

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad  
Dečja klinika, Plućno odeljenje

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.248-084-053.2  
DOI: 10.2298/MPNS1004227P

## MOGUĆNOSTI PRIMARNE I SEKUNDARNE PREVENCIJE DEČJE ASTME

### POSSIBILITIES OF THE PRIMARY AND SECONDARY PROPHYLAXIS IN TREATMENT OF CHILDHOOD ASTHMA

Slobodanka PETROVIĆ, Jelena TOMIĆ i Radmila LJUŠTINA-PRIBIĆ

**Sažetak** – Prirodni tok dečje astme je nepredvidiv, a mnogobrojni lekovi koji se koriste u njenom lečenju još uvek ne pružaju definitivno izlečenje. Uzimajući u obzir ovu činjenicu, pored uvođenja novih lekova, pažnja se sve više posvećuje i merama prevencije bolesti. U proteklim godinama objavljene su mnogobrojne studije radene na velikom broju dece, a čiji je cilj bio da doprinesu utvrđivanju incidencije bolesti, kao i otkrivanju riziko faktora za nastanak astme. Kod svih pacijenata sa astmom mora se voditi računa i o merama prevencije. Strategija prevencije bolesti podrazumeva dve osnovne komponente: mere primarne i sekundarne prevencije. Primarna profilaksa obuhvata niz mera koje treba sprovesti i pre pojave dokaza o senzibilizaciji na neke spoljne faktore koji su mogli uzrokovati nastanak bolesti. Sekundarna profilaksa astme isto je tako važna u zbrinjavanju astmatičara, posebno kada se javi značajna alergijske senzibilizacije, a nema simptoma bolesti. U ovom članku autori daju pregled stavova prema značaju primarne i sekundarne profilakse u lečenju dece sa astmom.

**Cljučne reči:** Astma + prevencija i kontrola; Dete; Faktori rizika; Primarna prevencija; Sekundarna prevencija

#### Uvod

Astma je multifaktorijalno uslovljena bolest, a visoka prevalencija bolesti uslovljena je uticajem genetske konstitucije i faktora spoljne sredine. Kada su u pitanju genetski faktori, preventivne mere nisu moguće. Na faktore spoljašnje sredine moguće je uticati preventivnim merama, a one obuhvataju sprečavanje ekscesivnog izlaganja alergenima. U svetlu ovih saznanja, pažnja mora biti usmerena na mogućnosti prevencije bolesti, koja je hronična, traje celog života, a prognoza je često neizvesna, iako može biti efikasno kontrolisana. Merama prevencije pokušava se sprečiti pojava astme i drugih atopijskih bolesti, te odgoditi nastanak simptoma ili ublažiti težinu bolesti.

#### Primarna prevencija astme

Primarna prevencija je prevashodno usmerena na sprečavanje alergijske preosetljivosti u ranom životnom dobu.

U razmatranju preventivnih mera mora se uzeti u obzir imunološka specifičnost dečjeg organizma [1]. Na ispoljavanje bolesti, sem genetske osnove, u velikoj meri utiču interrekcija domaćina i faktora spoljašnje sredine. Istraživanja su pokazala da se placenta ponaša kao imunokompetentan organ i da luči brojne citokine, od kojih su posebno važni IL-4 i IL-10. U majčinom organizmu prevladava Th 2 odgovor, dok je Th 1 suzbijen da bi se sprečila reakcija odbacivanja fetusa [2, 3]. Tokom drugog trimestra trudnoće, kod majke dolazi do stvaranja specifičnih IgE antitela na jaja, mleko i na sastojke kućne prašine. Dominantan Th 2 odgovor prenosi se sa majke na fetus transfuzijom Th 2 limfocita, što dovodi do supresije sinteze

gama interferona. Kod atopičara postoji dodatno sporije sazrevanje T-limfocita, što takođe utiče na smanjenje produkcije gama interferona. Kontakt sa alergenima dovodi već u prvim nedeljama života do povećane sinteze IgE antitela. Visokoatopična deca mogu se roditi sa IgE antitelima na neke alergene. Jedna grupa autora misli da nastanak alergijske senzibilizacije utiče na nezrelost lokalnog imunog sistema creva i respiratornog trakta, što dovodi do lakšeg prodora alergena u organizam [4]. Rani kontakt sa jakim alergenima (*Dermatophagoides pteronyssinus*, jaja, kravlje mleko) dovešće, umesto do prirodnog slabljenja Th 2 odgovora, do povećanja sinteze specifičnih IgE At (antitela). Misli se da mala porođajna težina favorizuje nastanak alergije jer su T-limfociti izloženi alergenima u fazi kada su još nezreli. Tako se može objasniti korelacija ukupnih IgE At u krvi pupčanika sa obimom glave na rođenju [5].

