

אלרגי כמחלה סיסטמית

מה ניתן לעשות לפני הטיפול אחריו ובמקומו

עד עתה השתדלתי לעמוד על קרקע מוצקה של עובדות בדוקות. בפרק זה נביא גם דיווחים על נושאים חמים באלרגיה, או קונספציות בשלבי התהוות. ממש חם מהתנור. אלרגיה היא אחד התחומים היותר מדויקים ומוגדרים. המחלות מאופיינות, הגורמים מאובחנים, הטיפולים הגיוניים למרות שמידת ההצלחה אינה תמיד מוחלטת. אולם נשאלת השאלה האם ניתן לעשות משהו "טבעי" האם ישנם אורחות חיים המשפיעים על התפתחות אלרגיה? תשובה לשאלות אלו יכולה להכתיב לנו אורחות חיים מסוימים אשר ישפרו את הסיכויים להימנע מלפתח אלרגיות... בכל הרפואה המודרנית אנו יודעים כי מחלות כרוניות מורכבות משני מרכיבים גנים וסביבה. החלק הגנטי קשיח בלתי ניתן להשפעה. בעוד המרכיב הסביבתי לא תמיד ברור. אלרגיה היא בעיקרה תגובה לגורמים חיצוניים, דהיינו סביבתיים, לכן ללא ספק שאלרגיה מהווה קנדיט ראשון במעלה למניפולציה סביבתית. איני מתיימר להגיד כי יש לי תשובות חד משמעיות אולם יש היום לפחות חלקי אינפורמציה המתחילים לתפוס את מקומם בפסיפס האלרגי.

אלגיה הנה למעשה מחלה מערכתית. חולים רבים חולים לא רק באסתמה אלא גם אסתמה גם נזלת ועוד. חולים רבים מתלוננים על הרגשה כללית רעה, עייפות וחוסר יכולת לתפקד בעונות האלרגיה. אנשים מדווחים כי בעת ביקור במקום בו האלרגנים לא קיימים לא רק הנזלת חלפה אלא כל איכות החיים השתנתה. זאת ועוד, הנטייה האלרגית ניתנת להיבחן בתגובה כללית של מערכת החיסון ולא רק באיבר המטרה הפגוע. הטיית הלימפוציטים לכיוון 1 (זיהומי) או לכיוון 2 (= אלרגי) כפי שידובר בהמשך, ניתנת להיבדק כבר בדם טבורי. ומעל לכל תבחיני העור חיוביים בכל איבר בגוף למרות שהמחלה מופיעה רק בריאות למשל.

נשאלת השאלה הטבעית, אם מדובר במשהו מערכתי, האם בכלל ניתן לעשות משהו כדי לשנות מהלך מחלה? זו שאלה כללית בעולם הרפואה או הביולוגיה. לאחר שהדברנו מספר קוטלים זיהומיים עיקריים כגון דבר ואבעבועות שחורות ועוד מחלות להן קיים חיסון עסוקה הרפואה בתיקון מצבה מחלה. יתר על כן חדשות לבקרים אנו שומעים כי מתגלים גנים האחראיים על – השמנה, רזון, התפתחות גידולים סרטניים ומה לא. אם כן הכל מוכתב במפה הגנטית ומה אנו יכולים לעשות פרט מלהגיב. ואכן, גם במחלות אלרגיות יש גנטיקה ברורה. ילד לשני הורים אטופיים (בעלי נטייה אלרגית) הנו בעל סיכויים גדולים להיות אטופי הרבה יותר מאשר ילד למשפחה ללא אלרגיה. אולם וכאן בא אולם גדול. השנים האחרונות למדו אותנו כי מתחולל שינוי מהותי. שכיחות המחלות האלרגיות בעליה עצומה והמדובר בכל המחלות האלרגיות ה"קלאסיות": אסתמה, נזלת אלרגית ואף "אטופיק דרמטיטיס". עד כי האלרגיה הפכה להיות "האפידמיה של המאה ה-21. שינוי כה מהיר לא ניתן להסבר רק על בסיס גנטי, אין ספק כי מעבר לתפקיד המכריע של הגנטיקה יש גם חשיבות מכרעת להשפעה חיצונית – דהיינו השפעה סביבתית. אפיון מדויק של השפעות אלו יכול ללמד אותנו מה לעשות אחרת או מה לא לעשות ע"מ לשפר הסיכויים. קשה להחליט היכן להתחיל את מיון ההצעות והאפשרויות אולם נראה כי תורת ההיגיינה יכולה להיות נקודת זינוק טובה.

