

ARTYKUŁ ORYGINALNY  
ORIGINAL PAPER

## Wczesne czynniki ryzyka rozwoju uczulenia na alergeny pokarmowe u dzieci do 3. roku życia

### Early risk factors for sensitisation to food allergens in children up to three years old

Hanna Ludwig<sup>1</sup>, Julia Gawryjołek<sup>1</sup>, Ewa Łoś-Rycharska<sup>1</sup>, Izabela Sardecka<sup>2</sup>, Aneta Krogulska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>1</sup>Chair and Department of Paediatrics, Allergology and Gastroenterology, Ludwik Rydygier *Collegium Medicum* in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

<sup>2</sup>Chair and Department of Paediatric Allergology, Gastroenterology and Nutrition, Medical University of Lodz, Poland

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Dotychczas wykazano, że czynniki okołoporodowe mogą wpływać na zwiększone ryzyko rozwoju alergii pokarmowej (AP), atopowego zapalenia skóry, astmy oskrzelowej lub alergicznego nieżytu nosa.

**Cel pracy:** Analiza wczesnych czynników ryzyka rozwoju uczulenia na pokarmy u dzieci do 3. roku życia z podejrzaniem AP.

**Materiał i metody:** Analizą retrospektywną objęto dokumentację medyczną 318 dzieci do 3. roku życia, hospitalizowanych w Klinice z podejrzeniem AP. Uczulenie IgE-zależne stwierdzano na podstawie oceny stężenia swoistych IgE (sIgE) we krwi metodą Polycheck (BioCheck GmbH, Germany). Uzyskaniem dodatnich wyników atopowych testów płatkowych (ATP) z natywnymi alergenami pokarmowymi (Finn Chambers Epitest Ltd., Finland) weryfikowano uczulenie IgE-niezależne.

**Wyniki:** Uczulenie na pokarmy potwierdzono u 203 dzieci (63,84%), w tym uczulenie IgE-zależne u 52 (16,35%), a IgE-niezależne u 151 (47,48%) dzieci. U 115 (36,16%) dzieci stwierdzono ujemne wyniki badań alergologicznych. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z uczuleniem IgE-niezależnym istotnie częściej zamieszkiwali środowiska wiejskie (22,61% vs 39,07%,  $p = 0,004$ ). Częstość cięć cesarskich była podobna w obydwu podgrupach badanych (35,1%, 40,38%) i w grupie kontrolnej (40,87%) ( $p > 0,05$ ). W grupie dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym średni czas karmienia piersią był istotnie dłuższy niż w grupie bez uczulenia (3,00 vs 1,50 miesiąca,  $p = 0,018$ ). W porównaniu z grupą kontrolną dzieci z dodatnim APT częściej były karmione wyłącznie piersią (28,48% vs 15,65%,  $p = 0,013$ ).

**Wnioski:** Sposób karmienia w 1. roku życia oraz miejsce zamieszkania były związane z rozwojem uczulenia na alergeny pokarmowe. Nie wykazano związku czynników okołoporodowych z rozwojem uczulenia na pokarmy u dzieci do 3. roku życia.

#### SŁOWA KLUCZOWE:

uczulenie na pokarmy, czynniki okołoporodowe, karmienie piersią, atopowe zapalenie skóry.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Hanna Ludwig, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza, tel. +48 52 585 48 50, faks +48 52 585 40 86, e-mail: haniar87@o2.pl

## ABSTRACT

**Introduction:** It has been indicated that perinatal factors may affect the increased risk of developing a food allergy, atopic dermatitis, asthma, or allergic rhinitis.

**The aim of the study** is to analyse the early risk factors for sensitisation to food allergens in children up to three years of age with suspected food allergy.

**Material and methods:** The study included 318 children under three years of age. IgE-sensitisation was stated on the basis of the presence of specific IgE-antibodies (BioCheck, Germany). The positive results of atopy patch tests (APT) (Finn Chambers, Finland) formed the basis for non-IgE-mediated sensitisation.

**Results:** The sensitisation to foods was confirmed in 203 children (63.84%), including IgE-mediated sensitisation in 52 (16.35%) and non-IgE-mediated in 151 children (47.48%). In 115 (36.16%) children the test results were negative. Compared with the control group, patients with non-IgE-mediated sensitisation significantly more often inhabited rural areas (22.61% vs. 39.07%,  $p = 0.004$ ). The frequency of caesarean deliveries was similar in both studied groups (35.1% and 40.38%) and controls (40.87%) ( $p > 0.05$ ). In the group of children with non-IgE-mediated sensitisation, the average time of breastfeeding was significantly longer than in the control group (3.00 vs. 1.50 months,  $p = 0.018$ ). Compared with the control group, the children with a positive APT were more often exclusively breastfed (28.48% vs. 15.65%,  $p = 0.013$ ).

**Conclusions:** The method of feeding in the first year of life and place of residence were associated with the development of sensitisation to food allergens. There was no evidence that perinatal factors were crucial for the development of food sensitisation in children up to three years of age.

## KEY WORDS:

sensitisation to food allergens, perinatal factors, breastfeeding, atopic dermatitis.

## WSTĘP

Na całym świecie, a szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych, obserwuje się ostatnio niepokojące zjawisko narastania częstości występowania alergii na pokarmy (AP) zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych [1, 2]. Stało się to powodem wielu badań, których celem jest znalezienie przyczyn obserwowanego trendu [3, 4]. Do możliwych czynników odpowiedzialnych za wzrost częstości AP należą: tzw. zachodni styl życia, zróżnicowanie mikrobioty (hipoteza higieniczna), odraczanie czasu wprowadzania pokarmów uzupełniających, niski poziom witaminy D w okresie niemowlęcym, obecność kofaktorów, takich jak: antybiotyki, różnorodność stosowanych diet, dieta uboga w kwasy omega 3 i omega 6, stosowanie inhibitorów pompy protonowej, ftalany w wyrobach plastikowych, zmiany w obrębie skóry w wyniku codziennych kąpieli z użyciem mydeł i detergentów, poród drogą cięcia cesarskiego oraz wpływ końcowych produktów glikacji, powstających podczas przetwarzania żywności [5].

Patomechanizm AP nie jest dokładnie znany, ale uważa się, że znaczenie w jej rozwoju mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Wydaje się, że okres ostatnich 10–20 lat, w których zaobserwowano narastanie trendu występowania AP, jest zbyt krótki, by mogło dojść do istotnych zmian w genomie. Z tego powodu większe znaczenie przypisuje się możliwym zmianom epigenetycznym i czynnikiem środowiskowym. Na istotne znaczenie czynników środowiskowych wyraźnie wskazują badania australijskie, w których udokumentowano 3-krotnie częstsze występowanie AP u dzieci pochodzenia azjatyckiego mieszkających w Australii w porówna-

niu z dziećmi pochodzącymi z rdzennej populacji [6]. W krajach azjatyckich, takich jak Japonia czy Tajwan, AP występuje znacznie rzadziej niż w Australii, kraju o najwyższej częstości AP na świecie. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że w jednorodnej populacji azjatyckiej poddanej ekspozycji na zachodni styl życia, po zamieszkaniu w Australii, dochodzi do zmian immunologicznych prowadzących do AP, do czego być może by nie doszło, gdyby osoby te nadal zamieszkiwały w ojczystym kraju i były poddane działaniu odmiennych czynników środowiskowych [6]. Jakie czynniki środowiskowe, kiedy, w jakich okolicznościach mogą mieć wpływ na rozwój alergii – dotychczas nie wiadomo. Wiadomo natomiast, że mogą to być czynniki, na które narażone jest dziecko zarówno w okresie prenatalnym, jak i postnatalnym.

