

# CZY POTRAFI MY WYPRZEDZIĆ MARSZ ALERGICZNY? METODY OCENY RYZYKA ROZWOJU ALERGII U DZIECI

## CAN WE OVERTAKE THE ALLERGIC MARCH? METHODS FOR ASSESSING THE RISK OF DEVELOPING ALLERGIES IN CHILDREN

Paulina Przybysz, Teresa Jackowska

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Teresa Jackowska

### STRESZCZENIE

W związku z rosnącą liczbą osób cierpiących na choroby o podłożu atopowym alergię zaliczono do chorób cywilizacyjnych, związanych z tempem rozwoju społeczeństwa XXI w. Alergia jest najczęstszą chorobą przewlekłą wieku dziecięcego i jest odpowiedzialna za skrócenie długości życia i pogorszenie jego jakości. Manifestacja alergii różni się w zależności od wieku dziecka, składając się w charakterystyczną sekwencję, zwaną marszem alergicznym, który jest zależny od czynników genetycznych i środowiskowych. Celem zmniejszenia czy ograniczenia chorób atopowych u dzieci jest wyodrębnienie grupy predysponowanej do rozwoju alergii przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Pozwoli to na zastosowanie skutecznej profilaktyki i przerwanie marszu alergicznego. Znane są markery i metody oceny ryzyka rozwoju alergii okresu okołoporodowego i niemowlęcego dotyczące zmienności genetycznej, funkcjonowania układu immunologicznego, budowy bariery naskórkowej. Jednak możliwość wykorzystania oraz praktycznego zastosowania tych markerów i metod jest ograniczona ze względu na małą dostępność, duży koszt lub brak udokumentowanej korelacji z rozwojem alergii. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa w artykule przedstawiono dotychczasowe wyniki badań oceniające markery ryzyka rozwoju alergii u dzieci i ich zastosowanie w praktyce.

**Słowa kluczowe:** alergia, atopia, czynnik ryzyka alergii

### ABSTRACT

The growing number of people suffering from atopic diseases has allowed allergy to be classified as civilization-related diseases associated with the pace of development of society in the 21st century. Allergy is the most common chronic childhood disease and is responsible for shortening the length and deteriorating quality of life. The manifestation of allergies varies depending on the age of the child, forming a characteristic sequence called allergic march, which is dependent on genetic and environmental factors. The goal of reducing or reducing atopic diseases in children is to isolate a group predisposed to developing allergies before the first symptoms of the disease. This will allow you to apply effective prevention and stop the allergic march. Markers and methods for assessing the risk of developing perinatal and infant allergies regarding genetic variability, the functioning of the immune system and the structure of the epidermal barrier are known. However, the applicability and practical application of these markers and methods is limited due to the low availability, high cost or lack of documented correlation with the development of allergies.

Based on the literature review, the article presents current research results assessing markers of allergy risk in children and their application in practice.

**Key words:** allergy, atopy, allergy risk factor

## WSTĘP

Choroby atopowe należą do najczęstszych chorób przewlekłych u dzieci. Na całym świecie odnotowuje się stałe zwiększanie się odsetka dzieci ze stwierdzoną chorobą o podłożu atopowym. Co piąte dziecko spełnia kryteria rozpoznania atopowego zapalenia skóry w pewnym momencie swojego życia. Szacuje się, że na astmę oskrzelową choruje obecnie ok. 300 mln ludzi i ich liczba stale rośnie [1]. Prognozuje się, że przy zachowaniu obecnego trendu do 2025 r. liczba osób chorych na astmę wyniesie ok. 400 mln [2].

Pierwsze objawy atopii najczęściej pojawiają się w wieku niemowlęcym pod postacią atopowego zapalenia skóry (AZS), następnie ewoluują wraz z wiekiem, objawiając się różnym obrazem klinicznym, nazwanym marszem alergicznym [3]. Ustalenie czynnika prognostycznego występującego przed pierwszymi objawami, w pierwszych miesiącach życia lub najlepiej w momencie urodzenia, pozwoliłoby wdrożyć algorytm zapobiegania rozwojowi reakcji atopowych. Obecnie najlepszym znanym czynnikiem oceny ryzyka rozwoju alergii jest wywiad rodzinny [4]. Jednak ok. 10% dzieci jest urodzonych w rodzinach bez jakiegokolwiek manifestacji atopii i pomimo to rozpoznaje się u nich alergię już w pierwszych latach życia [5, 6]. Wyodrębnienie dzieci predysponowanych do rozwinięcia alergii pozwoliłoby wprowadzić interwencje prewencyjne, skutecznie zatrzymać, a nawet wyprzedzić rozwój alergii.

W artykule przedstawiono na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotychczasowe wyniki badań oceniające markery ryzyka rozwoju alergii u dzieci i ich zastosowanie w praktyce.

## ALERGIA I ATOPIA; MARSZ ALERGICZNY

Atopia jest wrodzoną, dziedziczną skłonnością do nadmiernej produkcji przeciwciał w klasie IgE w odpowiedzi na niewielkie dawki antygenów i jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób o podłożu atopowym: atopowego zapalenia skóry, astmy oskrzelowej, kataru siennego, alergicznego zapalenia spojówek i alergii pokarmowej [1, 7, 8]. W układzie immunologicznym osób z chorobami atopowymi charakterystyczna jest nieprawidłowa zmiana równowagi pomiędzy odpowiedzią regulo-

waną przez limfocyty pomocnicze Th1 i Th2 na korzyść Th2. Cytokiny związane z Th2 (interleukiny: IL-4, IL-5 i IL-13) są odpowiedzialne za indukcję i utrzymanie produkcji przeciwciał w klasie IgE, czyli za regulowanie reakcji alergicznych. Zmniejszona produkcja cytokin związanych z Th1 (IL-12 i interferonu  $\gamma$ : IFN- $\gamma$ ), odpowiedzialnych za tłumienie odpowiedzi immunologicznej, dodatkowo powoduje nasilenie wszystkich reakcji nadwrażliwości [9].

