

UTICAJ FAKTORA SPOLJAŠNJE SREDINE NA RAZVOJ DEČJE ASTME

Vesna Bojić¹, Borislav Kamenov², Verica Jovanović¹, Radica Kovandžić¹ i Goran Cocojević¹

Pored genetske predispozicije u razvoju astmatičnog fenotipa odlučujući uticaj mogu imati nepovoljni faktori spoljašnje sredine tokom fetalnog i ranog postnatalnog perioda života. Ekspozicija majke tokom trudnoće, ili malog deteta visokim koncentracijama alergena, pušenje i dr. štetni faktori mogu usloviti diferencijaciju alergena specifičnih T ćelija u dominantan Th2 fenotip. Jednu od mogućih pretpostavki dala je hipoteza higijene. Ona je zasnovana na inverznoj relaciji između incidence infektivnih bolesti u ranom periodu života i posledičnom nastanku astme i alergijskih bolesti u detinjstvu. Epidemiološke, biološke i genetičke studije pružile su dokaze koji su značajno proširili obim ove hipoteze. One pretpostavljaju da čist način života, gde je broj mikroba u okolnoj sredini jako redukovan, remeti delikatnu ravnotežu u imunom sistemu. Podstaknut pri svakoj "opasnosti", reaguje alergijskim tipom odgovora, te sledstvenom pojavom alergijskih bolesti uključujući i astmu. *Acta Medica Medianae* 2006; 45(1):27-31.

Ključne reči: hipoteza higijene, spoljašnja sredina, astma, deca

Specijalna bolnica «Sokobanja» u Sokobanji¹
Dečja interna klinika Kliničkog centra u Nišu²

Kontakt: Vesna Bojić
Specijalna bolnica «Sokobanja»
Vojvode Mišića 48
18230 Sokobanja
Srbija i Crna Gora
Te.: 018/830-000
E-mail: sokobanja@ptt.yu

Uvod

Dobro prihvaćeno pravilo svakodnevnog života je da i "ono što je čisto, nije dovoljno čisto". Živimo u čistim stanovima, zahvaljujući brojnim germicidnim praškovima, sprejevima, deterdžentima, i sapunima. Pijemo čistu, hlorisanu vodu u kojoj nema bakterija i jedemo polusterilnu hranu. Pri najmanjoj prehladi posežemo za antibiotikom. Činimo sve da naš imuni sistem bude "nedodirljiv" za kontakte sa bakterijama i virusima, koji bi se u stvarnosti i realizovali, da naša okolna sredina nije u tolikoj meri čista. Većina autora smatra da takvo okruženje u infantilnom periodu života orijentiše imuni sistem na dominaciju Th2 (T helper) ćelijskog odgovora. Na taj način, može se objasniti velika učestalost astme i drugih alergijskih bolesti, koja je u poslednjih 40 godina poprimila razmere globalne "epidemije". Taj problem zaokupio je brojne istraživače iz visoko razvijenih zemalja Zapada da kroz postavku tzv. hipoteze higijene objasne i ponude rešenja u bliskoj budućnosti.

Dosadašnjim istraživanjima otkriveno je da endotoksin ima značajnu protektivnu ulogu u razvoju astme, alergijske kijavice i dr. alergijskih bolesti.

Endotoksin je lipopolisaharid i nalazi se u ćelijskim zidovima mnogih bakterija (uključujući i mikobakterije). U spoljašnjoj sredini najveće koncentracije endotoksina pronađene su u prašini ambara, štala i životinjskom fecesu. Studije iz Švajcarske, Bavarske i Australije potvrđuju da su deca koja žive na farmama, gde se uzgajaju životinje, imala značajno manju prevalencu astme, polenske groznice i alergijskog rinitisa, jer su konstantno izlagana većim koncentracijama endotoksina bakterija (1).

