

# „HYGIENICKÁ HYPOTÉZA“ A VÝSKYT ALERGIÍ U TŘÍLETÝCH DĚTÍ. VÝSLEDKY STUDIE ELSPAC

## “THE HYGIENE HYPOTHESIS” AND ALLERGIC DISEASES AMONG CHILDREN AGED 3 YEARS. ELSPAC STUDY RESULTS

DRAHOSLAVA HRUBÁ<sup>1</sup>, LUBOMÍR KUKLA<sup>2</sup>, MOJMÍR TYRLÍK<sup>3</sup>, HALINA MATĚJOVÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta MU, Brno

<sup>2</sup>Výzkumné pracoviště preventivní a sociální pediatrie,  
Lékařská fakulta MU v Brně

<sup>3</sup>Psychologický ústav, Filozofická fakulta MU v Brně

### SOUHRN

„Hygienická hypotéza“ vysvětluje rostoucí trend frekvence alergií zlepšením hygienické péče v časných obdobích života. Snížení expozice infekčním agens následně ovlivňuje zrání imunitního systému a přetrvávání fetálního typu poměru  $Th_1/Th_2$ .

Ve studii ELSPAC byly děti ve 3 letech věku podle přítomnosti či absence alergických onemocnění (atopický ekzém, urtika, alergická rýma, astma, jiné alergie) rozděleny do 3 skupin: 1. bez přítomnosti alergie (NA), 2. monoalergici (A1) a 3. polyalergici (A2+). Byly zjišťovány velikosti rodin, kojení, expozice kouření, výskyt různých onemocnění po narození, rozsah preventivních očkování, kontakt s různými domácími zvířaty, docházka do kolektivních předškolních zařízení. Statistická významnost rozdílů byla hodnocena v programu SPSS (Pearsonův  $\chi^2$  test, poměr pravděpodobnosti a lineární asociace a test ANOVA).

Výsledky naší studie nepotvrdily tzv. hygienickou hypotézu: velikost rodin, kontakt s domácími zvířaty, docházka do kolektivních dětských zařízení, expozice pasivnímu kouření, délka kojení a proočkovanost, byly ve všech skupinách dětí s rozdílným zdravotním stavem podobné. Naopak, u alergických dětí se vyskytovaly významně častěji než u jejich zdravých vrstevníků respirační onemocnění jak bezprostředně po narození, tak i ve 2. a ve 3. roce života, a podávání antibiotik.

**Klíčová slova:** děti, alergie, nemocnost, hygienická hypotéza

### SUMMARY

The “Hygiene hypothesis” proposes an explanation for the rising prevalence of allergic diseases through improved care early in life. Reduced exposure to infectious agents can deprive the immune system of maturation and support the survival of the fetal-type  $Th_1/Th_2$  ratio.

In the ELSPAC study, children aged 3 years were divided into 3 groups according to absence/presence of allergic diseases (atopy, urtica, hay fever, asthma, others): non-allergic (NA), monoallergic (A1), polyallergic (A2+). Possible risk factors were evaluated: living in a large family, breast feeding, exposure to smoking, postnatal morbidity, vaccination, contact with animals, attending day care. Statistical significance was tested by the SPSS programme (Pearson  $\chi^2$  test, likelihood ratio, linear-by-linear association, ANOVA).

Our results did not confirm the “hygiene hypothesis”: the family size, contact with animals, attending day care, exposure to passive smoking, length of breast feeding and vaccination were similarly prevalent in all child groups. On the other hand, respiratory morbidity and use of antibiotics were significantly higher in the groups of allergic children, both after birth, and during their 2nd and 3rd years of age.