Choroby o podłożu alergicznym często występują rodzinnie, co sugeruje istnienie genów odpowiedzialnych za skłonność do alergii. Dziedziczną skłonność do atopii potwierdziło większe prawdopodobieństwo zachorowania na alergię u bliźniąt jednojajowych ocenione na 60-80% [4, 8]. Analizując odpowiedź IgE-zależną na specyficzne antygeny, nadreaktywność oskrzeli czy stan zapalny w przebiegu reakcji IgE-niezależnej, zidentyfikowano wiele genów predysponujących do występowania objawów klinicznych. Każda fenotypowa manifestacja alergii jest sumą dziedziczenia wielogenowego oraz złożonego nakładania się na siebie czynników środowiskowych [1, 5].

Marsz alergiczny to sekwencja następujących po sobie chorób, rozpoczynających się w wieku niemowlęcym. Nadprodukcja specyficznych przeciwciał w klasie IgE w odpowiedzi na antygeny pokarmowe, z towarzyszącymi objawami atopowego zapalenia skóry, astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa manifestuje się w kolejnych latach życia [3, 10]. Za rozwój marszu alergicznego odpowiadają zmiany w barierze naskórkowej, przez którą dochodzi do penetracji alergenów i następnie do rozwoju przez-naskórkowej nadwrażliwości, która rozpoczyna kaskadę zmieniających się manifestacji narządowych alergii [11].

Pojawienie się pierwszych objawów alergii jest ogromnym czynnikiem ryzyka wystąpienia kolejnych jej manifestacji. W przypadku alergii pokarmowej ok. 50% dzieci prezentuje objawy AZS, 40% astmy oskrzelowej (AO), a 30% alergicznego nieżytu nosa (ANN) [1]. Około 20% dzieci choruje na AZS, u połowy z nich rozwiną się objawy innych chorób atopowych już w 1. r.ż., a u 85% do 5. r.ż. [7, 12, 13]. Ciężkość przebiegu AZS jest proporcjonalna do ryzyka rozwoju AO w późniejszych latach [11, 14, 15]. Dzieci z AZS i towarzyszącymi reakcjami nadwrażliwości w 1. r.ż. mają 7-krotnie większe ryzyko rozwinięcia AO do ukończenia 3. r.ż. [16]. AO rozwinie

**Tabela I.** Czynniki ryzyka rozwoju alergii  
**Table I.** Risk factors for developing allergies

Wywiad rodzinny	Zwiększa o 25% ryzyko rozwoju alergii u dziecka, jeśli jedno z rodziców ma chorobę atopową Zwiększa o 40-50% ryzyko rozwoju alergii u dziecka, jeśli oboje rodzice mają chorobę atopową [1, 4, 6] Matka z chorobą atopową jest silniejszym czynnikiem ryzyka niż ojciec [13] Ojciec z chorobą atopową zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia alergii u córek w porównaniu z synami [18]
Cesarskie cięcie	Czynnik ryzyka astmy oskrzelowej poprzez wzrost kolonizacji skórnej bakteriami szpitalnymi, a zmniejszenie kolonizacji bakteriami z kanału rodowego, mającymi działanie zapobiegające alergii i wzmacniające barierę naskórkową [1, 3, 9]
Dym tytoniowy	Palenie papierosów w czasie ciąży, narażenie na dym tytoniowy w pierwszych latach życia zwiększa ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej [1, 4] Narażenie na dym tytoniowy w życiu płodowym i stwierdzone we krwi pępowinowej niższe stężenia IFN- $\gamma$ i IL-4 zwiększają ryzyko rozwoju astmy u dzieci w wieku 6 lat [28]
Infekcje wirusowe dróg oddechowych	Wczesne zakażenia, zwłaszcza o ciężkim przebiegu RSV, HMPV, RV, predysponują do rozwoju astmy oskrzelowej. Po ciężkim zapaleniu oskrzeli zwiększa się o 50% ryzyko rozwinięcia astmy oskrzelowej, a w przypadku wywiadu negatywnego ryzyko wynosi 10% [1]
Paracetamol	Regularne stosowanie paracetamolu jest czynnikiem rozwoju astmy oskrzelowej Stosowanie paracetamolu przez matki podczas ciąży zwiększa ryzyko rozwoju astmy u dzieci [1]
Żółtaczka noworodkowa	Wysoki poziom stężenia bilirubiny, wymagający zastosowania fototerapii zwiększa ryzyko rozwoju AZS [3]
Miejsce zamieszkania	Dzieci mieszkające w miastach częściej chorują na choroby atopowe – mniejsza ekspozycja na promieniowanie UVB (mniej czasu spędzanego na świeżym powietrzu, smog, wysoka zabudowa), nadmierne ogrzewanie mieszkania, częste sprzątanie [3]
Zakażenia w wieku niemowlęcym	Zakażenia wirusowe (nieżyty żołądkowo-jelitowe, ospa, wietrzna, odra, świnka) poprzez przesuwanie odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2 zwiększają ryzyko rozwoju alergii [13]
Otyłość	Otyłość lub nadwaga zwiększa ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej Otyłość lub nadwaga zmniejszają odpowiedź na glikokortykosteroidy wziewne [1] U osób otyłych stężenia IL-6, leptyn, TNF $\alpha$ są wyższe, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju alergii [21]

**Skróty:** RSV – respiratory syncytial virus, HMPV – human metapneumovirus, RV – rhinovirus, AZS – atopowe zapalenie skóry.

się u ok. 70% pacjentów z ciężką i 20-30% z łagodną manifestacją AZS, podczas gdy w populacji ogólnej ryzyko szacuje się na 8% [7, 17].

## CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU ALERGII

Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka rozwoju alergii, wśród których do tej pory najważniejszy pozostaje wywiad rodzinny [4]. Za wzrost odsetka osób chorujących na choroby atopowe odpowiada zmniejszona ekspozycja na konkretne antygeny bakteryjne: endotoksyny, (1-3)- $\beta$ -D-glukan i kwas muraminowy [10]. Podsumowanie czynników ryzyka rozwoju alergii przedstawiono w tabeli I.

