

# Częste infekcje a astma i choroby alergiczne u dzieci

Reccurent infections and asthma and allergic diseases in children

**Anna Bręborowicz**

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 378–381

## Streszczenie

Od wielu lat przedmiotem dużego zainteresowania jest ocena związku między częstymi infekcjami a astmą i chorobami alergicznymi. Oczekiwane i potrzebne są wnioski praktyczne z tych analiz. Stosunkowo często pojawiają się trudności w różnicowaniu reakcji alergicznych i zakażeń, zwłaszcza wirusowych o lekkim przebiegu. Czasem zakażenie, częściej wywołane przez bakterie typowe, i zapalenie alergiczne toczą się całkowicie niezależnie. Główny kierunek dyskusji dotyczy jednak roli zakażeń wirusowych w indukowaniu rozwoju astmy i prowokowaniu jej zaostrzeń. Przez wiele lat koncepcja ułatwienia rozwoju astmy w następstwie zakażenia wirusowego dominowała i była poparta wynikami badań epidemiologicznych, klinicznych i eksperymentalnych. Pod koniec lat 80. ostatniego stulecia powstała nowa hipoteza nazwana higieniczną. Zakłada ona ochronny wpływ niektórych infekcji (nie tylko wirusowych) na rozwój astmy i alergii. W ostatnich 20 latach zgromadzono wiele argumentów za i przeciw tej hipotezie. Prawdopodobnie istnieje kilka czynników nakładających się i modyfikujących analizowany związek przyczynowo-skutkowy. Na podstawie tej hipotezy nie powstały dotąd żadne specyficzne zalecenia praktyczne. Rola zakażeń wirusowych w wywoływaniu zaostrzeń astmy jest dobrze udokumentowana na poziomie epidemiologii, kliniki i badań eksperymentalnych. Oczekiwane są także propozycje interwencji terapeutycznych w takich sytuacjach w celu złagodzenia objawów choroby.

**Słowa kluczowe:** zakażenia, zapalenie alergiczne, astma dziecięca, alergia.

## Abstract

The relationships between recurrent infections, asthma and allergic diseases have been analyzed for many years. Suggestions for practice seem important and expected. Quite often it is not easy to differentiate an allergic reaction and infection, especially in the case of viral infection with mild symptoms. Sometimes both pathologies are completely independent. The main discussion focuses on the role of infection in the development of diseases and its role as a triggering factor of asthma exacerbation. For many years the concept of promotion of asthma and allergy in the course of viral infection has dominated and has been supported by epidemiological observations, and clinical and experimental studies as well. In the late 1980s a new hypothesis was proposed named the “hygiene hypothesis” of asthma/allergy. It assumes that infections (not only viral) may protect against allergic diseases. During the last 20 years many arguments have been collected for and against this hypothesis. Probably there are many confounding factors that modify the potential protective effect. However, as yet there are no recommendations for practice which could be reliable. The influence of viral infection on asthma exacerbation is well proved at different levels: epidemiology as well as clinical and experimental studies. Therapeutic intervention aimed at attenuating the course of disease in such cases is needed.

**Key words:** infections, allergic inflammation, childhood asthma, allergy.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

## Wprowadzenie

Od wielu lat przedmiotem dużego zainteresowania jest ocena związku między częstymi infekcjami a astmą i chorobami alergicznymi [1, 2]. Równoległe z dyskusją nad teoretycznymi podstawami tego związku pojawiają się pytania praktyczne: o możliwość zapobiegania występowaniu objawów lub chociaż złagodzenia ich przebiegu, o wybór opcji terapeutycznej, jej intensywności, czasu trwania, a także o rokowanie. To ostatnie ma szczególne znaczenie w odniesieniu do dzieci najmłodszych, u których związek między zakażeniem wirusem RS, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, a nawrotową obturacją i astmą wydaje się bardzo prawdopodobny [3, 4].