**Key words:** infants, allergy, morbidity, hygiene hypothesis

### Úvod

Prevalence alergických onemocnění má v posledních dekádách narůstající trend, především v populaci dětí ve vyspělých zemích (8). Výzkum zaměřený na tuto problematiku odhalil už markery vrozené vnímavosti a rovněž nové environmentální alergen, které pomáhají vysvětlit tyto epidemiologické trendy. Podle

posledních názorů má ústřední úlohu proces zrání imunitního systému a imunomodulační role infekcí, zejména respiračního a trávicího ústrojí, které děti prodělávají v kojeneckém a předškolním věku (8).

Strachanova „hygienická“ hypotéza byla založena na epidemiologických porovnáváních rozdílů prevalence alergií podle velikosti rodin a hygienických standardů péče o děti ve vyspělých a méně vyspělých

či rozvojových zemích. Vysvětluje rostoucí trend frekvence alergií zlepšením hygienické péče o novorozence, kojení a batolata s následným snížením expozice mikrobiálním původcům různých onemocnění. Imunitní systém tak není v raném věku stimulován k funkcím, které by přirozeným způsobem podporovaly jeho maturaci (15). Přetrvávání fetálního typu vztahů mezi imunitními parametry, zejména poměru systémů  $Th_1/Th_2$ , vede ke změnám imunitních odpovědí na podněty zevního prostředí ve smyslu alergických reakcí (11). Řada epidemiologických studií tuto hypotézu potvrdila, když bylo opakovaně zjišťováno, že život ve velké rodině (17), na zemědělské farmě (5), docházka do jeslí či mateřských škol (12) a prodělání orálně-fekálních infekcí (1) snižují riziko výskytu různých alergií, včetně astmatu.

Předkládaná práce prezentuje analýzu faktorů, které mají vztah k hygienickým podmínkám v rodinách dětí z Brna a okresu Znojmo, v souvislostech s výskytem alergických onemocnění zjištěných ve 3 letech jejich věku.

### Metodika

Podle objektivního vyhodnocení zdravotního stavu dítěte lékařem při zvláštní preventivní prohlídce ve 3 letech věku, organizované metodicky studií European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC), byly děti rozděleny podle přítomnosti či absence alergických onemocnění (atopický ekzém, urtika, alergická rýma, astma, jiné alergie) na děti bez známek přítomnosti alergie (NA), monoalergiky (výskyt jednoho onemocnění – A1) a polyalergiky (výskyt dvou a více onemocnění – A2+). U těchto tří skupin dětí byly pak sledovány možné vlivy v prenatálním a postnatálním období, které by se mohly podílet na rozvoji alergických reakcí. Data byla vybírána z údajů zjištěných v první polovině těhoten-

ství, v šestinedělí, v 6. a 18. měsíci po narození a ve 3 letech věku dítěte.

Byly zjišťovány velikosti rodin podle počtu osob různého věku žijících ve společné domácnosti, úroveň vzdělání matek a jejich kouření v těhotenství a po porodu. U dětí byla sledována doba kojení, výskyt různých onemocnění po narození, a to jak z výpovědi matky, tak z prohlídek u lékaře, dále rozsah preventivních očkování, kontakt s různými domácími zvířaty, docházka do kolektivních předškolních zařízení.

Statistická významnost zjištěných rozdílů byla hodnocena v programu SPSS pomocí Pearsonova  $\chi^2$  testu, poměrem pravděpodobnosti a lineárními asociacemi a testem ANOVA.

### Výsledky

Z celkového počtu 5776 dětí bylo ve věku 3 let bez alergických projevů (NA) 4463 (77,2 %), s výskytem jednoho typu alergického onemocnění (A1) 1147 (19,9 %) a se dvěma a více typy alergií (A2+) 166 (2,6 %) dětí. Mezi polyalergiky bylo větší zastoupení chlapců (57,1 %) než mezi nealergiky (52,4 %) a monoalergiky (49,4 %), rozdíly však jsou jen na hranici statistické významnosti ( $p < 0,06$ ).