Znane są także czynniki protekcyjne, które zmniejszają ryzyko rozwoju choroby atopowej w przyszłości. Najlepiej poznane to uczęszczanie do żłobka, które niejako poprzez przesuwanie modelo-

wania odpowiedzi immunologicznej z typu płodowego (Th2) w kierunku Th1, w trakcie pospolitych infekcji wirusowych, zmniejsza szanse na rozwinięcie marszu alergicznego. U dzieci uczęszczających do żłobka ryzyko zachorowania na alergię jest mniejsze, jednak nie ustalono wieku rozpoczęcia edukacji żłobkowej [18, 19]. W wieloletnim badaniu niemieckim MAS wykazano, że rozpoczęcie uczęszczania do żłobka pomiędzy 18. a 36. miesiącem życia stanowi okno „ochronne” w stosunku do późniejszego rozwinięcia atopii, natomiast wcześniejsza lub późniejsza edukacja żłobkowa zwiększa ryzyko wystąpienia astmy w przyszłości. Tłumaczy się to faktem, że zachorowanie na infekcje wirusowe dróg oddechowych u mniejszych dzieci powodują nadreaktywność oskrzeli, zaś po 3. r.ż. ochronna stymulacja układu immunologicznego już jest niewystarczająca [4]. Mniejsze ryzyko rozwinięcia reakcji atopowych występuje także u dzieci dorastających w obszarach

wiejskich, a także u dzieci pochodzących z wielodzietnych rodzin [3].

## PREWENCJA PIERWOTNA I WTÓRNA

Choroby o podłożu atopowym należą do grupy chorób przewlekłych, które pomimo ogromnego postępu obserwowanego w medycynie nadal pozostają nieuleczalne. Profilaktyka zdrowotna oparta na działaniach zapobiegających wystąpieniu choroby, pomimo poznania mechanizmów immunologicznych sterujących reakcjami alergicznymi, nadal sprowadza się do profilaktyki wtórnej, czyli zapobiegania konsekwencjom choroby poprzez wczesne wykrycie i leczenie. Dysponujemy niewielką liczbą interwencji, które można zakwalifikować jako prewencję pierwotną i wykorzystywać wśród wszystkich dzieci bez względu na to, czy znajdują się w grupie ryzyka rozwinięcia alergii, czy nie.

Działania profilaktyczne zapobiegające alergii to:

- karmienie piersią przez co najmniej 4-6 miesięcy i wprowadzanie pokarmów uzupełniających nie wcześniej niż po 4. miesiącu życia [6, 20]. Pojedyncze doniesienia potwierdzają wpływ karmienia piersią na częstość występowania AZS [19, 21],
- stosowanie probiotyków przez matkę ciężarną 2-4 tyg. przed rozwiązaniem i 6 miesięcy po urodzeniu u dziecka – zapobiega AZS, bez wpływu na astmę i ANN [6, 13, 20],
- regularne wzmacnianie bariery naskórkowej poprzez stosowanie emolientów co najmniej przez pierwszych 6 miesięcy życia – zapobiega AZS lub zmniejsza o 30-50% ryzyko wystąpienia AZS w grupie wysokiego ryzyka, bez wpływu na astmę i ANN [15, 20],
- wczesna ekspozycja na alergeny pokarmowe wysoko uczulające (orzechy, białko jaja kurzego) – zapobiega alergii pokarmowej w grupie ryzyka, bez wpływu na inne choroby o podłożu atopowym [6, 13-15, 19-21].

Marsz alergiczny rozpoczyna się od klinicznej manifestacji AZS u niemowląt, dlatego dzieci te stanowią wzorcową grupę badawczą w poszukiwaniach interwencji farmakologicznych, które powstrzymałyby marsz alergiczny. Nie wykazano istotnie mniejszego ryzyka rozwinięcia AO wśród dzieci z AZS, które otrzymywały cetyryzynę przez 18 miesięcy, ani wśród dzieci agresywnie leczonych miejscowym inhibitorem kalcyneuryny – pimekrolimusem [2]. Stosowanie 2-letniej, zapobiegawczej terapii wziewnymi kortykosteroidami wśród dzieci zakwalifikowanych do grupy ryzyka nie wpłynęło na ryzyko rozwoju

astmy po roku od odstawienia leczenia [22]. Inne interwencje, jak wczesna immunoterapia swoista (podskórna lub podjęzykowa) czy leczenie immunomodulacyjne (pasożyty, bakterie) [2], nie przyniosły korzyści.

## METODY OCENY RYZYKA ROZWOJU ALERGII

Ze względu na heterogenność genetyczną, wpływ czynników środowiskowych na rozwój alergii, niedostateczną czułość i specyficzność wywiadu rodzinnego oraz innych czynników ryzyka, identyfikacja dzieci predysponowanych do rozwoju marszu alergicznego sprawia duże trudności. Poniżej podsumowano badania, które mogą być przydatne w wyodrębnieniu grupy pacjentów wysokiego ryzyka rozwinięcia alergii.

### Eozynofilia

Komórki kwasochłonne (eozynofile) uczestniczą w reakcjach odpowiedzi immunologicznej zarówno podczas alergii, jak i zakażenia, a ich potencjał sterowania wrodzonymi i nabytymi reakcjami immunologicznymi jest wykorzystywany w terapiach alergologicznych i onkologicznych. Eozynofilia (definiowana jako odsetek powyżej 4% całkowitej liczby leukocytów) jest jednym z kryteriów wskaźnika przewidywania rozwoju astmy (*Asthma Predictive Index* – API) [23]. Wzrost stężenia eozynofili w krwi niemowląt w 3. miesiącu życia koreluje ze zwiększonym ryzykiem chorób atopowych w wieku 6 lat [24].

Badania przeprowadzone w Japonii potwierdziły, że eozynofilia stwierdzana we krwi pępowinowej była silnie związana ze zwiększoną częstością występowania wyprysku noworodkowego i AZS oraz z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu u dzieci w 2. r.ż. [25]. Badania w Niemczech potwierdziły, że u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii (mających co najmniej jednego rodzica chorującego na AZS, AO, alergię pokarmową lub ANN), z podwyższonym stężeniem eozynofili w 4. tygodniu życia, występuje zwiększone ryzyko AZS w wieku 7 miesięcy oraz w 1. i 2. r.ż. [23].

