

Regionálne environmentálne faktory a vývin alergie v detskej populácii

P. Čížnár, E. Reichrtová, L. Palkovičová, K. Rausová, L. Loboda, H. Patayová: Regional Environmental Factors and Allergy Development in Children Population. Život. Prostr., Vol. 39, No. 6, p. 299 – 303, 2005.

It is of great concern, that allergic diseases are increasing and moving to younger age categories. Since the highest incidence of allergic diseases has been found in populations of industrially developed countries, recent research turns its attention not only to the genetic factors, but also to the role of environmental factors in allergy development. This research is highly topical, as only by comprehension of the mechanism of allergy development preventive measures can be proposed. The ongoing research studies in Slovakia with cohorts of mothers and their children at the age of 1 to 5 years showed original results, when incidence of allergic diseases in children varied in relation to the predominating type of the environmental pollution in a region. Some results are discussed with more details, such as the monitoring of mother's exposure to xenobiotics during pregnancy in relation to allergic sensitization.

Medicína tretieho tisícročia by mala byť z väčšej časti zameraná na prevenciu, už dnes je tento trend evidentný v prípade srdcovo-cievnych a onkologických chorôb. Pri alergických ochoreniach, napriek množstvu poznatkov, ktoré sa získali v ostatných rokoch v oblasti teoretickej imunológie, klinickej alergológie a epidemiológie, je zatiaľ tento cieľ vzdialenejší. Najvyšší výskyt alergických ochorení je v populáciách priemyselne vyspelých krajín, ktorých životné prostredie bolo v minulosti značne znečistené priemyselnými odpadmi. V súčasnosti sa okrem skúmania genetických faktorov na molekulárnej úrovni sústreďuje pozornosť najmä na účasť environmentálnych faktorov vo vývine alergie. Štúdium environmentálnych faktorov je mimoriadne dôležité, pretože iba na základe poznania mechanizmov vzniku a vývinu alergie sa môže navrhnúť adekvátna účinná prevencia.

Alergické ochorenia a kvalita života

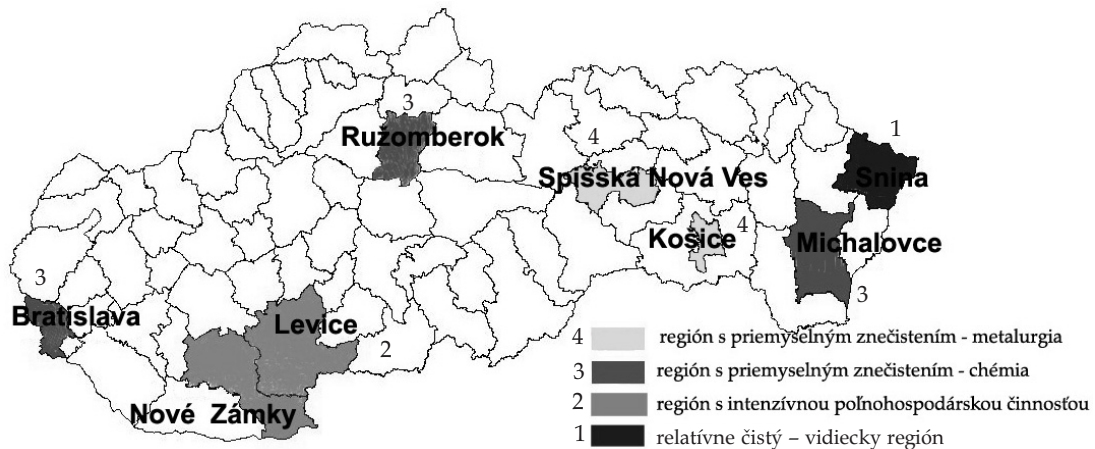
Alergické ochorenia sa objavujú už v detskej populácii, ich výskyt sa v súčasnosti posúva do čoraz nižších vekových skupín. Niektoré z nich, napríklad alergický ekzém, potravinová alergia a alergická

astma sa diagnostikujú už v prvých dvoch rokoch života. Od tretieho roku sa začínajú vyskytovať klinické príznaky alergickej nádchy (rinitídy). Preventívne opatrenia preto treba aplikovať čo najskôr, najmä v prípade detí so zvýšeným rizikom, kde sa v rodine alergické ochorenia už vyskytujú. Významnú úlohu pritom zohráva aj edukácia rodičov ošetrujúcim detským alergológom.