Daljim razmatranjem ovog koncepta sugerisano je da određeni tipovi gastrointestinalnih bakterija kod male dece mogu uticati na razvoj astme i atopije. Utvrđeno je da je kod male dece sklone alergijama gastrointestinalni trakt bio kolonizovan sa više klostridija i stafilokoka, dok su kod zdravih dominirale bifidobakterije, bakteroidi i enterokoke (2). Odojčad na prirodnoj ishrani, do 6 meseci uzrasta, imala su trostruko manju prevalencu atopijskog dermatitisa, zahvaljujući suplementaciji laktobacilusa. To je potvrđeno visokim koncentracijama rastvorljivog CD14 u majčinom mleku (3). Genetski predisponirane osobe (sa izmenama u regionu CD14 gena, koji se nalazi na 5. hromozomu) verovatno imaju veće nivoe cirkulišućeg CD14, i veću sposobnost da reaguju na faktore okolne sredine (lipopolisaharidi), kao i više izgleda da redukuju svoj Th2 imunski odgovor na okolne stimuluse (4). U prilog tome, potvrđuju saopštenja o deci koja imaju manje izgleda da boluju od neke alergijske bolesti, ako su deo velikih porodica (imaju stariju braću i sestre), borave u dečjim kolektivima rano u životu, gde dolaze u kontakt

sa brojnim virusnim, bakterijskim i parazitnim infekcijama (5).

Većina uobičajenih infekcija koje se dešavaju u detinjstvu nije zaštićena primenom vakcina. Osim toga, bolesti prevenirane vakcinama, kao što su veliki kašalj, male i ovčije boginje, zauške, rubeola, veoma su kontagiozne i prenose se nezavisno od stepena higijene, u kućama, školama, drugim dečijim kolektivima, i preduzetim sanitarno-zdravstvenim merama. Kontroverzna su shvatanja o uticaju malih boginja na razvoj alergijskih bolesti (6,7), kao i o ulozi mikobakterija u prevenciji od alergija (8).

Cilj rada

Želeli smo da prikazemo u kojoj meri načela hipoteze higijene mogu biti primenjiva u našoj populaciji astmatične dece, i da li je postojao zanačajan uticaj okolne sredine u razvoju bolesti.

Metod rada

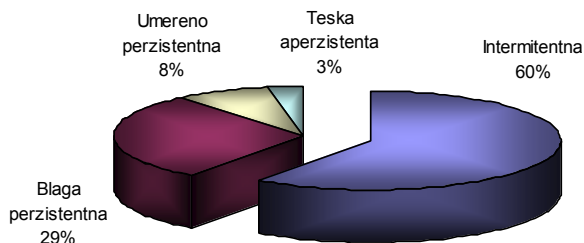
Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 100 dece obolele od bronhijalne astme koja su bila na lečenju u Specijalnoj bolnici za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju nespecifičnih plućnih bolesti u Sokobanji, u periodu od juna do decembra 2003. godine. Deca su bila uzrasta od 7 do 18 godina. Sva deca su pre prijema imala postavljenu dijagnozu bronhijalne astme.

Anamnezni podaci uzimani su prema standardnoj alergološko-pulmološkoj anketi, uz korišćenje upitnika, proširene verzije socio-epidemiološkog statusa, a u vezi su sa osnovnim postavkama hipoteze higijene.

Na osnovu dobijenih rezultata procenjeni su težina i tip astme, u skladu sa Smernicama za lečenje i dijagnostikovanje astme (GINA, 1998).

Rezultati

Ispitivana deca bila su uzrasta od 7 do 18 godina, sa prosečnom starošću nešto ispod 11 godina. Dečaka je bilo 61, a devojčica 39. (Tabela 1).



Grafikon 1. Procentualna zastupljenost oblika astme prema težini bolesti

Intermitentni oblik astme statistički se značajno češće javljao u ispitivanoj grupi dece u odnosu na blagu perzistentnu, kao i umerenu ili tešku perzistentnu astmu ($p < 0,001$).

Srednje vreme prve disajne krize je nešto posle treće godine, nešto kasnije kod devojčica no kod dečaka.