Na podstawie obecności swoistych IgE u płodu już w 11. tygodniu ciąży, stwierdzono, że do pierwszej reakcji immunologicznej dochodzi w obrębie jego przewodu pokarmowego w wyniku połykania alergenów zawartych w płynie owodniowym matki. Sama obecność sIgE nie świadczy o chorobie alergicznej, a jedynie o uczuleniu. Uczulenie, czyli obecność sIgE, jest warunkiem powstania reakcji immunologicznej I typu wg Gella i Coombsa. Dotychczas nie ustalono zasad pierwotnej profilaktyki alergii, czyli metod zapobiegających wystąpieniu uczulenia, jak również metod zapobiegających rozwojowi choroby przy istniejącym już uczuleniu.

Obecność sIgE we krwi czy też w skórze stanowi czynnik ryzyka rozwoju alergii. Wiadomo, że ryzyko reakcji alergicznej zwiększa się wraz ze stężeniem sIgE, ale warto podkreślić, że może ona wystąpić przy każdym stężeniu sIgE. Nie wykazano związku między ciężkością reakcji alergicznej na pokarm w trakcie przeprowadzanych doust-

nych prób prowokacyjnych a stężeniem sIgE i wynikami punktowych testów skórnych (SPT) [7, 8]. Co prawda niewykrywalny poziom sIgE wiąże się z niskim prawdopodobieństwem reaktywności klinicznej, rzędu 10–25%, ale jest ona możliwa. Równocześnie wykazano, że większe ryzyko przetrwania choroby alergicznej wiąże się z wyższym stężeniem sIgE we krwi u dzieci [9]. Szansa nabycia tolerancji jest większa u dzieci z alergią IgE-niezależną niż u dzieci z alergią IgE-zależną [10].

Poznanie mechanizmów prowadzących do rozwoju uczulenia jest ważnym zadaniem współczesnej medycyny. Wiadomo, że patomechanizm AP opiera się na mechanizmach immunologicznych, które podlegają klasyfikacji Gella i Coombsa. W 48% występuje I typ reakcji immunologicznej – reakcja IgE-zależna. Pozostałe 52% mechanizmów immunologicznych stanowią reakcje IgE-niezależne, w tym: reakcje cytotoksyczne (typ II) – 6%, z udziałem kompleksów immunologicznych (typ III) – 10%, oraz reakcje typu późnego (typ IV) – 18% [11]. U 28% chorych obserwuje się więcej niż jeden typ reakcji. Rozpoznanie I typu reakcji immunologicznej zazwyczaj nie sprawia problemów diagnostycznych, gdyż służy temu ocena swoistych przeciwciał IgE w skórze (punktowe testy skórne) bądź we krwi (sIgE). Brak obecności sIgE w surowicy niekoniecznie wiąże się z wykluczeniem możliwości reakcji IgE-zależnej, gdyż mogło dojść do ich zwiększonej depozycji na komórkach tucznych narządów efektorowych lub powstawania kompleksów immunologicznych. Trudność diagnostyczną stanowi identyfikacja alergenów wywołujących późny (IV) typ reakcji immunologicznych. Metodą, która znalazła swoje miejsce w tej postaci AP, są atopowe testy płatkowe (ATP) [12, 13]. Dotychczas nie został dokładnie poznany patomechanizm reakcji zachodzących w trakcie wykonywania ATP. Wydaje się, że obejmują one zarówno mechanizmy komórkowe (IV typ reakcji immunologicznych), jak i IgE-zależne związane z przeciwciałami zakotwiczonymi na komórkach Langerhansa. Są one próbą wywołania miejscowego odczynu skóry w wyniku reakcji pomiędzy badanym alergenem kontaktowym a limfocytami swoicie uczulonymi. Wydaje się, że ATP mają największe zastosowanie przy podejrzeniu AP u najmłodszych dzieci. Gorszą przydatność diagnostyczną testów w starszej grupie wiekowej można tłumaczyć zwiększaniem się grubości naskórka z wiekiem, które może powodować pogorszenie penetracji alergenów przez barierę naskórkową.

Z uwagi na to, że krytycznym okresem, w którym dochodzi do ukierunkowania układu immunologicznego na alergię, jest najwcześniejszy okres życia, istotne jest poszukiwanie czynników mogących wpływać na modulację odpowiedzi immunologicznej już w okresie prenatalnym i postnatalnym.

Do wczesnych czynników ryzyka rozwoju alergii zalicza się różnego rodzaju czynniki okołoporodowe (takie jak: masa urodzeniowa, liczba wcześniejszych porodów, czas trwania i sposób rozwiązania ciąży, płeć, miesiąc

urodzenia dziecka), czynniki rodzinne (takie jak: występowanie alergii u rodziców i/lub rodzeństwa, poziom wykształcenia rodziców, wiek matki, liczba rodzeństwa, rodzaj diety w ciąży, matczyne czynniki emocjonalno-psychiczne, narażenie na substancje chemiczne w czasie ciąży, w tym nikotyne) oraz środowiskowe (takie jak: status socjoekonomiczny, miejsce zamieszkania, posiadanie zwierzęcia domowego, ekspozycja na nikotyne, antybiotykoterapię, rodzaj stosowanej diety, w tym karmienie naturalne) [14–23]. Wyniki badań wskazują, że czynniki te mogą wpływać na wzrost ryzyka zachorowania na atopowe zapalenie skóry (AZS), astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa, jak również na AP [24–27].

Celem badania jest analiza wczesnych czynników ryzyka rozwoju uczulenia na alergeny pokarmowe u dzieci do 3. roku życia z podejrzeniem AP.

