

RYSZARD ANDRZEJAK, RAFAŁ PORĘBA

Wpływ czynników środowiskowych na zwiększoną częstość występowania astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych

Influence of Environmental Factors on Increasing Incidence of Asthma and Other Allergies

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu

Streszczenie

W ostatnich latach wzrasta zapadalność na choroby alergiczne. Istnieje wiele koncepcji tłumaczących przyczyny tego procesu, ale dominuje pogląd o szkodliwym wpływie zanieczyszczenia środowiska. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat tego problemu. Omówiono mechanizmy wpływu poszczególnych substancji toksycznych na powstawanie reakcji alergicznych oraz nowe dane epidemiologiczne, kliniczne i eksperymentalne. Klasyczne zanieczyszczenie powietrza typu I, powiązane z dużymi stężeniami dwutlenku siarki i cząsteczek kurzu, nie ma ścisłego powiązania z chorobami alergicznymi u ludzi. Zanieczyszczenie typu II natomiast, określane jako podwyższone stężenia takich substancji, jak: tlenki azotu, ozon, dym papierosowy oraz cząstki spalin pochodzące z silników diesla, ma prawdopodobnie istotne powiązanie z występowaniem schorzeń o podłożu alergicznym. Podane w pracy dane wskazują na istnienie związku między zanieczyszczeniem środowiska a chorobami alergicznymi. Poznanie dokładnych patomechanizmów oddziaływania szkodliwych substancji emitowanych do środowiska na powstawanie chorób alergicznych wymaga dalszych badań (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 703–708).

Słowa kluczowe: alergia, zanieczyszczenia, środowisko.

Abstract

In recent years there is a great increase in the prevalence of allergic diseases. There can be many reasons for this phenomenon, and one of them is probably the pollution of the environment. The article contains new data focusing on the problem. The authors discussed the mechanisms of the influence of environmental pollutants on allergic reactions. The epidemiologic, clinical, and experimental data are considered. Classical air pollution (type I) with high sulfur dioxide and dust particles seems not to be associated with allergic disease in human beings. Type II pollution characterized by elevation of oxides of nitrogen (NO_x), ozone (O₃), tobacco smoke, fine and ultrafine particulate matter, and diesel exhaust particles seems to enhance allergic disease. The data suggest that environmental pollution can act at different levels and influence allergic diseases. There are still many questions about mechanisms by which environmental pollutants act (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 703–708).

Key words: allergy, pollution, environment.

Zwiększona częstość występowania astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, zawartymi w Raporcie NHLBI/WHO „Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy”

(GINA, Global Initiative for Asthma), astma oskrzelowa jest poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie [1]. W ostatnich latach wzrasta zapadalność na astmę oskrzelową i inne choroby alergiczne. Taka tendencja jest obserwowana zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych i dobrze uprzemysłowionych. Istnieje wiele koncepcji wyjaśniających przyczyny tego procesu, a jedną z nich jest wpływ rosnącego zanie-

czyszczenia środowiska, w którym żyje i funkcjonuje człowiek [2].

W wielośrodkowym badaniu ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) przeprowadzanym w 45 krajach świata stwierdzono, że w uprzemysłowionych regionach astma oskrzelowa występuje średnio u 3,6% populacji. Różnice w częstości występowania astmy wynoszą 1,9–36,7%. Zaobserwowano małą różnorodność w częstości występowania astmy oskrzelowej w Europie Zachodniej, dużą natomiast zmienność w obszarze zachodniego Pacyfiku: od 5,1% w Chinach do 12,4% w Hong-Kongu i 13,2% w Japonii. Alergiczne zapalenie skóry notowano z największą częstością w Australii i Europie Północnej, a z najniższą w Europie Południowej i Azji. W Europie częstość występowania alergicznego zapalenia skóry sięgała od 3% (Grecja) do 16,5% (Wielka Brytania) [3].

