

# Atoopilise sensibiliseerumise ja allergiahaiguste kujunemine Eesti ning Rootsi väikelastel ja seda mõjutavad tegurid

Tiia Voor<sup>1</sup>, Kaja Julge<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ lastekliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik

laps, allergiahaigus, IgE, nahatorketestid, mikroobid

Epidemioloogiliste uuringute põhjal on suure sissetulekuga riikide lastel ja noortel allergiahaigused sagenenud. Nendega võrreldes esineb Eesti koolilastel allergiahaigusi harvem. Uuringus võrreldi Eesti ja Rootsi väikelaste allergiahaiguste ja atoopilise sensibiliseerumise esinemissagedust, kujunemist ning neid mõjutavaid keskkonnategureid. Tulemused näitasid, et Rootsis diagnoositi lastel sagedamini atoopilist dermatiiti, Eestis aga bronhiaalastmat. Eesti laste vereplasmas oli sageli allergeenspetsiifilisi IgE-tüüpi antikehi ka siis, kui nahatest positiivseid tulemusi ei andnud. Rootsi lastel oli seevastu positiivseid nahatestitulemusi sagedamini ja seda isegi siis, kui vereplasmas IgE-tüüpi antikehad puudusid. Eesti lapsed põdesid sagedamini hingamisteede nakkusi ning neile määrati rohkem antibiootikume. Antibiootikumide kasutamine suurendas neil allergiahaiguste ja positiivsete nahatorketestide riski. Rootsis oli laste allergiahaiguste ja kodutolmu endotoksiinisalduse vaheline seos pöördvõrdeline, Eestis sellist seost ei täheldatud, kuigi kodude tolmu allergeeni- ning endotoksiinisaldus oli suurem. Kokkuvõtvalt võib oletada, et Eesti laste immuunvastust mõjutab nende varajane suurem kokkupuude mikroorganismidega.

Epidemioloogilised uuringud näitavad viimastel aastakümnetel allergiahaiguste sagenemist suure sissetulekuga riikides ja eriti just laste ning noorukite seas (1, 2). Neis riikides põevad vanemad inimesed allergiahaigusi harvemini ja arvatakse, et neid kaitseb allergiahaiguste eest lapsepõlveaegne eluviis. Allergiahaiguste sagenemise põhjusteks peetakse muutunud eluviisi ja paranenud hügieenitingimusi, mille tulemusena inimesed põevad tänapäeval vähem nakkushaigusi ning puutuvad igapäevaelus vähem kokku mikroobidega. Seetõttu ei muutu Th2-tüüpi immuunsus Th1-tüüpi immuunsuse suunas, mis hoiaks ära atoopilise immuunvastuse tekke kokkupuutel antigeeniga. On leitud, et allergiahaiguste kujunemise eest võib kaitsta kokkupuude suure hulga endotoksiiniga lapseas (3). Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudis tehtud soole mikrofloora uuringutest selgus, et ka sooletrakti mikroobid võivad mõjutada allergia kujunemist (4).

Eestis sooritatud epidemioloogilistest uuringutest on selgunud, et meie koolilastel oli allergiahaigusi harvem kui suure sissetulekuga riikide samaealistel

lastel. Ka näitasid uuringud, et ajavahemikul 1992–1997 ei olnud allergia sagenenud. Uuringu autorid rõhutavad, et kahe uuringu vaheline periood oli lühike ning oleks ennatlik väita, et allergiahaiguste sagenemine Eesti lapsi ei ohusta. Samuti arvavad nad, et eluviisi- ja keskkonnamuutused ei ole jõudnud meie lastele veel mõju avaldada või et riskitegurid, mis on seotud suure sissetulekuga riikide elanike eluviisiga, mängivad olulist rolli allergiahaiguste tekkes vaid siis, kui nad toimivad imiku- ja väikelapseas (5). Tartus aastatel 1993–1998 tehtud Eesti väikelaste uuringud näitasid, et allergiahaigusi põdes esimesel viiel eluaastal 20% lastest, mis on sarnane Skandinaavia maade uuringutulemustega. Allergeenspetsiifilisi immuunglobuliin E (IgE) tüüpi antikehi leidis 60%-l lastest ja sageli oli neid ka lastel, kes allergiahaigust ei põdenud ning kelle nahatorketestid (NTT) olid negatiivsed (6).