Dokazano je da se alergen može preneti preko amniona i da se može otkriti u amnionskoj tečnosti. Alergen može progutati fetus, kada se podstiče razvoj senzibilizacije. Podaci o izlaganju alergenima u trudnoći su diskutabilni. Rana ekspozicija tokom drugog trimestra trudnoće, čak i niskim dozama alergena, može izazvati preosetljivost uticajem na creva fetusa. U kasnijem periodu trudnoće, moguće je da će se razviti i zaštita, posebno ako je izloženost alergenu visoka. Tada su koncentracije maternalnih (blokirajućih) IgG antitela visoke, što ukazuje na pozitivne efekte uspostavljanja visokodozne tolerancije.

#### 1. Ishrana

Kad je reč o ishrani i alergijama, glavno interesovanje je usmereno na polinezasićene masne kiseline. Neadekvatna ishrana može uticati na rast i razvoj

**Skraćenice**

Th 1	– podvrsta populacije T limfocita
Th 2	– podvrsta populacije T limfocita
RSV	– respiratorni sincijalni virus
IL	– interleukin
IgE	– imunoglobulin E
At	– antitela

pluća. Ishrana bogata linolnom masnom kiselinom prouzrokuje alergijski odgovor. Jasno je dokazano da zamena ove kiseline ribljim uljem smanjuje produkciju proinflamatornih medijatora. Međutim, efekti na astmu često su skromni ili ih nema [6, 7]. Ostaje da se utvrdi da li bi bilo većeg uticaja na astmu ukoliko bi se ovakva ishrana sprovedila u ranoj trudnoći. Studije treba da se usmere na antioksidante i na efekte koje oni ispoljavaju na rani razvoj astme. Pretpostavlja se da nizak unos svežeg voća i povrća može imati veći uticaj na težinu astme, a manji na prevalenciju. Čak i suptilan deficit vitamina A može poremetiti grananje disajnih puteva i diferencijaciju ćelija plućnog epitela. Mogućnost da velik deo nutrijenata ima uticaj ne samo na alergijsku preosetljivost nego i na razvoj disajnih puteva treba da bude deo strategije primarne prevencije. Trudnica treba da izbegava unos visokoalergenih namirnica i konzumaciju alkohola, a preporučuje se ishrana bogata svežim voćem i povrćem i omega tri polinezasićenim masnim kiselinama. Upotreba probiotika u trudnoći i u prvih 6 meseci života znatno redukuje nastanak atopijskih bolesti u kasnijim godinama. S druge strane, stroge, rigorozne dijetete se ne preporučuju, jer mogu dovesti do malnutricije i majke i fetusa.

Mesto dojenja u nastanku alergije predmet je brojnih studija i uzrok kontradiktornih mišljenja [8]. Ishrana majčinim mlekom sigurno je najbolji način ishrane odojčeta u prvih 6 meseci života. Humano mleko ima sastojke koji pomažu sazrevanju imunološkog sistema novorođenčeta i redukuje incidenciju alergije na proteine kravljeg mleka. Međutim, majčino mleko može sadržati male količine beta laktoglobulinske frakcije, koja je visokoalergena i koja pokreće imunološki proces u pravcu produkcije IgE. Primena mlečnih formula u vidu hidrolizata kod visokorizične dece, kao zamena majčinom mleku, smanjuje alergijske manifestacije.

Korišćenje lekova u trudnoći mora biti strogo kontrolisano, jer neki medikamenti, kao što su beta blokatori, povećavaju nivo IgE seruma. Značajno je da se trudnoća okonča u porodilištu, pod stručnim nadzorom medicinskog osoblja, da bi se porođajna trauma svela na najmanju moguću meru. Poželjno je da se, ako postoje uslovi, izbegne carski rez jer ova intervencija predisponira nastanku senzibilizacije.