Podle počtu osob žijících ve společné domácnosti a počtu vlastních dětí se skupiny nealergických a alergických dětí neodlišovaly (tab. 1). Sociální postavení matek podle stupně dosaženého vzdělání bylo ve všech 3 skupinách dětí podobné: necelých 40 % mělo základní vzdělání případně doplněné vyučením, cca 42 % matek mělo středoškolské vzdělání s maturitou a téměř pětina matek byly vysokoškolačky. Prenatální a postnatální expozice dětí cigaretovému kouři, hodnocená podle kuřáctví matek a otců, podle intenzity kouření rodičů (cigaret/den), podle průměrného počtu kuřáků v domácnosti a podle délky pobytu dětí v zakouřeném prostředí, neměla k výskytu alergických onemocnění ve 3 letech věku žádný vztah.

Po porodu byly děti ze všech 3 skupin kojeny velmi podobně: v průměru necelých 14 týdnů, pětina až čtvrtina dětí byla kojena 6 měsíců, 7 % dětí nebylo kojeno vůbec. K umělé výživě byly převážně podávány klasické přípravky na bázi kravského mléka. V prvním půlroce dostala většina (95 % dětí) ovoce, zeleninu a ovocné šťávy, více než polovina dětí maso, cca 40 % dětí jedlo vejce a rýži, téměř desetina dětí měla ryby. Dokonce kolem 1 % dětí mělo do 6 měsíců dle sdělení matek šumivé a alkoholické nápoje. Rozdíly mezi skupinami s různou alergickou anamnézou nebyly statisticky významné. Ve všech třech skupinách byla v podstatě shodná frekvence údajů o kontaktu dětí s domácími zvířaty (tab. 2). Stejně tak více než třetina dětí z každé skupiny navštěvovala ve 3 letech kolektivní předškolní zařízení (jesle, mateřskou školu).

Významné rozdíly se ve skupině tříletých dětí s polyalergiemi projeví v častější frekvenci konzumace obilovin v prvním půlroce života (36 % vs. 26 %,  $p < 0,05$ ) a v dřívějším podávání směsí stravy. Alergické děti měly také častěji matky s astmatickým onemocněním (3,5 %, resp. 2,7 % vs. 1,7 %,  $p > 0,05$ ) a přecitlivělostí na pyl (34,4 % vs. 28 %,  $p > 0,05$ ) a prachy (42 % vs. 30 %,  $p > 0,01$ ).

Ve skupinách dětí s alergickými onemocněními byla jak podle údajů matek, tak podle záznamů léka-

Tab. 1: Velikost rodiny (osoby ve společné domácnosti)

|                                     | NA        | A1        | A2 +      |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Počet osob ve věku 0–15 let</b>  |           |           |           |
| Průměr                              | 0,72      | 0,70      | 0,63      |
| s.d.                                | 0,87      | 0,75      | 0,68      |
| 95% CI                              | 0,69–0,75 | 0,65–0,75 | 0,68–0,74 |
| <b>Počet osob ve věku 15–18 let</b> |           |           |           |
| Průměr                              | 0,10      | 0,10      | 0,11      |
| s.d.                                | 0,35      | 0,34      | 0,31      |
| 95% CI                              | 0,09–0,11 | 0,08–0,12 | 0,05–0,16 |
| <b>Počet osob starších 18 let</b>   |           |           |           |
| Průměr                              | 2,54      | 2,50      | 2,60      |
| s.d.                                | 1,06      | 1,00      | 1,05      |
| 95% CI                              | 2,50–2,57 | 2,43–2,57 | 2,41–2,80 |
| <b>Počet vlastních dětí</b>         |           |           |           |
| Průměr                              | 1,04      | 1,02      | 0,90      |
| s.d.                                | 0,79      | 0,69      | 0,67      |
| 95% CI                              | 1,01–1,08 | 0,96–1,08 | 0,75–1,06 |