Na podstawie badań epidemiologicznych prowadzonych w naszym kraju pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego stwierdzono, że choroby alergiczne dotyczą 19,2% populacji dzieci. Astma oskrzelowa, sezonowy katar sienny i atopowe zapalenie skóry u dzieci występują odpowiednio z częstością: 8,6%, 8,9% oraz 4,7%. Zwraca uwagę większy odsetek astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych u dzieci, w porównaniu z populacją osób dorosłych, co niejako może sugerować tendencję do zwiększania się częstości występowania chorób alergicznych w populacji [4].

Przyczyny częstszego występowania chorób alergicznych

Zwiększa się występowanie astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych. Przyczyną mogą być: zmieniony styl życia (typowy dla Europy Zachodniej), nowe nawyki żywieniowe, rosnące zanieczyszczenie powietrza oraz nasilona ekspozycja na alergen [5]. Mówiąc o wzrastającej częstości występowania chorób alergicznych należy pamiętać, że są one uwarunkowane genetycznie, a to, czy wystąpią – zależy od modyfikującego wpływu czynników środowiskowych. *Loci* dla genów atopii znajdują się na chromosomach 5, 11 i 14 [6]. Za wystąpienie choroby alergicznej jest odpowiedzialnych kilka genów, których kombinacja determinuje obraz kliniczny.

Częstość występowania astmy oskrzelowej wśród dzieci jest większa u chłopców niż u dziewcząt. Może być to spowodowane mniejszą średnicą i zwiększonym napięciem ścian oskrzeli oraz większym stężeniem IgE u chłopców. Obserwo-

wana różnica zanika około 10. roku życia [7]. W okresie dojrzewania i okresie reprodukcyjnym na astmę oskrzelową częściej chorują kobiety. Różnice w częstości występowania chorób alergicznych u kobiet i mężczyzn są odnoszone przez niektórych badaczy do działania żeńskich hormonów płciowych [8].

Wiek matki poniżej 20. roku życia jest związany z kilkakrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia astmy oskrzelowej u dzieci. Prawdopodobnie wynika to z niższej masy urodzeniowej i nie w pełni wykształconej tkanki płucnej noworodka [9]. Wpływ genetycznej podatności na choroby alergiczne może być modyfikowany przez czynniki środowiskowe w bardzo wczesnym okresie życia, kiedy limfocyty T noworodka zostają zdeterminowane (priming) w kierunku dominacji fenotypu Th1 lub Th2. Początkowo priming limfocytów T w odpowiedzi na alergeny prawdopodobnie zachodzi w późnym okresie ciąży. Wczesna ekspozycja noworodka na alergeny wymusza przełączenie limfocytów T w kierunku Th2 z wydzielaniem cytokin promujących syntezę immunoglobulin IgE, która jeśli przetrwa dłużej, może prowadzić do powstania astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych [10].

Według niektórych badaczy niewystępowanie chorób zakaźnych w okresie wczesnego dzieciństwa jest niekorzystne i prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób alergicznych. Brak niektórych zakażeń może być powiązany z przesunięciem równowagi między wytwarzaniem Th1/Th2 w kierunku tego drugiego fenotypu i może predysponować dziecko do wystąpienia chorób alergicznych [11]. Analiza epidemii odry w Gwinei-Bissau w latach 1978–1980 wykazała zmniejszenie o dwie trzecie ryzyka wystąpienia atopii po przebyciu tej choroby [12]. Podobne wnioski dotyczące częstości występowania alergicznego nieżytu nosa przyniosły badania przeprowadzone w Szkocji [13]. Krytyczna ocena badań z Gwinei-Bissau ujawniła jednak niedostateczne uwzględnienie w opracowaniu statystycznym ponad 30% śmiertelności w czasie epidemii, istotnie wpływającej na wyniki. Opublikowane niedawno badania fińskie, przeprowadzone na większej grupie dzieci, nie potwierdziły ochronnego wpływu zakażenia wirusem odry przed alergią. Stwierdzono, że przebycie tej choroby sprzyja atopii [14]. Podważyło to argumenty zwolenników zaprzestania szczepień przeciwko odrze jako jednej z metod walki z epidemią chorób alergicznych [15]. Prace dotyczące innych szczepień przyniosły podobne wyniki. Chociaż wcześniejsze badania wskazywały na możliwość wpływu szczepień przeciwko krztuścowi na występowanie chorób alergicznych, to ostatnio wykazano, że uodpornianie przeciwko krztuścowi zarówno szczepionkami kla-