Analiza zróżnicowanej pod względem genetycznym, etnicznym i środowiskowym populacji Ameryki Południowej nie wykazała natomiast związku pomiędzy zwiększonym odsetkiem eozynofili w krwi pępowinowej a chorobami atopowymi (AO, AZS, alergią pokarmową) [23].

**Wniosek:** konieczne są dalsze badania w celu oceny wartości predykcyjnej eozynofilii w manifestacji chorób o podłożu atopowym.

### Przeciwciała w klasie IgE

Pierwszą manifestację chorób o podłożu atopowym obserwujemy w wieku niemowlęcym. W okresie noworodkowym objawy kliniczne nie są jeszcze obecne. Stężenie przeciwciał w klasie IgE w surowicy krwi okazało się mało prognostyczne, zwłaszcza u dzieci przed 3. r.ż., gdzie stężenie IgE podlega różnorodnym uwarunkowaniom i nie wiąże się z fenotypową manifestacją alergii [23]. Ludzki płód produkuje przeciwciała w klasie IgE od 11. tygodnia życia wewnątrzmacicznego. Obecnie nie jesteśmy w stanie wykryć uczulenia na alergeny pokarmowe lub powietrzno pochodne, oceniając poziom stężenia specyficznych przeciwciał IgE w chwili urodzenia [5]. Produkcja przeciwciał w klasie IgE jest w znacznym stopniu uwarunkowana genetycznie, dlatego oznaczenie całkowitego stężenia IgE we krwi pępowinowej (*cord blood IgE level* – CBIgE) wydawało się idealnym testem przesiewowym. Jednak czułość i swoistość CBIgE okazały się niezadowalające [5, 26].

We krwi pępowinowej nie udało się ustalić idealnego punktu odcięcia dla stężenia IgE – przy niższym punkcie odcięcia swoistość testu znacząco spadała (wartości od 0,3 do 1,2 kU/l) [8]. Predykcyjna wartość punktu odcięcia w stosunku do atopii wahała się od 20% do 95% przy *follow-up* w wieku 18 miesięcy. Jednak czułość testu w diagnostyce okazała się niewystarczająca [8]. Ostatecznie wykazano, że podwyższone stężenie przeciwciał w klasie IgE we krwi pępowinowej jest skorelowane z tendencją do wczesnych reakcji nadwrażliwości, brak jest natomiast związku z objawami ze strony skóry lub układu oddechowego [5].

**Wniosek:** oznaczenie całkowitego stężenia przeciwciał w klasie IgE oraz specyficznych przeciwciał w klasie IgE, zarówno w surowicy krwi, jak i we krwi pępowinowej, nie stanowi wiarygodnego czynnika predykcyjnego alergii.

### Cytokiny, chemokiny i receptory limfocytów pomocniczych Th1 i Th2

Środowisko wewnątrzmaciczne płodu związane jest z profilem immunologicznym typu Th2 i może wpływać na modulację dojrzewającego układu odpornościowego. Czynniki prenatalne mogą wpływać na podatność do rozwinięcia chorób atopowych po

urodzeniu. Przypuszczano, że oznaczenie stężenia cytokin związanych z odpowiedzią immunologiczną typu Th1 i Th2 oraz ich receptorów we krwi pępowinowej będzie korelowało z częstością wystąpienia alergii u dzieci. Uzuner i wsp. [9] stwierdzili, że podwyższone stężenie IL-13 we krwi pępowinowej oraz w surowicy u dzieci w wieku 5 lat ma związek z dodatnimi wynikami testów skórnych i stanowi czynnik prognostyczny rozwinięcia choroby o podłożu atopowym.

Zmniejszenie produkcji IFN- $\gamma$  przez stymulowaną antygenem komórkę w krwi pępowinowej zwiększa ryzyko rozwoju alergii [27]. Wzrost IL-4 i INF- $\gamma$  we krwi pępowinowej jest związany z niższym ryzykiem rozwoju astmy i atopii w ciągu pierwszych 6 lat życia [28].

Nie potwierdzono związku pomiędzy stężeniem receptorów sCD30, sCD23 i sIL-4L we krwi pępowinowej a przewidywaniem początku ujawnienia się atopii w wieku dziecięcym [8]. Stężenie we krwi pępowinowej chemokin związanych z utrzymaniem odpowiedzi Th2-zależnej (TRAC/CCL17, MDC/CCL22, EOX/CCL11, MCP-1/CCL2 i IP-10/CXCL10), których stężenie rośnie każdorazowo w czasie nasilenia zmian skórnych u dorosłych z AZS, nie miało znaczenia dla rozwinięcia choroby atopowej u dzieci [8]. Receptory cytokin odpowiedzialne za ochronę przeciwbakteryjną i wzmacnianie odpowiedzi Th1-zależnej mogą mieć wpływ hamujący na rozwój alergii w życiu płodowym. Nie udało się jednak wykazać korelacji pomiędzy stężeniem we krwi pępowinowej receptora sCD14 a rozwojem chorób o podłożu atopowym, przy obserwacji pacjentów do ukończenia 2. r.ż. [29].

Poza analizą krwi pępowinowej oceniano także funkcjonowanie odpowiedzi immunologicznej Th1/Th2-zależnej w surowicy krwi. Prescott i wsp. [30] badali odpowiedź komórkową i stężenie cytokin po stymulacji specyficznymi alergenami co 6 miesięcy od urodzenia do 2. r.ż. Stwierdzili, że dzieci, u których rozwinęła się choroba o podłożu atopowym, charakteryzowały się ciągłą przewagą odpowiedzi typu płodowego (Th2) w stosunku do produkcji cytokin związanych z Th1 (INF- $\gamma$ ) [28]. Inni badacze udowodnili, że zmniejszona produkcja cytokin Th1 w wieku 12 miesięcy koreluje z późniejszą nadwrażliwością na alergeny powietrzno pochodne w wieku 6 lat [5].