## MATERIAŁ I METODY

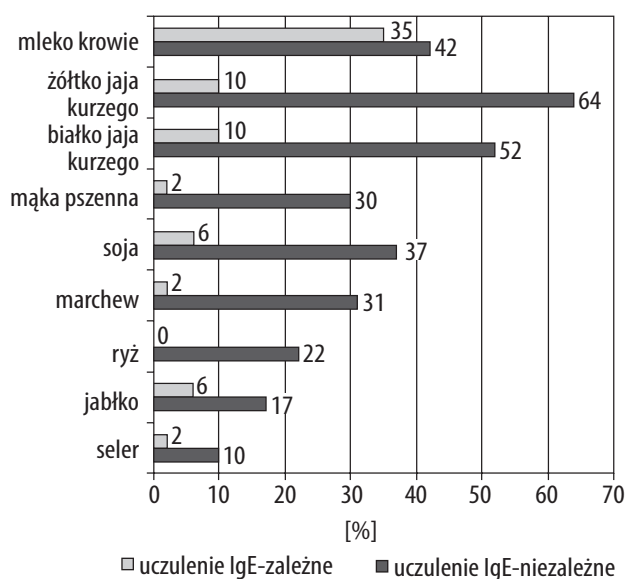
Analizą retrospektywną objęto dokumentację medyczną dzieci w wieku od 0. do 3. roku życia, hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii CM UMK w Bydgoszczy w okresie od 1.01.2015 r. do 31.12.2015 r., z podejrzeniem AP. Podejrzenie AP ustalano na podstawie objawów charakterystycznych dla AP, zgłaszanych przez rodziców lub opiekunów badanych dzieci, możliwego związku tych objawów ze spożyciem pokarmów, przeprowadzonego badania fizykalnego oraz opinii lekarzy kierujących dzieci na diagnostykę. Za objawy typowe dla AP przyjęto: zmiany skórne (do których zaliczono AZS oraz pokrzywkę), nawracające biegunki, zaparcia stolca, uporczywe ulewania, wymioty, niedożywienie (po wykluczeniu możliwych innych przyczyn poza alergią) oraz objawy astmatyczne i przewlekły katar. Uczulenie IgE-zależne stwierdzano na podstawie obecności specyficznych przeciwciał IgE w surowicy krwi w stężeniu  $> 0,35$  kU/l, oznaczanych metodą Polycheck firmy BioCheck (BioCheck GmbH Leipzig, Germany). Za uczulenie IgE-niezależne przyjęto uzyskanie wyników ATP minimum ++. Na skórze górnej części pleców dziecka zakładano ATP z natywnymi alergenami pokarmowymi przy użyciu komór Finn Chambers o średnicy 12 mm (Finn Chambers Epitest Ltd., Finland). Do badań używano natywnych alergenów pokarmowych: mleka krowiego, żółtka jaja kurzego, białka jaja kurzego, mąki pszennej, soi, ryżu, jabłka, marchwi i selera. W polu kontrolnym nakładano maść cholesterolową. Testy zdejmowano po 48 godzinach od założenia, a po 72 godzinach dokonywano odczytu zgodnie z wytycznymi Europejskiej Grupy Roboczej do spraw Wyprysku Atopowego (ETFAD) [12, 13].

Grupę badaną stanowiły dzieci z obecnością specyficznych IgE  $> 0,35$  kU/l oraz dzieci z dodatnimi wynikami ATP. Pacjentów z ujemnymi wynikami badań alergologicznych i bez oczekiwanej poprawy po zastosowanej diagnostycznej diecie eliminacyjnej kwalifikowano do grupy kontrolnej.

Masę ciała badanych dzieci oceniano za pomocą siatek centylowych opracowanych przez WHO. Masę ciała znajdującą się poniżej 3. centyla interpretowano jako niedożywienie [28]. Objawy: wymioty i ulewania oraz kolka i wzdęcie brzucha, na potrzeby badania celowo potraktowano jako elementy tożsame z uwagi na znaczne trudności interpretacyjne rodziców. Zgodnie z wytycznymi British Thoracic Society (BTS) za przewlekły uznano kaszel trwający powyżej 8 tygodni [29]. Mianem przewlekłego określano także katar utrzymujący się przez ponad 4 tygodnie. Z uwagi na stosowane w piśmiennictwie różne definicje nawracających zakażeń dróg oddechowych u dzieci, na potrzeby badania przyjęto wystąpienie powyżej 8 infekcji w ciągu roku. Zgodnie z definicją WHO niedokrwistość rozpoznawano, gdy stężenie hemoglobiny wynosiło poniżej 11 mg/dl (z wyłączeniem grupy niemowląt z niedokrwistością fizjologiczną pierwszego kwartału) [30].

TABELA 1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Zmienna	Dane
liczba badanych, <i>n</i> (%)	318 (100)
płeć, <i>n</i> (%)	
chłopcy	181 (56,92)
dziewczynki	137 (43,08)
wiek (miesiące)	
średnia $\pm$ SD	12,89 $\pm$ 10,08
miejsce zamieszkania, <i>n</i> (%)	
wieś	100 (31,45)
miasto	218 (68,55)
dotadni atopowy wywiad rodzinny, <i>n</i> (%)	
matka	65 (20,44)
ojciec	65 (20,44)
rodzeństwo	50 (15,72)
karmienie piersią, kiedykolwiek, <i>n</i> (%)	253 (79,56)



RYCINA 1. Najczęściej uczulające alergeny pokarmowe u dzieci z uczuleniem IgE-zależnym i IgE-niezależnym

Eozynofilię stwierdzano, gdy odsetek eozynofili względem całkowitej liczby leukocytów wynosił powyżej 4% [31].

Charakterystykę dzieci objętych badaniem przedstawiono w tabeli 1.

## ANALIZA STATYSTYCZNA

Uzyskane dane gromadzono przy użyciu arkusza kalkulacyjnego MS Excel. W celu porównania rozkładów zmiennych w poszczególnych grupach zastosowano test  $\chi^2$ . W celu porównania pomiędzy grupami zmiennych o charakterze ilościowym zastosowano testy nieparametryczne (ANOVA Kruskala-Wallis). We wszystkich porównaniach przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ . Medianę zastosowano jako średnią odporną na elementy odstające w zbiorze. Analizę wyników badań przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 13.1 (Statsoft, Kraków, Polska).

## WYNIKI

Badaniem objęto 318 spośród 845 dzieci do 3. roku życia hospitalizowanych w Klinice w 2015 r. z powodu podejrzenia AP. Średni wiek pacjentów wynosił  $12,89 \pm 10,08$  miesiąca (tab. 1). Uczulenie na pokarmy potwierdzono u 203 (63,84%) dzieci, w tym uczulenie IgE-zależne u 52 (16,35%), a IgE-niezależne u 151 (47,48%) dzieci. U 115 (36,16%) dzieci stwierdzono ujemne wyniki badań alergologicznych. Średni wiek badanych z uczuleniem IgE-zależnym wynosił  $17,38 \pm 7,07$  miesiąca, z uczuleniem IgE-niezależnym  $11,70 \pm 9,22$ , a w grupie kontrolnej  $12,43 \pm 10,12$  (tab. 2).

## RODZAJ UCZULAJĄCYCH ALERGENÓW POKARMOWYCH

Na podstawie oceny sIgE wykazano uczulenie na:  $\beta$ -laktoglobulinę u 19 (37%) dzieci, mleko krowie u 18 (35%), albuminę surowicy bydlęcej u 17 (33%),  $\alpha$ -laktoglobulinę u 8 (15%), kazeinę u 7 (13%) oraz na orzech laskowy u 7 (13%). Na żółtko i białko jaja kurzego uczulonych było po 5 (10%) pacjentów, a na gluten i soję kolejno: 4 (8%) i 3 (6%) badanych.

W grupie pacjentów z uczuleniem IgE-niezależnym najczęściej uczulającymi alergenami były: żółtko jaja kurzego (u 96, 64% dzieci), białko jaja kurzego (79, 52%), mleko krowie (64, 42%), soja (56, 37%) oraz marchew (47, 31% dzieci). Porównanie częstości uczuleń na poszczególne alergeny pokarmowe w zależności od typu uczulenia zamieszczono na rycinie 1.

