

Ocena reaktywności oskrzeli u dzieci chorych na astmę w trakcie prowokacji alergenami pokarmowymi

ANETA KROGULSKA, KRYSZYNA WĄSOWSKA-KRÓLIKOWSKA, JAROSŁAW DYNOWSKI

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, kierownik: prof. dr hab. med. K. Wąsowska-Królikowska

Ocena reaktywności oskrzeli u dzieci chorych na astmę w trakcie prowokacji alergenami pokarmowymi

Krogulska A., Wąsowska-Królikowska K., Dynowski J.

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, e-mail: anetkrog@poczta.onet.pl

Wykazano, że spożywane pokarmy nie zawsze wywołują tak jawne objawy w obrębie układu oddechowego, jak: duszność, kaszel czy świszczący oddech.

Celem pracy była ocena wpływu alergenów pokarmowych na nadreaktywność oskrzeli u dzieci chorych na astmę, poddanych prowokacji alergenami pokarmowymi.

Materiał i metody. Badaniami objęto 304 dzieci chorych na astmę atopową (w wieku 5,5-18 lat, średnia $9,5 \pm 4,69$ lat) pod kątem określenia możliwości współwystępowania u nich alergii pokarmowej. Zastosowano metodę badania kwestionariuszowego, testy skórne z użyciem alergenów pokarmowych, sIgE przeciwko alergenom pokarmowym (Unicap 100), prowokacje pokarmowe metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo oraz metacholinową próbę prowokacyjną przed prowokacją pokarmem i po jej zakończeniu (w wyłonionej grupie 70 dzieci z podejrzeniem współistniejącej alergii pokarmowej IgE-zależnej).

Wyniki. Alergię pokarmową IgE-zależną rozpoznano u 24 dzieci chorych na astmę. Średnie wartości FEV₁ przed prowokacją i po jej zakończeniu zarówno w grupie dzieci z towarzyszącą alergią pokarmową IgE-zależną, jak i bez niej nie różniły się istotnie statystycznie ($p > 0,05$). Średnie wartości PC₂₀ w grupie dzieci z alergią pokarmową IgE-zależną wynosiły odpowiednio $1,41 \pm 1,12$ mg/ml i $0,86 \pm 0,71$ mg/ml przed prowokacją pokarmem oraz po jej zakończeniu [różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$)]. W grupie dzieci bez alergii pokarmowej IgE-zależnej średnie wartości PC₂₀ wynosiły odpowiednio $1,93 \pm 1,68$ i $2,02 \pm 1,75$ przed prowokacją pokarmem i po jej zakończeniu ($p > 0,05$).

Wnioski. Alergię pokarmową IgE-zależną rozpoznano u 9,8% dzieci chorych na astmę. Częstość reakcji astmatycznych wywołanych alergią pokarmową u badanych dzieci wynosiła 4,1%. Wykazano, że prowokacja uczulającymi alergenami pokarmowymi stosowana u dzieci chorych na astmę, ze stwierdzoną nadwrażliwością na nie, powoduje zwiększenie nadreaktywności oskrzeli, bez wyraźnych klinicznych objawów zaostrzenia astmy. Zasadne wydaje się zatem uwzględnianie współistniejącej alergii na pokarmy w diagnostyce dzieci chorych na astmę.

Słowa kluczowe: astma, alergia pokarmowa, dzieci

Pol. Merk. Lek., 2007, XXIII, 133, 30

Evaluation of bronchial hyperreactivity in children with asthma undergoing food challenges

Krogulska A., Wąsowska-Królikowska K., Dynowski J.

Medical University of Łódź, Poland, Department of Allergology, Gastroenterology and Feeding of Children, e-mail: anetkrog@poczta.onet.pl

It has been shown that food allergy does not always manifest within the respiratory tract in such an obvious way as: dyspnea, cough or wheezing.

The aim of the study was to evaluate the influence of food allergens on bronchial reactivity in children with asthma challenged with food.

Materials and methods. A total of 304 patients (age range 5.5 to 18 years, mean 9.5 ± 4.69 years) with atopic asthma were evaluated for food allergy by means of questionnaire, skin prick testing with food allergens, specific IgE tests (Unicap 100) and double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC). Bronchial hyperreactivity was measured by methacholine inhalation challenges performed before and after DBPCFC in 70 asthmatic patients suspected of food allergy.

Results. IgE-related food allergy was confirmed by DBPCFC in 24 asthmatic children. The mean FEV₁ before and after food challenges in the group with IgE-related food allergy, as well as in the group without IgE-related food allergy, was not significantly different ($p > 0.05$). The mean PC₂₀ in IgE-related food allergy group was 1.41 ± 1.12 mg/ml and 0.86 ± 0.71 mg/ml before and after food challenge respectively which was significantly different ($p < 0.05$). In the group without IgE-related food allergy the mean PC₂₀ was 1.93 ± 1.68 and 2.02 ± 1.75 before and after challenge respectively ($p > 0.05$).

Conclusions. IgE-related food allergy was present in 9.8% children with asthma. Prevalence of respiratory manifestations induced by foods in children with asthma is 4.1%. Food challenges in these children increased bronchial reactivity, without exacerbation. Evaluation of food allergy in patients with asthma is indicated.

Key words: asthma, food allergy, children

Pol. Merk. Lek., 2007, XXIII, 133, 30

W odróżnieniu od alergenów wziewnych powodujących zwiększenie nadreaktywności oskrzeli oraz pogorszenie stanu klinicznego chorych na astmę, udział alergenów pokarmowych w wywoływaniu reakcji alergicznych w obrębie układu oddechowego nie jest do końca wyjaśniony [14]. Istotne zatem wydaje się ustalenie, czy alergeny pokarmowe mają podobne znaczenie jak alergeny wziewne u chorych na astmę, uczulonych na alergeny pokarmowe. Gdyby tak było, ich eliminowanie z diety mogłoby przyczynić się do poprawy stanu klinicznego chorych.

Wpływ alergenów pokarmowych wiąże się zazwyczaj z występowaniem takich objawów klinicznych, jak: atopowe zapalenie skóry, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, zespół alergicznych objawów jamy ustnej czy też dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Przy czym każda część układu oddechowego może być narządem efektorowym reakcji alergicznej wywołanej szkodliwym pokarmem. Częstość reakcji alergicznych występujących w obrębie układu oddechowego, prowokowanych pokarmami, wynosi – według różnych autorów – od 2 do 24% [5, 9, 12, 15, 16].