Viimastel aastatel on meie eluviis (nt toit, vähe lapsi peres) ja keskkond (nt tubane eluviis, mootorsõidukite arvu kasv) muutumas suure sissetulekuga riikide sarnaseks. Eesti Sotsiaal-



ministeeriumi koduleheküljel ([www.sm.ee](http://www.sm.ee)) avaldatud statistikaandmeist (registreeritud esmashaigusjuhtude arv tervishoiuasutustesse pöördumise alusel 100 000 inimese kohta) ilmneb, et alla 15aastaste laste seas oli haigestumus pollinoosi (ehk heinapalavikku) ja bronhiaalastmasse 2000. ning 2001. aastal suurem kui 15aastaste ja vanemate inimeste hulgas.

Uuringu **eesmärgiks** oli võrrelda allergiahaiguste ja atoopilise sensibiliseerumise kujunemist Eesti ja Rootsi lastel kahel esimesel eluaastal ning hinnata, kuidas mitmesugused keskkonnategurid mõjutavad allergia teket.

### Uurimismaterjal ja -meetodid

Uuring korraldati ühisprotokollil alusel samal ajaperioodil Tartus ja Rootsi linnas Linköpingis. Uuringu tegemiseks andsid nõusoleku Tartu Ülikooli ja Linköpingi Ülikooli inimuuringu eetika komitee. Ämmaemandad või uuringut tegev arst tutvustasid uuringukava Tartu ja Linköpingi rasedatele ning 123 Eesti ja 139 Rootsi tulevast lapsevanemat andsid nõusoleku uuringus osalemiseks. Eesti lapsed sündisid TÜ Kliinikumi naistekliinikus ajavahemikul veebruarist 1997 kuni juunini 1998 ning Rootsi lapsed 1996. a märtsist 1999. a oktoobrini Linköpingi Ülikooli haiglas. Kõik lapsed sündisid ajalistena normaalsest rasedusest ja sünnitusest. Uuringurühmad moodustati 110st Eesti ja 123st Rootsi lapsest, keda uuriti kuni kaheaastaseks saamiseni. Andmed allergiahaiguste kohta perekonnas saadi pärast lapse sünni lapsevanemate täidetud küsimustikust.

### Allergiahaiguste diagnoosimine

Lapsed käisid Eestis lastearsti ja Rootsis allergiauuringu te oë vastuvõtul 3., 6., 12. ja 24. elukuul. Kahe aasta vanused Rootsi lapsed vaatas läbi ka lastearst. Vastuvõtu ajal hinnati allergiahaigustele iseloomulike sümptomite olemasolu, tehti nahatorketestid, võeti vereproov ning vanemad täitsid küsimustiku lapse dieedi, läbipõetud haiguste, tarvitatud ravimite ja elutingimuste kohta. Allergiahaiguse diagnoosimisel arvestati nii kliinilist

leidu kui ka küsimustikest saadud andmeid. Bronhiaalastma (BA) diagnoos pandi, kui lapsel oli vähemalt kolm korda olnud bronhide obstruktsiooni sündroom ja vähemalt üks kord oli seda kinnitanud ka arst. Atoopilist dermatiiti (AD) diagnoositi Hanifini ja Rajka kriteeriumite järgi (7).

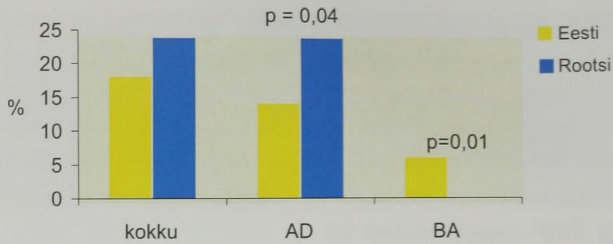
### Atoopilise sensibiliseerumise kindlakstegemine

Nahatorketestid tehti küünarvarre painutuspinna kanamunavalge, lehmapiima ning kassi- ja koeraallergeeniga igal läbivaatusel, 12. kuul lisati kaseallergeen ning 24. elukuul timuti allergeen. Eesti lastele tehti peale selle 12. ja 24. elukuul test tolmulestaallergeeniga (*Dermatophagoides pteronyssinus*) ning kahe aasta vanuses prussakaallergeeniga (*Blatella Germanica*). Nahatestide tegemiseks kasutati Taani firma ALK, Hørsholm lantsette ja standarditud allergeeniekstrakte Solu-Prick SQ (kass, koer, toatolmulest, kask, timut), USA firma Bayer prussakaallergeeni ekstrakti ning värskeid toiduaineid. NTT hinnati positiivseks, kui 15 minuti pärast tekkinud paapuli läbimõõt oli vähemalt 3 mm.