**Wniosek:** odpowiedź immunologiczna wywołana przez limfocyty Th2 jest związana z reakcją nadwrażliwości i manifestacją chorób atopowych. Oznaczenie cytokin, chemokin i ich receptorów we krwi pępowinowej i w surowicy pozostaje nadal w obszarze badań i obecnie nie ma możliwości wykorzysty-

wania ich jako czynnika predykcyjnego wystąpienia alergii.

### Polimorfizm genetyczny

W ostatnich latach poszukiwano zmienności genetycznej w genach kodujących cytokiny, immunomodulatory i receptory dla cytokin oraz ich związku z wystąpieniem atopii w pierwszych latach życia. Wykazano 136 wariacji genetycznych, które uznano za wariacje wysokiego ryzyka zachorowania na AZS, AO i ANN [4].

Polimorfizm -28C/G w genie RANTES ma istotny związek z ciężkością przebiegu astmy oskrzelowej, ponadto polimorfizm w genach interleukiny 10 (IL-10) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) koreluje dodatnio z rozwojem chorób atopowych u dzieci w grupach ryzyka [8]. Polimorfizm w genie kodującym receptor dla IgE (FcεRI-β) na chromosomie 11q13 jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia AZS u dzieci w wieku 2 lat [31]. Allam i wsp. [8] stwierdzili, że tylko dzieci będące homozygotami w allelu IL4-589\*T miały zwiększone ryzyko rozwinięcia ANN. Zmiana cytozyny na tyminę w pozycji -509 na chromosomie 5q31-33 jest związana z rozwinięciem AO i ANN u dzieci w wieku 12 miesięcy [31]. Allele NcoI w genie α kodującym TNFβ są powiązane z występowaniem atopii i całkowitym stężeniem przeciwciał w klasie IgE [29]. Różnice metodologiczne badań nie pozwalają jednak na wyciągnięcie ostatecznych wniosków [19].

**Wniosek:** konieczna jest kontynuacja badań i ujednolicenie metod w celu ustalenia związku pomiędzy zmianami genetycznymi a wystąpieniem atopii w pierwszych latach życia.

### Neuromediatory

W sytuacji stresowej, poprzez nieprawidłową ekspresję neurotrofin i neuropeptydów, układ nerwowy może wpływać na ciężkość przebiegu AZS. NGF (*nerve growth factor* – czynnik wzrostu nerwów) i VIP (*vaso-active intestinal peptide* – wazoaktywny peptyd jelitowy) regulują reakcje alergiczne, wchodząc w interakcję z komórkami zapalnymi, zmieniając równowagę Th1/Th2 i stymulując komórki tuczne, limfocyty i eozynofile. Udowodniono, że podwyższone stężenie NGF zarówno we krwi pępowinowej, jak i w surowicy matki, dodatnio koreluje z ryzykiem wystąpienia AZS u dziecka w pierwszych 2 latach życia. Stężenie NGF w surowicy ciężarnych

matek jest związane z deklarowanym przez nie poziomem stresu [26].

**Wniosek:** konieczna jest kontynuacja badań neuromediatorów w celu ustalenia ich związku z rozwojem chorób o podłożu atopowym.

### Mutacje w genie filagryny

Pacjenci z AZS charakteryzują się nieprawidłowym funkcjonowaniem bariery naskórkowej. Zidentyfikowano wiele przyczyn tego zjawiska: mutacje w genie kodującym filagrynę, zmniejszona ilość ceramidów, wzrost poziomu endogennych enzymów proteolitycznych i zwiększona przelnaskórkowa utrata wody [7, 11]. Gen dla filagryny (FLG) znajduje się na chromosomie 1q21, a mutacje prowadzące do utraty funkcji filagryny są ściśle związane z występowaniem AZS i AO. Do najczęstszych mutacji należą R501X, 2282del14, R2447X i S3247X [12, 17, 32]. Filagryna stanowi jeden z głównych składników białkowych naskórka i warunkuje prawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej, m.in. spaja włókna keratynowe w procesie dojrzewania keratynocytów. W wyniku przemian filagryny powstają związki będące naturalnym czynnikiem nawilżającym [12, 17, 32]. Nosiciele przynajmniej jednej mutacji w genie dla filagryny 5 razy częściej zapadają na AZS. Manifestacja kliniczna AZS ujawnia się u nich znacznie wcześniej [32]. Nosicielstwo mutacji u pacjenta ze stwierdzonymi reakcjami nadwrażliwości na antygeny znacząco zwiększa ryzyko rozwinięcia w przyszłości AO (nawet do 100% u dzieci do 4. r.ż.) [32]. Około 10% populacji europejskiej stanowią nosiciele mutacji w genie filagryny, z czego 90% to mutacje R501X i 2282del14 [10, 33].

**Wniosek:** oznaczenie mutacji FLG jest kosztowne, a garnitur genowy nie zawsze przekłada się na fenotyp, dlatego metoda ta nie jest powszechnie wykorzystywana.

### Przeznaskórkowa utrata wody (TEWL)

Nieinwazyjną metodę oceny funkcjonowania bariery naskórkowej stanowi miara przeznaskórkowej utraty wody (*transepidermal water loss* – TEWL). U osób chorych na AZS wskaźnik TEWL jest zwiększony zarówno w skórze zmienionej, jak i w niezmienionej chorobowo [33, 34]. Stwierdzenie nieprawidłowych wartości TEWL w niezmienionej chorobowo skórze dzieci w pierwszych miesiącach życia może wyprzedzać późniejszą manifestację skórnej alergii i stano-

wić ważny wskaźnik rozwinięcia w przyszłości marszu alergicznego. Potwierdzenie uszkodzenia bariery naskórkowej za pomocą miary TEWL u asymptomatycznych dzieci w 2. dobie i 2. miesiącu życia poprzedza wystąpienie AZS w wieku 12 miesięcy, co wykazano u 80% pacjentów badanej grupy. Wśród dzieci z prawidłowo funkcjonującą barierą naskórkową wskaźnik ten wyniósł 15% [33]. Na podstawie obserwacyjnych i eksperymentalnych badań na modelach zwierzęcych postawiono hipotezę, że uszkodzona bariera naskórkowa mierzona poprzez przelną utratę wody ma związek z występowaniem alergii pokarmowej. U pacjentów, którzy w późniejszym czasie nie rozwijają manifestacji klinicznej AZS, nieprawidłowe wartości TEWL mierzone w okresie okołoporodowym oraz w 2. i 6. miesiącu życia dodatnio korelowały z częstością występowania alergii pokarmowej u dzieci w wieku 2 lat [34].