Wykazano, że wpływu alergenów pokarmowych na przebieg astmy należy spodziewać się wówczas, gdy [6]:

- u pacjenta stwierdzano w przeszłości lub stwierdza się obecnie wyprysk atopowy;
- wystąpiły objawy anafilaktyczne lub ostra pokrzywka po spożyciu pokarmu;
- astma jest źle kontrolowana, a w surowicy występuje zwiększone stężenie IgE.

Reakcja na spożywanie uczulającego pokarmu u chorych na astmę może być różna w zależności od tego, jak często jest on spożywany: sporadycznie czy rutynowo. Sampson opisał 13 bardzo ciężkich reakcji anafilaktycznych po sporadycznie spożywanych pokarmach u dzieci chorych na astmę [17]. Pamiętając o tym, że przyczyną 8% reakcji anafilaktycznych i 30% reakcji anafilaktoidalnych jest nadwrażliwość pokarmowa, dziecko z alergią pokarmową towarzyszącą astmie należy zaliczyć do grupy szczególnego ryzyka [16]. Jeśli przy tym uczulający pokarm należy do rutynowo spożywanych, przebieg astmy u pacjenta jest cięższy i trudny do opamiętania. Wśród objawów obserwowanych po spożyciu pokarmu przez chorych na astmę wymienia się: świąd, katar, suchość w ustach, męczący kaszel, płytka bądź świszczący oddech oraz duszność. Nasilenie astmy może być różne – w łagodnych przypadkach może mieć postać jedynie uporczywego kaszlu lub astmy wywoływanej przez wysiłek.

Wykazano, że spożywane pokarmy nie zawsze wywołują tak jawne objawy w obrębie układu oddechowego, jak: duszność, kaszel czy świszczący oddech. Zaobserwowano, że alergeny pokarmowe mogą jedynie nasilać nadreaktywność dróg oddechowych, bez powodowania jawnej duszności. Badaniem, które pozwala na wykrycie subklinicznych zmian w obrębie układu oddechowego, są testy nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. Korzystanie z pomiaru nadreaktywności dróg oddechowych przed doustnym testem prowokacyjnym i po jego zakończeniu zaproponował po raz pierwszy Wilson [23]. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdził, że u części pacjentów po prowokacji pokarmowej dochodzi jedynie do wzmożenia reaktywności dróg oddechowych na histaminę, bez zmiany FEV_1 . Ocena reaktywności oskrzeli w skojarzeniu ze złotym standardem diagnostycznym rozpoznawania alergii pokarmowej, jakim jest DBPCFC (double-blind placebo-controlled food challenge – podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo), może wykazać wpływ alergenów pokarmowych na czynność układu oddechowego u chorych na astmę bez wyraźnych dolegliwości oddechowych po spożyciu pokarmu. Ustalono, że astma wywoływana pokarmem może być rozpoznana wówczas, gdy DBPCFC powoduje:

- rzęzenie (wheezing),
- znaczące zmniejszenie FEV_1 ,
- dodatni wynik testu nieswoistej nadreaktywności oskrzeli [8].

Celem pracy była ocena wpływu alergenów pokarmowych na nadreaktywność oskrzeli u dzieci chorych na astmę, podanych prowokacji alergenami pokarmowymi.

MATERIAŁ I METODY

Badaną grupę stanowiło 304 dzieci chorych na astmę, objętych opieką Poradni przy Klinice Alergologii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Brak danych bądź współpracy dotyczył 59 dzieci, tak więc dalszym badaniom poddano grupę 245 pacjentów. Na podstawie badań kwestionariuszowych podejrzenie alergii pokarmowej wysunięto w przypadku 164 badanych dzieci. (Opis kwalifikacji pacjentów oraz wyniki badań, między innymi prób prowokacyjnych dotyczących współistniejącej alergii pokarmowej, przedstawiono w innej publikacji. W tej pracy uwzględniono jedynie efekty prowokacji pokarmowych w obrębie układu oddechowego).

Uczulenie na alergeny pokarmowe wykazano – na podstawie wykonanych testów skórnych i (lub) swoistego IgE –

u 70 badanych dzieci, u których równocześnie wysunięto podejrzenie współistniejącej alergii pokarmowej IgE-zależnej. Tę grupę dzieci poddano dalszym badaniom. Wśród nich znalazło się 43 chłopców (61,4%) i 27 dziewcząt (38,6%). Kryteria rozpoznania astmy oraz oceny stopnia ciężkości były zgodne z zaleceniami Komitetu Wykonawczego GINA. U 50 (71,4%) dzieci astma miała charakter epizodyczny bądź przewlekły łagodny, u 18 (25,7%) przewlekły umiarkowany, a u pozostałych 2 (2,9%) dzieci przewlekły ciężki. Wiek badanych mieścił się między 5,5 roku a 18 lat, średnia wieku $10,1 \pm 3,69$ lat. Czas trwania astmy wynosił 1-15 lat, średni czas $4,14 \pm 3,3$. Średnia wartość FEV_1 w badanej grupie wynosiła $94,86 \pm 11,31\%$ wartości należnej (pomiar wykonywany przed doustną próbą prowokacyjną, w bezobjawowym okresie astmy). Badania przeprowadzono w stabilnym okresie choroby, bez zaostrzeń w ciągu ostatnich dwóch miesięcy.

Wyprysk atopowy współwystępował u 27 (38,5%) dzieci, natomiast alergiczny nieżyt nosa u 33 (47,1%) badanych. U 57 (81,4%) pacjentów stwierdzono uczulenie na alergeny kurzu domowego, u 53 (75,7%) na pyłki traw, u 34 (48,6%) na pyłki drzew, u 44 (62,9%) na pyłki chwastów, u 27 (38,6%) na pleśń, u 19 (27,1%) na sierść kota, a u 13 (18,5%) na sierść psa.