Hepariniseeritud katsutisse võetud veeniverest eraldati plasma, mida hoiti analüüsimiseni -20 °C juures. 3, 6, 12 ja 24 kuu vanuses määrati laste vereplasmast IgE-tüüpi antikehad munavalge, β-laktoglobuliini ning 12 ja 24 kuu vanuses lisaks veel kassi ja kase vastu. Antikehade olemasolu ja üldine IgE-sisaldus plasmas tehti kindlaks kemoluminescentsmeetodil (Magic Lite™, ALK, Hørsholm, Taani). Allergeenspetsiifilisi IgE-tüüpi antikehi analüüsiti statistiliselt antikehaklasside kaupa: puudub antikeha või seda on alla 1,43 SU/ml; 1. klass - 1,43-4 SU/ml; 2. ja kõrgem klass - üle 4 SU/ml. Kui plasma üldine IgE-sisaldus oli 24. elukuul üle 100 IU/ml, testiti plasmast sooleparasiidi (*Ascaris lumbricoides*) vastaste IgE-tüüpi antikehade olemasolu suhtes.

### Kodutolmu allergeeni- ja endotoksiini-sisalduse määramine

Tolmuproovid koguti lapse voodimadratsilt ja toa



**Joonis 1. Allergiahaiguste esinemissagedus Eesti ja Rootsi lastel kahel esimesel eluaastal.**

põrandavaibalt lapse esimese eluaasta talvel. Rootsis võtsid tolmuproovid lapsevanemad. Eestis kogusid neid uurijad, sest paljudes kodudes ei olnud nõutava võimsusega tolmuimejat. Firma ALK tolmuproovikogur ühendati tolmuimejaga ja nii lapse voodimadratsilt kui ka elutoavaiba 2 m<sup>2</sup> suuruselt alalt imeti tolmu nelja minuti kestel. Tolmuproove hoiti analüüsimiseni -20 °C juures. Tolmuproovide kassi- (*Fel d 1*), koera- (*Can f 1*), tolmulesta- (*Der f 1*) ja prussakaallergeeni (*Bla g 1*) sisaldus määrati Suurbritannia firma Indoor Biotechnologies juhendi järgi ELISA-meetodil TÜ Kliinikumi lastekliiniku allergoloogialaboris. Kodutolmu endotoksiinisaldus määrati USA firma Bio Whittaker juhendi *Quantitative Chromogenic Limulus Amebocyte Lysate Test* järgi Linköpingi Ülikoolis.

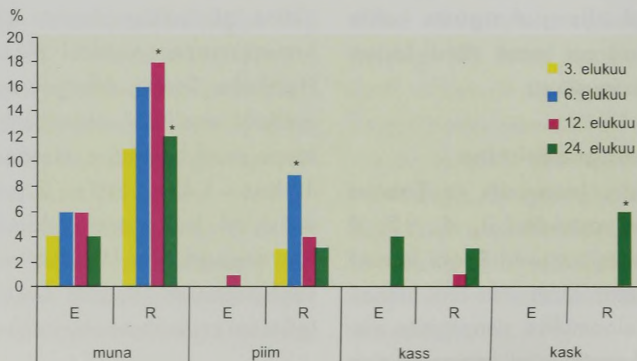
### Statistiline analüüs

Eesti ja Rootsi laste allergiahaiguste, IgE-tüüpi antikehade ja nakkushaiguste esinemissageduse ning nahatestide tulemuste võrdlemisel kasutati

t-testi või  $\chi^2$ -testi ning Fisheri täpset testi, kui andmeid oli alla viie. Plasma üld-IgE-sisaldused arvatati geomeetriliste keskmistena. Andmeid anti-biotikumide kasutamise ja kodutolmu endotoksiinisalduse mõju kohta allergiahaiguse tekkes analüüsiti logistilise regressiooni meetodil. Statistilise olulisuse hindamiseks kasutati kriteeriumit  $p < 0,05$ .