Druhým kľúčovým momentom pri vývine alergie je jej pretrvávanie do dospelosti, keď sa stáva prakticky trvalým prejavom výrazne znižujúcim kvalitu života. Alergické ochorenia sú nevyliciteľné, pacienti sa musia celoživotne udržiavať antialergickými liekmi. Ak sa toto ochorenie včas nediagnostikuje a adekvátne nelieči, vedie k chronickým a komplikovaným zdravotným ťažkostiam.

Keďže alergia sa nedá vylicieť, alergického jedinca môže v priebehu života zaskočiť úplne nečakane pri stretnutí s niektorým alergénom anafylaktický šok, čo vedie k náhlej smrti (napríklad po poštípaní hmyzom), ak nie je dostupná rýchla pomoc.

V našom prostredí patria k alergénom aj mnohé zložky potravín, liečiv a domáceho i vonkajšieho ovzdušia. Trvalé riziko, celoživotná väzba na lieky,



1. Geografické rozloženie regiónov, v ktorých sa sledoval výskyt alergických ochorení v detskej populácii

obmedzenia v životnom štýle a nie zanedbateľné finančné náklady na lieky sú faktory, ktoré znižujú kvalitu života každého alergického jedinca.

Rizikové a ochranné faktory vzniku alergických ochorení

Preveniu môžeme rozdeliť na „primárnu“, ktorá predstavuje zamedzenie rizika vzniku alergickej senzibilizácie (precitlivenosti), „sekundárnu“, ktorá znamená predchádzanie vývinu klinického ochorenia u senzibilizovaného jedinca a „terciárnu“, ktorá by zamedzovala vzplanutiu chronického ochorenia a viedla k dlhodobej klinickej stabilizácii alergického ochorenia.

V ostatných rokoch je najčastejším chronickým ochorením detí v rozvinutých krajinách alergická bronchiálna astma. Jej podstata spočíva v zápalovom postihnutí steny dýchacích ciest. V porovnaní s alergickou senzibilizáciou ide o oveľa komplexnejší dej. Popri samotnej alergickej dispozícii hrajú v zápalovom procese dôležitú úlohu aj orgánovo špecifické faktory (Johanson a kol., 2001). Vznik astmy je podmienený genetickými faktormi, ktoré nevieme ovplyvniť, avšak rozhodujúcu úlohu hrajú činitele prostredia a životného štýlu, ktoré sa súhrnne označujú ako environmentálne faktory.

Faktory prostredia rozdeľujeme na tie, ktoré zvyšujú riziko vývinu alergie a na faktory ochranného charakteru. Prevencia alergických ochorení smeruje k odstraňovaniu rizikových faktorov a k využívaniu mechanizmov podieľajúcich sa na pôsobení ochranných faktorov. Poznanie rizikových faktorov prostre-

dia vo vývine alergií je v súčasnosti vysoko aktuálnym spoločným menovateľom rozsiahlych medzinárodných epidemiologických štúdií na detských kohortách.

V posledných rokoch sa dospelo vo výskume vývinu alergií k niektorým prekvapivým zisteniam. Ukázalo sa, že nielen medzi krajinami, ale aj v rámci jednej krajiny je regionálny výskyt týchto ochorení rozdielny, a že niektoré faktory, tradične považované za rizikové pre vývin alergie (napr. chov zvierat, pobyt v detskom kolektíve), môžu mať za istých okolností prekvapivo opačný účinok. Podobne sa zistilo, že odstránenie alergénovej záťaže len veľmi málo, alebo dokonca vôbec nezabránilo manifestovaniu (klinickému prejavu) alergie u detí. K novším poznatkom patria aj údaje o význame mikrobiálnej stimulácie (typ črevnej mikroflóry, prekonané tradičné infekčné ochorenia), ako aj o vplyve preventívneho očkovania proti infekčným ochoreniam na vývin imunity dieťaťa.