Podejrzenie alergii pokarmowej u badanych dzieci chorych na astmę wysunięto na podstawie przeprowadzonych badań kwestionariuszowych i (lub) dodatniego wyniku SPT – punktowych testów skórnych (za wynik dodatni uznawano bąbel średnicy > 3 mm) oraz (lub) obecności sIgE (stężenie sIgE w surowicy określono metodą Unicap 100 firmy Pharmacia Upjohn, uznając za znaczące miano wartości co najmniej w II klasie). SPT wykonywano z użyciem alergenów pokarmowych firmy Allergopharma, takich jak: jajko, mleko, owoce cytrusowe, kakao, mąka żytnia i pszenna, orzech laskowy, orzech włoski, orzeszki ziemne, pomidor, banan, seler, marchew, jabłko, ziemniaki, dorsz. Natomiast sIgE określono przeciwko takim alergenom pokarmowym, jak: mleko, jajko, ryba, mąka pszenna, orzechy, soja, seler, jabłko, pomidor, marchew i mąka żytnia. Rozpoznanie potwierdzano, przeprowadzając prowokacje pokarmowe metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC) w stabilnym okresie choroby. Próby prowadzono według metod zalecanych przez EAACI, co najmniej po dwutygodniowej diecie eliminacyjnej u hospitalizowanych pacjentów [3]. Zastosowano natywną postać próbek, a rodzaj pokarmów ustalano na podstawie wywiadu oraz wyników SPT i sIgE. Przed każdą próbą stosowano dwutygodniową przerwę w leczeniu lekami antyhistaminowymi oraz 48-godzinną przerwę w stosowaniu leków wziewnych. Pacjenci byli obserwowani co najmniej przez 48 godzin. Ujemny wynik DBPCFC potwierdzano otwartą próbą prowokacyjną stosowaną w warunkach ambulatoryjnych.

Przed zakończeniem doustnej próby prowokacyjnej i po niej wykonywano spirometrię (spirometr Lungtest 1000 firmy MES). Nadreaktywność oskrzeli oceniano, stosując metacholinową próbę prowokacyjną. Test przeprowadzano w dniu poprzedzającym prowokację pokarmową oraz 4 godziny po jej zakończeniu, w ustalonych porach dnia. Oceny nadreaktywności oskrzeli dokonywano z użyciem metacholiny firmy MP Biomedicals, z zastosowaniem Inhalacyjnego Systemu Prowokacji Alergologicznych firmy MES. Do nebulizacji używano inhalatora ciśnieniowego PARI LC PLUS o wydajności 0,0054 ml/s. Badanie wykonywano zgodnie z obowiązującymi standardami, według zaleceń ATS, metodą ciągłą Cockrofta, rozpoczynając od stężenia 0,03 mg/ml. Test prowokacyjny prowadzono do chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w inhalacji lub wystąpienia 20% zmniejszenia FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej. Podstawą do oceny stopnia reaktywności oskrzeli było PC_{20} .

W analizie statystycznej zastosowano następujące testy: dla dwóch prób niezależnych, U-Manna-Whitneya, test różnic, test Wilcozona rang różnic dla par oraz test niezależności χ^2 , χ^2 z poprawką Yatesa lub test dokładny Fishera. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

WYNIKI

U 70 dzieci chorych na astmę, w przypadku których wysunięto podejrzenie alergii pokarmowej, przeprowadzono łącznie 161 prób prowokacyjnych z zastosowaniem pokarmów, w tym 96 prób z verum i 65 z placebo. 9 dzieci nie zakończyło zaplanowanej procedury, u 5 badanych wynik próby był wątpliwy, u 32 – ujemny, natomiast u 24 dzieci próby prowokacyjne dały dodatnie wyniki. Zatem alergię pokarmową IgE-zależną rozpoznano u 24 dzieci chorych na astmę. Wśród nich 11 zareagowało reakcjami wczesnymi: u 4 dzieci wystąpiły dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, u 4 zmiany skórne, a u 6 objawy z układu oddechowego pod postacią: duszności, kaszlu, ucisku w klatce piersiowej, kataru i świądu gardła. U 2 dzieci obserwowano reakcje o charakterze mieszanym – z układu oddechowego, skóry i przewodu pokarmowego. U 11 dzieci wystąpiła reakcja późna, tj. dolegliwości z układu oddechowego u 4 dzieci, z przewodu pokarmowego u 4 badanych, a zmiany skórne u 6.

Przed każdą próbą prowokacyjną z zastosowaniem pokarmu oraz po jej zakończeniu oznaczano krzywą przepływ-objętość oraz wykonywano test prowokacyjny z metacholiną. Średnia wartość FEV_1 w grupie dzieci chorych na astmę ze współistniejącą alergią pokarmową przed prowokacją alergenem pokarmowym wynosiła $1,89 \pm 0,7$ l, bezpośrednio po niej $1,81 \pm 0,77$ l, a 4 godziny po prowokacji $1,78 \pm 0,69$ l. Średnie wartości standaryzowanego FEV_1 w tej grupie chorych przed prowokacją alergenem mieściły się w przedziale $-1,8 \pm 1,3$ SDS, bezpośrednio po prowokacji $-3,1 \pm 1,1$ SDS, a 4 godziny po prowokacji $-1,7 \pm 0,6$ SDS. Bezpośrednio po prowokacji alergenem u 3 dzieci nastąpiło wyraźne zmniejszenie wartości FEV_1 . U 5 dzieci nie zmierzono FEV_1 z powodu wystąpienia duszności lub wymiotów. Wartości mierzone 4 godziny po prowokacji były w normie. Natomiast średnia wartość FEV_1 w grupie dzieci chorych na astmę wraz ze współistniejącą alergią pokarmową przed prowokacją placebo wynosiła $1,93 \pm 0,6$ l, bezpośrednio po prowokacji $1,81 \pm 0,72$ l, a 4 godziny po prowokacji $1,83 \pm 0,6$ l. Wartości FEV_1 w tej grupie przed prowokacją placebo mieściły się w przedziale $-1,7 \pm 0,9$ SDS, bezpośrednio po prowokacji $-1,68 \pm 0,6$ SDS, a 4 godziny po prowokacji $-1,9 \pm 0,3$ SDS. U żadnego dziecka nie nastąpiło wyraźne zmniejszenie wartości FEV_1 po prowokacji placebo (tab. 1). Średnia wartość FEV_1 w grupie dzieci chorych na astmę bez współistniejącej alergii pokarmowej przed prowokacją alergenem wynosiła $1,5 \pm 0,4$ l, bezpośrednio po prowokacji $1,6 \pm 0,6$ l, a 4 godziny po prowokacji $1,55 \pm 0,64$ l. Z kolei średnia wartość FEV_1 w tej grupie wynosiła przed prowokacją placebo $1,69 \pm 0,5$ l, bezpośrednio po prowokacji $1,7 \pm 0,6$ l, a 4 godziny po prowokacji $1,52 \pm 0,7$ l. Średnie wartości standaryzowanego FEV_1 przed

