo, sugerując większą częstość występowania niezdiagnozowanych chorób układu oddechowego. Niestety także w tej grupie analiza nie objęła wszystkich dzieci. Niewątpliwie badania zapoczątkowane przez Kalliomakiego i wsp. są bardzo interesujące i budzące nadzieję. Ze sformułowaniem ostatecznych wniosków należy jednak z pewnością poczekać na dalsze doniesienia dotyczące tego problemu, ponieważ zaprezentowane obecne badania, zawierają jeszcze zbyt wiele niewiadomych.

Idąc w ślad za obserwacjami badaczy fińskich, Rosenfeldt i wsp. [5] badali skuteczność podawania dwóch szczepów *Lactobacillus (rhamnosus i reuteri)* w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci. W badaniu wzięło udział 58 dzieci w wieku od 1 do 13 lat, z których piętnaścioro nie zostało wziętych pod uwagę w ostatecznej analizie wyników. Po 6 tygodniach podawania probiotyków u 56% dzieci zanotowano subiektywną poprawę, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo ten odsetek wynosił 15%. Nie zanotowano jednakże poprawy ocenianej na podstawie obiektywnego wskaźnika SCORAD i zużycia stosowanych miejscowo kortykosteroidów. W badaniach dodatkowych dzieci leczone aktywnym preparatem miały po leczeniu znacząco niższy poziom ECP, przy braku takiej zależności u otrzymujących placebo. Nie towarzyszyły temu również zmiany w poziomach IL-2, IL-4, IL-10 i IFN- γ . Powyższe doniesienie wymaga pewnego komentarza, ponieważ autorzy sugerują poprawę przebiegu atopowego zapalenia skóry po leczeniu probiotykami. Leczeniu poddano niewielką i stosunkowo niejednorodną wiekowo grupę, z której blisko 26% dzieci nie ukończyło badania. Wyniki także nie są spójne. Zarówno badania dodatkowe, jak i dane kliniczne. Obserwowano znamienne subiektywną poprawę przebiegu choroby przy braku potwierdzenia efektywności za pomocą obiektywnych wskaźników. Słuszna zatem wydaje się sugestia konieczności przeprowadzenia dłużej trwających badań, z włączeniem większej grupy chorych.

Zarówno cytowane obecnie prace Kalliomakiego i wsp., Rosenfeldta i wsp., jak i wcześniejsze doniesienia, wskazują na konieczność ostrożności w interpretacji ich wyników. Należy pamiętać również o tym, iż różne szczepy bakte-

rii mogą wykazywać różny efekt na organizm. Z całą pewnością hipoteza przeciwdziałania teorii higienicznej chorób alergicznych poprzez stosowanie probiotyków, będąca kuszącym i tanim sposobem postępowania, wymaga kontynuowania dobrze zaplanowanych i szerszej zakrojonych badań.

Prewencja alergii poprzez unikanie narażenia na alergeny

Choć redukcja narażenia na alergeny jest warunkiem *sine quo non* skutecznego leczenia choroby alergicznej (prewencja trzeciorzędowa) nie dysponujemy jak dotąd wystarczająco udokumentowanymi danymi, na ile unikanie alergenów wziewnych lub redukcja ich stężenia w otoczeniu zmniejsza ryzyko występowania chorób alergicznych (prewencja pierwotna i wtórna). Również 2003 rok nie zmienił tej sytuacji. Liczne badania przeprowadzone w znanych ośrodkach alergologicznych na świecie przyniosły szereg ciekawych obserwacji, niestety nie zawsze zgodnych wzajemnie ze sobą. Wymagają one jednak osobnego, obszerniejszego komentarza, gdyż z pewnością takie skróty badań jak SPACE, MAAS, „Isle of Wight”, CAPS i CAPPs powinny nie być obce zarówno pediatrom, jak i alergologom.