### Tulemused

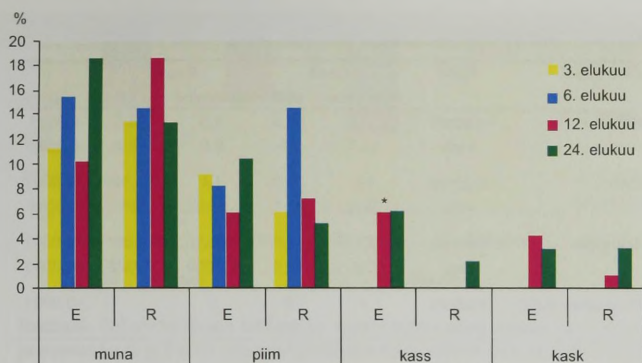
Eesti ja Rootsi laste allergiahaiguste esinemissagedus kahel esimesel eluaastal statistiliselt ei erinenud, kuigi Eesti lastel oli oluliselt harvem atoopilist dermatiiti (AD) (vt jn 1). Bronhiaalastmat (BA) diagnoositi kuuel Eesti lapsel, kellest kahel kaasnes sellega AD. Viirushaigusega seotud obstruktiivse bronhiidi episoode oli esinenud 13%-l Eesti lastest. Rootsis oli viiel ADga lapsel ja neljal allergiata lapsel olnud hingamisteede obstruktsioone, kuid BA-d neil ei diagnoositud.



\* $p < 0,05$  Eesti ja Rootsi laste vahel

**Joonis 2. Toiduallergeenide ja sissehingatavate allergeenide suhtes positiivsete nahatestide esinemissagedus Eesti (E) ning Rootsi (R) lastel kahel esimesel eluaastal.**





\* $p < 0,05$  Eesti ja Rootsi laste vahel

**Joonis 3. Allergeenspetsiifiliste IgE-antikehade esinemine Eesti (E) ja Rootsi (R) laste vereplasmas kahel esimesel eluaastal.**

Atoopilist sensibiliseerumist hinnati NTT ja IgE-tüüpi antikehade olemasolu järgi. Positiivseid NTTsid oli sagedamini Rootsi lastel (vt jn 2). Kõikide allergeenide suhtes kokku oli Rootsi lastel statistiliselt oluliselt rohkem positiivseid NTTsid 6., 12. ja 24. elukuul. Ühe Eesti lapse NTT oli 24. elukuul positiivne prussakaallergeeni ning ühel lapsel tolmulestaallergeeni suhtes.

Vaatamata sellele, et Eesti lastel oli vähem positiivseid NTT-tulemusi, leiti nende vereplasmas sagedamini allergeenspetsiifilisi IgE-tüüpi antikehi (vt jn 3). Kahe esimese eluaasta jooksul leidis IgE-tüüpi antikehi 39%-l Eesti ja 27%-l Rootsi lastest ( $p = 0,06$ ). Kahe aasta vanuses oli statistiliselt oluliselt rohkem IgE-tüüpi antikehi Eesti kui Rootsi lastel (30% vs 18%;  $p < 0,05$ ). Statistiliselt oluliselt rohkem IgE-tüüpi antikehi oli negatiivsete NTT-tulemustega lastel Eestis 34% (32/95), Rootsis oli neid 14% (13/93;  $p = 0,02$ ). Positiivsete NTT-tulemustega laste rühmas oli IgE-tüüpi antikehi Eestis 93%-l (14/15) ja Rootsis 66%-l (20/30) ( $p = 0,07$ ) lastest. Rootsi lastel leidis 2. ja kõrgema klassi

IgE-tüüpi antikehasid sagedamini allergiahaigusega lastel, Eestis sellist erinevust ei olnud (vt jn 4). Plasma üldine IgE-sisaldus oli Eesti ja Rootsi lastel erinev vaid 12. elukuul (vt tabel 1).

### Haigused ja ravi antibiootikumidega

Kahel esimesel eluaastal olid kõik Eesti lapsed põdenud hingamisteede infektsiooni vähemalt ühel korral, kolmteist Rootsi last jäi aga täiesti terveks ( $p < 0,001$ ). Neid infektsioone põdesid Eesti lapsed sagedamini kui Rootsi lapsed (haiguseepisoodide mediaanid vastavalt 6,2 [vahemikus 1–12] vs 3,6 [vahemikus 0–14];  $p < 0,001$ ). Seost respiratoorsete infektsioonide ja allergiahaiguse vahel ei leitud.

Eesti lastele oli antibiootikume määratud oluliselt sagedamini kui Rootsi lastele (2,1 vs 1,3 korda;  $p < 0,001$ ) ning Eestis oli vähem lapsi, kes ei olnud kahe esimese eluaasta jooksul üldse saanud antibiootikume (23 Eesti vs 44 Rootsi last;  $p = 0,01$ ). Erinevad olid ka antibiootikumid, millega lapsi raviti. 70 Eesti lapsele oli määratud kas erütromütsiini, tsefalosporiine või TMP-SMi ning 17 last oli ravitud ainult beeta-laktaamide rühma kuuluvate antibiootikumidega. Rootsis kasutati beeta-laktaame, peamiselt penitsilliini, ja vaid kuus last olid saanud muudesse gruppidesse kuuluvaid antibiootikume. Eesti lastel suurendas antibiootikumide kasutamine nii allergiahaiguste (OR = 1,4; CI<sub>95%</sub> = 1,0–1,8) kui ka positiivsete NTTde (OR = 1,3; CI<sub>95%</sub> = 1,0–1,8) riski, Rootsi laste