## UCZULENIE NA POKARMY A WYBRANE CZYNNIKI OSOBNICZE (PŁEĆ, WIEK, MIEJSCE ZAMIESZKANIA)

Wykazano, że obydwa typy uczulenia stwierdzano częściej, aczkolwiek nieistotnie, u chłopców ( $p = 0,053$ ).

TABELA 2. Porównanie wybranych czynników ryzyka w zależności od rodzaju uczulenia

Zmienna	Grupa badana dzieci z uczuleniem		Grupa badana dzieci z uczuleniem IgE-zależnym i/lub IgE-niezależnym n = 203	Grupa kontrolna (brak uczulenia) n = 115	p
	IgE-zależnym n = 52	IgE-niezależnym n = 151			
wiek (miesiące)	*			**	0,004
Me	15,50	9,00	10,00	11,00	
IQR	18,00	14,00	15,00	18,50	
średnia ±SD	17,38 ±7,07	11,70 ±9,22	13,16 ±10,08	12,43 ±10,12	
wiek, n (%)		***			0,047
< 12 miesięcy	20 (38,46)	88 (58,28)	108 (53,20)	61 (53,04)	
> 12 miesięcy	32 (61,54)	63 (41,72)	95 (46,80)	54 (46,96)	
płeć, n (%)					0,053
chłopcy	36 (69,23)	88 (58,28)	124 (61,08)	57 (49,57)	
dziewczynki	16 (30,77)	63 (41,72)	79 (38,92)	58 (50,43)	
miejsce zamieszkania, n (%)		#	##		0,015
wieś	15 (28,85)	59 (39,07)	74 (36,45)	26 (22,61)	
miasto	37 (71,15)	92 (60,93)	129 (63,55)	89 (77,39)	
kolejność ciąży n (%)					0,305
pierwsza	29 (55,77)	80 (52,98)	109 (53,69)	57 (49,57)	
druga	14 (26,92)	54 (35,76)	68 (33,50)	35 (30,43)	
trzecia i kolejna	9 (17,31)	17 (11,26)	26 (12,81)	23 (20,00)	
kolejność porodu, n (%)					0,456
pierwszy	33 (63,46)	87 (57,62)	120 (59,11)	62 (53,91)	
drugi	11 (21,15)	49 (32,45)	60 (29,56)	39 (33,91)	
trzeci i kolejny	8 (15,38)	15 (9,93)	23 (11,33)	14 (12,17)	
rodzaj porodu, n (%)					0,672
siłami natury	31 (59,62)	98 (64,90)	129 (63,55)	68 (59,13)	
cięcie cesarskie	21 (40,38)	53 (35,10)	74 (36,45)	47 (40,87)	
czas trwania ciąży (Hbd)					0,934
Me	38,00	38,00	38,00	38,00	
IQR	2,00	2,00	2,00	2,00	
średnia ±SD	38,40 ±2,08	38,75 ±1,68	38,67 ±1,79	38,72 ±1,75	
masa urodzeniowa (g)					0,259
Me	3530,00	3400,00	3450,00	3390,00	
IQR	660,00	640,00	650,00	730,00	
średnia ±SD	3500,77 ±534,13	3401,24 ±521,04	3426,73 ±524,91	3334,10 ±599,39	
punktacja w skali Apgar					0,695
Me	10,00	10,00	10,00	10,00	
IQR	0,00	0,00	0,00	0,00	
średnia ±SD	9,81 ±0,49	9,71 ±0,82	9,73 ±0,75	9,70 ±1,01	
dotadni atopowy wywiad rodzinny					0,453
razem, n (%)	25 (48,08)	91 (60,26)	116 (57,14)	64 (55,65)	
matka, n (%)	9 (17,31)	33 (21,85)	42 (20,69)	23 (20,00)	0,773
ojciec, n (%)	9 (17,31)	34 (22,52)	43 (21,18)	22 (19,13)	0,658
rodzeństwo, n (%)	7 (13,46)	24 (15,89)	31 (15,27)	19 (16,52)	0,878
karmienie piersią, kiedykolwiek, n (%)	41 (78,85)	126 (83,44)	167 (82,27)	86 (74,78)	0,219
czas karmienia piersią (miesiące)		^	^^		0,023
Me	2,25	3,00	3,00	1,50	
IQR	4,38	5,00	5,25	5,00	
średnia ±SD	3,91 ±5,00	4,46 ±5,08	4,32 ±5,05	3,34 ±4,73	
wyłączne karmienie piersią, n (%)	5 (9,62) ~	43 (28,48) ~~~	48 (23,65)	18 (15,65)	0,003

\* IgE-zależne vs IgE-niezależne p = 0,004, \*\* IgE-zależne vs nieuczulone p = 0,009, \*\*\* IgE-zależne vs IgE-niezależne p = 0,013, # IgE-niezależne vs nieuczulone p = 0,004, ## uczulone vs nieuczulone p = 0,01, ^ IgE-niezależne vs nieuczulone p = 0,018, ^^ uczulone vs nieuczulone p = 0,009, ~ IgE-zależne vs IgE-niezależne p = 0,005, ~~~ IgE-niezależne vs nieuczulone p = 0,013

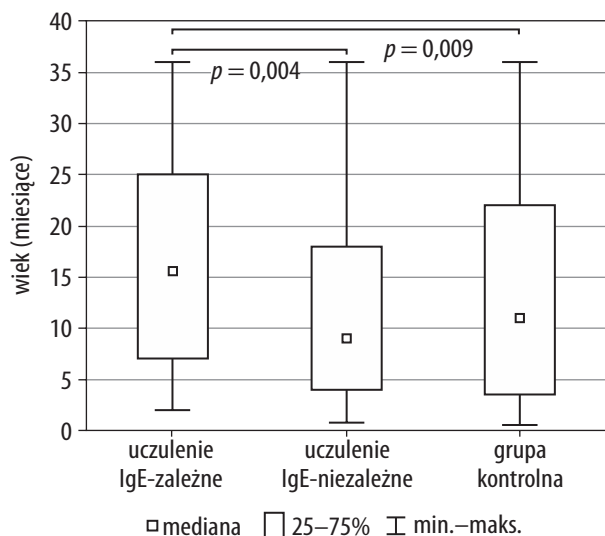


W grupie z uczuleniem IgE-zależnym stanowili oni 69,23% ( $n = 36$ ), a w grupie z uczuleniem IgE-niezależnym 58,28% ( $n = 88$ ) badanych (tab. 2). Grupa kontrolna składała się w przybliżeniu po połowie z dziewcząt i chłopców.