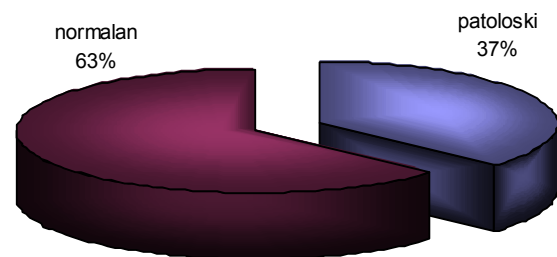
Tabela 1. Uzrast dece u kome je došlo do prve disajne krize

uzrast dece (god)	dečaci	devojčice	ukupno
X	3,03	3,64	3,27
SD	2,58	3,34	2,90
n	61	39	100
Cv	84,92	91,85	88,64
min	1	1	1
max	12	14	14

Tabela 2. Stanja koja su prethodila prvoj disajnoj krizi

infekcije gornjih disajnih puteva	87	87%
iz čista mira	12	12%
alergija na kravlje mleko	1	1%
Ukupno	100	100%

Ubedljivo i statistički značajno najučestalije stanje koje je prethodilo prvoj disajnoj krizi su infekcije gornjih disajnih puteva ($p < 0,001$).

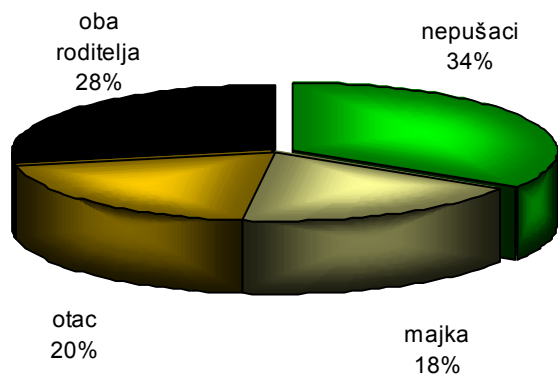


Grafikon 2. Procentualna zastupljenost normalnih i patoloških porođaja

Grafikon 2 prikazuje procentualnu zastupljenost normalnih i patoloških porođaja (malpozicija i malprezentacija ploda, prematuritet i infekcije, korišćenje anestetika i hirurških intervencija tokom porođaja).

Tabela 3. Učestalost postnatalnih faktora rizika

Rani postnatalni poremećaji	
Prevrveno rodjena deca	7
Deca rodjena posle termina	3
Porodjajna masa ispod 2500g	9
Porodjajna masa iznad 4000g	9
Oživljavanje	16
Asfiksija modra	15
Rana patologija	1
Aspiracija plodove vode	1
Pupčanik oko vrata	4
Mala količina plodove vode	2



Grafikon 3. Procentualna zastupljenost pušača u porodicama astmatične dece

Utvrđeno je da je kod većine dece (67) prisutan neki od ranih postnatalnih rizičnih faktora koji bi mogli da utiču na pojavu prve disajne krize, što je statistički značajno ($p < 0,05$).

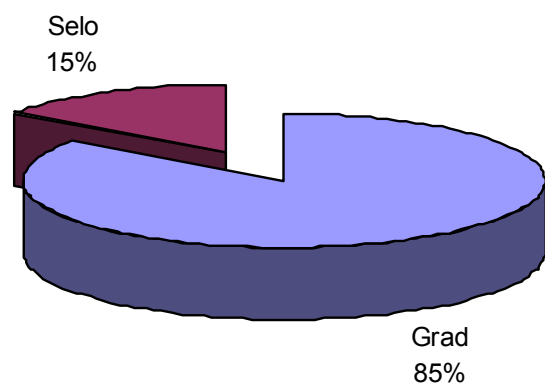
Zabrinjavajući podatak je da je čak 45 majki pušilo tokom trudnoće.

Tabela 4. Pušenje u trudnoći

Pušenje u trudnoći	Broj
da	45
ne	55

Tabela 5. Socioekonomski podaci ispitivane dece

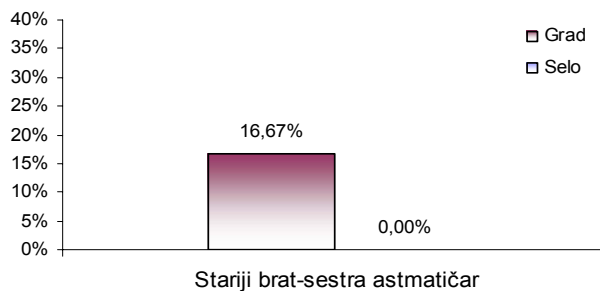
Skučeni stambeni prostor	19
Vlaga/budj	27
Pušenje	69
Kućni ljubimci	16