תורת ההיגיינה: מעניין לציין כי האפידמיה האלרגית פגעה בעיקר בעולם המערבי המפותח. ז"א דווקא במדינות אלו – אנגליה, ארה"ב אוסטרליה ועוד דווחו על עליה בשיעור המחלות האלרגיות, עליה בתמותה ותחלואה של אסתמה. דבר זה נתן רמז כי יש לחפש הגורם באורח החיים המודרני. מייד אותרו מספר אפשרויות – כגון העדר מחלות וירליות, מתן אנטיביוטיקה, ירידה בשכיחות ההנקה, חיים בעיר ועוד. כל מכלול האפשרויות נמצאות בבירור להלן כמה מהן:

- 1. מספר ילדים במשפחה:** מזה כ-30 שנה מתברר כי לגודל המשפחה יש השפעה על הסיכוי לפתח מחלות אלרגיות. ככל שיש יותר אחים הסיכוי לפתח אלרגיה קטן. גורם ההגנה קיים במיוחד לגבי האחים היותר צעירים.
- 2. גיל הכניסה למעון:** מסתבר בדרגת סבירות גבוהה כי ככל שהתינוק מבקר מוקדם יותר במעון הסיכוי לחלות במחלות אלרגיות קטן יותר. גורם ההגנה חזק במיוחד אם הולכים למעון בגיל פחות מ-6 חודשים. כן, כן אותה אם המכניסה את התינוק למעון בגיל 3 חודשים, מיד בתום חופשת הלידה, אינה עושה לו עוול לפחות במה שנוגע לסיכוי לפתח אסתמה או מחלה אלרגית אחרת.
- 3. מחלות וירליות:** מה הקשר הסביר בין שני הראשונים. שכיחות מחלות ויראליות? ילד המבקר מוקדם במעון נחשף למגוון מחלות ויראליות ואלו יכולים להגן עליו מפני התפתחות אלרגיה. הסבר זה מאד מפתה מה גם שיש הגיון ביולוגי אחריו. המאפיין של נטייה אלרגית היא הפרשת גורמים ביולוגיים חיסונים מוגדרים (לסקרנים נציין שהכוונה ל IL-5, IL-4, IL-13) בעוד שגירוי ויראלי גורם להפרשת גורמים אחרים (לסקרנים – אינטרפרון). תינוק שאינו במעון אולם יש לו מספר אחים יוכל להתכבד ולקבל את הוירוסים מהם. למרות ההסבר ההגיוני, ה"חשיבות" של מחלות ויראליות, אלו מחלות ויראליות בדיוק ומה העיתוי ה"אידיאלי" לחלות בהן לא ברור.
- 4. סביבה כפרית:** השיא של סיפור ההיגיינה בא דווקא מאירופה ואוסטרליה. באירופה המרכזית ישנן עדיין אוכלוסיות כפריות בהן המשפחה קיימות עדיין ישויות מעניינות מעין שריד לעבר. הכוונה לחוות חקלאיות בהן יש רפת וכל המשפחה עסוקה ב"עסק המשפחתי". אם המשפחה עוזרת בחליבה, האכלת הבהמות ושוהה לעתים מזומנות ברפת. התצפיות הראו שילדים שגדלו בכפרים אלו נטו פחות לפתח מחלות אלרגיות בכלל ואסתמה בפרט. מה גורם ההגנה בחוות המשפחתיות אלו? נראה כי עצם השהיה ברפת של האם ושל הילוד הוא הוא הגורם. ועוד גורם שתיית חלב מהחליבה של הרפת. התצפיות הראו שעצם בילוי הילדות בחווה משפחתית כזו עוזרת אבל סיכוי יותר טוב לחמוק ממחלות אלרגיות קיים אם היה קיים מגע אקטיבי עם הבהמות והרפת.
- 5. חשיפה לרעלן חיידקים (אנדוטוקסין):** אנדוטוקסין (LPS = lipopolysaccharide) הנו ממרכיבי דופן התא של חיידקים מסוימים. מחקר יותר מדויק מחוות חקלאיות אלו גילה שככל שנמצא ריכוז יותר גבוה של האנדוטוקסין במזרונות הילדים כך פחתו סיכוייהם לפתח מחלה אלרגית. יתר על כן בדם ילדים אלו נמצאו מתווכים אימונולוגיים שמרמזים כי המערכת החיסונית שלהם מכוונת להלחם נגד זיהומים ולא מכוונת לנטייה אלרגית.
- 6. גנטיקה פונקציונלית:** כדי להשלים המעגל נמצא קשר הגיוני להסביר למה חשיפה לאנדוטוקסין תתרום לתת יצור הנוגדן האלרגי (IgE) שתואר עוד בפרק מס 1.