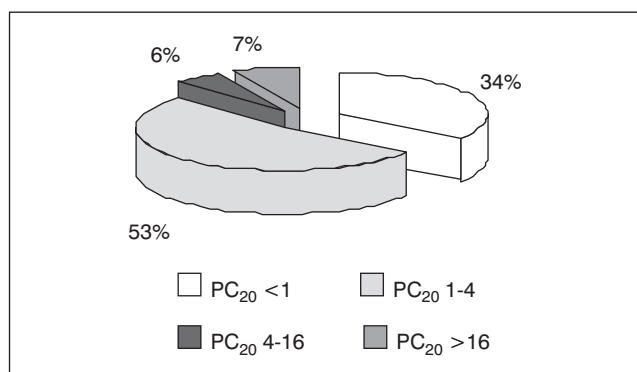
prowokacją alergenem mieściły się w przedziale $-1,9 \pm 0,9$ SDS, bezpośrednio po prowokacji $-1,8 \pm 1,1$ SDS, a 4 godziny po prowokacji $-1,8 \pm 0,6$ SDS. Wartości FEV_1 przed prowokacją placebo mieściły się w przedziale $-1,72 \pm 0,89$ SDS, bezpośrednio po prowokacji $-1,8 \pm 0,7$ SDS, a 4 godziny po prowokacji $-1,9 \pm 0,6$ SDS (tab. 1).

Nadreaktywność oskrzeli (NO) stwierdzono u 65 (92,8%) badanych dzieci. Średnia wartość PC_{20} wynosiła $1,96 \pm 2,39$ mg/ml (średnia $\pm$ SD). Wartość $PC_{20} < 1$ mg/ml odnotowano u 24 (34,4%) dzieci (w tym u 4 dzieci zaobserwowano znaczne zmniejszenie FEV_1 już po inhalacji rozpuszczalnika). Łagodną NO (wartość PC_{20} 1-4 mg/ml) rozpoznano u 37 (52,8%) dzieci. Wartość PC_{20} wynoszącą 4-16 mg/ml uzyskano u 4 (5,7%) badanych, natomiast $PC_{20} > 16$ mg/ml dotyczyła 5 (7,1%) dzieci (ryc. 1).

Średnia wartość PC_{20} w badanej grupie dzieci wynosiła przed prowokacją alergenem $1,95 \pm 2,40$ mg/ml, a po prowokacji $1,77 \pm 2,44$ mg/ml ($p = 0,05$).

Średnia wartość PC_{20} w grupie dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową przed prowokacją alergenem osiągała wartość $1,41 \pm 1,12$ mg/ml, a po prowokacji $0,86 \pm 0,71$ mg/ml ($p = 0,002$), natomiast w grupie dzieci bez współistniejącej alergii pokarmowej wartości te wynosiły odpowiednio $1,93 \pm 1,68$ mg/ml i $2,02 \pm 1,75$ mg/ml ($p > 0,05$) (tab. 2, ryc. 2 i 3). Porównanie średnich wartości PC_{20} przed prowokacją alergenem w obu grupach nie wykazało różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$), natomiast stwierdzono istotne różnice po prowokacji alergenem w grupie z towarzyszącą alergią pokarmową w porównaniu z grupą bez alergii na pokarmy ($p = 0,007$) (ryc. 4).

Średnia wartość PC_{20} w badanej grupie dzieci wynosiła przed prowokacją placebo $1,93 \pm 2,41$ mg/ml, a po prowokacji $1,94 \pm 2,38$ mg/ml ($p > 0,05$). Średnia wartość PC_{20} w grupie

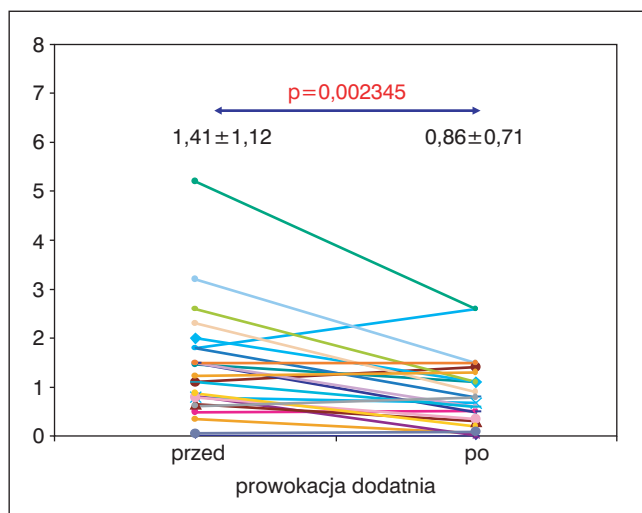


Ryc. 1. Reaktywność oskrzeli – PC_{20} w grupie poddanej DBPCFC
Fig. 1. Bronchial reactivity – PC_{20} in children undergoing DBPCFC

Tabela 1. Wartość FEV_1 przed prowokacją alergenem, bezpośrednio i 4 godziny po prowokacji oraz placebo w grupie dzieci chorych na astmę ze współistniejącą alergią pokarmową i bez alergii

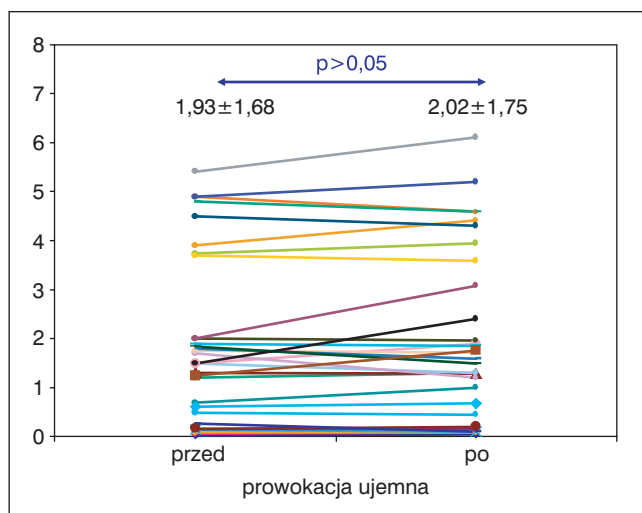
Table 1. FEV_1 before, after and 4 hours after food and placebo challenge in children with and without concomitant food allergy