**Wniosek:** badania TEWL, poza nowym zrozumieniem mechanizmów chorobowych odpowiedzialnych za atopię, stanowią wstęp do odnalezienia nieinwazyjnego, łatwo dostępnego czynnika prognostycznego wystąpienia marszu alergicznego u dzieci.

### Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Nieprawidłowa budowa i stosunek omega-3 i omega-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA) koreluje z chorobami o podłożu atopowym u dorosłych [35]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-6 są spożywane w formie kwasu linolowego (*linoleic acid* – LA), prekursora kwasu arachidonowego (*arachidonic acid* – AA). Kwas arachidonowy jest wykorzystywany jako prekursor do syntezy prozapalnych eikozanoidów (prostaglandyny E2 i leukotrienu E4), które hamują odpowiedź immunologiczną typu Th1, modelując reakcje immunologiczne w kierunku Th2-zależnym i zwiększając produkcję przeciwciał w klasie IgE.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 redukują działanie kwasów omega-6 poprzez konkurencyjny metabolizm lub poprzez podstawienie w błonach komórek zapalnych, hamują w ten sposób działanie cyklooksygenazy 2 (COX-2). Wysunięto więc hipotezę, że mniejsze spożycie olejów rybich ( $\omega$ -3) zmniejsza hamowanie przeciwzapalnej komponenty kwasów  $\omega$ -6 i zwiększa ryzyko wystąpienia alergii [35, 36].

Oceniając stężenie PUFA we krwi matek między 34. a 36. tygodniem trwania ciąży, całkowite stężenie przeciwciał w klasie IgE oraz deklarowaną przez rodziców obecność chorób atopowych u dzieci w wie-

ku 6-7 lat, stwierdzono, że spożywanie przez matkę kwasów tłuszczowych ma wpływ na ryzyko rozwoju AZS w 1. r.ż., natomiast nie ma związku z innymi manifestacjami alergii i całkowitym stężeniem przeciwciał w klasie IgE [35]. Newson i wsp. [36] badali krew matek po 20. tygodniu trwania ciąży oraz krew pępowinową. Uzyskane wyniki korelowano z obecnością AZS i/lub objawami ze strony układu oddechowego pod postacią świszczącego oddechu u dzieci pomiędzy 30. a 42. miesiącem życia. Stwierdzono, że płodowa ekspozycja na PUFA omega-3 i omega-6 nie determinuje predyspozycji do chorób o podłożu atopowym.

**Wniosek:** ekspozycja na kwasy omega-3 i omega-6 w czasie ciąży nie ma związku z wczesną manifestacją chorób atopowych, a ocena ich stężenia u ciężarnych matek nie może stanowić czynnika rokowniczego dla rozwinięcia alergii [8].

### Biometria płodu i noworodka

Korelacja parametrów biometrii płodu w badaniu ultrasonograficznym, ze względu na bezpieczeństwo i powszechność wykonania, byłaby doskonałym narzędziem do oceny stopnia ryzyka wystąpienia alergii. Nacisk położono na analizę rutynowo wykonywanych pomiarów biometrycznych w kolejnych trymestrach przebiegu ciąży i ich korelacji z późniejszym rozwojem chorób atopowych. Wyniki badań są niejednoznaczne. Parazzini i wsp. [21] dowiedli, że przyspieszony wzrost i przyrost obwodu brzucha płodu porównywany pomiędzy 1. i 3. trymestrem ciąży jest związany z większym ryzykiem rozwoju AZS. Natomiast AlMakoshi i wsp. [37] wykazali, że wolniejszy przyrost płodowego obwodu brzucha koreluje z AZS w pierwszych 2 latach życia.

Większy obwód głowy na danym etapie trwania ciąży mają dzieci charakteryzujące się szybszym wzrastaniem wewnątrzmacicznym, co może skutkować względnym niedożywieniem w ostatnim okresie ciąży, nieproporcjonalnym wzrostem, a co za tym idzie – zaburzeniami w rozwoju grasicy. Jeśli dojrzewanie grasicy zostaje zaburzone, można spodziewać się nieprawidłowości w regulowaniu odpowiedzi immunologicznej pomiędzy Th1 i Th2 oraz wzrostu całkowitego stężenia przeciwciał w klasie IgE w surowicy. Niestety nie udało się potwierdzić hipotezy, że dzieci z większym obwodem głowy mają większą skłonność do alergii w 5 pierwszych latach życia [38]. Również mała wielkość grasicy w momencie urodzenia (oceniana w badaniu ultrasonograficznym) nie korelowała z większym ryzykiem rozwoju alergii [38].