Grafikon 4. Procentualna zastupljenost mesta stanovanja ispitanika

Tabela 6. Težina astme prema mestu stanovanja

Oblik astme	Grad	Selo
Intermitentna	52 61,18%	8 53,33%
Blaga perzistentna	24 28,24%	5 33,33%
Umereno perzistentna	6 7,06%	2 13,33%
Teška aperzistentna	3 3,53%	-
Ukupno	85 100,00%	15 100,00%

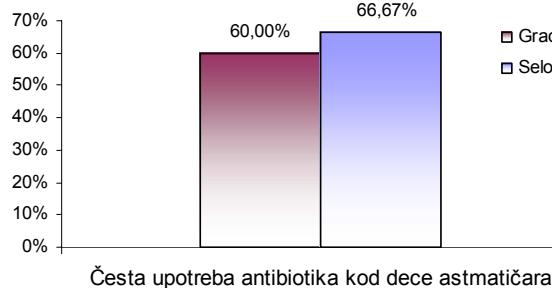


Grafikon 5. Procentualno izraženo prisustvo astme starije braće-sestara kod ispitivane dece astmatičara u odnosu na mesto stanovanja

Tabela 7. Zastupljenost antibiotika u odnosu na druge lekove koje su deca astmatičari ranije koristila u terapiji

beta 2 agonisti	100	25,6%
antiholinergici	31	7,9%
teofilini	63	16,2%
glikokortikosteroidi	91	23,3%
antihistaminici	30	7,7%
antibiotici	60	15,4%
mukolitici	11	2,8%
kiseonik	4	1,0%
ukupno	390	100,0%

Iz Tabele se može videti da su antibiotici na četvrtom mestu zastupljenosti u lečenju astme.



Grafikon 6. Procentualni prikaz česte upotrebe antibiotika u odnosu na mesto stanovanja

Iz tabele je evidentno da je pušenje statistički najučestaliji od svih socioekonomskih faktora ($p < 0,001$).

Intermitentni oblik astme statistički je zastupljeniji ($p < 0,001$) u odnosu na svaki drugi oblik astme kod ispitivane dece astmatičara, bez obzira da li su iz gradske ili seoske sredine.

Diskusija

Od 100 dece uzrasta 7-18 godina sa dijagnostikovanom astmom, 60% je bolovalo od intermitentnog oblika astme, od blagog perzistentnog oblika 29%, što se poklapa sa brojnim epidemiološkim studijama u svetu, gde najveći broj obolelih ima blage oblike astme (9,10,11). Pri tome, u ovom radu nisu otkrivene značajne razlike težine astme u odnosu na pol. Broj ispita-

nika muškog pola bio je veći (n=61), u odnosu na ženski pol (n=39).

Astma se najčešće pojavljivala u 3. godini života, statistički nešto kasnije kod devojčica nego kod dečaka. Bolesti su najčešće prethodile infekcije gornjih disajnih puteva, a takođe, bile su najčešće kod pogoršanja bolesti.

Annesi-Maesano i sar. su istraživanjem štetnih faktora u smislu pušenja u toku trudnoće, bolesti majki u tom periodu, prematuritet, malpozicija i malprezentacija ploda, porođajna masa novorođenčadi ispod 2500 g, ili iznad 4000 g, carska resekcija, korišćenje opijata u anesteziji, kao i rane postnatalne komplikacije i bolesti mogu biti rizični u nastanku astme (12). Lim i sar. su prezentovali istraživanje u kome je poremećaj plućne funkcije bio vezan za prematuritet (13). Percentualno veći broj dece rođen je nakon normalne trudnoće, ali je utvrđeno da je više od polovine ispitivane dece imalo neki od rizičnih faktora u ranom postnatalnom razvoju koji bi mogli da utiču na pojavu bolesti: porođajna masa manja od 2500 g, ili veća od 4000 g, asfiksija, pupčanik oko vrata, prematuritet, postmaturitet, oživljavanje itd.