sycznymi, jak i acelularnymi nie miało znaczenia dla rozwoju alergii. Trwająca dwa i pół roku obserwacja ujawniła natomiast zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów astmy z 9 do 19% po zachorowaniu na krztusiec [16]. Stwierdzono, że wielkość odczynu tuberkulinowego koreluje odwrotnie proporcjonalnie z częstością występowania astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa i atopowego zapalenia skóry, a także ze stężeniem IgE, IL-4 i IL-13 [17]. W badaniach nad wpływem zakażeń wirusowych układu oddechowego, szczególnie zakażenia wirusem RSV, stwierdzono że mogą one prowokować występowanie objawów astmy w pierwszych latach życia dziecka [18].

Ekspozycja na alergeny roztocza kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*), która trwa przez dłuższy czas we wczesnym okresie życia dziecka zwiększa ryzyko zachorowania na astmę oskrzelową. Dzieciom z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób alergicznych wystarczy mniejsza ekspozycja na alergeny roztocza, aby rozwinął się odczyn alergiczny w porównaniu do grupy z ujemnym wywiadem rodzinnym [10].

Wpływ stosowanej diety na występowanie chorób alergicznych

Dane dotyczące wpływu stosowanej diety na występowanie chorób alergicznych są często niejednoznaczne. Przyjmuje się jednak, że rodzaj zalecanej diety może mieć związek z alergią. Stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby dieta o małej zawartości alergenów pokarmowych stosowana przez kobiety w czasie ciąży znacząco zmniejszała ryzyko wystąpienia chorób alergicznych u dzieci [19]. Doniesienia na temat ochronnego wpływu karmienia piersią na rozwój astmy oskrzelowej są sprzeczne. Według niektórych autorów karmienie piersią zmniejsza, a według innych nie ma wpływu na częstość występowania astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych [10, 20].

W badaniach *in vitro* wykazywano, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3 wykazują działanie przeciwzapalne [21]. W związku z tym przeprowadzono wiele badań w celu stwierdzenia, czy zawartość ryb w diecie jest związana z rzadszym występowaniem astmy oskrzelowej. Obserwacje często były sprzeczne. Obecnie przyjmuje się, że dieta ze zwiększoną zawartością tłuszczów rybnych nie zmniejsza ryzyka wystąpienia chorób alergicznych [22, 23]. Nie ma też danych wskazujących, aby taka modyfikacja diety miała działanie niekorzystne.

Do niedawna uważano, że wzrost liczby zachorowań na choroby alergiczne może być związany ze stosowaniem diety wysokosolnej, a zwłaszcza z częstym spożywaniem produktów typu „fast food”. Najnowsze badania wskazują jednak, że jedynie u mężczyzn występuje zależność między stopniem ciężkości astmy oskrzelowej a zwiększoną zawartością soli w diecie [7, 24].

Spożywanie owoców bogatych w witaminę C zmniejsza ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej u dzieci, szczególnie u tych, które wykazują nadreaktywność dróg oddechowych [25]. Niedobór świeżych owoców i warzyw w diecie może indukować stres oksydacyjny, który nasila reakcję alergiczno-zapalną przez przesunięcie równowagi Th1/Th2 w kierunku typowej dla reakcji alergicznej odpowiedzi typu Th2 [26].