W 2003 roku pojawiło się także kilka ważnych doniesień omawiających zagadnienia prewencji wtórnej u dzieci. Halken i wsp. [6] ocenili metodą podwójnie ślepej próby, u 60 dzieci chorych na astmę i uczulonych na roztocze kurzu domowego, skuteczność zmniejszenia narażenia na alergeny HDM wskutek stosowania pościeli nie przepuszczającej roztoczy. Roczne badania pozwoliły na zaobserwowanie zmniejszenia stężenia alergenów roztoczy kurzu domowego i zużycia glikokortykosteroidów wziewnych u dzieci poddanych aktywnej interwencji, w stosunku do grupy dzieci, u których stosowano pościel nie posiadającą właściwości barierowych. Niestety badania te były przeprowadzone w małej grupie dzieci, a w czasie obserwacji aż 13 pacjentów nie zostało włączonych do ostatecznej analizy.

Glikokortykosteroidy w leczeniu astmy u dzieci

Rok 2003 to również rok szerokiej dyskusji na temat bezpieczeństwa stosowania glikokortykosteroidów wziewnych w terapii astmy u dzieci, przede wszystkim ich wpływu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Problem ten szczególnie echem odbił się w naszym kraju. Lista pozycji piśmiennictwa dotyczących tego tematu jest długa i tym ciekawsze jest uporządkowanie dostępnej literatury przez Crowley [7].

Ponieważ kluczowa rola zapalenia w patogenezie astmy jest powszechnie akceptowana, stosowanie leków przeciwzapalnych, przede wszystkim glikokortykosteroidów wziewnych (WGKS), jest jej naturalną konsekwencją.

U znakomitej większości chorych z astmą przewlekłą tylko wziewne kortykosteroidy pozwalają na zapewnienie właściwej kontroli choroby; zmniejszają lub likwidują objawy, pozwalają na ograniczenie stosowania leków doustnych, redukują częstość zaostrzeń i – co u dzieci jest szczególnie istotne – pozwalają na normalną aktywność. Cytowane opracowanie przypomina, że łagodne cechy niewydolności kory nadnerczy mogą być obserwowane przy dawkach równych lub wyższych od 400 µg budezonidu i beklometazonu lub 200 µg flutikazonu, podawanych drogą wziewną. Maksymalne dawki dopuszczone przy rejestracji WGKS u dzieci wynoszą odpowiednio dla: beklometazonu 400 µg/dobę, budezonidu 800 µg/dobę (dzieci poniżej 12 r. ż.) i flutikazonu 400 µg/dobę (dzieci 4-16 lat). Zdecydowana większość dzieci dobrze toleruje, nawet wyższe niż zalecane, dawki WGKS, jednak opisywane przypadki ostrej niewydolności kory nadnerczy zmuszają do zachowania odpowiedniej ostrożności przy ich przekraczaniu. Często takie postępowanie nie ma odpowiedniego uzasadnienia, a brak reakcji na leczenie jest wynikiem nieprawidłowo postawionego rozpoznania lub braku diagnostyki w ogóle. Unikanie wysokich dawek WGKS u dzieci jest możliwe także poprzez wykorzystywanie terapii łączonej z długodziałającymi β_2 -mimetykami lub blokerami receptorów dla leukotrienów. Choć niewydolność kory nadnerczy przy podaży egzogennych glikokortykosteroidów drogą wziewną jest zjawiskiem rzadkim, informacje te nakazują zachowanie ostrożności przy ich stosowaniu. Należy jednak podkreślić, że dane te w niczym nie zmieniają naszego przekonania o podstawowym znaczeniu wziewnych glikokortykosteroidów

w leczeniu astmy u dzieci. Można przypuszczać, że w przyszłości, dzięki lepszemu poznaniu mechanizmów działania glikokortykosteroidów na poziomie komórkowym oraz postępom farmakogenetyki, będziemy w stanie w jeszcze większym stopniu zredukować ryzyko niepożądanych reakcji polekowych.

Piśmiennictwo

1. Taussin LM, Wright AL, Holberg CJ i wsp. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 – present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
3. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-1871.
4. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H i wsp. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
5. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD i wsp. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389-395.
6. Halken S, Host A, Niklassen U i wsp. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 169-176.
7. Crowley S. Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paed Respir Rev* 2003; 4: 153-161.