Izlaganje duvanskom dimu favorizuje respiratorne virusne infekcije (uključujući inflamaciju donjih disajnih puteva, razvoj alergijske senzibilizacije i nespecifične BHR). Pušenje majki tokom trudnoće nepovoljno utiče na razvoj pluća fetusa, i u vezi je sa malim disajnim volumenima protoka vazduha (14). Smatra se da ovaj mehanizam uključuje, dejstvom hipoksije i ugljen monoksida i nikotina, u smislu vazokonstrukcije, koja u fetalnom periodu utiče na razvoj pluća, i sistemsku vaskularizaciju (15). Izlaganje in utero duvanskom dimu rezultuje u perzistentnom smanjenju plućne funkcije, koji su još veći kod dece astmatičara (16). Takođe, duvanski dim može dovesti do egzacerbacije bolesti kod ove dece (17). U ovom istraživanju kod 2/3 ispitivane dece bilo je prisutno pušenje u porodicama. U više od četvrtine ukupnog broja porodica puše oba roditelja, a zabrinjavajući je podatak da je 45 majki ove dece pušilo tokom trudnoće.

Radovi Kramarz-a, Openshow-a, Mutius-a, i Leynart-a prikazali su kako faktori spoljašnje sredine, definisani kroz hipotezu higijene, mogu uticati na razvoj astme (18,19,20,21). U ovom istraživanju, dobijeni rezultati govore u prilog ovoj hipotezi. Bilo je slabo prisustvo loših uslova stanovanja, kao što su: prenaseljenost, buđ i vlaga u stanovima, neadekvatan način grejanja, čuvanje kućnih ljubimaca. Istraživanja su ukazala da 19% dece živi u skućenom stambenom prostoru, 29% ima vlagu i buđ u stanovima, a 16% čuva kućne ljubimce (psa, mačku, pticu). Uglavnom su deca bila iz gradskih sredina – 80 ispitanika. Najzastupljeniji oblik astme kod ove dece bio je intermitentan, bez obzira na mesto stanovanja. Lična atopija je značajnije učestalija kod dece sa astmom iz gradske u odnosu na seosku sredinu ($p < 0,001$).

Sva deca (100%) redovno su vakcinisana, a više od polovine je koristilo antibiotike u terapiji. Statistički, antibiotici su bili na četvrtom mestu zastupljenosti, sa 15,4%, nakon beta 2

agonista 25,6%, glikokortikoida 23,3%, i teofilina 16,2% u terapiji astme. Studija iz Belgije, objavljena 2000. godine ukazala je da deca koja uzimaju antibiotike imaju 1,7 puta veći rizik za razvoj astme, i 2,3% veći rizik za nastanak polenske kijavice, u odnosu na decu koja ne koriste često antibiotike.

U isto vreme Dr Erika Von Mutius uporedila je stope astme i drugih alergijskih bolesti u bivšoj Istočnoj i Zapadnoj Nemačkoj. Njena hipoteza bila je da deca koja su rasla siromašnije, prljavije i sa generalno manjim brojem zdravstvenih centara u istočnim oblastima Nemačke oboljevala su manje od alergijskih bolesti i astme (20). Naredna istraživanja potvrdila su ovu pretpostavku, da deca koja su u ranom periodu života rasla okružena drugom decom (život u dečjim kolektivima, život u velikim porodicama), ili životinjama, bila su više izložena virusima i bakterijama, što je stvorilo veću toleranciju imunog sistema na rizične faktore, koji bi mogli da prouzrokuju razvoj astme (22,23,24).

Od epidemioloških studija, u početku, dalja istraživanja u vezi potvrđivanja, ili osporavanja hipoteze higijene, krenula su u pravcu bioloških, genetskih i imunoloških ispitivanja i traženja odgovora za inverznu udruženost široko rasprostranjenih infekcija i pojave astme u ranom detinjstvu. Značajna su istraživanja polimorfizma gena vezanih za receptorski sistem ćelija za lipopolisaharide (25). Otkrivena je C-T varijacija kod pozicije 159 promotor regiona CD14 gena, koji kodira jednu od glavnih komponenta endotoksin-receptor sistema. Ovaj polimorfizam bio je učestao u populaciji, sadržavajući C ili T alele. Nosioci T alela u homozigotnoj formi imaju veće nivoe cirkulišućeg sCD14, rastvorljivu formu receptora. Takođe, T aleli su bili udruženi s većom ekspresijom CD14 na površini antigen prezentujućih ćelija. Homozigoti za T alele imali su značajno niže nivoe serumskog Ig E, kao i manji broj pozitivnih kožnih alergotestova, nego nosioci C alela (4). Moguće objašnjenje nalazi se u povećanoj senzitivnosti na endotoksin i dr. mikrobne produkte (nosioci T alela), koji interreaguju sa CD14, pa povećavaju IL-12 (interleukin – 12) posredovan odgovor na te produkte. Veruje se da je IL-12 najznačajniji stimulator razvoja Th1 odgovora. U suprotnom slučaju, dolazi nakon porođaja do prolongiranog i dominantnog Th2 odgovora, sa prekomernom produkcijom Ig E antitela, što je glavno imunološko svojstvo atopije.