Istotne różnice obserwowano w zakresie wieku badanych (ryc. 2). Dzieci z grupy IgE-zależnej były istotnie starsze od dzieci z grupy IgE-niezależnej oraz grupy kontrolnej. Mediana (Me) wieku dzieci z grupy IgE-zależnej wynosiła 15,50, z grupy IgE-niezależnej 9,00 ( $p = 0,004$ ), a z grupy kontrolnej 11,00 ( $p = 0,009$ ). W grupie dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym większość stanowiły niemowlęta ( $n = 88$ , 58,28%), podczas gdy w grupie pacjentów z uczuleniem IgE-zależnym istotnie częściej ( $p = 0,013$ ) uczulenie rozpoznawano u dzieci powyżej 12. miesiąca życia ( $n = 32$ , 61,54%) (tab. 2). Ponadto zaobserwowano, że w porównaniu z grupą kontrolną ( $n = 26$ , 22,61%) dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym istotnie częściej ( $p = 0,004$ ) zamieszkiwały środowiska wiejskie ( $n = 59$ , 39,07%) niż miejskie (tab. 2).

#### UCZULENIE NA POKARMY A DANE DOTYCZĄCE CIĄŻY I PORODU

Analiza danych okołoporodowych nie wykazała związku kolejności ciąży i porodu oraz jego rodzaju z występowaniem uczulenia na pokarmy u badanych dzieci (tab. 2). Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, najczęściej pacjentów pochodziło z pierwszej ciąży i pierwszego porodu. Siłami natury urodziło się 31 (59,62%) dzieci z uczuleniem IgE-zależnym, 98 (64,90%) dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym oraz 68 (59,13%) dzieci z grupy kontrolnej. Odsetek dzieci pochodzących z cięć cesarskich we wszystkich grupach pacjentów był podobny (40,38%, 35,10%, 40,87%) ( $p > 0,05$ ).



RYCINA 2. Porównanie wieku dzieci z uczuleniem IgE-zależnym, IgE-niezależnym oraz dzieci z grupy kontrolnej

Dane dotyczące czasu trwania ciąży, masy urodzeniowej noworodka oraz jego oceny w skali Apgar, również nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami dzieci ( $p > 0,05$ ) (tab. 2).

#### UCZULENIE NA POKARMY A DODATNI WYWIAD RODZINNY W KIERUNKU CHOROÓB ALERGICZNYCH

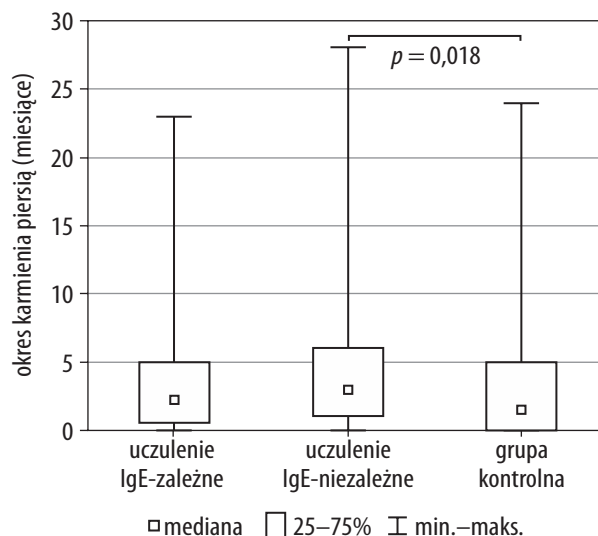
Najwyższy odsetek pacjentów z wywiadem rodzinnym obciążonym atopią odnotowano w grupie dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym ( $n = 91$ , 60,26%), w tym: ze strony matki u 33 (21,85%), ojca – u 34 (22,52%) oraz rodzeństwa – u 24 (15,89%) dzieci. Najniższy procent dzieci obciążonych chorobami alergicznymi w rodzinie obserwowano w grupie pacjentów z uczuleniem IgE-zależnym ( $n = 25$ , 48,08%), po równo ze strony obojga rodziców ( $n = 9$ , 17,31%). W grupie kontrolnej obciążonych atopią w rodzinie było 64 (55,65%) dzieci (tab. 2).

#### UCZULENIE NA POKARMY A KARMIENIE PIERSIĄ

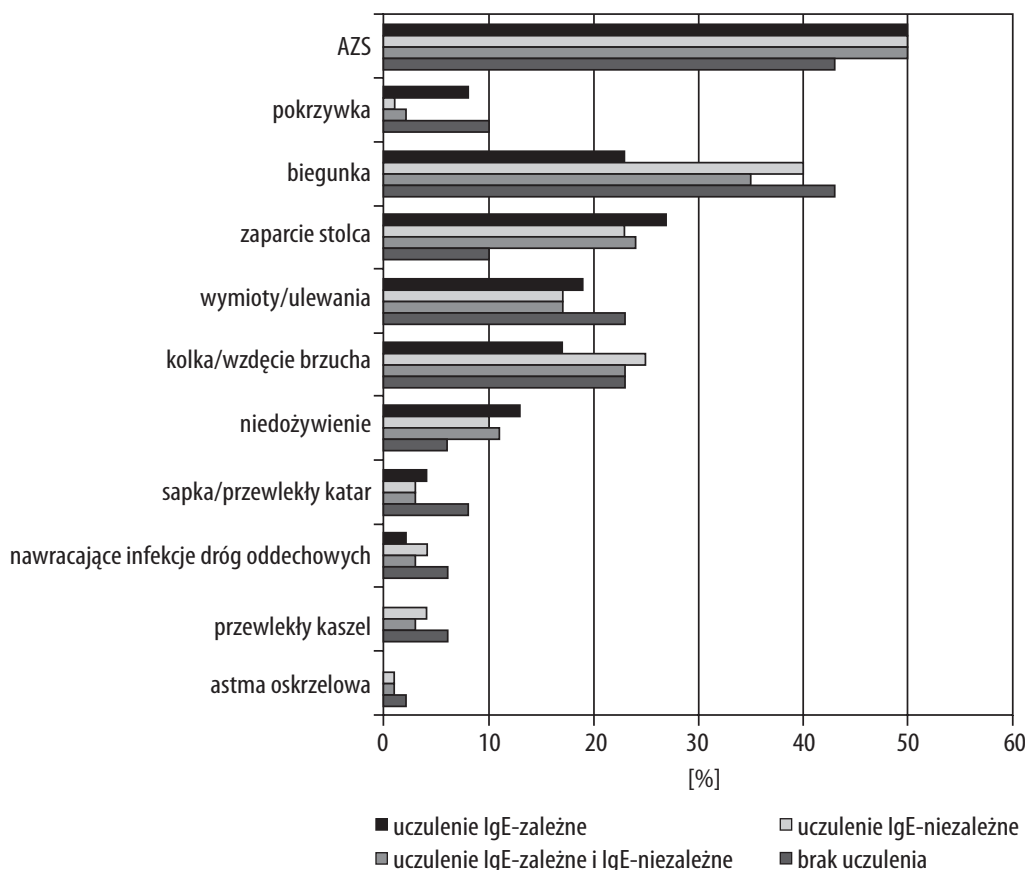
W grupie z uczuleniem IgE-zależnym kiedykolwiek karmionych piersią było 41 (78,85%) dzieci, w grupie z uczuleniem IgE-niezależnym – 126 (83,44%), a w grupie kontrolnej – 86 (74,78%) dzieci ( $p > 0,05$ ).