W świetle aktualnej wiedzy można wyróżnić następujące możliwości powiązań między infekcjami a astmą i alergią:

- pomyłki diagnostyczne spowodowane podobieństwem przebiegu analizowanych procesów chorobowych,
- rozłączność i równoległy, niezależny przebieg obu patologii,
- dwukierunkowa zależność przyczynowo-skutkowa.

Ta ostatnia koncepcja wydaje się mieć największe znaczenie. W celu wnikliwego poznania problemu prowadzone są obserwacje epidemiologiczne, badania kliniczne i eksperymentalne. Ocenie podlegają zarówno zmiany morfologiczne w układzie oddechowym, procesy immunologiczne, jak i zaburzenia czynnościowe.

## Infekcja czy astma, alergią?

Trudność w różnicowaniu zapalenia o podłożu infekcyjnym i zapalenia alergicznego dotyczy głównie zakażeń wirusowych o lekkim przebiegu. Sezonowość występowania infekcji układu oddechowego pokrywa się z sezonowością ekspozycji na alergeny najczęściej uczulające (pyłki roślin – głównie drzew, traw, roztocza, zarodniki grzybów pleśniowych). Objawy nieżytu górnych dróg oddechowych, a zwłaszcza nieżyt nosa o charakterze surowiczno-słuzowym z napadowym kichaniem i/lub blokadą nosa, występują zarówno w przebiegu reakcji alergicznej, jak i zakażenia. Objawom tym mogą towarzyszyć objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, takie jak kaszel, świszczący oddech, duszność, i to zarówno w astmie, jak i zapaleniu oskrzeli o podłożu infekcyjnym. Taki przebieg infekcji jest najbardziej typowy w grupie dzieci najmłodszych, co jest konsekwencją odrębności budowy i czynności układu oddechowego w tej grupie wiekowej. Różnicowanie dzieci z tzw. przemijającymi, indukowanymi zakażeniami świszczącymi i astmą podczas pierwszych incydentów obturacji jest trudne zwłaszcza przy braku innych czynników ryzyka wystąpienia astmy, takich jak atopia. U pacjentów starszych prezentujących objawy zapalenia oskrzeli istnieje także pewne ryzyko wystąpienia błędu w rozstrzygnięciu o prawdopodobnym podłożu choroby. Czas i dalsza obserwacja weryfikują zasadność wstęp-

nych rozpoznań. W niektórych opracowaniach zaproponowano określone kryteria różnicowania zapaleń infekcyjnych i alergicznych, uwzględniające takie parametry, jak gorączka, objawy ogólne, śluzowo-ropna wydzielina z nosa lub z oskrzeli, i przyjęto, że czas ich trwania powyżej 48 godz. częściej wskazuje na infekcję.

## Infekcja i astma, choroby alergiczne – bez wzajemnych oddziaływań

Całkowita rozłączność i równoległość infekcji i alergii zdarza się względnie rzadko i dotyczy na ogół zakażeń bakteryjnych wywołanych przez patogeny typowe. Nie udowodniono zwiększonego ryzyka wystąpienia zaostrzeń astmy w przebiegu takich zakażeń, jak angina, bakteryjne zapalenie płuc, z wyjątkiem tych, które są wywołane przez patogeny atypowe [5]. Również odwrotnie – astma nie wydaje się zwiększać podatności na ten rodzaj zakażeń.

## Zależności – infekcja i astma, choroby alergiczne

Najbardziej rozbudowany kierunek badań to analiza związków przyczynowo-skutkowych między infekcjami wirusowymi a astmą i chorobami alergicznymi. Zakażenia wirusowe wydają się mieć wpływ na rozwój astmy i chorób alergicznych i to zarówno indukujący, jak i w pewnych sytuacjach protekcyjny. Nie ma żadnych wątpliwości co do roli zakażeń w wywoływaniu zaostrzeń astmy. Krótki przegląd wiedzy z tego zakresu przedstawiono poniżej. Istnieją także pewne dane wskazujące na udział zakażeń w patogenezie astmy ciężkiej, zwłaszcza w przypadku zakażenia przewlekłego, będącego prawdopodobnie wynikiem upośledzonej eliminacji wirusów [6]. Z kolei astma może wiązać się ze zwiększoną podatnością na zakażenia i cięższym ich przebiegiem. W ostatnich latach u astmatyków wykryto zaburzenia w produkcji i uwalnianiu interferonu w czasie infekcji [7]. Także atopia wydaje się zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń, co sugeruje odwrotna zależność między stężeniem IgE a ciężkością infekcji [8].