NA= nealergici

A1 = monoalergici

A2+ = polyalergici

Tab. 2: Opakovaný kontakt (alespoň jednou týdně) dítěte s domácími zvířaty (% dětí)

| Zvíře      | Doma |      |      | Jinde |      |      |
|------------|------|------|------|-------|------|------|
|            | NA   | A1   | A2+  | NA    | A1   | A2+  |
| Kočka      | 9,2  | 7,5  | 10,6 | 35,5  | 34,7 | 32,7 |
| Pes        | 18,5 | 17,1 | 16,8 | 54,8  | 55,7 | 57,9 |
| Ptáci      | 10,9 | 9,5  | 6,7  | 32,4  | 34,0 | 33,7 |
| Jiné zvíře | 18,9 | 19,1 | 16,3 | 24,5  | 24,8 | 26,5 |

NA= nealergici

A1 = monoalergici

A2+ = polyalergici

řů, významně vyšší nemocnost ve všech sledovaných etapách po narození (v 6. měsíci, v 18. měsíci, ve věku 3 let). Silné asociace byly nalezeny k frekvenci respiračních onemocnění a kožních vyrážek, také k počtu hospitalizovaných dětí. Podle údajů lékařů prodělalo také více alergických dětí gastroenteritidy (tab. 3). Naopak údaje matek o výskytu průjmů, krve ve stolici, bolestí a křečí v břiše, zvracení se u všech skupin dětí v podstatě shodovaly.

Již během prvních 6 týdnů života byly dětem podávány léky k léčbě jejich respiračních a gastrointestinálních onemocnění, zejména antibiotika: ve skupině dětí s výskytem několika alergických onemocnění současně je sice počet léčených vyšší, ale rozdíly nejsou statisticky významné (tab. 4). Při vyšetření ve stáří dětí 18 měsíců již byly údaje o frekvenci podávání antibiotik u dětí s pozdějším výskytem alergických

Tab. 3: Zdravotní anamnéza dítěte (% dětí, které prodělaly onemocnění v různém věku po narození)

|                                                                | NA   | A1      | A2+     |
|----------------------------------------------------------------|------|---------|---------|
| <b>Nemoci v prvním půlroce života (podle matky)</b>            |      |         |         |
| Rýma, nachlazení                                               | 75,8 | 75,7    | 82,5**  |
| Kašel                                                          | 51,7 | 50,7    | 56,3*   |
| Sípavý dech                                                    | 5,9  | 6,1     | 10,3    |
| Horečka                                                        | 33,6 | 31,2    | 38,1*   |
| Kožní vyrážka                                                  | 34,7 | 43,5**  | 48,4*** |
| Hospitalizace                                                  | 11,2 | 9,7     | 13,5    |
| <b>Nemoci mezi 6. až 18. měsícem života (podle lékaře)</b>     |      |         |         |
| Infekce horních cest dýchacích                                 | 82,0 | 86,8*** | 83,2    |
| Infekce dolních cest dýchacích                                 | 32,4 | 36,7**  | 41,3*** |
| Gastroenteritis                                                | 17,9 | 20,3*   | 23,4*   |
| Alergie po porodu do 6. měsíce života                          | 5,1  | 9,9**   | 16,9*** |
| <b>Nemoci mezi 18. měsícem a 3. rokem života (podle matky)</b> |      |         |         |
| Rýma, nachlazení                                               | 97,8 | 98,7    | 100,0*  |
| Kašel                                                          | 92,8 | 94,8*   | 97,1**  |
| Horečka                                                        | 91,2 | 94,8*   | 95,1**  |
| Sípavý dech                                                    | 9,6  | 12,3**  | 23,1*** |
| Dušnost                                                        | 4,8  | 7,2**   | 17,3*** |
| Bolest uší                                                     | 22,6 | 23,1    | 25,2*   |
| Kožní vyrážka                                                  | 26,4 | 44,2*** | 54,8*** |
| Suspektní reakce na potraviny                                  | 11,5 | 23,1*** | 30,1*** |
| Hospitalizace                                                  | 13,4 | 14,9    | 22,3**  |