ניתן אפוא לסכם ולומר שמערכת החיסונית אשר בלידה מכוונת לכיוון יצירת תגובות אלרגיות, אולם אירועים בינקות משנים את ההדגשים ע"י "גירויים נוגדי אלרגיה" ומאפסים אותה להלחם כנגד גורמים מזהמים. האפשרות להשפיע על המערכת החיסונית ע"י "גירויים נוגדי אלרגיה" הנה מוגבלת בגיל. יתכן שלכל סוג של גירוי יש טווח גילים שונה, בכל מקרה ברור שטווח גילים זה מצוי סביב הלידה ובשנות הילדות. תנאי החיים המודרניים גורמים לכך שגירויים אלו לא מתרחשים. ולכן יש עליה בשכיחות מחלות אלרגיות. מגורים בסביבה כפרית, חשיפה לבע"ח, מספר אחים גדול וביקור מוקדם מאד במעון מהווים דוגמאות ל"גירויים נוגדי אלרגיה" ויכולים כולם לספק את הגירויים הדרושים להטיית המערכת החיסונית.

מה עוד יכול לספק למערכת החיסונית " גירויים נוגדי אלרגיה " ?

דיאטת האם בהריון : מחקר רב הוקדש לנושא זה אולם עד היום לא נמצאה הוכחה חד משמעית שלדיאטת האם בהריון יש חשיבות.

הנקה : מה יותר טבעי מהנקה? כל רופא ילדים מסביר עד כמה הנקה חשובה לבריאות הרך הנולד. ואכן מוצאים בחלב האם גורמים טובים וחשובים המגינים מפני מחלות מעיים וזיהומים. לגבי ההגנה מפני מחלות אלרגיות חלוקות הדעות. לא נמצאו הוכחות חד משמעיות להגנה כזו. אדרבא, לאחרונה מצטברות עדויות כבדות משקל שהנקה דוקא קשורה בהגדלת הסיכוי לסבול מאלרגיה. האמת, שיש בכך הגיון, אם הנקה מקטינה החשיפה למחלות זיהומיות היא תמנע ממערכת החיסון את אחד מ"גירויים נוגדי אלרגיה" העיקריים. אין באמור כאן להמליץ לא להניק. להנקה תפקיד חשוב אבל לא במניעת אלרגיה...

תזונה בשנת החיים הראשונה: נושא זה לא ברור בשלב זה. מחז, יש עדויות כי הימנעות ממזונות אלרגניים (ראה פרק 6) יכולה לתרום לעיכוב הופעות אקזמות אלרגיות. מאידך, נראה כי לתזונה זו אין משקל ארוך טווח במניעת אלרגיות. אדרבא, יש דעה הסוברת כי חשיפה למזונות אלרגניים בגיל הינקות הצעירה יכולים להפחית אלרגיה לאותו סוג של מזון – פיתוח "עמידות" (Tolerance).

פרוביוטיקה – לחיידקים פרוביוטיים יש חשיבות רבה כבר בהתפתחות התקינה של מערכת החיסון. פלורת המעי הנרכשת מושפעת מגורמים רבים כמו סוג הלידה (קיסרית או רגילה), ארץ מפותחת או מתפתחת, מתן אנטיביוטיקה בתקופת הילוד, וסוג ההזנה (הנקה או תחליפי חלב פרה). חלק מההגנה שחלב אם מקנה כנגד זיהומים או מצבים אלרגיים שונים מושפעת כנראה מהרכב פלורת המעי הייחודית לתינוקות יונקים. יש לא מעט עבודות המראות שמתן חיידקים פרוביוטיים בגיל צעיר (ואפילו עוד בהריון) יכולה להפחית משמעותית הן מצבים אלרגיים קיימים והן התפתחות של מחלות אלרגיות. לגבי דרמטיטיס אטופית יש כבר עבודות מוכחות עם מעקב של 4 שנים. תקופת מעקב זו נחשבת משמעותית במחלה זו. כיצד עובדים ה"פרוביוטיים"? לשאלה זו מספר תשובות אפשריות, בינהן, פרוק נוסף של מרכיבי מזון ואנטיגנים שונים, הפחתת חדירות המעי ומודולציה של מערכת החיסון, מה שמסביר גם את האפקט החיובי שיש לחיידקים פרוביוטיים במחלות מעי דלקתיות. המודולציה של מערכת החיסון נראית אפשרות מאד מעניינת על רקע האינפורמציה הנוספת המובאת כאן. גישה זו משתלבת בכיוון הכללי של המובא בפרק זה. המחקר מתרכז בבדיקת ההרכב המדויק של החיידקים הפרוביוטיים אשר יביא התועלת המרבית וכן את העיתוי המדויק של תוסף זה. אין ספק שגם מרגע כתיבת שורות אלו עד אשר הספר יופיע על המדפים תתוסף אינפורמציה חשובה.