## Zakażenia a rozwój astmy

Przez dziesiątki lat infekcjom przypisywano promocyjny wpływ na rozwój lub ujawnienie się astmy [1–3]. Najczęściej analizowany problem dotyczył wpływu zakażeń wirusem RS we wczesnym dzieciństwie [4, 5]. Ocena długoterminowych konsekwencji zakażenia początkowo na podstawie badań retrospektywnych, a następnie prospektywnych potwierdziła zwiększone ryzyko następującej po zakażeniu obturacji nawrotowej. Dopiero w wieku szkolnym, ok. 11.–13. roku życia, znikają różnice w częstości występowania obturacji między dziećmi zakażonymi i niezakażonymi w pierwszych miesiącach życia [9]. Z tymi obserwacjami wiążą się dwa ważne pytania – które z tych dzieci prezentujących okresowe świszczące choryje na astmę i czy infekcja indukuje astmę czy też może ujawn-

nia istniejącą wcześniej predyspozycję do rozwoju choroby. Predyspozycja ta miałyby decydować o cięższym niż przeciętny przebiegu choroby, a właśnie w grupie dzieci, które chorowały ciężko i wymagały hospitalizacji, astma jest częściej rozpoznawana [10]. Wsparciem dla prób rozwiązywania tych problemów na poziomie klinicznym i epidemiologicznym są badania immunologiczne. W ostrej fazie zakażenia u niemowląt i małych dzieci zakażonych wirusem RS wykryto pewne wykładniki zapalenia alergicznego – zwiększenie stężenia IgE, ECP w surowicy i wydzielanie z dróg oddechowych, wzrost ekspresji cytokin, np. RANTES, i cząstek adhezyjnych (ICAM-1). Okazało się, że wirusowe białko G ma zdolność modyfikacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku fenotypu i przewagi czynnościowej limfocytów Th2.

Koncepcja ochronnej roli infekcji dla rozwoju astmy i chorób alergicznych narodziła się później w końcu lat 80. ubiegłego stulecia, także początkowo na podstawie obserwacji epidemiologicznych. Koncepcja ta stała się podstawą higienicznej hipotezy rozwoju alergii [11, 12]. Ochronna rola zakażeń ma obszerne i zróżnicowane piśmiennictwo. Okazało się, że ewentualny efekt profilaktyczny zależy od rodzaju i lokalizacji infekcji, czasu jej wystąpienia, a także predyspozycji genetycznej. Optymizm związany z hipotezą higieniczną nie przekłada się dotąd na zdefiniowane i zweryfikowane zalecenia praktyczne, które należałoby podjąć w ramach programów profilaktycznych. Szczególną uwagę zwrócono w ostatnich latach na suplementację diety probiotykami, przy czym okazało się, że uzyskana w wyniku ich stosowania protekcja dotyczy wyłącznie atopowego zapalenia skóry i nie jest wsparta dowodami na stymulację odpowiedzi IgE-zależnej [13]. Te nieliczne spostrzeżenia tłumaczą, dlaczego nie sformułowano dotąd zaleceń powszechnego podawania probiotyków w celu zapobiegania chorobom alergicznym [14].

### Zakażenia a zaostrzenia astmy

Rola zakażeń jako czynnika wyzwalającego zaostrzenia astmy jest bezsporna i najlepiej udokumentowana zarówno na poziomie epidemiologicznym, klinicznym, jak i w badaniach eksperymentalnych. Problem dotyczy dzieci oraz dorosłych, a różnica między tymi grupami dotyczy rodzaju zakażenia. U dzieci najmłodszych największe znaczenie przypisywano zakażeniom wirusem RS, a u dzieci starszych i dorosłych – rynowirusom. W ostatnich badaniach wykazano, że te ostatnie odgrywają istotną rolę w młodszych grupach wiekowych.