**2. Pušenje roditelja i uticaj spoljnih alergena**

Štetan uticaj pušenja roditelja na disajne organe dobro je poznat [9, 10]. Postoje nezavisni uticaji pre i postnatalnog pušenja. Mnoge su studije jasno pokazale da se bitno razlikuje plućna funkcija novorođenčadi majki pušača i nepušača. Dokazano je da su odojčad majki pušača u četvostruko ve-

ćem riziku i da u prvoj godini života razviju „vizing“ češće nego deca majki nepušača. Prema ovim rezultatima, smatra se da je uticaj antenatalnog pušenja povezan sa razvojem disajnih puteva. Međutim, u meta-analizama se nalazi veoma malo dokaza da pušenje majke tokom trudnoće ima bilo kakvog efekta na nastanak alergijske preosetljivosti. Ipak, naučni dokazi koji se odnose na negativan uticaj duvanskog dima na rast pluća toliko su čvrsti da je izbegavanje pušenja u trudnoći najvažnija preporuka u primarnoj profilaksi „vizing“ bolesti.

U primarnoj prevenciji značajno mesto treba da zauzme i smanjenje ekspozicije alergenima. Izgleda da masovno cvetanje trava tokom sezone predisponira nastanku alergijske senzibilizacije. Deca rođena u maju imaju dvostruko veću učestalost nastanka polenske alergije.

**Sekundarna prevencija**

Sekundarna prevencija se sprovodi nakon što je dokazano postojanje senzibilizacije, a pre nego što se razvije klinička slika astme.

Glavni cilj sekundarne prevencije usmeren je ka izbegavanju alergena. Najviše istraživanja bilo je usmereno na uticaj alergena na razvoj dečje astme. U novije vreme, pažnja je usredsređena na „higijensku hipotezu“, prema kojoj se stvaraju strategije koje bi mogle doprineti bržem sazrevanju Th 1 odgovora i sprečavanju razvoja senzibilizacije kod genetski predisponiranih osoba [11].

**1. Izbegavanje alergena**

Postoji opšta saglasnost da je postnatalno izbegavanje alergena, uključujući i savete o dojenju, povezano sa smanjenom prevalencijom ili odgođenim početkom nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa u prve dve godine života. Neke studije nisu pokazale zaštitne uticaje na kasniji razvitak bolesti disajnih puteva. Ostaje da se vidi da li će izbegavanje aeroalergena neposredno po rođenju uticati na disajne puteve.

Higijenska hipoteza pretpostavlja da je odlučujući faktor koji dovodi do slabljenja Th 2 imunog odgovora na rođenju izlaganje mikrobnim antigenima iz okoline. Deca rođena u tradicionalnim seoskim porodicama sa velikim brojem članova, kod kojih je nađena i različita mikrobiološka flora u crevima, takođe su imala manju prevalenciju atopije. Preporučuju se mere za koje se zna da snižavaju incidenciju alergijskih oboljenja tokom ranih godina života: peropravno unošenje *Lactobacillus ruminis* i smeštaj u ustanove dnevnog boravka sa drugom decom u vrlo ranom životnom dobu. Rezultati studija koje su pratile decu koja su boravila u dečjim vrtićima ukazali su na to da povećana izloženost infekcijama može da objasni nižu prevalenciju atopije. Slična zapažanja su utvrđena i kod dece koja su bila izložena izvesnim infekcijama, kao što su morbili, helikobakter, hepatitis tip A ili toksoplazma.

Noviji podaci podržavaju ovo shvatanje i takođe ukazuju na to da boravak dece u jasicama u prvih 6 meseci života smanjuje naknadnu prevalenciju vizing bolesti, IgE u serumu i reaktivnost kožnih testova na bilo koji alergen [12].

Navodi se pretpostavka da rana upotreba antibiotika, kao i imunizacija povećavaju prevalenciju atopije. Ukoliko bi se to dokazalo, mogla bi se možda objasniti niža prevalencija atopije kod dece u porodicama koje žive antropozofičnim načinom života, koji podrazumeva izbegavanje imunizacije i mnogih drugih medicinskih tretmana. Ova posmatranja ne bi smela da se smatraju preporukom za izbegavanje imunizacije, već su potrebna dalja detaljna ispitivanja [13].