**Tabel 1. Eesti ja Rootsi laste vereplasma üldine IgE-sisaldus IU/ml (geomeetriline keskmine ±SD) kahel esimesel eluaastal**

Maa	Vanus			
	3. kuu	6. kuu	12. kuu	24. kuu
Eesti	0,7 ± 5,5	1,7 ± 9,0	3,5 ± 11,0	13,2 ± 10,6
Rootsi	1,3 ± 5,8	1,9 ± 6,7	9,5 ± 6,5	10,5 ± 7,8
p	0,06	0,7	0,001	0,4

**Tabel 2. Kodutolmu allergeenisaldus ( $\mu\text{g/g}$ ) Eestis ja Rootsis**

Allergeen	Koht	Eesti		Rootsi		p
		keskmine	$\pm\text{SD}$	keskmine	$\pm\text{SD}$	
Kass	madrats	12,8	45,4	6,6	18,2	0,0001
	vaip	10,7	41	8,0	28,4	0,0046
Koer	madrats	4,9	13,8	4,4	17,846	<0,0001
	vaip	22,3	81,1	10,6	49	0,0001
Tolmulest	madrats	3,4	11,8	0,005	0,01	<0,0001
	vaip	0,6	19,9	0,0006	0,002	<0,0001
Prussakas (IU/g)	madrats	1	8	0		<0,0001
	vaip	9	31	0		<0,0001

puhul sellised seosed puudusid (vastavad näitajad  $\text{OR} = 1,2; \text{CI}_{95\%} = 0,8-1,5$  ja  $\text{OR} 0,8; \text{CI}_{95\%} = 0,5-1,1$ ).

### Kodune keskkond

Eestis olid pered suuremad kui Rootsis (keskmiselt 4 (2-9) vs 3 (2-8) liiget;  $p = 0,03$ ), elamispiind ühe pereliikme kohta aga väiksem ( $14,3 \text{ m}^2$  vs  $28,3 \text{ m}^2$ ;  $p < 0,001$ ). Kõiki allergeene oli Eesti kodutolmus rohkem kui Rootsis (vt tabel 2). Suurim erinevus oli toatolmulesta- ja prussakaallergeeni sisalduse vahel, kusjuures viimast ei leidunud üheski Rootsi kodus. Eestis leiti prussakaallergeeni 54% kodutolmus ning küsimustike alusel oli 32%-l kodus nähtud prussakaid. Toatolmulesta allergeeni ei olnud seitsme Eesti kodu vaibas, oli aga olemas kõigis Eesti laste madratsites. Rootsis leiti toatolmulesta allergeeni 34%-l madratsitest ja 9%-l vaipades. Tolmuproovide võtmise ajal pidas koduloomi 39% eestlastest ja 15% rootslastest ( $p < 0,001$ ). Puudus seos lapsevanemate allergiahaiguste ja koduloomade pidamise vahel. Eestis oli loomadega kodude tolmus loomaallergeenide sisaldus suurem ( $p < 0,01$ ), Rootsis selline erinevus puudus. Kodutolmu allergeenisalduse ja laste allergiahaiguste ega ka NTT tulemuste vahel ei olnud seost kummalgi maal.

Eesti kodudest kogutud tolmuproovides oli endotoksiini rohkem kui Rootsis nii madratsist (mediaan 29 [0,25-275] EÜ/mg tolmus vs 19 [0,25-99] EÜ/mg tolmus;  $p < 0,01$ ) kui ka vaibast võetud tolmus (mediaan 28 [0,5-358] EÜ/mg tolmus vs 19 [0,5-90] EÜ/mg tolmus;  $p < 0,01$ ). Pereliikmete arv, elamispinna suurus ega kodu-

loomade pidamine kodutolmu endotoksiinisaldusega seotud ei olnud. Rootsi allergiliste ja NTT-positiivsete laste vaipade tolmu endotoksiinisaldus oli väiksem kui allergiata ja NTT-negatiivsete laste puhul. Eestis ei täheldatud erinevusi allergiaga ja allergiata laste kodudest kogutud tolmuproovide endotoksiinisalduse vahel.