	Dzieci z alergią pokarmową n = 24			Dzieci bez alergii pokarmowej n = 32			
	FEV ₁ średnia ±SD l	FEV ₁ SDS zakres	FEV ₁ średnia ±SD SDS	FEV ₁ średnia ±SD l	FEV ₁ SDS zakres	FEV ₁ średnia ±SD SDS	p
Alergen							
Przed prowokacją	1,89±0,7	-1,8+1,3	-0,25±2,19	1,5±0,4	-1,9+0,9	-0,5±1,98	p > 0,05
Bezpośrednio po prowokacji	1,81±0,77	-3,1+1,1	-1,2±2,76	1,6±0,6	-1,8+1,1	-0,35±2,05	p > 0,05
4 godziny po prowokacji	1,78±0,69	-1,7+0,6	-0,55±1,62	1,55±0,64	-1,8+0,6	-0,6±1,69	p > 0,05
Placebo							
Przed prowokacją	1,93±0,6	-1,7+0,9	-0,4±1,83	1,69±0,5	-1,72+0,89	-0,4±1,83	p > 0,05
Bezpośrednio po prowokacji	1,81±0,72	-1,68+0,6	-0,54±1,61	1,7±0,6	-1,8+0,7	-0,55±1,76	p > 0,05
4 godziny po prowokacji	1,83±0,6	-1,9+0,3	-0,8±1,55	1,52±0,71	-1,9+0,6	-0,65±1,76	p > 0,05



Ryc. 2. PC₂₀ w grupie dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową przed prowokacją alergenem pokarmowym i po jej zakończeniu

Fig. 2. PC₂₀ in children with concomitant food allergy before and after food challenge

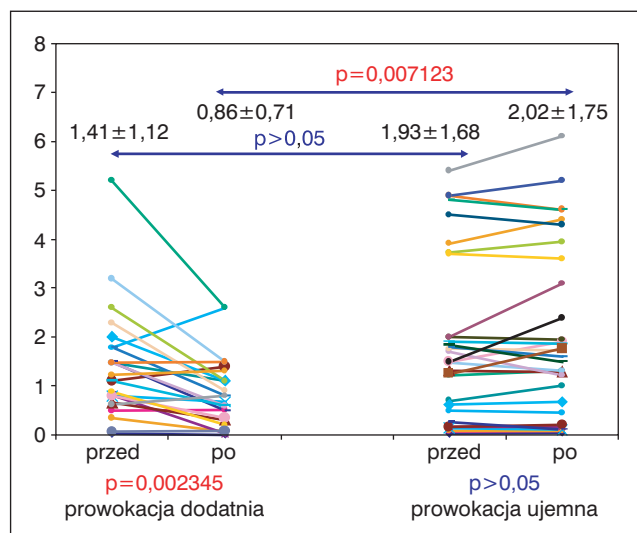


Ryc. 3. PC₂₀ w grupie dzieci bez współistniejącej alergii pokarmowej przed prowokacją alergenem pokarmowym i po jej zakończeniu

Fig. 3. PC₂₀ in children without concomitant food allergy before and after food challenge

dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową przed prowokacją placebo wynosiła $1,37 \pm 1,18$, a po prowokacji $1,42 \pm 1,1$ ($p > 0,05$), natomiast w grupie dzieci bez alergii pokarmowej wynosiła te wartości odpowiednio $2,29 \pm 2,98$ mg/ml i $2,34 \pm 2,96$ mg/ml i nie różniły się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) (tab. 2, ryc. 5). U 15 (62,5%) dzieci z dodatnim wynikiem prowokacji pokarmowej nastąpił wzrost nadreaktywności oskrzeli po prowokacji alergenem, ale nie po placebo. U 12 z nich zmniejszenie wartości PC₂₀ po prowokacji pokarmem nastąpiło bez zmian wartości FEV₁. U 11 dzieci, spośród 24 z towarzyszącą alergią pokarmową, wystąpiły dolegliwości z układu oddechowego, tj. kaszel u 7, katar u 3, ucisk w klatce piersiowej u 2, duszność u 1, a świąd gardła u 4 dzieci. Nie obserwowano wheezingu. U 9 spośród nich wystąpiło zmniejszenie wartości PC₂₀ po prowokacji alergenem, a nie po placebo. U 13 (54,2%) dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową nie wystąpiły objawy z układu oddechowego, natomiast u 6 wykazano zwiększenie nadreaktywności oskrzeli.

Średnia wartość PC₂₀ w grupie dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową i objawami z układu oddechowego wynosiła przed prowokacją alergenem $0,97 \pm 0,69$ mg/ml, a po prowokacji $0,47 \pm 0,46$ mg/ml ($p = 0,007$), natomiast w grupie



Ryc. 4. Porównanie PC₂₀ w badanej grupie dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową i bez niej, przed prowokacją alergenem pokarmowym i po jej zakończeniu

Fig. 4. Comparison of PC₂₀ in children with and without concomitant food allergy before and after food challenge

Tabela 2. PC₂₀ przed prowokacją alergenem i po jej zakończeniu oraz placebo w grupie dzieci chorych na astmę w zależności od wyniku doustnej próby prowokacyjnej z pokarmem oraz wystąpienia objawów w układzie oddechowym

Table 2. PC₂₀ before and after food and placebo challenge in children with asthma depending on outcome of food challenge and respiration symptoms

Badani	PC ₂₀ [mg/ml] średnia ±SD		p
	przed prowokacją	po prowokacji	
Prowokacja dodatnia (alergen) n = 24	1,41±1,12	0,86±0,71	0,002
Prowokacja ujemna (alergen) n = 32	1,93±1,68*	2,02±1,75**	> 0,05
Prowokacja dodatnia (placebo) n = 24	1,37±1,08	1,42±1,1	> 0,05
Prowokacja ujemna (placebo) n = 32	2,29±2,98***	2,34±2,96****	> 0,05
Prowokacja dodatnia (alergen) z objawami w układzie oddechowym n = 11	0,97±0,69	0,47±0,46	0,007
Prowokacja dodatnia (alergen) bez objawów w układzie oddechowym n = 13	1,77±1,3*****	1,18±0,73*****	0,045