Statistická významnost testována u skupin alergických dětí k nealergické skupině: \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$

NA= nealergici

A1 = monoalergici

A2+ = polyalergici

onemocnění signifikantně častější než u dětí bez alergií. V celém souboru bylo v prvních 18 měsících života léčeno antibiotiky cca 60 % dětí, z nich více než čtvrtina opakovaně (tab. 5). Alergické děti navštívily v průměru dvakrát častěji lékaře z důvodů terapeutických než děti bez alergií (6,5 % vs 3,6 %,  $p < 0,001$ ), zatímco průměrná frekvence preventivních prohlídek byla u všech obdobná.

Při zjišťování údajů o proočkovanosti dětí (proti TBC, záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně,

Tab. 4: Podávání léků v prvních 6 týdnech života (%)

|                                  | NA   | A1   | A2+  |
|----------------------------------|------|------|------|
| <b>Antibiotika</b>               |      |      |      |
| Jednou                           | 19,8 | 17,0 | 24,6 |
| Opakovaně                        | 6,3  | 8,0  | 6,3  |
| Celkem                           | 26,1 | 25,0 | 30,9 |
| <b>Léky proti bolesti v krku</b> |      |      |      |
| Jednou                           | 1,6  | 1,0  | 2,4  |
| Opakovaně                        | 1,6  | 1,3  | 0,0  |
| Celkem                           | 3,2  | 2,3  | 2,4  |
| <b>Paralen</b>                   |      |      |      |
| Jednou                           | 21,1 | 19,4 | 27,8 |
| Opakovaně                        | 6,0  | 6,1  | 5,6  |
| Celkem                           | 27,1 | 25,5 | 33,4 |
| <b>Léky proti průjmu</b>         |      |      |      |
| Jednou                           | 5,4  | 5,4  | 7,9  |
| Opakovaně                        | 1,4  | 0,7  | 0,0  |
| Celkem                           | 6,8  | 6,1  | 7,9  |

NA= nealergici

A1 = monoalergici

A2+ = polyalergici

Tab. 5: Podávání léků mezi 2. a 18. měsícem života (%)

|                                  | NA   | A1    | A2+    |
|----------------------------------|------|-------|--------|
| <b>Antibiotika</b>               |      |       |        |
| Jednou                           | 33,5 | 33,5  | 27,5   |
| Opakovaně                        | 26,1 | 30,1  | 43,1   |
| Celkem                           | 59,6 | 63,6* | 70,6** |
| <b>Léky proti bolesti v krku</b> |      |       |        |
| Jednou                           | 6,8  | 7,8   | 7,5    |
| Opakovaně                        | 5,5  | 5,3   | 3,8    |
| Celkem                           | 12,3 | 13,1  | 11,3   |
| <b>Paralen</b>                   |      |       |        |
| Jednou                           | 31,2 | 31,3  | 27,8   |
| Opakovaně                        | 40,5 | 41,1  | 53,7   |
| Celkem                           | 71,7 | 72,4  | 81,5*  |
| <b>Léky proti průjmu</b>         |      |       |        |
| Jednou                           | 16,4 | 17,9  | 25,7   |
| Opakovaně                        | 5,8  | 5,3   | 3,7    |
| Celkem                           | 22,2 | 23,2  | 29,4   |

Statistická významnost testována u skupin alergických dětí k nealergické skupině: \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

NA= nealergici

A1 = monoalergici

A2+ = polyalergici

spalničkám, průšnicím, zarděnkám, chřipce) nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi dětmi zdravými a alergickými.