Potvrďuje sa, že alergia je ochorenie, ktorého podkladom je „patologická imunoregulácia“ (chorobne narušená regulácia obranyschopnosti organizmu). Na tento bod sa v súčasnosti sústreďuje veľká pozornosť a existujú prvé úspešné pokusy s pozitívnym ovplyvnením narušených regulačných funkcií imunitného systému. V štádiu klinických štúdií s cieľom primárnej prevencie je výskum zameraný na bakteriálne lyzáty, probiotiká, mykobakteriálne vakcíny, oligodeoxynukleotidy a deriváty bakteriálnych zložiek (LPS). Pozoruhodné sú niektoré výsledky o ochrannom pôsobení látok s antioxidačným účin-

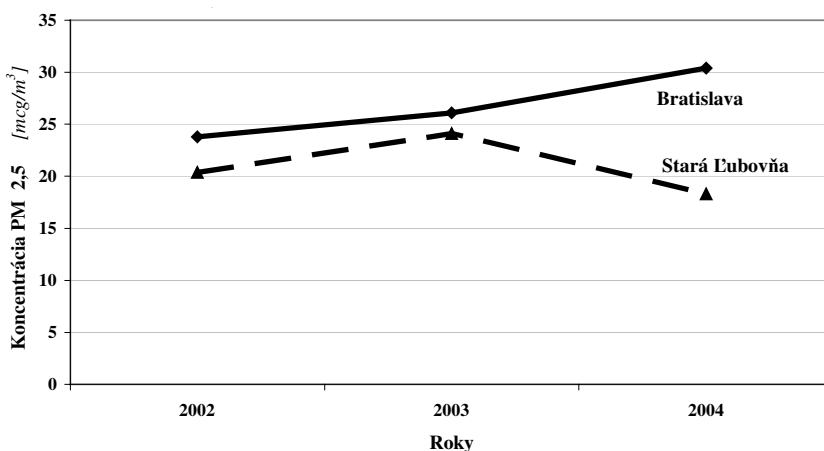
kom, ako je vitamín C, vitamín E, zinok a ďalšie potravinové doplnky.

Podstatnú časť chronických rinitíd, t. j. chronických zápalov nosovej sliznice, tvorí alergická nádcha. V súčasnosti postihuje 15 – 20 % populácie a stala sa celosvetovo závažným zdravotným problémom. Alergická rinitída sa v mnohých prípadoch spája s bronchiálnou astmou a vedie k zvýšenému výskytu sinusitíd (zápalu prínosových dutín), nosových polypov a zápalu stredného ucha (Bousquet, 2001). Najčastejšou vstupnou bránou alergénov sú dýchacie cesty, zriedkavejšie sa dostávajú do organizmu iným spôsobom, napr. potravou. Zdrojom inhalačných alergénov sú roztoče v bytovom prachu, domáce zvieratá, plesne a rastlinné peľ.

Okrem alergénov zohrávajú dôležitú úlohu v zápalovom procese alergickej astmy a alergickej rinitídy škodlivé látky, ktoré sa nachádzajú vo vonkajšom prostredí, ale aj vo vnútornom prostredí budov. Sú to najmä zložky cigaretového dymu, niektoré splodiny pohonných hmôt, produkty spaľovania pri vykurovaní a varení, ako aj odpadové látky z priemyselnej činnosti, napríklad oxidy dusíka, ozón, tuhé aerosólové častice, najmä do veľkosti 2,5 μm (particulate matter – PM 2,5), niektoré organochlórované zlúčeniny, toxické kovy, formaldehyd a ďalšie. Mnohé škodlivé látky prenikajú z vonkajšieho ovzdušia do vnútorného prostredia budov, kde sa hromadia. Ide aj o ťažké kovy (olovo, ortuť, arzén, nikel a iné), ktoré tvoria súčasť tuhých aerosólových častíc podľa regionálneho prevládajúceho typu priemyselných emisií a dopravy.

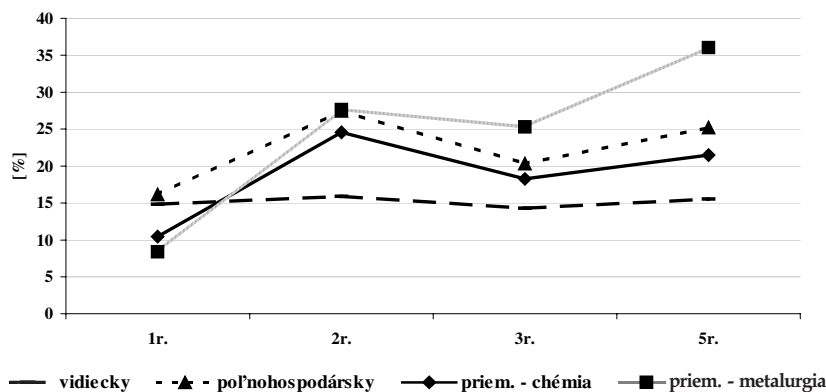
Imunotoxické vlastnosti xenobiotík

Toxikologický výskum priniesol nové poznatky o imunotoxických vlastnostiach xenobiotík (cudzorodých látok v životnom prostredí), ktoré sa nachádzajú vo všetkých zložkách prostredia človeka. Stále však ešte málo vieme o ich účinkoch na regulačné funkcie