**Tabela II.** Proponowane markery/metody oceny ryzyka rozwoju alergii w zależności od wieku dziecka i możliwość ich wykorzystywania w praktyce klinicznej (z wyłączeniem badań dotyczących polimorfizmu genetycznego)

**Table II.** Proposed markers/methods for assessing the risk of developing allergies depending on the age of the child and the possibility of their use in clinical practice (excluding studies on genetic polymorphism)

	<b>Metody oceny ryzyka rozwoju alergii</b>	<b>Możliwość wykorzystania do przewidywania alergii</b>
Okres prenatalny	Wielonienasycone kwasy tłuszczowe we krwi kobiet ciężarnych i we krwi pępowinowej [35, 36]	Brak związku z ujawnieniem się alergii
	Ocena wzrostu i obwodu brzucha płodu w badaniu ultrasonograficznym [21, 37]	Wyniki badań nie pokrywają się – konieczna weryfikacja
	Ocena obwodu głowy i wielkości grasicy w badaniu ultrasonograficznym [38]	Brak związku z ujawnieniem się alergii
	Stężenie witaminy D <sub>3</sub> w surowicy kobiet ciężarnych [3]	Wyniki badań nie pokrywają się – konieczna weryfikacja
Okres okołoporodowy	Odsetek całkowitego stężenia eozynofili w krwi pępowinowej [23, 25]	Wyniki badań nie pokrywają się – konieczna weryfikacja
	Całkowite stężenie przeciwciał w klasie IgE w krwi pępowinowej [23]	Niewystarczająca czułość i swoistość testu
	Stężenie IL-13 w krwi pępowinowej [9]	Możliwe zastosowanie po uzyskaniu powtarzalnych wniosków w kolejnych badaniach: na chwilę obecną w zestawieniu z oznaczeniem stężenia IL-13 w surowicy krwi w wieku 5 lat stanowi czynnik prognostyczny alergii
	Stężenie receptora sCD14 we krwi pępowinowej [29]	Brak związku z ujawnieniem się alergii
	Stężenie receptorów sCD30, sCD23, sIL-4L we krwi pępowinowej [8]	Brak związku z ujawnieniem się alergii
	Stężenie chemokin TRAC/CCL17, MDC/CCL22, EOX/CCL11, MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 we krwi pępowinowej [8]	Brak związku z ujawnieniem się alergii
	Stężenie IL-4 i IFN- $\gamma$ we krwi pępowinowej [28]	Możliwe zastosowanie po uzyskaniu jednoimiennych wniosków w kolejnych badaniach: na chwilę obecną związek z niższym ryzykiem rozwoju astmy do wieku 6 lat
	Stężenie NGF we krwi pępowinowej i w surowicy krwi matki [26]	Możliwe zastosowanie po uzyskaniu jednoimiennych wniosków w kolejnych badaniach: na chwilę obecną związek z ryzykiem wystąpienia AZS u dziecka do wieku 2 lat
Wiek niemowlęcy	Odsetek całkowitego stężenia eozynofili w surowicy krwi [23, 24]	Wyniki badań nie pokrywają się – konieczna weryfikacja
	Całkowite stężenie przeciwciał w klasie IgE w surowicy krwi [23]	Brak związku z ujawnieniem się alergii. Brak korelacji u dzieci do 3. r.ż.
	Stężenie cytokin Th1 i Th2-zależnych w surowicy krwi [5, 30]	Przewaga odpowiedzi typu płodowego (Th2) koreluje z rozwojem atopii
	Mutacje w genie filagryny (R501X, 2282del14, R2447X i S3247X) [32]	Pięciokrotnie większe ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry oraz wcześniejsza manifestacja choroby
	Ocena przelnaskórkowej utraty wody (TEWL) [33, 34]	Stwierdzenie nieprawidłowych wartości TEWL u asymptomatycznych dzieci dodatnio koreluje z ryzykiem rozwoju alergii w przyszłości

Turner i wsp. [39] zauważyli związek pomiędzy zmniejszoną wielkością płodu w 1. trymestrze ciąży (ocenianą w badaniu ultrasonograficznym za pomocą miary odległości ciemieniowo-siedzeniowej) a gorszymi parametrami funkcjonowania układu oddechowego (FEV<sub>1</sub>, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) i większą częstością występowania objawów astmy u dzieci w wieku 5 lat.

**Wniosek:** czynniki zaburzające rozwój płodu na wczesnym etapie organogenezy, mające wpływ na biometrię płodu ocenianą badaniem ultrasonograficznym, nie mają wpływu na wystąpienia atopii.

## Witamina D<sub>3</sub>

Oznaczanie stężenia 25(OH)D (witamina D<sub>3</sub>) we krwi matek na różnych etapach ciąży lub we krwi dzieci po urodzeniu może mieć znaczenie dla wyodrębnienia dzieci predysponowanych do rozwoju marszu alergicznego. Witamina D<sub>3</sub> odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej, a konkretnie za prawidłową proliferację, różnicowanie i funkcjonowanie keratynocytów, dodatkowo wspomaga naskórkową odporność antybakteryjną [17]. Potwierdzono istnienie związku pomiędzy zmniejszonym stężeniem 25(OH)D u kobiet ciężarnych a większym ryzykiem rozwoju AZS we wczesnym dzieciństwie (bez związku z AO) [40].

**Wniosek:** ustalenie związku pomiędzy zmniejszonym stężeniem witaminy D<sub>3</sub> u kobiet ciężarnych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości, atopowego zapalenia skóry i astmy oskrzelowej u dzieci wymaga dalszych badań.

## PODSUMOWANIE

Obecnie najlepszym współczynnikiem predykcji rozwoju alergii jest jednoczesna ocena całkowitego stężenia przeciwciał w klasie IgE we krwi pępowinowej w zestawieniu z zebraniem wywiadem rodzin-

nym w kierunku alergii [6]. Ze względu na kosztowność wykonania oraz niewystarczającą czułość nie jest to nadal metoda powszechnie wykorzystywana. Oznaczanie przedstawionych w artykule markerów w celu znalezienia obiektywnych metod przewidywania chorób atopowych pozostaje nadal w sferze badań. W tabeli II podsumowano markery/metody oceny ryzyka rozwoju alergii w zależności od wieku dziecka i możliwość ich wykorzystywania w praktyce klinicznej (z wyłączeniem badań dotyczących polimorfizmu genetycznego).

Ze względu na zwiększanie się liczby osób demonstrowujących objawy chorób o podłożu atopowym konieczne jest znalezienie obiektywnego markera lub metody pozwalającej na wyodrębnienie grupy predysponowanej do alergii przed wystąpieniem pierwszych objawów. Idealne byłoby znalezienie metody o szerokiej dostępności, niewielkim koszcie i wysokim profilu bezpieczeństwa.