Postoje istraživanja u kojima se pokušava primena DNK vakcina, ili ekstrakta nekih mikroorganizama, kao što je mrtva listerija, koja ima snažan uticaj na potenciranje Th 1 imunog odgovora. Međutim, postoji suštinski rizik od preterane promocije Th 1 odgovora, što može da poveća rizik od imunih poremećaja [14].

Danas postoje dva koncepta koja mogu biti razmatrana u vezi sa prevencijom alergije i astme. Čini se da su oba koncepta ispravna i da imaju utemeljenu osnovu u imunološkim zbivanjima. Prva teorija prepostavlja da je nepoželjno izlaganje jakim alergenima, te je neophodno uklanjanje alergena, smanjivanje rizika izlaganja ranim virusnim infekcijama i suzbijanje infekcija ranom primenom antibiotika. Druga teorija je dijametralno različita i zasniva se na konceptu rane izloženosti infekcijama koje će dovesti do skretanja imunog odgovora prema Th 1 tipu. Po ovoj hipotezi, bolje je imati više kućnih ljubimaca u ranom detinjstvu, korisno je da deca borave na farmama sa životinjama što ranije u životu, jer će tako biti izložena endotoksinima.

Svetska zdravstvena organizacija podržala je hipotezu da je alergija na grinje iz kućne prašine univerzalni problem usko povezan sa astmom [15, 16]. Nakon revidiranja studija o kontroli grinja, utvrđeno je da su neke od ovih strategija bile efikasne, kao što su zaštita madraca, upotreba usisivača velike snage, uklanjanje mekih delova nameštaja i tepiha. Iskustva sa upotrebom hemijskih sredstava i sistema za sušenje vazduha nisu dovoljna. Najbitniji dokazi dobijeni su u studijama sprovedenim na većim nadmorskim visinama, gde grinja ima vrlo malo ili ih nema. Primećeno je da su deca pokazala dramatičnu redukciju simptoma, potrebu za farmakološkom terapijom, BHR i redukciju ukupnog IgE i specifičnog IgE na grinje u tim sredinama. Ovo je zapaženo nakon tromesečnog izbegavanja alergena.

Do sada ne postoje zadovoljavajuće studije o efikasnoj sanaciji okruženja kod dece sa astmom izazvanom alergijom na dlaku i salivu psa ili mačke. Može se pretpostaviti da odstranjivanje životinje iz kuće dovodi do kliničkog poboljšanja ovakve dece. Međutim, nivo alergena ostaje vrlo visok godinama nakon

odstranjivanja životinje. Redukcija nivoa alergena mogla bi biti zadovoljavajuća samo uz dodatne mere, kao što je detaljno usisavanje snažnim usisivačima. Potrebno je zameniti posteljenu ili koristiti nepropustljive presvlake, jer se alergeni detektuju u dušecima i nekoliko godina posle odstranjivanja ljubimaca. Potrebno je još mnogo istraživanja da bi se potvrdile dosadašnje preporuke o izbegavanju alergena.

Vlaga u zatvorenom prostoru, izloženost sporama gljivica, bubašvabama i plesnima povezani su sa visokim rizikom za nastanak astme i respiratornih simptoma kod deteta, te je neophodno sanirati vlagu u kućama.

Glavni alergeni iz vazduha u umerenim klimatskim područjima jesu poleni trava, drveća i korova. Mada ih je nemoguće potpuno izbeći, preporučuje se zatvaranje vrata i prozora, naročito između 3 i 5 sati ujutru, kada su koncentracije polena najviše, čime se smanjuje rizik ekscesivnog izlaganja. Međutim, dokazi o efikasnosti sprovođenja ovih mera nedostaju, pa se savetuje sprovođenje terapije koja smanjuje simptome kod pacijenta.

Alergije na hranu retko se javljaju kod starije dece koja imaju astmu [17]. Međutim, tamo gde postoje, posebno ako su potvrđene i duplo slepim placebo oralnim provokacionim testovima, potrebno je uvesti adekvatnu eliminacionu dijetu. Ta vrsta dijetе postaje imperativ kod dece koja pokazuju akutne anafilatičke reakcije na hranu, a kombinacija sa astmom povećava rizik od moguće fatalne reakcije. Uočeno je da aditivi u hrani prouzrokuju pogoršanje astme.