## Diskuse

„Hygienická hypotéza“ byla užitečná pro pochopení obecných principů alergických onemocnění. Podle současných názorů je však přece jen založena na zjednodušení imunologických mechanismů (20). Podrobnější sledování proměn v průběhu zrání imunitního systému dalo vznik nové pracovní hypotéze, která zahrnuje i účast virových infekcí v časném dětství na vzniku alergických onemocnění. Bylo prokázáno, že snížení funkcí systému  $Th_1$  je nejen známkou predispozice k pozdějšímu rozvoji alergických onemocnění, ale rovněž podmiňuje vnímavost k virovým infekcím. Zdá se, že prodělání virových infekcí v časném období života, v němž probíhají maturační změny imunitního systému, napomáhá k alergické senzibilizaci, především u geneticky predisponovaných dětí (3, 8).

Výsledky naší studie nepotvrdily tzv. hygienickou hypotézu: velikost rodin, vzdělání matek, kontakt s domácími zvířaty, docházka do kolektivních dětských zařízení, proočkovanost, byly ve všech skupinách dětí s rozdílným zdravotním stavem podobné. Nebyl prokázán ani vztah k expozici kouření matek a k délce kojení. Mezi rizikovými faktory, které se u alergických dětí zahrnutých do studie ELSPAC vyskytovaly významně častěji než u jejich zdravých vrstevníků, dominovala respirační onemocnění jak bezprostředně po narození, tak i ve 2. a ve 3. roce života, a podávání antibiotik; uplatnila se i alergie matek a dřívější konzumace obilovin.

V metodice studie ELSPAC nebylo zahrnuto vyšetření původců těchto onemocnění, ovšem ze zahraničních prací je známo, že nejčastějšími původci rýmy a zánětů horních cest dýchacích bývají rhinoviry, které se nacházejí také až u 20 % dětí bez známek onemocnění (4). Původci závažnějších infekcí dolních cest dýchacích, klinicky se projevujících pneumoniemi a bronchiolitidou, jsou v prvním roce života téměř výlučně RSV viry (14), zatímco u starších dětí jsou původci zánětů dolních cest dýchacích už opět rhinoviry a viry chřipkové (18). Virové infekce u malých dětí obvykle vyvolávají epizody sípavého dechu, které se u většiny pacientů vyskytují jen po přechodné období, zatímco u některých přetrvávají a vyvinou se do klasického astmatického onemocnění. Úloha infekčních agens a změn, které v dýchacím ústrojí vyvolávají projevy sípání, není dosud známá.

Virové infekce vyvolávají zánět mukózní sliznice, který penetruje i do intercelulárních epiteliálních prostor a který se typicky objevuje při alergickém astmatu. Během virových infekcí se objevují v bronchiálním sekretu mediátory (leukotrieny, histamin, prostaglandiny, tryptóza) (13). Silnější imunitní odpověď s výrazným zvýšením IgA a IgE bývá pozorována u infekčních onemocnění vyvolaných RSV. Protože formace imunoglobulinů A a E je významně závislá na  $Th_2$  buňkách, je možno předpokládat, že RSV viry mohou mít významnou schopnost aktivovat  $Th_2$  systém a být tak rizikovým faktorem vývoje atopických onemocnění (23). Tímto způsobem mohou virové infekce v časném období života poškodit vyvíjející se plíce a přispět k alterování imunitních odpovědí, i když se v tomto období ještě klinicky neprojevují alergickými symptomy (7). I přes tato vysvět-

lení však stále není jasná představa o komplexu faktorů ovlivňujících nástup hypersenzitivních reakcí.