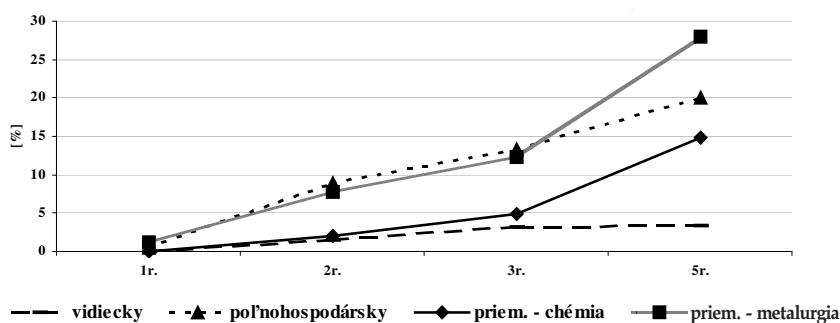
2. Porovnanie ročných priemerných koncentrácií tuhých aerosólových častíc vo voľnom ovzduší v priemyselne znečistenom regióne Bratislava a relatívne čistom regióne Stará Ľubovňa

3. Výskyt alergie (bez členenia podľa klinických diagnóz) u detí sledovaných 5 rokov v jednotlivých typoch regiónov



imunitného systému a na vývin alergie v detskej populácii.

Jedným z nových poznatkov je zistenie, že xenobiotiká majú nepriaznivý vplyv už na vyvíjajúci sa plod. Vstupnou bránou pre tieto látky je materský organizmus, odkiaľ sa transplacentárnym prenosom dostávajú k plodu. Takto môžu ovplyvniť citlivý imunitný systém, ktorý sa začína vyvíjať už v 18. týždni prenatálneho života. V tom čase môžu xenobiotiká vstupovať do interakcie s regulačnými funkciami imunitného systému a vyčlíť jeho rovnováhu smerom k alergii. V ekonomicky rozvinutých krajinách sa zvýšená koncentrácia imunoglobulínu E (IgE) v krvnom sére všeobecne spája



4. Výskyt alergickej (sennej) nádchy u detí sledovaných 5 rokov v jednotlivých typoch regiónov

s alergickými ochoreniami. Zvýšená koncentrácia celkového IgE v pupočníkovej krvi (cIgE) laboratórne stanovená u novorodencov sa všeobecne považuje za rizikový faktor pre budúci vývin alergických ochorení.

Regionálne rozdiely vo výskyte detí s rizikom alergie vo vzťahu k prevládajúcemu environmentálnemu znečisteniu

V rámci nášho výskumu sme zistili regionálne rozdiely vo výskyte rizikových detí, t. j. novorodencov s pozitívnym nálezom celkového IgE vo vyššej koncentrácii než 0,35 kU/L, u ktorých sa predpokladá vyššie riziko vývinu alergických ochorení. Výskum sa robil najskôr v rámci pilotného projektu v meste Bratislava, kde prevládalo znečistenie odpadovými látkami z chemického priemyslu a v okrese Stará Ľubovňa, kde nie je žiadny významný zdroj priemyselného znečistenia. Z výsledkov vyplynulo, že v Bratislave je významne vyššie percento novorodencov s pozitívnym nálezom cIgE. Súčasne sme zistili aj štatisticky významné rozdiely v obsahu organochlórovaných látok vo vzorkách placent (Reichrtová a kol., 2001). Aj priemerné koncentrácie týchto látok boli vyššie v bratislavskom regióne. Zistili sme tiež významnú závislosť medzi celkovým obsahom týchto látok a pupočníkovým IgE, pričom významnú individuálnu koreláciu sme našli s metabolitom známeho insekticídu p,p´DDE (jeho reziduá sa ešte stále vyskytujú v našej populácii), ako aj s polychlórovaným bifenylom – PCB 118 (Reichrtová a kol., 1999).