## 2. Prevencija pogoršanja infekcija

Najteža pogoršanja astme i teško disanje male dece izazvani su virusnim infekcijama. Mogućnosti prevencije nisu velike. Preporučuje se vakcinisanje protiv gripa, a aktivna imunizacija protiv RSV infekcija kod dece možda će uskoro biti moguća [18].

## Zaključak

Astma ima karakteristike genetske bolesti, ali da bi se ispoljile genetske osobine, neophodno je delovanje faktora spoljašnje sredine. Uticaj faktora spoljašnje sredine počinje još intrauterino te prevencija bolesti treba da započne u toku trudnoće i da se nastavi posle rođenja.

Smanjenje rizika izlaganja alergenima u spoljašnjoj sredini veoma je teško postići ili je nemoguće. Samo dugotrajne, prospektivne i dobro definisane studije omogućiće konačne odgovore na važna pitanja u vezi sa odnosom uticaja izloženosti alergenima okoline, preosetljivosti i astme i omogućiće da se napravi odgovarajuća strategija prevencije.

Novi koncept koji se zasniva na hipotezi higijene baca svetlo na značaj promene imunološkog odgovora iz Th 2 u Th 1 fenotip, pri čemu postoji mogućnost uticaja na atopiju i astmu.

## Literatura

1. Warner J. Preventing asthma. In: Silverman M, ed. Childhood asthma and other wheezing disorders. 2nd ed. London: Arnold; 2002:401-13.
2. Warner J, Jones A, Miles E, et al. Maternofetal interreaction and allergy. *Allergy* 1996;51:445-51.
3. Prescott S. L, Taylor A, Roper J, Wahdan A, Noakes P, Thornton C, et al. Maternal reactivity to fetal alloantigens is related to newborn immune responses and subsequent allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35(4):417-25.
4. Holt PG, Macaubas C, Sly PD. Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy* 1998;53:72-6.
5. Israel E. Genetics and variability of treatment response in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S532-8.
6. Arshad S. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14.
7. Sears RM, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;369:901-7.
8. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochran Database Syst Rev* 2003; (4):CD000133.
9. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54:357-66.
10. Marković D, Vučković N, Jeftić B, Strajnić L, Mirković S. Effects of smoking on edentulous alveolar ridge mucosa. *Med Pregl* 2005;58(1-2):23-6.
11. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(5):275-84.
12. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
13. Wickens K, Crane J, Kemp T. A case-control study of risk factors in asthma in New Zealand children. *Aust NZ J Public Health* 2001;25:44-9.
14. Kline JN. Effects of CpG DNA on Th1/Th2 balance in asthma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;247:211-25.
15. Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, Perzanowski MS, Barry D, Lundback B, et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):359.
16. Custovic A, et al. Synthetic pillows contain higher levels of cat and dog allergen than feather pillows. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:71-3.
17. Tomić J, Jovanović M, Tomić D. Food allergy in children – Part I: pathogenesis and diagnostic approach. *Med Pregl* 2003; 56(1-2):54-7.
18. Wong WWL, Tark NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001725.

## Summary

### Introduction

The natural course of asthma is unpredictable and appears to be unaffected by any therapeutic strategy. Under such circumstances, the attention must be focused on the opportunities for prevention of a disease which is chronic, life long and incurable, even though it can be very effectively controlled. During the past decades, a lot of studies have been performed and started, in which relatively large numbers of children were included and followed prospectively to determine the incidence of risk factors for asthma in childhood. All these studies have contributed significant new information. The levels of prevention must be considered in all patients. There are two main separate components to the strategy.

### Primary prophylaxis

Primary prophylaxis (time course of allergic sensitization, timing of exposure to allergens, influence of tobacco smoke, mater-

**Key words:** Asthma + prevention and control; Child; Risk Factors; Primary Prevention; Secondary Prevention

nal health and allergen exposure) is introduced before there is any evidence of sensitization to factors which might have caused the disease. There is increasing evidence that allergic sensitization is a very common precursor to the development of asthma.

### Secondary prophylaxis

Secondary prophylaxis (allergen avoidance, hygiene hypothesis) is important after primary sensitization to allergen has occurred, but before there is any evidence of asthma.

### Conclusion

In this article the authors reviewed all results of studies about primary and secondary prophylaxis of asthma and its influence on the course of disease.

Rad je primljen 16. II 2008.

Prihvaćen za štampu 10. II 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:227-230.