* porównanie wartości przed prowokacją dodatnią i ujemną alergenem, $p > 0,05$

** porównanie wartości po prowokacji dodatniej i ujemnej alergenem, $p = 0,007$

*** porównanie wartości przed prowokacją dodatnią i ujemną placebo, $p > 0,05$

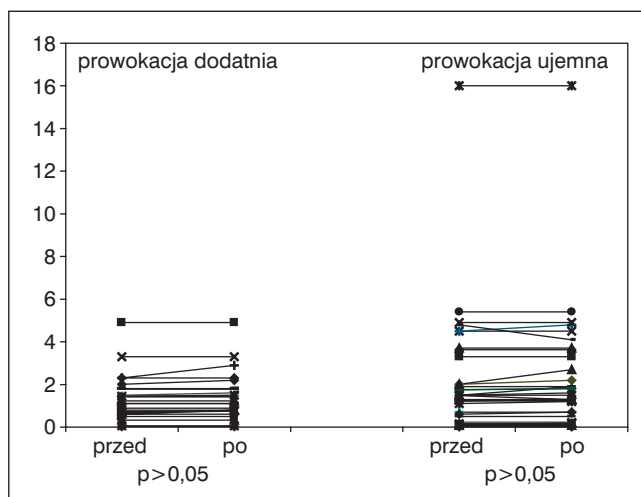
****porównanie wartości po prowokacji dodatniej i ujemnej placebo, $p > 0,05$

*****porównanie wartości przed prowokacją dodatnią u dzieci z objawami ze strony układu oddechowego i bez nich, $p = 0,077$

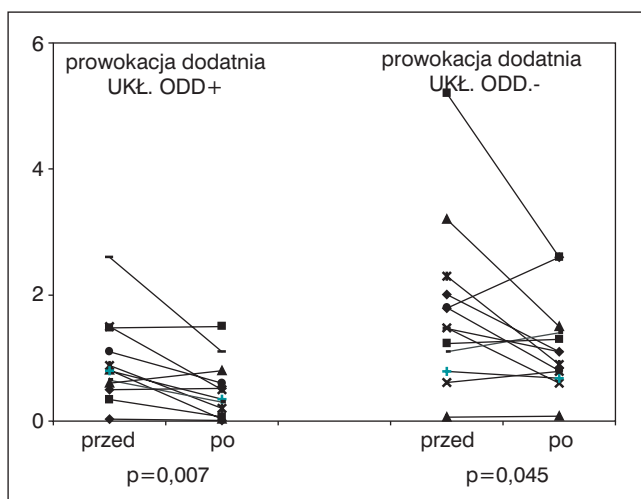
*****porównanie wartości po prowokacji dodatniej u dzieci z objawami ze strony układu oddechowego i bez nich, $p = 0,005$

dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową bez objawów z układu oddechowego przed prowokacją alergenem pokarmowym $1,77 \pm 1,3$ mg/ml, a po prowokacji $1,18 \pm 0,73$ mg/ml ($p = 0,045$). Dzieci z alergią pokarmową i objawami ze strony układu oddechowego miały statystycznie istotnie większą reaktywność oskrzeli zarówno przed ($p = 0,007$), jak i po prowokacji ($p = 0,005$) w stosunku do dzieci z alergią pokarmową, ale bez objawów ze strony układu oddechowego (tab. 2, ryc. 6).

U 2 spośród 32 dzieci z ujemnymi wynikami prób prowokacyjnych nastąpiło zwiększenie nadreaktywności oskrzeli, bez zmian wartości FEV₁.



Ryc. 5. Porównanie PC_{20} w badanej grupie dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową i bez niej, przed prowokacją placebo i po jej zakończeniu
Fig. 5. Comparison of PC_{20} in children with and without concomitant food allergy before and after placebo challenge



Ryc. 6. Porównanie PC_{20} w badanej grupie dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową i objawami z układu oddechowego oraz dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową bez objawów z układu oddechowego, przed prowokacją alergenem pokarmowym i po jej zakończeniu
Fig. 6. Comparison of PC_{20} in children with concomitant food allergy and respiratory symptoms and without respiratory symptoms before and after food challenge

OMÓWIENIE

W badaniach Wooda 73% chorych na astmę zgłosiło zaostrzenie dolegliwości po spożyciu pokarmów i z tego powodu 61% z nich samoistnie zastosowało dietę eliminacyjną [24]. Warner podał przypadki występowania zaostrzeń astmy związanych z przyjmowaniem pokarmów u 21% pacjentów [22]. Z badań ankietowych przeprowadzonych przez Bock'a wynika, że wheezing, będący następstwem spożycia pokarmu, występował u 68% dzieci chorych na astmę [5]. Szczegółowa ocena częstości występowania dolegliwości w układzie oddechowym, prowokowanych pokarmem, jest trudna. Indywidualne odczucia podawane przez pacjentów są znacznie częstsze niż dane pochodzące z badań naukowych, w których dla potwierdzenia związku między dolegliwościami a spożywanym pokarmem niezbędne jest stosowanie metody prowokacji.

Dane z piśmiennictwa uwzględniające wyniki prób prowokacyjnych z zastosowaniem pokarmów wskazują, że alergeny pokarmowe odpowiadają za powstawanie objawów w układzie oddechowym u 2-29% dzieci [1, 2, 5]. Szacuje się, że u 2-9% chorych na astmę, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, współistnieje alergologia pokarmowa, odpowiedzialna za

zaostrzenie objawów w układzie oddechowym [11, 15]. Wyniki badań własnych są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Alergię pokarmową IgE-zależną rozpoznano u 24, tj. u 9,8% dzieci chorych na astmę spośród 245 poddanych badaniu.

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania alergii pokarmowej odnoszą się przede wszystkim do reakcji IgE-zależnych i wahają od 0,3 do 20% [1, 25]. Po uwzględnieniu obowiązujących kryteriów diagnostycznych przyjmuje się, że alergologia pokarmowa występuje u 2-8% dzieci [18]. Uzyskane dane wskazują zatem na częstsze występowanie alergii pokarmowej u dzieci chorych na astmę, aniżeli w populacji ogólnej. Biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie badane dzieci miały astmę atopową, a u części dodatkowo występował wyprysk atopowy i (lub) ANN, uzyskany wynik nie jest zaskoczeniem. Wiadomo bowiem, że ryzyko wystąpienia uczulenia na pokarmy zwiększa się w przypadku współistniejących uczuleń na alergeny wziewne. Zwiększona częstość występowania alergii pokarmowej IgE-zależnej u dzieci chorych na astmę, w porównaniu z populacją ogólną, wskazuje zatem na konieczność diagnozowania pod tym kątem tej grupy pacjentów.