Wpływ zanieczyszczenia środowiska na patogenezę chorób alergicznych

Określanie wpływu różnych czynników środowiskowych na przebieg astmy oskrzelowej oraz innych chorób alergicznych opiera się przede wszystkim na badaniach epidemiologicznych. Problem zanieczyszczenia środowiska pozostaje nadal niezmiennie istotny, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych. Mimo że w wielu z nich wprowadzono ograniczenia dotyczące emisji szkodliwych substancji do środowiska, to i tak wzrasta roczna koncentracja dwutlenku azotu oraz dwutlenku siarki w atmosferze, przede wszystkim na skutek wzmożonego ruchu samochodowego [27].

Czynnikami ryzyka związanymi z gorszym funkcjonowaniem układu oddechowego są cząsteczki pyłów, ozon (O_3), dwutlenek azotu (NO_2) i dwutlenek siarki (SO_2), które przyczyniają się do zaostrzeń astmy oskrzelowej. Obecnie w centrum uwagi, ze względu na niekorzystny efekt promujący stan zapalny w drogach oddechowych, znajdują się małe cząsteczki wdychane z powietrzem o średnicy $\leq 10 \mu m$ oraz ozon, aerozole kwaśne, dwutlenek siarki i dwutlenek azotu [28].

Liczne badania potwierdzają, że ekspozycja na ozon może zaostrzać stan alergicznego zapalenia w drogach oddechowych, ale jednocześnie procesy alergiczne mogą wzmacniać indywidualną odpowiedź na substancje zanieczyszczające powietrze. Ozon i substancje pyłowe są głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za przebieg astmy. Ozon odpowiada za wzmożoną reaktywność oskrzeli i nasilanie miejscowej reakcji zapalnej w drogach oddechowych. Dwutlenek siarki u cho-

rych na astmę oskrzelową i z nadreaktywnością dróg oddechowych może wywoływać przejściowe zwężenie oskrzeli [27].

Klasyczne zanieczyszczenia powietrza (typu I) powiązane z kurzem, dużymi stężeniami dwutlenku siarki oraz małymi cząsteczkami „zawieszonymi” w powietrzu (TSP – total suspended matter) prawdopodobnie nie mają ścisłego związku z powstawaniem chorób alergicznych u ludzi. Zanieczyszczenia powietrza typu II, związane z podwyższonymi stężeniami takich substancji, jak: tlenki azotu, ozon, dym papierosowy, cząsteczki o małej i bardzo małej wielkości oraz substancje organiczne (VOC – volatile organic compounds), mogą mieć istotny wpływ na występowanie chorób o podłożu alergicznym [5].

Dane epidemiologiczne zdają się w większości potwierdzać większą zapadalność na choroby alergiczne w rejonach bardziej uprzemysłowionych i bardziej zanieczyszczonych. Na południu Niemiec przeprowadzano badania, w których wykazano, że astma oskrzelowa i inne choroby alergiczne częściej występowały w populacji zamieszkującej regiony uprzemysłowione [29].

Udowodniono, że narażenie na dym tytoniowy w okresie życia płodowego, okresie niemowlęcym i w dzieciństwie zwiększa ryzyko alergicznych chorób układu oddechowego. Dym z końca papierosa, który powstaje w większej temperaturze, jest bardziej szkodliwy niż dym wdychany bezpośrednio przez palacza i wykazuje szczególnie drażniące działanie na błonę śluzową dróg oddechowych [30]. Obecnie uważa się, że palenie tytoniu nasila objawy astmy oskrzelowej, ale nie przyczynia się bezpośrednio do jej wystąpienia [31].