Na takvoj atopijskoj osnovi i čistom životnom okruženju, koje pretpostavlja higijena hipoteze razumljiv je rani razvoj astme.

Zaključak

Boljim razumevanjem bioloških efekata na specifične produkte okolne sredine otvara se put jasnijeg sagledavanja međusobne isprepletanosti genetske predispozicije i okolne sredine, koje dovode do nastanka astme i tegoba vezanih za egzacerbacije u detinjstvu. To navodi na razmišljanje o mogućem stvaranju surogata bakterijskih produkata, koji bi imali preventivni efekat na ispoljavanje astme i drugih alergijskih bolesti.

Literatura

- Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maischi S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
- Kalliomaki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease; a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1067-79.
- Jones CA, Holt PG. Immunopathology of allergy and asthma in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 36-9.
- Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respiratory Research* 2001;2:129-32.
- Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003;111(3):653-9.
- De Stefano F, Gu D, Kramarz P. Childhood vaccination exacerbate asthma? *Arch Fam Med* 2000;9:617-23.
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
- Weiss ST. Eat dirt-the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
- Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:12-18.
- Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:482-9.
- Mutius E. Statistical / design methods. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-5.
- Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001;56:491-497.
- Lim S, Hoo A, Dezateux C. The associations between birth weight sex, and airway function infants of nonsmoking mothers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2078-84.
- Li Y, Gilliland F, Berhæ K. Effect of in utero and environmental tobacco smoke exposure on function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2097-104.
- Le Clainche L, De Blic J, Scheinmann. Infantile asthma: a heterogeneous disease? *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;56(2):119-22.
- Melene E, Wickman M, Nordvall SL. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-51.
- Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory effects on environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:802-6.
- Kramarz P, De Stefano F, Gargiullo PM: Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
- Openshaw PJ, Hewitt C. Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:40-3.
- Mutius E. Determinants of childhood asthma and atopy in West and East Germany. *Eur Respir Rev* 1998;8(53):145-8.
- Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1839-4.
- Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikon A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1T cell development, and allergen sensitization in infants and high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
- Ernst P, Cornier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1563-6.
- Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
- Tulic MK, Wale JL, Holt PG, Sly PD. Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Cell Mol Biol* 2000;22:604-12.

RISK ENVIRONMENTAL FACTORS FOR CHILDHOOD ASTHMA

Vesna Bojic, Borislav Kamenov, Verica Jovanovic, Radica Kovandzic and Goran Cokojevic

Besides personal characteristics inherited or acquired, exposure to outdoor pollutant and risk environmental factors during fetal and postnatal period can play an important role for development of childhood asthma. Differentiation of allergen specific T cells into dominant Th2 phenotype can be caused by mom-to-be or a young baby exposure to high concentrations of allergens, irritants, tobacco smoke or some other pollutants. One of the possible premises was given by the hygiene hypotheses. It is based on reciprocal relation between the incidence of infective diseases in early childhood and, as a consequence, occurrence of asthma and other infective diseases later on. Epidemiological, biological and genetic studies have given proofs to enlarge the scale of this hypothesis. According to them, there is a possibility that the loss of normal immune balance arises from extremely clean way of life, where the number of microbes is very reduced. In such circumstances the immune system reacts to every kind of "danger" by allergic responses and allergic diseases, including asthma. *Acta Meica Medianae* 2006; 45(1):27-31.

Key words: *hygiene hypotheses, environment, asthma, children*