אנטיביוטיקה – בהריון ובשנת החיים הראשונה : יש הטוענים כי לחשיפה לאנטיביוטיקה, עוד אחד מסימני ההיכר של החיים המודרניים, יש השפעה על התפתחות אלרגיה. העדויות המצויות בידינו מצביעות על תפקיד מסויים לאנטיביוטיקה.

- א. חשיפת האם במהלך ההריון לקורסים של אנטיביוטיקה מגדילה את סיכוי הילוד לחלות במחלות אלרגיות; אסתמה, נזלת אלרגית ואטופיק דרמטיטיס.
- ב. לחשיפת הילוד לטיפולים אנטיביוטיים במהלך שנת החיים הראשונה אין השפעה.

נראה כי יש בכ"ז חשיבות לסביבת התינוק עוד בבטן אימו.

חשיפה לבע"ח : כלב ובמיוחד חתול מהווים גורמי אלרגיה חשובים ביותר. עד לשנים האחרונות המלצות הרופאים בנושא זה גרמו לדרמות. לא אחת פרץ אצלי בחדר ילד בכבי כאשר אני מסביר לאם כי הילד אלרגי לחתול/כלב ויש להוציא את בע"ח מהבית. משפט שגורם בד"כ מתח משמעותי. עם הזמן למדתי לבשר דבר כזה עם הכנה. אולם מסתבר כי הנושא אינו מוחלט. ישנן עדויות רבות כי ילד הנולד לבית עם חתולים או כלבים ישפר את סיכוייו להיות לא אלרגי. האם מדובר בעוד "גירויים נוגדי אלרגיה"? או אולי – פיתוח "עמידות" (Tolerance) ? גם נושא זה עדיין לא ברור. ישנן תצפיות אשר לא מאשרות ממצאים אלו. בקיצור גורל כלבים/חתולים עדיין לא הוכרע. יש לחזור ולהדגיש כי מדובר רק בחדשי החיים הראשונים. בכל שלב מאוחר יותר לבע"ח פוטנציאל אלרגי ברור.

בכלל, חשוב להדגיש כי כל הנאמר בפרק זה מדבר על אנשים עם נטייה גנטית לפתח אלרגיה. אלו אשר זכו לקבל גנים "טובים" לא צריכים כלל להתעסק בנושא. ועוד הדגש חשוב – העיתוי קריטי- יש השפעות אשר ניתן ליהנות מהם בגילאים מסוימים ולא אח"כ. מדובר ב"חלון הזדמנויות" שלא חוזר יותר. גם חלון זה שונה ממרכיב למרכיב וכנראה מאדם לאדם בהתאם לנטייה הגנטית. דבר זה מודגש בדוגמה האחרונה, "טיפול חיסוני". בנושא של "טיפול חיסוני באלרגיה" - אימונוטרפיה - עסקנו בפרק 14. כאן המקום להדגיש כי מדובר במניפולציה של המערכת החיסונית ולכן השפעתה המיטבית הרבה יותר טובה בשנות החיים הראשונות מאשר במועד מאוחר יותר. דבר זה נכון במיוחד לגבי אסתמה ששם היעילות של טיפול חיסוני ברורה בשנים הראשונות של החיים, עד גיל 10 בערך. בנזלת אלרגית תקופת החסד, או חלון ההזדמנויות קיים גם בגיל מאוחר הרבה יותר. שוני זה של עיתוי "חלון ההזדמנויות" לא קיים רק לגבי טיפול חיסוני אלא כנראה גם לגבי מחלות ויראליות.

בסיום פרק זה ברצוני להדגיש שכל הנושאים שהועלו בו מצויים בשלבי מחקר שונים, הבנתנו בהם אינה מושלמת עדיין ובודאי צפויים עוד עדכונים ותוספות.