W przypadku dzieci z uczuleniem IgE-zależnym i IgE-niezależnym średni czas karmienia piersią był dłuższy (Me = 2,25 miesiąca, Me = 3,00 miesiące) niż w grupie kontrolnej (Me = 1,50 miesiąca) (ryc. 3). Wykazano, że dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym były istotnie dłużej karmione naturalnie w porównaniu z dziećmi nieuczulonymi ( $p = 0,018$ ).

Wyłączne karmienia piersią odnotowano najczęściej w grupie dzieci z dodatnimi wynikami ATP, tj.



RYCINA 3. Porównanie czasu karmienia piersią w zależności od rodzaju uczulenia



RYCINA 4. Objawy kliniczne u dzieci w grupie badanej i kontrolnej

u 43 (28,48%) pacjentów. Ponadto odsetek ten był istotnie wyższy ( $p = 0,005$ ) w porównaniu z badanymi z uczuleniem IgE-zależnym (9,62%) oraz w odniesieniu do grupy kontrolnej (15,65%,  $p = 0,013$ ) (tab. 2).

#### UCZULENIE NA POKARMY A OBJAWY KLINICZNE

Najczęstszymi objawami klinicznymi u dzieci z uczuleniem IgE-zależnym były: objawy skórne u 31 (60%) dzieci, zaparcie stolca u 14 (27%), biegunka u 12 (23%), wymioty/ulewania u 10 (19%) oraz kolka/wzdęcie brzucha u 9 (17%) dzieci. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem ATP do najczęściej zgłaszanych objawów należały również zmiany skórne, dotyczące 79 (52%) dzieci. W dalszej kolejności występowały: biegunka u 60 (40%) dzieci, kolka/wzdęcia brzucha u 37 (25%), zaparcie stolca u 35 (23%), wymioty/ulewania u 25 (17%) dzieci. Najrzadziej występowały objawy oddechowe (ryc. 4).

Wśród symptomów skórnych we wszystkich analizowanych grupach pacjentów dominowały zmiany typu AZS. Stwierdzano je u 26 (50%) dzieci z uczuleniem IgE-zależnym oraz u 75 (50%) dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym ( $p > 0,05$ ). W grupie pacjentów z potwierdzoną obecnością sIgE w surowicy istotnie częściej obserwowano zmiany pokrzywkowe, tj. u 4 (8%) dzieci, niż w grupie IgE-niezależnej, gdzie objaw ten odnotowano tylko u 1 (1%) dziecka ( $p = 0,021$ ).

Biegunkę obserwowano istotnie częściej w grupie dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym ( $n = 60$ , 40%,  $p = 0,03$ ), w porównaniu z grupą dzieci z uczuleniem IgE-zależnym ( $n = 12$ , 23%). Ponadto w grupie pacjentów z dodatnimi ATP częściej niż w grupie IgE-zależnej występowała domieszka śluzu w stolcu, tj. u 19 (13%) vs 3 (6%) dzieci ( $p = 0,03$ ). Natomiast częstość występowania biegunki z krwią nie różniła się znacząco między dwoma ww. grupami ( $n = 9$ , 6% vs  $n = 4$ , 8%).

Większość dzieci z grupy badanej, tj. 181 (89,16%), i kontrolnej – 108 (93,91%), miała masę ciała  $> 3$  centyla. Niedożywienie występowało częściej w grupie dzieci z uczuleniem IgE-zależnym ( $n = 7$ , 13,46%) niż w grupie IgE-niezależnej ( $n = 15$ , 9,93%) czy kontrolnej ( $n = 7$ , 6,09%), jednak nie były to różnice istotne statystycznie ( $p = 0,344$ ) (ryc. 4).

#### UCZULENIE NA POKARMY A PARAMETRY MORFOLOGII KRWI OBWODOWEJ

Parametry morfologii były porównywalne we wszystkich badanych grupach dzieci. Średnia wartość Hgb w grupie pacjentów z uczuleniem IgE-zależnym, IgE-niezależnym oraz w grupie kontrolnej oscylowała między 11,72 mg/dl a 11,78 mg/dl. Niedokrwistość występowała w podobnym odsetku w poszczególnych podgrupach badanych, tj. u 4 (8%) dzieci z grupy IgE-zależnej, 11 (7%)

TABELA 3. Wybrane parametry morfologii w zależności od typu uczulenia

Parametr	Rodzaj uczulenia	N	M	SD	Min.	Percentyl 10	Me	Percentyl 90	Maks.
Hgb (g/dl)	IgE-zależne	52	11,78	1,615	1,70	11,00	11,95	13,00	13,50
	IgE-niezależne	151	11,72	1,246	1,70	10,50	11,70	13,10	14,90
	brak	115	11,77	1,296	8,70	10,40	11,70	13,00	19,80
MCV (ft)	IgE-zależne	52	79,22	3,731	63,40	75,30	79,60	83,10	88,80
	IgE-niezależne	151	79,49	5,311	58,40	73,90	79,60	86,80	96,10
	brak	115	80,82	6,109	67,30	74,70	79,60	91,60	98,30
MCHC	IgE-zależne	52	34,22	0,767	32,80	33,40	34,20	35,10	36,30
	IgE-niezależne	151	34,38	1,683	23,80	33,40	34,60	35,80	37,40
	brak	115	34,41	1,184	31,50	33,40	34,20	35,80	38,80
eozynofilia (%)	IgE-zależne	52	5,14	5,019	0,04	1,16	2,75	10,77	26,00
	IgE-niezależne	151	3,58	2,473	0,15	1,22	2,75	6,72	18,00
	brak	115	3,12	1,749	0,14	1,25	2,75	5,83	8,82

dzieci w grupie IgE-niezależnej oraz u 7 (6%) dzieci z grupy kontrolnej. U dzieci z uczuleniem IgE-zależnym obserwowano najwyższą średnią eozynofilię (5,14%) oraz najwyższy odsetek pacjentów z eozynofilią – 20 (38%) dzieci. W pozostałych grupach analogiczne wartości wynosiły: 3,58%, 45 (30%) dzieci w grupie z uczuleniem IgE-niezależnym oraz 3,12%, 24 (21%) dzieci bez uczulenia, jednak różnice te nie były istotne statystycznie (tab. 3).

## OMÓWIENIE

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zachorowania na choroby atopowe, czego nie można wytłumaczyć predyspozycją genetyczną. Uważa się, że czynniki środowiskowe, w tym żywienie, czynniki wewnątrzmaciczne oraz styl życia odgrywają kluczową rolę w ekspresji genów poprzez modyfikacje epigenetyczne. Czynniki środowiskowe, zwłaszcza w okresie wczesnodziecięcym, prowadzą do zaburzeń mikrobiomu i prawidłowego rozwoju układu odpornościowego. W dotychczas przeprowadzonych badaniach potwierdzono związek pomiędzy czynnikami środowiskowymi a zachorowaniem na astmę oskrzelową i atopowe zapalenie skóry, ale niewiele wiadomo o czynnikach ryzyka uczulenia na alergeny pokarmowe u niemowląt. Mimo że wzrasta liczba publikacji dotyczących ekspozycji środowiskowej i uczulenia na alergeny pokarmowe w okresie dzieciństwa, wyniki przeprowadzonych badań są niespójne.