Stwierdzenie występowania alergii pokarmowej u dzieci chorych na astmę nie przesądza jeszcze o wpływie alergenów pokarmowych, na które dziecko jest uczulone, na sam przebieg astmy. Według danych z piśmiennictwa objawy alergiczne prowokowane pokarmem, zwłaszcza w układzie oddechowym, występują rzadko [7, 20]. Podobne wyniki uzyskaliśmy w naszych badaniach. Dolegliwości z układu oddechowego, związane ze spożywaniem pokarmów, zgłaszało 24 dzieci spośród 70 poddanych prowokacjom, przy czym tylko u 11 badanych dolegliwości te potwierdzono dodatnimi wynikami prób prowokacyjnych z zastosowaniem pokarmów. U pozostałych 13 dzieci zgłaszających dolegliwości po spożyciu pokarmów wyniki prób prowokacyjnych były ujemne, co wskazuje na subiektywność odczuć. Według James, astma rzadko jest izolowanym objawem alergii pokarmowej, natomiast najczęściej jest jednym z systemowych objawów reakcji anafilaktycznej na pokarm [11]. Bock podał, że choć u 68% badanych dzieci chorych na astmę występował incydent świstów spowodowany pokarmem, stwierdzony w wywiadzie, to tylko u 24% z nich potwierdzono ten związek po zastosowaniu DBPCFC [5]. Katar czy kaszel należą do powszechnych objawów astmy u chorych na nią dzieci, ale rzadko są one związane ze spożywaniem pokarmów. Katar izolowany jest sporadycznym objawem alergii pokarmowej. Pojawia się zazwyczaj łącznie z innymi objawami ze strony skóry lub (i) przewodu pokarmowego [5, 11, 19], co również obserwowano u badanych pacjentów. Objawy typowe dla astmy, takie jak: duszność, kaszel czy ucisk w klatce piersiowej wystąpiły u 10 dzieci po spożyciu pokarmu, a zatem można przyjąć, że częstość reakcji astmatycznych wywołanych alergią pokarmową wynosi w badanej grupie 4,1%. Gdyby jednak uznać, że wyznacznikiem wpływu alergenów pokarmowych na układ oddechowy jest wzrost nadreaktywności oskrzeli, a nie objawy kliniczne, to częstość ta zwiększyłaby się do 6%. Dane z piśmiennictwa wskazują, że szacowana częstość reakcji astmatycznych wywołanych alergią pokarmową w różnych populacjach dzieci waha się między 2 a 29%, natomiast u dzieci chorych na astmę wynosi około 5,7-8% [1, 5, 11, 13, 15].

W celu wnikliwej oceny wpływu alergenów pokarmowych na układ oddechowy przeprowadzono badania wentylacyjne układu oddechowego. Aczkolwiek u 3 dzieci uzyskano istotne zmniejszenie wartości FEV_1 bezpośrednio po prowokacji pokarmem, to porównanie średnich wartości FEV_1 przed prowokacją, bezpośrednio po niej i 4 godziny po jej zakończeniu, zarówno w grupie ze współistniejącą alergią pokarmową, jak i bez niej, nie wykazało wyraźnych różnic. Nasuwa się zatem wniosek, że w większości przypadków ani obserwacja kliniczna, ani badania czynnościowe układu oddechowego nie wskazują na wpływ alergenów pokarmowych na czynność układu oddechowego u dzieci chorych na astmę. Metodą pozwalającą na potwierdzenie tego wpływu u dzieci chorych na astmę ze współistniejącą alergią pokarmową były natomiast testy nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa [10, 11, 23].

Wykazano, że pokarmy mogą powodować bezobjawowe zwiększenie nadreaktywności oskrzeli u osób, u których występuje alergia pokarmowa bez współistniejącej astmy, a więc tym większego znaczenia nabierają u chorych na astmę uczulonych na nie. Björnsson zwrócił uwagę na znacząco częstsze występowanie astmy i nadreaktywności oskrzeli u pacjentów mających swoiste IgE przeciw alergenom pokarmowym, aniżeli u osób nieuczulonych na pokarmy [4]. Średnie wartości PC_{20} w badanej grupie dzieci zarówno przed prowokacją alergenem, jak i po niej nie różniły się istotnie. Różnice istotne statystycznie dotyczyły natomiast wartości PC_{20} po prowokacji u badanych dzieci, u których współwystępowała alergia pokarmowa, w porównaniu z dziećmi bez objawów alergii ($p = 0,007$) (przed prowokacją $p > 0,05$). Większą nadreaktywność oskrzeli stwierdzono w grupie dzieci z towarzyszącą alergią pokarmową. Dodatkowo w tej grupie, w odróżnieniu od dzieci bez towarzyszącej alergii pokarmowej, po prowokacji alergenem nastąpiło wyraźne zwiększenie nadreaktywności oskrzeli. Zmian odnośnie do wartości PC_{20} nie obserwowano natomiast w żadnej z badanych grup po prowokacji placebo. Jest to zgodne z wynikami badań James [10], lecz niezgodne z badaniami Zwetchkenbaum [26], który badając dorosłych pacjentów metodami podobnymi do zastosowanych w omawianym badaniu, wykazał zwiększenie nadreaktywności oskrzeli zarówno po prowokacji alergenem, jak i placebo. Jednakże test z metacholiną był przeprowadzany znacznie później niż w naszym badaniu, a ponadto pacjenci nie byli hospitalizowani, co może sugerować możliwość wpływu czynników zewnętrznych w modulowaniu reaktywności oskrzeli. W badaniach własnych wskazano ponadto, co wydaje się istotne, że zwiększenie nadreaktywności oskrzeli po prowokacji alergenem u większości dzieci z dodatnim wynikiem prowokacji pokarmowej nastąpiło bez zmian wartości FEV_1 . W związku z tym można stwierdzić, że test prowokacyjny z metacholiną jest skuteczniejszą metodą oceny wpływu alergenów pokarmowych na funkcję układu oddechowego aniżeli badanie spirometryczne. Szczególnie istotne różnice w zakresie wartości PC_{20} dotyczyły dzieci, u których wystąpiły objawy z układu oddechowego podczas dodatknych prób prowokacyjnych w porównaniu z dziećmi z ujemną prowokacją pokarmową (przed prowokacją $p > 0,05$; po prowokacji $p = 0,002$). Należy jednak zwrócić uwagę, że zwiększenie nadreaktywności nastąpiło także u dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową, u których nie wystąpiły objawy z układu oddechowego oraz u 2 spośród 32 dzieci z ujemnymi wynikami prób prowokacyjnych (bez zmian wartości FEV_1 ; dzieci te podlegają dalszej obserwacji). Prawie u wszystkich dzieci z objawami z układu oddechowego w trakcie dodatknych prowokacji pokarmowych nastąpiło zwiększenie nadreaktywności oskrzeli. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wzrost ten po prowokacji pokarmem nastąpił u jednego dziecka chorego na astmę ciężką (spośród 2 dzieci), u 15 na astmę umiarkowaną (spośród 18 dzieci) i u 8 na astmę łagodną (spośród 50 dzieci). Zatem w większości przypadków ryzyko oddechowych objawów alergii pokarmowej dotyczyło dzieci z cięższym przebiegiem astmy. Według danych z piśmiennictwa, objawy w układzie oddechowym wywołane pokarmem występują zazwyczaj w połączeniu z innymi dolegliwościami i dotyczą pacjentów o cięższym przebiegu choroby [21]. Często są one związane z wystąpieniem reakcji anafilaktycznych, niekiedy kończących się zgonem.