Wpływ czynników zanieczyszczających środowisko na układ immunologiczny

Istnieją liczne dowody potwierdzające działanie czynników zanieczyszczających powietrze w kontekście tworzenia swoistych przeciwciał IgE oraz cytokin zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Doświadczenia prowadzone na szczurach wykazały,

że tlenek azotu wzmacnia odpowiedź odpornościową i powoduje zaostrenie stanu zapalnego w drogach oddechowych w odpowiedzi na prowokację swoistym antygenem [32]. Wpływ substancji szkodliwych jest prawdopodobnie związany z uszkodzaniem błon śluzowych i prowadzi do zwiększonej penetracji alergenu [5]. W badaniach *in vitro* wykazano, że ludzki nabłonek oskrzelowy poddawany ekspozycji na NO₂ zwiększa przepuszczalność i dyskinetę rzęsek [33]. Uszkodzeniu temu towarzyszy uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak: leukotrien C₄ (LTC₄), granulocyto-monocyto-czynnik stymulacji kolonii (GM-CSF), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) oraz interleukina 8 (IL-8). Podobne zmiany wywoływała sześciogodzinna inkubacja w środowisku o podwyższonej koncentracji ozonu (> 0,1 ppm). Mniejsze stężenia ozonu (0,01–0,05 ppm) stymulowały wydzielanie rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych [34].

Wspomagający efekt zanieczyszczeń atmosferycznych w promowaniu reakcji alergiczno-zapalnych jest szczególnie dobrze udokumentowany w przypadku emisji spalin z silników diesla (DEP – diesel exhaust particulates), które wywołują wzmożone wytwarzanie przeciwciał IgE oraz cytokin ze szlaku limfocytów Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) [35]. Wykazano, że spaliny z silników diesla są nośnikami alergenów wziewnych i odpowiadają za infiltrację eozynofilową oraz miejscowe wydzielanie cytokin zapalnych w tkance płucnej, węzłach chłonnych i śledzionie [36]. W badaniach z prowokacją alergenami donosowymi w środowisku DEP uzyskiwano wzmożone wytwarzanie swoistych immunoglobulin klasy IgE i profilu cytokinowego charakterystycznego dla reakcji typowej dla limfocytów Th2 [35, 37].

Dym papierosowy (ETS – environmental tobacco smoke) jest również czynnikiem zanieczyszczającym środowisko. Należy do adiuwantów indukujących syntezę immunoglobulin klasy E [38]. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono, że kilkudniowa ekspozycja na dym papierosowy wzmacnia reakcję typową dla limfocytów Th2, powoduje eozynofilię, zwiększa stężenie IL-4 oraz przeciwciał IgE i IgG1 w surowicy. Prowokacja za pomocą alergenu w warunkach ekspozycji na ETS wywołuje nasiloną reakcję alergiczną [39, 40].

Piśmiennictwo

- [1] Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Raport NHLBI/WHO. Med Prak 2002, 6.
- [2] Ring J, Kramer U, Schafer T, Behrendt H: Why are allergies increasing? Curr Opin Immunol 2001, 13, 701–708.
- [3] The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998, 351, 1225–1232.