Eesti lapsevanemad põdesid allergiahaigusi harvem kui Rootsi lapsevanemad: emad 21% vs 41% ( $p = 0,001$ ) ja isad 17% vs 38% ( $p = 0,001$ ). Meie uuringus seos vanemate ja lapse allergiahaiguste ja positiivsete NTT-tulemuste vahel ei avaldunud.

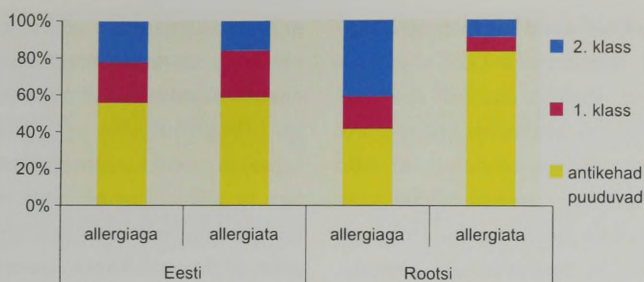
### Arutelu

#### Uuringu peamised tulemused:

- Eesti väikelaste seas oli allergiahaiguste esinemissagedus Rootsigi sarnane, kuid haiguste struktuur oli erinev.
- Eesti laste veres oli oluliselt sagedamini allergeenspetsiifilisi IgE-tüüpi antikehi, Rootsi lastel aga rohkem positiivseid nahatorketeste allergeenide suhtes.

Rootsi lastel täheldati head korrelatsiooni IgE-tüüpi antikehade olemasolu ja positiivsete NTT-tulemuste vahel ning allergiahaiguse diagnoosiga lastel oli rohkem 2. ja kõrgema klassi IgE-tüüpi antikehasid. IgE-tüüpi antikehasid leidsime seevastu sageli ka nende Eesti laste vereplasmas, kes allergiahaigusi ei põdenud ja kelle nahatest ei olnud positiivne. NTTsid peetakse atoopilise sensibilibiseerumise näitajana tundlikumaks kui aller-





**Joonis 4. IgE-antikehade leidumine vereplasmas ning nende klassidesse jaotumus Eesti ja Rootsi allergiat põdevate ning mittepõdevate laste hulgas kahel esimesel eluaastal.**

geenspetsiifilise IgE leidumist vereseerumis (8). Rootsis varem tehtud uuringutest on teada, et esimesel eluaastal leidub laste vereseerumis väga väikses kontsentratsioonis toiduallergeenivastaseid spetsiifilisi IgE-tüüpi antikehi, mis allergiata lastel teise eluaasta jooksul kaovad (9). Meie uuring näitas, et Rootsi lastel jäi teisel eluaastal toiduallergeenivastased IgE-tüüpi antikehi vähemaks, Eesti lastel tekkis neid aga juurde. Varem tehtud uuringud on näidanud, et nii Eesti väike- kui ka koolilastel oli IgE-tüüpi antikehade ja NTT tulemuste vaheline seos nõrk. Eesti koolilaste uuringu autorid oletasid, et sellise erinevuse võis põhjustada NTT tegemine ja vereproovide võtmine eri aastaajal (5). Tartu eelkoolialiste laste uurimisel tekkis arvamus, et mingi tegur reguleerib Eesti laste immuunreaktsiooni nii, et vereseerumis ringlevad allergeenspetsiifilised IgE-tüüpi antikehad ei tekita positiivset NTT-vastust (6). Meie paralleelselt tehtud uuring näitas, et Rootsi lastel oli positiivseid NTTsid ka ilma IgE-tüüpi antikehade olemasoluta, Eesti laste puhul on aga vereseerumi IgE-tüüpi antikehade määramine tundlikum atoopilise sensibiliseerumise näitaja kui NTT.

Mis võiks mõjutada Eesti laste immuunsüsteemi ja takistada positiivsete NTTde kujunemist allergeenspetsiifiliste IgE-tüüpi antikehade olemasolu korral? Aafrikas tehtud uuringud on näidanud, et kui laps põeb parasiitide põhjustatud haigusi, siis vereseerumis leiduvate IgE-tüüpi antikehade olemasolu korral positiivset NTT-vastust ei teki (10). Parasiitnakkuse korral toodab immuunsüsteem palju interleukiini-10, millel on

immuunvastust reguleeriv toime ning mis surub maha NTT reaktsiooni. Meie uuringus olid plasma üld-IgE-näitajad, mis on parasiitnakkuse puhul suured, Rootsi ja Eesti lastel sarnased ning ainult kahel Eesti lapsel olid olemas solkme *Ascaris*'e vastased IgE-tüüpi 1. klassi antikehad. Seepärast arvame, et parasiitinfektsioone ei saa pidada põhjuseks, miks Eesti lastel ei teki allergeenspetsiifiliste IgE-tüüpi antikehade olemasolu korral positiivset vastust NTTdele.