Poza ujednoczeniem metodologicznym oraz weryfikacją kliniczną przeprowadzonych badań, konieczne jest podjęcie próby oceny nowych płaszczyzn i kierunków w poszukiwaniu nowatorskich metod, które mogłyby obiektywnie ocenić, czy dane dziecko należy do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju alergii. Niezbędne jest poszukiwanie farmakologicznych i niefarmakologicznych interwencji, które mogłyby stanowić podstawę profilaktyki w wyodrębnionej grupie wysokiego ryzyka.

## PIŚMIENNICTWO

1. Thomsen S.F.: Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 246-42.
2. Maciag M.C., Phipatanakul W.: Preventing the development of asthma: stopping the allergic march. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19 (2): 161-168.
3. Mastrorilli C., Caffarelli C., Hoffmann-Sommergruber K.: Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28 (8): 831-840.
4. Lau S., Matricardi P.M., Wahn U. i wsp.: Allergy and atopy from infancy to adulthood. Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122 (1): 25-32.
5. Wahn U.: What drives the allergic march? *Allergy* 2000 (7); 55: 591-599.
6. Halken S.: Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (suppl 16): 9-32.
7. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T.: The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5 (2): 202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
8. Allam J.P., Zivanovic O., Berg C. i wsp.: In search for predictive factors for atopy in human cord blood. *Allergy* 2005; 60 (6): 743-750.
9. Uzuner N., Babayigit Hocaoglu A., Olmez Erge D. i wsp.: Raised interleukin-13 levels in cord blood increases the risk of allergic sensitization at 5 years of age. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013; 12 (2): 107-114.
10. Spergel J.M.: From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105 (2): 99-106.
11. Porcaro F., Corsello G., Pajno G.B.: SLITs prevention of the allergic march. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18 (5): 31. doi: 10.1007/s11882-018-0785-7.
12. Nutten S.: Atopic Dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (suppl 1): 8-16.
13. Oszukowska M., Michalak I., Gutfreud K. i wsp.: Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol* 2015; 32 (6): 409-420.
14. Gordon B.R.: The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44 (3): 765-777.
15. Weidinger S., Novak N.: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387 (10023): 1109-1122.
16. Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharma C. i wsp.: Predicting the atopic march: results from the Canadian Healthy In-

- fant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (2): 601-607.
17. Pyun B.Y.: Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7 (2): 101-105.
  18. Hagendorens M.M., Britts C.H., Lauwers K. i wsp.: Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPIO study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (6): 733-740.
  19. Burgess J.A., Lowe A.J., Matheson M.C. i wsp.: Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009; 46 (5): 429-436.
  20. Van Bever H.P., Nagarajan S., Shek L.P. i wsp.: OPINION: Primary prevention of allergy – will it soon become a reality? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (1): 6-12.
  21. Parazzini F., Cipriani S., Zinetti C. i wsp.: Perinatal factors and the risk of atopic dermatitis: a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (1): 43-50.
  22. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. i wsp.: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354 (19): 1985-1997.
  23. Rossberg S., Gerhold K., Geske T. i wsp.: Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (7): 702-708.
  24. Borres M.P., Björgsten B.: Peripheral blood eosinophils and IL-4 in infancy in relations to the appearance of allergic disease during the first 6 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (3): 216-220.
  25. Matsumoto K., Shimanouchi Y., Kawakubo K. i wsp.: Infantile eczema at one month of age is associated with cord blood eosinophilia and subsequent development of atopic dermatitis and wheezing illness until two years of age. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137 (suppl 1): 69-76.
  26. Wang I.J., Hsieh W.S., Guo Y.L. i wsp.: Neuro-mediators as predictors of paediatric atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (8): 1302-1308.
  27. Kondo N., Kobayashi Y., Shinoda S. i wsp.: Reduced interferon gamma production by antigen-stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders – 6-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (11): 1340-1344.
  28. Macaubas C., de Klerk N.H., Holt B.J. i wsp.: Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet* 2003; 362 (9391): 1192-1197.
  29. Holmlund U., Hoglund A., Larsson A.K. i wsp.: CD14 and development of atopic disease at 2 years of age in children with atopic or non-atopic mothers. *Clin Exp Allergy* 2003; 33 (4): 455-463.
  30. Prescott S.L., Macaubas C., Smallacombe T. i wsp.: Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353 (9148): 196-200.
  31. Wen H.J., Wang Y.J., Lin Y.C. i wsp.: Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 (7): 695-703.
  32. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A. i wsp.: Filaggrin loss-of-function mutations as predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26 (6): 991-998.
  33. Kelleher M.M., Dunn-Galvin A., Hourihane J.O. i wsp.: Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (4): 930-935. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013.
  34. Kelleher M.M., Dunn-Galvin A., Gray C. i wsp.: Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (4): 1111-1116.
  35. Notenboom M.L., Mommers M., Jansen E. i wsp.: Maternal fatty acid status in pregnancy and childhood atopic manifestations: KOALA Birth Cohort Study. *Clin Exp Allergy* 2014; 41 (3): 407-416.
  36. Newson R.B., Shaheen S.O., Henderson A.J. i wsp.: Umbilical cord and maternal blood red cell fatty acids and early childhood wheezing and eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (3): 531-537.
  37. AlMakoshi A., Ellahi A., Sallout B. i wsp.: Fetal growth trajectory and risk for eczema in Saudi population. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26 (8): 811-816.
  38. Benn C.S., Jeppesen D.L., Hasselbalch H. i wsp.: Thymus size and head circumference at birth and the development of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2001; 31 (12): 1862-1866.
  39. Turner S.W., Campbell D., Smith N. i wsp.: Associations between fetal size, maternal  $\alpha$ -tocopherol and childhood asthma. *Thorax* 2010; 65 (5): 391-397.
  40. Wei Z., Zhang J., Yu X.: Maternal vitamin D status and children asthma, wheeze and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 27 (6): 612-619.

**Praca zrealizowana w ramach grantu  
CMKP 506-1-020-01-19.**

**Adres do korespondencji:**

**Prof. dr hab. n. med. TERESA JACKOWSKA**

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
ul. Marymoncka 99/103, 01-809 Warszawa  
tel./faks: 22 864 11 67  
e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.