W omawianym badaniu wykazano statystycznie istotny związek pomiędzy sposobem karmienia dziecka w 1. roku życia i miejscem jego zamieszkania a rozwojem uczulenia. Nie potwierdzono natomiast, by czynniki rodzicielskie miały istotne znaczenie dla rozwoju uczulenia na alergeny pokarmowe u dzieci do 3. roku życia.

Do tej pory zidentyfikowano wiele czynników ryzyka uczulenia na alergeny pokarmowe, chociaż nie ustalono

jednoznacznie, co prowadzi do obserwowanego wzrostu częstości występowania chorób alergicznych. Podobnie jak w innych chorobach atopowych, rodzinna historia atopii (pośrednia miara ryzyka genetycznego) jest uznawana za silny czynnik ryzyka rozwoju uczulenia na pokarmy u niemowląt [16, 21, 24, 32, 33]. Na podstawie badania populacyjnego przeprowadzonego u niemowląt w 1. roku życia, u których rozpoznano alergię pokarmową na jajo kurcze i orzeszki ziemne na podstawie dodatniej próby prowokacji pokarmowej, ryzyko AP wzrastało o 40% w przypadku, gdy jeden z najbliższych członków rodziny chorował na jakąkolwiek chorobę atopową, i o 80%, gdy dwoje z najbliższych członków rodziny miało zdiagnozowaną jakąkolwiek chorobę atopową, w porównaniu z dziećmi bez obciążonego wywiadu rodzinnego [34]. Powyższej zależności nie obserwowano w badaniu własnym. U dzieci z uczuleniem IgE-zależnym, IgE-niezależnym i bez potwierdzonego badaniami uczulenia obserwowano podobny odsetek rodzinnego obciążenia atopią.

Uważa się, że jednym z czynników mających kluczowy wpływ na rozwój alergii jest dieta i to zarówno w okresie pre-, jak i postnatalnym. Rozważa się znaczenie zróżnicowanego składu diety, czasu ekspozycji na alergeny pokarmowe, ich ilości, sposobu przetwarzania żywności i nawyków żywieniowych. W najwcześniejszym okresie życia podkreśla się podstawowe znaczenie karmienia naturalnego w profilaktyce chorób alergicznych, choć dane na ten temat są zróżnicowane. W części badań wskazano na ochronny wpływ karmienia naturalnego na rozwój chorób atopowych [35], w inny sposób karmienia nie miał związku z wystąpieniem alergii [36, 37], w kolejnych wysunięto wnioski, że karmienie naturalne sprzyja częstszemu zachorowaniu na AP [38]. Z całą pewnością karmienie naturalne wpływa na rozwój prawidłowej mikroflory jelitowej i tym samym może modyfikować przebieg choroby atopowej. W badaniach własnych wykazano, że



sposób karmienia w 1. roku życia był związany z rozwojem uczulenia na alergeny pokarmowe. Dłuższy czas trwania karmienia naturalnego był związany z częstszym wystąpieniem uczulenia (zarówno w grupie dzieci z uczuleniem IgE-zależnym, jak i IgE-niezależnym) w stosunku do dzieci bez potwierdzonego uczulenia. Wy tłumaczenia powyższej obserwacji można szukać w znanym pojęciu tzw. odwrotnej zależności przyczynowo-skutkowej [39]. Większość dzieci należących do grupy ryzyka bądź z objawami alergii jest zazwyczaj dłużej karmiona piersią, co wynika z obaw matki i chęci uchronienia dziecka przed rozwojem choroby alergicznej, a nie z braku protekcyjnego wpływu karmienia naturalnego.

Istotne różnice obserwowano w zakresie wieku badanych. Dzieci z uczuleniem IgE-zależnym były istotnie starsze w porównaniu z dziećmi z grupy IgE-niezależnej. W grupie dzieci z uczuleniem IgE-niezależnym większość stanowiły niemowlęta. Taki rozkład wieku w grupie badanej jest odzwierciedleniem znanych obserwacji – choć produkcja sIgE może następować już w okresie życia płodowego, to zazwyczaj do indukcji sIgE potrzeba więcej czasu, a stężenie sIgE u dzieci predysponowanych wzrasta w ciągu pierwszych lat życia.

Wyniki badań dotyczących związku czynników okolicy porodowych z rozwojem AP są sprzeczne [16, 24, 40]. W badaniu własnym nie wykazano związku rozwoju uczulenia u dzieci z przedwczesnym porodem. Dane dostępne w literaturze są zróżnicowane [41, 42]. Według części badaczy wcześniactwo jest związane ze zwiększoną przepuszczalnością jelit, co prowadzi do wzrostu ryzyka uczulenia na alergeny pokarmowe u dzieci urodzonych przedwcześnie.

Czynnikiem o potencjalnym wpływie na rozwój uczulenia jest sposób porodu. W badaniu własnym nie wykazano związku rozwoju uczulenia z rodzajem porodu, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów [18, 33, 40], natomiast niezgodne z innymi, dokumentującymi zwiększone ryzyko rozwoju uczulenia u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego [24, 43]. Częstsze występowanie alergii na białka mleka krowiego (ABMK) u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego można tłumaczyć wpływem zmienionej mikrobioty na funkcję układu immunologicznego dziecka [24, 26, 43, 44]. Być może na otrzymane wyniki badań miała wpływ kwalifikacja do wykonania cięcia cesarskiego w grupie badanej, które mogły wynikać głównie ze wskazań nagłych, a nie planowych.

Kolejnym elementem mogącym determinować rozwój ABMK jest kolejność ciąży i porodu, wielkość rodziny oraz warunki mieszkaniowe. Wedle hipotezy higienicznej ryzyko alergii wzrasta w mniej licznych rodzinach, natomiast zmniejsza się przy zwiększonych kontaktach w licznych rodzinach, kolejnych porodach oraz przy „mniej higienicznych warunkach mieszkaniowych” [45]. Tłumaczy się to możliwością wpływu drobnoustrojów na układ immunologiczny, w tym indukcję limfocytów Treg, odgrywających kluczową rolę w rozwoju tolerancji immu-

nologicznej. Kvenshagen i wsp. wykazali, że niski poziom socjoekonomiczny kobiet, więcej niż 5 ciąż w wywiadzie oraz ciąża mnoga zmniejszają ryzyko ABMK u ich dzieci [43]. W badaniu własnym nie wykazano związku między posiadaniem rodzeństwa, kolejnością ciąży, porodu a rozwojem uczulenia na alergeny pokarmowe.

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy u dzieci z uczuleniem na alergeny pokarmowe w stosunku do dzieci bez uczulenia w zakresie urodzeniowej masy ciała oraz stanu ogólnego po urodzeniu, ocenianego w skali Apgar.

Większość pacjentów z uczuleniem, zarówno IgE-zależnym, jak i IgE-niezależnym, stanowili chłopcy, jednak podobny rozkład płci obserwowano w grupie kontrolnej. Odsetek chłopców był najwyższy w grupie dzieci z uczuleniem IgE-zależnym. Znaczenie płci męskiej jako czynnika predysponującego do rozwoju atopii stwierdzano również w innych badaniach [17, 18, 32].