Leczenie chorych na astmę i współistniejącą alergię pokarmową powinno polegać, poza terapią farmakologiczną astmy zgodnie z zalecanymi standardami, na stosowaniu diety eliminacyjnej, z uwzględnieniem wyników testu prowokacyjnego. Badania nad znaczeniem udziału alergenów pokarmowych w przebiegu astmy potwierdziły wyraźną poprawę kliniczną po całkowitym ograniczeniu kontaktów z uczulającymi pokarmami i ich oparami.

2. Częstość reakcji astmatycznych wywoływanych alergią pokarmową u badanych dzieci chorych na astmę wynosiła 4,1%.
3. Prowokacja uczulającymi alergenami pokarmowymi dzieci chorych na astmę, ze stwierdzoną nadwrażliwością na nie, powoduje zwiększenie nadreaktywności oskrzeli, bez wyraźnych klinicznych objawów zaostrzenia astmy.
4. W diagnostyce dzieci chorych na astmę zasadne jest dokonywanie oceny współistniejącej alergii na pokarmy.

PIŚMIENNICTWO

1. Altman D.R., Chiaramonte L.T.: *Public perception of food allergy*. J. Allergy Clin. Immunol., 1996, 97, 6, 1247-1251.
2. Baena-Cagnani C.E., Teljeiro A.: *Role of food allergy in asthma in childhood*. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 2001, 1, 145-149.
3. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U. i wsp.: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy, 2004, 59(7), 690-697.
4. Björnsson E., Janson C., Plaschke P. i wsp.: *Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 1996, 77, 327-332.
5. Bock S.A.: *Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease*, Pediatr. Allergy Immunol., 1992, 3, 188-194.
6. Bousquet J., Neukirch F., Noyola A., Michel F.B.: *Prevalence of food allergy in asthma*. Pediatr. Allergy Immunol., 1992, 3, 206-214.
7. Bousquet J., Chanez P., Michel F.: *Problemy szczególne: alergia pokarmowa w przebiegu astmy*. W: O'Byrne P.M., Thomson N.C.: *Astma oskrzelowa*. α-medica Press, 1995, 811-821.
8. Bousquet J., Pascal C., Michel F.B.: *The respiratory tract and food hypersensitivity*. In: Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simin R.A.: *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. Cambridge Blackwell Science, 1996, 235-244.
9. Businco L., Falconieri P., Giampietro P., Bellioni B.: *Food allergy and asthma*. Pediatr. Pulmonol., 1995, 11 suppl., 59-60.
10. James J.M., Bernhisel-Broadbent J., Sampson H.A.: *Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, 149(1), 59-64.
11. James J.M.: *Respiratory manifestations of food allergy*. Pediatrics, 2003, 111, 1625-1630.
12. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Thevenin F.: *Asthma caused by food allergy*. Rev. Med. Interne., 1996, 17(7), 551-557.
13. Oehling A., Baena Cagnani C.E.: *Food allergy and child asthma*. Allergol. Immunopathol., 1980, 8, 7-14.
14. Penard-Morand C., Raherison C., Kopferschmitt C. i wsp.: *Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in school-children*. Allergy, 2005, 60, 9, 1165-1171.
15. Rance F., Kanny G., Dutau G. i wsp.: *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens*. Pediatr. Allergy Immunol., 1999, 10(1), 33-38.
16. Roberts G., Patel N., Levi-Schaffer F., Habibi P., Lack G.: *Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study*. J. Allergy Clin. Immunol., 2003, 112, 168-174.
17. Sampson H.A., Mendelson L., Rosen J.P.: *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. N. Engl. J. Med., 1992, 327, 380-384.
18. Sampson H.A., Burks A.W.: *Mechanisms of food allergy*. Ann. Rev. Nutr., 1996, 16, 161-177.
19. Sicherer S.H.: *Food allergy*. Lancet, 2002, 360, 701-710.
20. Spergel J.M., Fiedler J.: *Food allergy and additives: triggers in asthma*. Immunol. Allergy Clin. North Am., 2005, 25, 149-167.
21. Wang J., Visness C.M., Sampson H.A.: *Food allergen sensitization in inner-city children with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol., 2005, 115, 1076-1080.
22. Warner J.O.: *Food intolerance and asthma*. Clin. Exp. Allergy, 1995, 25, suppl., 29-30.
23. Wilson N., Silverman M.: *Diagnosis of food sensitivity in childhood asthma*. J. R. Soc. Med., 1985, 5, suppl., 11-16.
24. Woods R.K., Weiner J., Abramson M.: *Patients perception of food induced asthma*. Aust. N. Z. J. Med., 1996, 26, 504-512.
25. Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A., Barton J., Rona R.: *A population study of food intolerance*. Lancet, 1994, 343, 1127-1130.
26. Zwetchkenbaum J.F., Skufca R., Nelson H.S.: *An examination of food hypersensitivity as a cause of increased bronchial responsiveness to inhaled methacholine*. J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 88, 3 Pt 1, 360-364.

Praca wykonana w ramach grantu KBN 507-11- 250.

Otrzymano 13 lutego 2006 r.

Adres: Aneta Krogulska, Kliniki Alergologii, Gastroenterologii i Żywności Dzieci Uniwersytetu Medycznego, 91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50, tel./faks (0 42) 617 77 92, e-mail: anetkrog@poczta.onet.pl

WNIOSKI

1. Alergię pokarmową IgE-zależną rozpoznano u 9,8 % dzieci chorych na astmę.