Výsledky nášho výskumu prispeli k poznaniu účasti regionálneho chemického znečistenia pri vzniku imunitnej reakcie IgE typu počas vývinu plodu. Nadviazali na ne americkí autori (Karmaus a kol., 2001)

a vyšetrili kohortu 7 – 10-ročných detí, pričom zistili, že medzi alergickou bronchiálnou astmou a koncentráciou p,p´DDT a jeho metabolitu p,p´DDE v periférnej krvi existuje významný vzťah.

Vybrané regionálne environmentálne faktory a alergické ochorenia detí

V spolupráci s regionálnymi úradmi verejného zdravotníctva sme neskôr počas troch rokov monitorovali aj koncentráciu jemnej frakcie tuhých častíc vo voľnom ovzduší na 3 lokalitách okresu Stará Ľubovňa a 3 lokalitách mesta Bratislava. Zistili sme, že koncentrácie PM 2,5 v ovzduší Bratislavy sú vyššie a majú aj stúpajúci trend (obr. 2).

Výsledky pilotného projektu vytvorili podmienky na riešenie celoslovenského priezračného projektu *Epidemiologický výskum alergických ochorení u detí v SR (1996 – 2000)* s podporou Agentúry pre slovensko-americký vedecko-technický program. Projekt bol zameraný na skúmanie vzťahu medzi vybranými environmentálnymi faktormi v regiónoch a vývinom alergických ochorení u detí. Jeho praktickým výstupom bola príručka pre účastníkov štúdie *Včasná prevencia alergických ochorení zvyšuje kvalitu života vášho dieťaťa*.

Do výskumného projektu bolo zaradených 2 000 matiek a ich novorodencov z ôsmich environmentálne odlišných regiónov SR (Reichrtová a kol., 2002). V ďalšom roku sa kohorta detí zaradila na sledovanie v rámci grantového projektu z Národného programu podpory zdravia (NPPZ). Okrem podobných laboratórnych vyšetrení vzoriek placenty a pupočníkovej krvi ako v pilotnom projekte sa v spolupráci s pediatrickými alergológmi v jednotlivých regiónoch každoročne vyšetrili deti v alergologických ambulanciách a spolu s matkami vyplnili dotazníky. Paralelne sa urobili aj laboratórne imunologické vyšetrenia detí.

Z chemických analýz placent vyplynuli rozdiely v koncentráciách organochlórovaných zlúčenín medzi jednotlivými regiónmami, ktoré odrážali expozíciu žien prevládajúcemu typu regionálneho antropogénneho znečistenia (Reichrtová a kol., 2001). Zistilo sa tiež, že zdrojom olova v placentách je okrem baníckeho a metalurgického priemyslu aj doprava (Reichrtová a kol., 1998), keďže olovo sa vyskytovalo takmer vo všetkých vzorkách placenty.

Podľa prevládajúceho typu environmentálneho znečistenia sme 8 sledovaných regiónov roztriedili do 4 skupín (obr. 1):

- regióny znečistené prevažne chemickým priemyslom (Bratislava, Michalovce, Ružomberok),
- regióny znečistené prevažne baníctvom a metalurgiou (Košice, Spišská Nová Ves),
- regióny znečistené odpadmi z poľnohospodárstva (Levice a Nové Zámky),
- región relatívne čistý, bez významného bodového zdroja znečistenia (Snina).

Výskyt alergických ochorení u detí v 1. – 5. roku života sme hodnotili podľa jednotlivých skupín regiónov. Na obr. 2 – 4 dokumentujeme, že výskyt alergií u detí nie je uniformný, líši sa podľa prevládajúceho typu chemického znečistenia v regióne a zvyšujúci sa trend výskytu nezávisí iba od zvyšujúceho sa veku detí. Aj intenzívna poľnohospodárska činnosť (používanie pesticídov, emisie z poľnohospodárskej techniky, doprava a pod.) patrí k významným antropogénnym zdrojom znečistenia životného prostredia, takže aj v takýchto regiónoch je riziko vzniku alergie.