Eesti ja Rootsi laste erineva immuunvastuse võib põhjustada pigem Eesti laste suurem kokkupuude mikroorganismidega. Hügieeniteooria järgi võivad varases lapseas põetud infektsioonid kaitsta allergiahaiguste eest. Eesti lapsed põdesid sagedamini kui Rootsi lapsed. 11% Rootsi lastest ei olnud kordagi olnud haiged. Samasuguse tulemuse andis Lääne-Saksamaa uuring, mille järgi 14% lastest polnud esimesel eluaastal haiged olnud (11). Siiski ei leitud meie uuringus seost infektsioonhaiguste ja allergia vahel.

Eesti lapsi oli ravitud sagedamini antibiootikumiga (AB) ning antibakteriaalne ravi suurendas nende riski nii positiivse NTT-tulemuse kui ka allergiahaiguste suhtes. Rootsi lastel selline seos puudus. Varasemad uuringud on näidanud, et soolestiku koloniseerumine piimhappebakteritega (4) võib olla üks allergiahaiguse eest kaitsev tegur. Eesti ja Rootsi laste soolemikrofloora uuringutest on teada, et Eesti lapsed on Rootsi lastega võrreldes suuremas hulgas ja sagedamini koloniseeritud piimhapet tootvate mikroobidega. Eestis määrati lastele väga erinevaid anti-

biootikume ning sageli olid need laia toimespektriga ja võisid hävitada laktobatsille (12) ning teisi piimhappebaktereid. Rootsisis kasutati seevastu peamiselt penitsilliini, mis soolestiku mikrofloorat ei mõjuta. Loomkatsetes on näidatud, et ABd võivad kallutada immuunsüsteemi reaktsiooni atoopilisele fenotüübile iseloomuliku Th2-tüüpi immuunsuse suunas (13). Samas ei saa välistada, et Eesti laste antibiootikumikasutuse ja allergiahaiguste vaheline positiivne seos avaldus seetõttu, et Eestis raviti astmadiagnoosiga lapsi antibiootikumidega.

Kuigi Eesti kodude tolmus leidis suuremal hulgal kassiallergeeni ja ka vereplasmas oli sagedamini allergeenspetsiifilisi IgE-tüüpi antikehasid, oli Eesti ning Rootsi lastel peaaegu ühepalju kassiallergeeni suhtes positiivseid nahatorketesti tulemusi. Ka koera-, prussaka- ja tolmulestaallergeeni leiti Eesti laste kodude tolmus rohkem kui Rootsisis. Eestis oli NTT-vastus positiivne ühel lapsel tolmulestaallergeeni ja ühel lapsel prussakaallergeeni suhtes. Kuna eelnevatest uuringutest oli teada, et Rootsi lapsed ei ole esimestel eluaastatel tundlikud prussaka-ega tolmulestaallergeeni suhtes, siis nende allergeenide vastaste IgE-tüüpi antikehade olemasolu vereplasmas ei analüüsitud ega tehtud NTTsid prussaka- ja tolmulestaallergeenide suhtes. Allergeenide suurt kontsentratsiooni kodutolmus peetakse atoopilise sensibiliseerumise tekke riskiteguriks (14). Miks siis Eesti lastel ei teki kodude tolmu suurele allergeenisaldusele vaatamata positiivseid NTT-tulemusi? Kodukeskkonna kaitsev tegur võib olla kodutolmu suurem endotoksiinisisaldus. Endotoksiin ehk lipopolüsahhariid on gram-negatiivsete bakterite välismembraani osa, mis kutsub immuunsüsteemis esile tugeva Th1-suunalise vastuse. Lääne-Euroopas tehtud uuringud näitavad, et suurema sissetulekuga riikide talunike lastel on allergiat harvem, ning arvatakse, et üks allergiavastaseid kaitsetegureid on endotoksiini suurem sisaldus loomapidamisega tegelevate talude tolmus võrreldes muude majapidamisliikidega (3). Meie uuringust selgus, et Rootsisis on allergiliste laste kodude tolmu