Dowody epidemiologiczne na związek zaostrzeń astmy z infekcją to koincydencja szczytu występowania zaostrzeń astmy ze szczytem zapadalności na zakażenia wirusowe, związek czasowy między hospitalizacjami z powodu astmy i wskaźnikiem zapadalności na zakażenia wirusowe, uczęszczaniem do szkoły, początkiem semestru i wreszcie zimowy szczyt zgonów z powodu astmy w niektórych grupach wiekowych. Na poziomie klinicznym do-

wodem potwierdzającym omawianą koncepcję jest związek czasowy między występowaniem zakażeń wirusowych oraz zaostrzeń astmy w indywidualnych przypadkach. Nasilenie objawów astmy w przebiegu zakażenia wirusowego stwierdza się u 95% dzieci chorych na astmę i u wielu to zakażenie potwierdzono [15, 16]. Opisane powyżej obserwacje stały się podstawą do stworzenia koncepcji wrześnie-epidemicznej zaostrzeń astmy [17], jednak należy zastrzec, że na miesiąc czy porę roku wystąpienia maksimum zachorowań może mieć wpływ geograficzna lokalizacja ośrodka czy regionu, w którym prowadzone są badania.

Przyczyny zaostrzeń astmy w wyniku zakażeń wirusowych są złożone [3]. Indukcja reakcji zapalnej ma miejsce na poziomie nabłonka dróg oddechowych, który, oprócz roli fizycznej bariery ochronnej dróg oddechowych, jest źródłem cytokin, chemokin i mediatorów. W wyniku ich działania następuje migracja komórek zapalenia do ściany oskrzeli i ich aktywacja z progresją reakcji zapalnej. Uszkodzenie nabłonka nie tylko prowadzi do jego złuszczenia, ale i odstąpienia zakończeń nerwowych, braku enzymów rozkładających neuropeptydy, co decyduje o nasileniu komponenty neurogennej zapalenia. Jednocześnie następuje stymulacja komórek gruczołowych w kierunku zwiększonego wydzielania śluzu, zwiększa się przepuszczalność naczyń, dochodzi do skurczu mięśni gładkich oskrzeli i zmniejszenia ich wrażliwości na  $\beta_2$ -mimetyki. O obturacji dróg oddechowych decyduje więc kilka elementów. Nasilona reakcja zapalna leży u podstaw śródinfekcyjnej i po-infekcyjnej nadreaktywności oskrzeli utrzymującej się istotnie dłużej u chorych na astmę niż w populacji. W wyniku zakażenia zmniejszają się właściwości regeneracyjne nabłonka [18], a jego zwiększona przepuszczalność może potęgować skłonności do uczulenia.

Jak wynika z badań epidemiologicznych, ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy u chorych uczulonych jest największe w sytuacji jednoczesnej ekspozycji na alergen i zakażenie [19], co u osób uczulonych na alergeny powszechnie nie jest rzadkością.

### Piśmiennictwo

1. MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin Noth Am* 2005; 25: 45-66.
2. Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the art. A GA<sup>2</sup>LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62: 457-70.
3. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 56-61.
4. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (2 Suppl): S76-82.
5. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-9.

6. Woś M, Sanak M, Soja J, et al. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1082-9.
7. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937-47.
8. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1008.
9. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and the subsequent risk of wheezing and allergic sensitization by age at 13. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
10. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnasson R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-41.
11. Bresciani M, Parisi C, Manghi G, Bonini S. The hygiene hypothesis: does it function worldwide? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 147-51.
12. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 402-25.
13. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-21.
14. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD 006475.
15. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-9.
16. Khetsuriani NN, Kazerouni N, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 314-21.
17. Johnston NV, Johnson SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132-8.
18. Bossios A, Psarras S, Gourgiotis D, et al. Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005; 6: 114.
19. Murray CS, Poletti G, Kebabdzian T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61: 376-82.