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono natomiast, że czynnikiem predysponującym do rozwoju uczulenia jest miejsce zamieszkania. Uczulenie stwierdzano częściej u dzieci mieszkających na wsi. Jest to niezgodne z badaniami innych autorów, w których podkreśla się protekcyjny wpływ środowiska wiejskiego na rozwój chorób atopowych [22, 46]. Być może na otrzymane wyniki mogła mieć wpływ znacząca migracja ludności miejskiej do wsi, stanowiących często peryferia dużych miast.

Wśród analizowanych objawów klinicznych u dzieci zarówno z uczuleniem IgE-zależnym, jak i IgE-niezależnym najczęściej występowały zmiany skórne o typie AZS. Patogeneza AZS jest złożona. Kluczowe znaczenie przypisuje się nieprawidłowej funkcji skóry jako bariery ochronnej. Uważa się, że pewną rolę w rozwoju AZS, szczególnie w grupie najmłodszych dzieci, odgrywają zaburzenia funkcjonowania bariery jelitowej. Na skutek zwiększonej przepuszczalności nabłonka jelitowego dla antygenów pokarmowych dochodzi do wzrostu ilości alergenów krążących we krwi, co z kolei może zwiększać ryzyko inicjacji reakcji immunologicznej [47].

Analiza parametrów morfologicznych wykazała wysoki odsetek eozynofilii krwi obwodowej u dzieci zarówno z uczuleniem IgE-zależnym (38%), jak i IgE-niezależnym (30%), co może być przydatnym markerem uczulenia podczas wstępnej diagnostyki laboratoryjnej [31].

Przeprowadzone przez nas badanie ma pewne ograniczenia. Po pierwsze, grupą badaną nie była kohorta urodzeniowa, a dzieci wybiórczo kierowane celem wykonania badań z powodu podejrzenia AP. Badana grupa była dość mała, a analiza miała charakter retrospektywny. Mimo swoich słabych stron przeprowadzone badanie jest próbą ważnej analizy dotyczącej oceny znaczenia wczesnych czynników ryzyka rozwoju uczulenia na alergeny pokarmowe. Identyfikacja tych czynników może pomóc w opracowaniu nowych metod profilaktyki alergii i zapobiec rozwojowi marszu alergicznego.

## WNIOSKI

Sposób karmienia w 1. roku życia oraz miejsce zamieszkania były związane z rozwojem uczulenia na alergeny pokarmowe.

Nie wykazano, aby czynniki okołoporodowe miały kluczowe znaczenie dla rozwoju uczulenia na pokarmy u dzieci w wieku do 3 lat.

Uczulenie IgE-niezależne występowało częściej u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy, a uczulenie IgE-zależne u dzieci powyżej 1. roku życia.

Wyłączne i długotrwałe karmienie piersią częściej dotyczyło dzieci uczulonych niż dzieci bez uczulenia.

## OŚWIADCZENIE

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 155-160.
2. Benede S, Blazquez AB, Chiang D i wsp. The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments. *E Bio Medicine* 2016; 7: 27-34.
3. Wood RA. Advances in food allergy in 2015. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1541-1547.
4. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ i wsp. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy* 2017; 72: 849-856.
5. Smith PK, Masilamani M, Li XM, Sampson HA. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 429-437.
6. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ i wsp. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013; 6: 21.
7. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS i wsp. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 76-86.
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
9. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ i wsp. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (Suppl 23): 1-250.
10. Stiefel G, Roberts G. How to use serum-specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97: 29-36.
11. Kaczmarski M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E i wsp. Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28: 331-367.
12. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 539-44.
13. Krogulska A, Wąsowska-Królikowska K i wsp. Przydatność atopowych testów płatkowych z alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry. *Prz Pediatr* 2007; 37: 245-249.
14. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M i wsp. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1310-1316.
15. Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI i wsp. Birth-related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy* 2010; 65: 1116-1125.
16. Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D i wsp. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy* 2009; 64: 884-889.
17. Sybilski AJ, Doboszyńska A, Samoliński B. Wpływ wybranych czynników ryzyka na rozwój chorób atopowych w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka. *Prz Pediatr* 2008; 38: 13-19.
18. Dowhower Karpa K, Paul IM, Leckie JA i wsp. A retrospective chart review to identify perinatal factors associated with food allergies. *Nutr J* 2012; 1: 87.
19. Kuo CL, Chen TL, Liao CC i wsp. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nationwide population-based study. *Allergy* 2016; 71: 1626-1631.
20. Xu F, Yan S, Zheng Q i wsp. Residential Risk Factors for Atopic Dermatitis in 3- to 6-Year Old Children: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 537.
21. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Smejda K i wsp. factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze. *Allergy Asthma Proc* 2014;35: 382-389.
22. Kabesch M, Lauener RP. Why Old McDonald had a farm but no allergies: genes, environments, and the hygiene hypothesis. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 383-387.
23. Jeong Y, Jung-Choi K, Lee JH i wsp. Body weight at birth and at age three and respiratory illness in preschool children. *J Prev Med Public Health* 2010; 43: 369-376.
24. Papathoma E, Triga M, Fouzas S i wsp. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 419-424.
25. Marrs T, Bruce KD, Logan K i wsp. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 311-320.
26. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE i wsp. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948-955.
27. Brew BK, Marks GB. Best matches for CAPS (Childhood Asthma Prevention Study) Investigators. Perinatal factors and respiratory health in children. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1621-1629.
28. WHO Multicentre Growth Reference Study WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva, World Health Organization, 2006.
29. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 (Suppl III):1-15.
30. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2008; 37: 329-337.
31. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 357-75.
32. Duczmal E, Bręborowicz A, Duczmal T. Wpływ wybranych czynników na wystąpienie chorób alergicznych w badaniu kohorty urodzeniowej. *Alerg Astma Immun* 2011; 16: 96-104.
33. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC i wsp. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 953-963.
34. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC i wsp. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 5364-5377.

35. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
36. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I i wsp. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 815.
37. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J i wsp. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 320-7.
38. Miharshahi S, Ampon R, Webb K i wsp. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 671-679.
39. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM i wsp. Atopic disease and breast-feeding - cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 682-687.
40. Pyrhönen K, Näyhä S, Hiltunen L, Läärä E. Caesarean section and allergic manifestations: insufficient evidence of association found in population-based study of children aged 1 to 4 years. See comment in PubMed Commons below *Acta Paediatr* 2013; 102: 982-989.
41. Edwards MO, Kotecha SJ, Lowe J i wsp. Early-term birth is a risk factor for wheezing in childhood: A cross-sectional population study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 581-587.
42. Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H i wsp. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 35-41.
43. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? *Acta Paediatr* 2009; 98: 324-327.
44. Boutsikou T, Malamitsi-Puchner A. Caesarean section: impact on mother and child. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1518-1522.
45. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53: 117-123.
46. von Mutius E. Asthma and Allergies in Rural Areas of Europe. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 212-216.
47. Perrier C, Corthésy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 20-28.