* * *

V bežnej klinickej praxi často stojíme pred problémom, ako sa vyrovnáť s mnohými protichodnými experimentálnymi a epidemiologickými údajmi. Z týchto dôvodov vznikli odporúčania pre primárnu prevenciu, ktoré vypracovala pracovná skupina vytvorená na podnet Svetovej zdravotníckej organizácie a Svetovej alergologickej organizácie. Jediným preukázateľným preventívnym opatrením platným pre celú detskú populáciu, bez ohľadu na rodinnú anamnézu alergie, je zamedzenie expozícii tabakovému dymu. Tieto odporúčania budeme môcť pravdepodobne v dohľadnom čase modifikovať, resp. doplniť v zmysle aktívnej prevencie, a tak aj významnejšie ovplyvniť nepriaznivý trend alergických ochorení u detí. Intenzívny výskum environmentálnych faktorov (vrátane xenobiôtík) vo vývine alergie je toho dobrým predpokladom.

Autori ďakujú regionálnym pediatrickým alergológom: MUDr. Eve Spišákovej, MUDr. Helene Macáškovej, MUDr. Jurajovi Škultétymu, MUDr. Márii Douhunovej, MUDr. Romanovi Benedikovi, CSc., MUDr. Jane Javorkovej, MUDr. Vlaste Haramiovej, MUDr. Petrovi Budayovi, MUDr. Jane Čornaničovej a MUDr. Ondrejovi Kováčovi za cennú spoluprácu.

Literatúra

- Bousquet, J. (ed.): Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Pocket Guide, 2001.
- Johanson, S. G. O., O' B Hourihane, J., Bousquet, J. et al.: A Revised Nomenclature for Allergy. An EAACI Position Statement from the EAACI Nomenclature Task Force. *Allergy*, 56, 2001, p. 813 – 824.
- Karmaus, W., Kuehr, J., Kruse, H.: Infections and Atopic Disorders in Childhood and Organochlorine Exposure. *Arch. Environ. Health*, 2001, 56, p. 485 – 492.
- Reichrtová, E., Ursínyová, M., Palkovičová, L., Wsólová, L.: Contents and Localization of Heavy Metals in Human Placentas. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 361, 1998, p. 362 – 364.
- Reichrtová, E., Čižnár, P., Prachar, V., Palkovičová, L., Veningerová, M.: Cord Serum Immunoglobulin E Related to the Environmental Contamination of Human Placentas with Organochlorine Compounds. *Environ. Health Persp.*, 107, 1999, p. 895 – 899.
- Reichrtová, E., Prachar, V., Palkovičová, L., Veningerová, M.: Contamination of Human Placentas with Organochlorine Compounds in Five Slovak Regions Related to Different Environmental Characteristics. *Fresenius Environ. Bull.*, 10, 2001, p. 772 – 776.
- Reichrtová, E., Lang-Dunlop, A., Palkovičová, L., Čižnár, P., Adamčáková, A., Ursínyová, M., Prachar, V.: Predictors of Cord Blood IgE Positivity Among Neonates, Slovak Republic, 1997 – 1998. *Allergy Clin. Immunol. Intern.*, 14, 2002, p. 117 – 124.
- Reichrtová, E., Palkovičová, L., Čižnár, P., Adamčáková-Dodd, A., Rausová, K., Šuška, P., McNabb, S.: Expozícia znečisťujúcim látkam v prostredí počas gravidity a výskyt alergie u najmenších detí. *Alergie*, 5, Suppl. 2, 2003, s. 52 – 57.
- Van Cauwenberge, P., Bachert, C., Passalacqua, G. et al.: Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy*, 55, 2000, p. 116 – 134.

MUDr. Peter Čižnár, CSc., Prvá detská klinika Lekárskej fakulty UK a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Limbová 1, 833 40 Bratislava
ciznar@stonline.sk

MUDr. Eva Reichrtová, DrSc., *eva.reichrtova@szu.sk*
MUDr. Ľubica Palkovičová, PhD., *lubica.palkovicova@szu.sk*
Mgr. Katarína Rausová, *katarina.rausova@szu.sk*
PhMr. Ladislav Loboda, *ladislav.loboda@szu.sk*
MUDr. Henrieta Patayová, *henrieta.patayova@szu.sk*
Vedeckovýskumná základňa Slovenskej zdravotníckej univerzity, Ústav preventívnej a klinickej medicíny, oddelenie environmentálnej medicíny, Limbová 12, 833 03 Bratislava