Kontroverzní výsledky byly nacházeny rovněž při hodnocení reakce organismu na virová respirační onemocnění pomocí produkce IgE (9). Předpoklady o významu úlohy zánětu v postupném rozvoji alergického astmatu jsou zpochybňovány výsledky klinických pozorování, které neprokázaly výraznější protektivní efekt rychlého nasazení protizánětlivé léčby kortikoidy (25). Reakce na virové infekce tak musí být ovlivňována dalšími faktory. Naše výsledky ukazující na významný vztah mezi respiračními virovými onemocněními dolních cest dýchacích v raném období dětství a alergickými dispozicemi, resp. onemocněními potvrzují shodné závěry, které zjistili Schauer et al. (21). V jejich studii byla použita i objektivní vyšetření markerů změn imunitních reakcí. Ve skupině nemocných dětí byly signifikantně častější IgE protilátky než v kontrolním souboru (u 33 % vs. 2,3 % dětí), a výskyt sípavého dechu (u 15,5 % vs. 3,6 % dětí). Autoři potvrzují dřívější hypotézu, že opakované virové respirační infekce jsou rizikovým faktorem pro vznik alergií a astmatu, i když ve starším věku jsou tyto vztahy již méně průkazné.

Účast léčby antibiotiky ve změnách reakcí imunitního systému potvrdila řada autorů. Studie z Nového Zélandu po standardizaci možných matoucích faktorů popisuje, že užívání antibiotik souviselo u 5–10letých dětí se signifikantním zvýšením rizika astmatu (OR 2,74, 95% CI 1,10–6,85), sípavého dechu (OR 1,86, 95% CI 1,06–3,26). Vyšší riziko astmatu (OR 4,05) se vyskytovalo u dětí, které byly léčeny antibiotiky v prvním roce života a také při opakované léčbě kojenců antibiotiky (OR 2,27 při použití antibiotik 1–2krát, OR 4,02 při použití 3krát a vícekrát). Antibiotika byla rovněž častěji aplikována u dětí, které měly později potíže s ekzematózními onemocněními (OR 1,23) (24). Užívání perorálních forem antibiotik v prvních 2 letech života bylo rovněž výrazným rizikovým faktorem atopických onemocnění u dětí ve studii organizované v anglickém hrabství Oxford (6).

Na rozvoji imunitního systému se významným způsobem podílí také střevní mikroflóra, jejíž přirozené složení může být narušeno užíváním antibiotik. Ve švédské studii byly sledovány dva soubory dětí mladších dvou let. Počet kolonií enterokokových bakterií na 1 gram stolice byl signifikantně – více než dvojnásobně – vyšší u dětí, které nikdy nebyly léčeny antibiotiky (5,5 vs.  $2,1 \times 10^7$ ), a také u dětí kojených a těch, které měly ve stravě dostatek zeleniny. U dětí přijímajících větší množství rostlinné potravy a narozených v domácím prostředí (ne v porodnici) byla větší diverzita laktobacilů, které se podílejí na fermentaci. V jejich stolici byly některé charakteristické nálezy související se střevní mikroflórou (větší obsah kyseliny octové a naopak nižší obsah kyseliny propionové. Autoři (2) soudí, že nalezené rozdíly mohou přispět k vysvětlení některých rozdílů ve výskytu alergií majících vztah ke způsobu stravování.

V souvislosti s „hygienickou“ teorií rozvoje alergických reakcí byla zkoumána odpověď na očkování v časném období života, které bylo pokládáno za faktor, který zvyšuje riziko alergických onemocnění (10, 19). U dětí po očkování se objevilo určité snížení odpovědi typu  $Th_1$ , i když na druhou stranu nebyla zjištěna obecně se vyskytující polarizace k odpovědím  $Th_2$  (22). U sedmi- až osmiletých holandských a německých dětí byl sledován vztah mezi vakcinací v raném dětství a výskytem respiračních a alergických onemocnění.