endotoksiinisisaldus väike, s.t et tolmus leidub vähem gram-negatiivseid baktereid. Tolmu väike endotoksiinisisaldus võis tuleneda sellest, et Rootsisis on allergiahaiguste esinemissagedus suur ning lapsevanemad koristasid allergeenide tõrjumiseks tihti ja põhjalikumalt ning seeläbi vähenes ka endotoksiini hulk. Sellega võiks seletada ka seda, miks olid need Rootsi lapsed harvem allergiahaiged, kelle kodude tolmus oli rohkem endotoksiini. Eesti kodude tolmu endotoksiinisisalduse ja allergia vahel pöördvõrdelst seost ei täheldatud. Et kõigi uuritud Eesti kodude tolmu endotoksiinisisaldus oli väga suur, ei olnud sellel allergia tekke suhtes olulist tähtsust, küll aga võis ta avaldada mõju allergeenspetsiifilisele immuunvastusele.

Kokkuvõtteks võib öelda, et Rootsi lastel on NTT atoopilise sensibiliseerumise näitajana tundlikum. Eesti lastel on seevastu allergeenspetsiifilise IgE-tüüpi antikeha olemasolu atoopilise sensibiliseerumise kindlakstegemiseks tundlikum näitaja kui NTT. Samas võib aga toiduallergeenidevastaste madala klassi IgE-tüüpi antikehade olemasolul kliiniline tähendus puududa. Tänu suuremale kokkupuutele mitmesuguste mikroorganismidega stimuleeritakse Eesti laste immuunsüsteemi esimestel eluaastatel intensiivsemalt kui Rootsi lastel, seda näitab Eesti ja Rootsi laste erinev immuunvastus allergeenide suhtes. Immuunsüsteemi varane ja tugev stimulatsioon mikroorganismide poolt võib Eesti lapsi edaspidises elus allergiahaiguste eest kaitsta.

### Tänuavaldus

Tänuõnad TÜK lastekliiniku laste ja noorukite allergiahaiguste keskuse õele Lena Svarätšile vereproovide võtmise eest Eesti lastel, Tiina Rebasele ja Ülle Kullale IgE-analüüside ning kodutolmu allergeenisalduse määramise eest, Linköpingi Ülikooli teaduritele Malin F. Böttcherile ja Maria Jenmalmile kodutolmu endotoksiinisisalduse ning Märt Mõlsile TÜ matemaatilise statistika instituudist andmete statistilise analüüsimise ja Aleksander Maastikule keelenõuannete eest.



## Kirjandus

1. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Lancet* 1998;351:1225-32.
2. Åberg N, Hesselmar B, Åberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995;25:815-9.
3. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1230-4.
4. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-20.
5. Riiikjäär MA, Annus T, Bråbäck L, Rahu K, Björkstén B. Similar prevalence of respiratory symptoms and atopy in Estonian schoolchildren with changing lifestyle over 4 yrs. *Eur Respir J* 2000;16:86-90.
6. Julge K, Vasar M, Björkstén B. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1854-61.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;92(suppl):44-7.
8. Kelso JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW. Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 1991;67:511-4.
9. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:182-6.
10. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356:1723-7.
11. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lesson from German Multicentre Allergy Study (MAS). *Pediatr Respiratory Reviews* 2002;3:265-72.
12. Mändar R, Lõivukene K, Huftt P, Karki T, Mikelsaar M. Antibacterial susceptibility of intestinal lactobacilli of healthy children. *Scand J Infect Dis* 2001;33:344-9.
13. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance towards T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:153-9.
14. Munir AK, Kjellman NI, Björkstén B. Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:177-81.

## Summary

### Development of atopic sensitisation and allergic diseases in Estonian and Swedish infants and the factors affecting it

The prevalence of allergic diseases increases, particularly in industrialised countries. Estonian schoolchildren still have less allergic diseases compared with industrialised countries. The aim of our study was to compare the prevalence of allergic diseases and atopic sensitisation as well as the environmental factors affecting them in Estonian and Swedish infants. Asthma was more often diagnosed in Estonian infants and atopic dermatitis in Swedish children. The prevalence of positive SPT was higher in Swedish children and some SPT were positive even without circulating IgE antibodies. IgE antibodies were more common in Estonian infants,

often without positive SPT. Estonian infants suffered from respiratory illnesses more often and had received antibiotics more frequently. The use of antibiotics increased the risk of allergy and positive SPT in Estonian but not in Swedish infants. The allergens and endotoxin levels were higher in the dust of Estonian homes. Correlation between endotoxin level and allergy was inversely proportional in infants in Sweden but not in Estonia. In conclusion: the reason for the different pattern of immune responses might be related to higher microbial pressure affecting Estonian infants.

tiia.voor@kliinikum.ee