- [4] **Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T:** Występowanie chorób alergicznych w Polsce. (Prevalence of allergic diseases in Poland). *Alergia Astma Immunol* 2000, 5, Supl 2, 163–169.
- [5] **Ring J, Eberlein-Koenig B, Behrendt H:** Environmental pollution and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87, 2S–6S.
- [6] **Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER:** Mapping susceptibility genes for allergic diseases. *Chest* 2003, 123, 363S–368S.
- [7] **PausJenssen ES, Cockcroft DW:** Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 91, 34–37.
- [8] **de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P:** Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162, 68–74.
- [9] **Rasanen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen LA:** Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. *Thorax* 2000, 55, 25–31.
- [10] **O'Connell EJ:** Pediatric allergy: a brief review of risk factors associated with developing allergic disease in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90, 53–58.
- [11] **Rojas RE, Martinez JN, Reyes SA:** The Th2 theory in allergy: present and future directions. *Rev Alerg Mex* 2003, 50, 64–70.
- [12] **Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A:** Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996, 347, 1792–1796.
- [13] **Bodner C, Godden D, Seaton A:** Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax* 1998, 53, 28–32.
- [14] **Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H:** Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000, 283, 343–346.
- [15] **Farooqi IS, Hopkin JM:** Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998, 53, 927–932.
- [16] **Hurwitz EL, Morgenstern H:** Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Ther* 2000, 23, 81–90.
- [17] **Hopkin JM:** Atopy, asthma, and the mycobacteria. *Thorax* 2000, 55, 443–445.
- [18] **Stein RT, Sherill D, Morgan WJ:** Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999, 354, 541–545.
- [19] **Kramer MS:** Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 2.
- [20] **Wickman M, Melen E, Berglund N, Lennart NS, Almqvist C, Kull I, Svartengren M, Pershagen G:** Strategies for preventing wheezing and asthma in small children. *Allergy* 2003, 58, 742–747.
- [21] **Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K:** Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000, 16, 861–865.
- [22] **Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Tokimatsu A, Gibo M, Hara T, Kusakari A, Kugai N:** The relationship between fish intake and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study. *Prev Med* 2002, 34, 221–225.
- [23] **Woods RK, Thien FC, Abramson MJ:** Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 4.
- [24] **Arderon KD, Ram FS:** Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 4.
- [25] **Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, Dell'Orco V, Ciccone G, Bisanti L:** Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000, 55, 283–288.
- [26] **Nolte H, Backer V, Possjerg C:** Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87, 7–11.
- [27] **Proietti L, Spicuzza L, Polosa R:** Urban air pollution at the crossroads of the allergic pandemic. *Ann Ital Med Int* 2003, 18, 64–72.
- [28] **Centanni S, Di Marco F, Castagna F, Santus P, Guarnieri R, Allegra L:** Atopy prevalence and spirometric performance in asymptomatic schoolchildren exposed to air pollution. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001, 56, 304–308.
- [29] **Filipiak B, Heinrich J, Schafer T, Ring J, Wichmann HE:** Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany – results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001, 31, 1829–1838.
- [30] **Ferrence R, Ashley MJ:** Protecting children from passive smoking. *BMJ* 2000, 321, 310–311.
- [31] **Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F:** Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000, 15, 470–477.
- [32] **Rottem M, Gershwin ME, Shoenfeld Y:** Allergic disease and autoimmune effectors pathways. *Dev Immunol* 2002, 9, 161–167.
- [33] **Covar RA, Szefer SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, Young DA, Spahn JD:** Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003, 142, 469–475.
- [34] **Davies RJ, Rusznak C, Calderon MA, Wang JH, Abdelaziz MM, Devalia JL:** Mechanisms of pollution-induced airway disease: *in vitro* studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997, 52, 45–51.
- [35] **Saxon A, Diaz-Sanchez D:** Diesel exhaust as a model xenobiotic in allergic inflammation. *Immunopharmacology* 2000, 48, 325–327.

- [36] **Polosa R, Salvi S, Di Maria GU:** Allergic susceptibility associated with diesel exhaust particle exposure: clear as mud. *Arch Environ Health* 2002, 57, 188–193.
- [37] **Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A:** Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human *in vivo* nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997, 158, 2406–2413.
- [38] **Colilla S, Nicolae D, Pluzhnikov A, Blumenthal MN, Beaty TH, Bleecker ER, Lange EM, Rich SS, Meyers DA, Ober C, Cox NJ:** Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 840–846.
- [39] **Eisner MD:** Environmental tobacco smoke and adult asthma. *Clin Chest Med* 2002, 23, 749–761.
- [40] **Radon K, Busching K, Heinrich J, Wichmann HE, Jorres RA, Magnussen H, Nowak D:** Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest* 2002, 122, 1086–1090.

Adres do korespondencji:

Ryszard Andrzejak
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.08.2003 r.

Po recenzji: 2.12.2003 r.

Zaakceptowano do druku: 5.12.2003 r.

Received: 28.08.2003

Revised: 2.12.2003

Accepted: 5.12.2003