S výjimkou předchozího očkování BCG vakcínou, které bylo spojeno se zvýšeným rizikem senzibilizace domácím prachem (OR 2,28, 95% CI 1,05–4,96), nebylo očkování v dětství spojeno ani s výskytem alergií, ani s vyšší frekvencí respiračních onemocnění (16). Přehled studií publikovaných v letech 1966 až 2003, a statistické zpracování jejich výsledků, které sledovaly markery Th<sub>1</sub> a Th<sub>2</sub> odpovědí na vakcinaci proti difterii, pertusi a tetanu (DPT), spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) a proti TBC (BCG vakcínou) nezjistil, že by očkování zvyšovalo riziko alergických onemocnění (11). V zájmu objektivity lze ovšem připustit, že vakcinace v časném období dětského věku nemusí optimálně stimulovat imunitní systém. Proto se nejnovější výzkum orientuje na vývoj takových očkovacích látek, které by nejen chránily proti infekčním onemocněním, ale i proti rozvoji alergických a autoimunitních nemocí: pozornost je věnována zejména použití jiných typů adjuvantů (11).

### Závěr

V etiologii rozvoje alergií je stále mnoho neznámých. Studie ELSPAC patří k těm, které zpochybnila tzv. „hygienickou hypotézu“ v souboru dětí ve věku 3 let. Vzájemné vztahy budou však ještě analyzovány v další etapě prospektivního šetření, i když se podle zahraničních expertů zdá, že k objasnění by mohla pomoci prospektivní studie, která mimo jiné zahrne i deskripci cytokinového profilu v časném období života, před prvními respiračními onemocněními.

### Poděkování

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 8791-2/2006.

### LITERATURA

- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an antroposophic lifestyle. *Lancet*. 1999 May 1;353(9163):1485-8.
- Alm JS, Swartz J, Björkstén B, Engstrand L, Engström J, Kühn I, et al. An antroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 Dec;13(6):402-11.
- Bellantì JA, Malka-Rais J, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra A. Developmental immunology: clinical application to allergy-immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Jun;90(6 Suppl 3):2-6.
- Van Benten I, Koopman L, Niesters B, Hop W, van Middelkoop B, de Waal L, et al. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Oct;14(5):363-70.
- Braun-Fahrlander C. The role of the farm environment and animal contact for the development of asthma and allergies. *Clin Exp Allergy*. 2001 Dec;31(12):1799-803.
- Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998 Nov;53(11):927-32.
- Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL, et al. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996 May;7(2):55-60.
- Holt PG, Sly PD. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma. *Eur Respir J*. 2002 Mar;19(3):538-45.
- Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr*. 1999 Aug;135(2 Pt 2):8-13.
- Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology*. 1997 Nov;8(6):678-80.
- Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rümke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine*. 2004 Sep 3;22(25-26):3375-85.
- Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet*. 1999 Feb 6;353(9151):450-4.
- Lorente F, Laffond E, Moreno E, Davila I. Viral infection and asthma: immunologic mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 May-Jun;29(3):126-33. (In Spanish.)
- Martín Mateos MA. Respiratory syncytial virus infection and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 May-Jun;29(3):140-6. (In Spanish.)
- Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Sep;110(3):381-7.
- Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM, Creemers H, Freund H, Dott W, et al. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Oct;38(4):329-34.
- Von Mutius E, Martínéz FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ*. 1994 Mar 12;308(6930):692-5.
- Von Mutius E. Asthma and infection: risk or prevention? *Schweiz Med Wochenschr*. 1998 Nov 21;128(47):1833-9. (In German.)
- Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA*. 1994 Aug 24-31;272(8):592-3.
- Salvi SS, Babu KS, Holgate ST. Is asthma really due to a polarized T cell response toward a helper T cell type 2 phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1343-6.
- Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Köchling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1277-83.
- Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine*. 2001 May 14;19(25-26):3331-46.
- Strannegård O, Cello J, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Sigurs N. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997 Feb;8(1):1-6.
- Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jun;29(6):766-71.
- Wennergren G, Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J*. 2001 Dec;18(6):1044-58.

Došlo do redakce: 8. 4. 2009

Přijato k tisku: 1. 9. 2009

Prof. MUDr. Draboslava Hrubá, CSc.

Ústav preventivního lékařství, LF MU

Tomešova 12

600 00 Brno

E-mail: hruba@med.muni.cz