

Role synbiotik v managementu léčby alergie na bílkovinu kravského mléka kojenců:

Mohou pre/probiotika napomoci v léčbě?

MUDr. Eva Karásková

Dětská klinika FN a LF Olomouc

Alergie na bílkovinu kravského mléka se vyskytuje u 2,2–2,8 % dětí mladších 3 let. Léčebně se uplatňuje eliminační dieta bez bílkoviny kravského mléka, tedy podávání extenzivního hydrolyzátu bílkoviny kravského mléka nebo aminokyselinové formule. Onemocnění nastává v období intenzivního rozvoje střevního mikrobiomu a je zjištěno, že děti s atopickým onemocněním mají odlišnou skladbu střevní mikroflóry. Myšlenka využití kombinace podání aminokyselinové formule se synbiotikem přidává k léčebnému efektu formule bifidogenní benefit.

Klíčová slova: alergie na bílkovinu kravského mléka, aminokyselinová formule, prebiotika, probiotika, synbiotika.

The role of synbiotics treatment management cow's milk protein allergy infants:

Can pre/probiotics be helpful in the treatment?

Cow's Milk Protein Allergy occurs in 2.2–2.8% of children under 3 years of age. Therapy is based on the elimination diet without cow's milk protein, i.e. the administration of an extensive protein hydrolyzate formula or amino acid-based formula. This disease occurs during the period of intense microbiota development, and it is known, that children with atopic disease have a different microbiome composition. The idea of using a combination of the amino acid-based formula with a synbiotic, can add bifidogenic benefit.

Key words: Cow's milk protein allergy, amino acid-based formula, prebiotics, probiotics, synbiotics.

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je definována jako imunologicky podmíněná reakce na některou z bílkovin kravského mléka, která je reprodukovatelná při opakovaném kontaktu s alergenem. Vyskytuje se u 2,2–2,8 % dětí mladších 3 let (u 0,5 % kojenných dětí). Patogeneticky se jedná o imunopatologickou reakci zprostředkovanou imunoglobulinem E (IgE) nebo o non-IgE mediovaný proces. Klinicky se projevuje příznaky gastrointestinálními (bolesti břicha, průjem, zvracení, krev, hlen ve stolici), kožními (urtika, atopický ekzém) nebo respiračními (dušnost, kašel) apod. Kauzální léčba ABKM není známá. Terapeuticky se uplatňuje eliminační dieta bez bílkoviny KM.

U kojenných dětí eliminuje BKM ze své stravy matka, u dětí živěných umělou mléčnou formulí podáváme aminokyselinovou formuli nebo formule s extenzivně hydrolyzovanou BKM, podle závažnosti potíží. Omezené možnosti léčby otevírají otázku dalších potencionálních léčebných postupů včetně studia efektu prebiotik a probiotik.

Souvislost střevního mikrobiomu a imunity je studována již řadu let. V roce 1989 byla Strachanem navržena tzv. hygienická hypotéza, podle níž čistota v domácnostech a menší počet sourozenců vede ke snížené expozici infekcemi, a tím ke zvýšení rizika vzniku alergických onemocnění (1). Nicméně tato hypotéza

byla v dalších letech revidována. Rook et al. vytvořili hypotézu tzv. starých přátel („The Old Friends Hypothesis“), podle které komensální mikroorganismy (např. bifidobakterie, laktobacily, helminti nebo saprofytická mykobakterie) působí na imunitu střeva zřejmě málo, ale zato po tisíciletí („old friends“) a mají zřejmě vliv na imunoregulační mechanismy. Například se vážou na rozpoznávací receptory CARD15 a Toll-like receptory 2 dendritických buněk (DC) sliznice střeva s následným vlivem na regulační T-buněčnou aktivitu (2). Regulační DC udržují přiměřenou aktivitu imunitního systému vůči „old friends“, ale také různým epitopům alergenů a bakteriálních proteinů.

Tyto mechanismy tvoří podklad orální slizniční tolerance. Z důvodů nejrůznějších environmentálních vlivů dochází k oslabení těchto mechanismů a nabízí se otázka, zda alterace střevního mikrobiomu má nebo nemá vztah k patologické reakci imunitního systému, a tím pak k různým onemocněním (vč. alergických a autoimunitních), jejichž výskyt v posledních dekádách stoupá.

Střevní mikrobiom se nejdynamičtěji rozvíjí během prvních tří let věku, kdy je také nejvulnerabilnější (3). Dysbióza a snížená diverzita střevní mikroflóry (tj. počet a rozmanitost bakterií ve střevu) je dávana do souvislosti s různými onemocněními jako jsou například nespecifické střevní záněty, obezita nebo alergie (4). V souvislosti se změnami mikrobiomu při alergických onemocněních se také používá termín „*atopy associated dysbiosis*“ (5).

V roce 2012 publikoval Abrahamsson et al. studii, při které zjistil signifikantně sníženou diverzitu střevní mikroflóry ($p = 0,004$) u kojenců s IgE asociovanou atopickou dermatitidou ($n = 20$) ve srovnání s kojenci zdravými ($n = 20$) (6). Pokud přijmeme tezi, že změna střevní mikroflóry může mít za následek rozvoj imunopatologických reakcí vedoucích k alergickému onemocnění, pak se nabízí otázka, kde je či není možné ovlivnit tento proces suplementací probiotik nebo prebiotik, a to jak preventivně, tak léčebně. Nelze však ani vyloučit, že mechanismus je opačný. Tedy, že zánětem změněná sliznice střeva (alergie, celiakie, nespecifický střevní zánět), může mít za následek osídlení sliznice patogeny, které by se na zdravé sliznici neměly šanci uplatnit.

Prebiotika jsou zdraví prospěšné nestravitelné součásti stravy, které selektivně stimulují růst a aktivitu probiotické střevní mikroflóry, čímž mají pozitivní vliv na celkové zdraví jedince. Podrobně studovanými zástupci prebiotik jsou fruktooligosacharidy (FOS) a galaktooligosacharidy (GOS). **Probiotika** jsou živé mikroorganismy, které podávané v adekvátním množství, působí příznivě na střevní mikrobiom, a tím jsou prospěšné pro zdraví hostitele (7). Nejznámějšími představiteli jsou bifidobakteria, laktobacily, *saccharomyces boulardii* nebo *streptococcus thermophilus*. V literatuře byl popsán jejich efekt na snížení střevní permeability a zvýšení epitelální rezistence (8). Efekt probiotik

závisí na celé řadě faktorů: kmenu probiotické kultury, dávce, době trvání podávání a typu onemocnění, které má být probiotiky ovlivněno. Rozhodující k hodnocení jejich efektu je také čas, kdy je efekt hodnocen. V delším časovém úseku se efekt může měnit nebo nemusí být vůbec potvrzen. **Synbiotikum** je kombinace synergicky působícího prebiotika a probiotika. Prebiotikum je specifickým substrátem vhodným k fermentaci, a tím přispívá k prodloužení přežití probiotika.

Studie, které zjišťují efekt probiotik a prebiotik v prevenci a léčbě alergických onemocnění je mnoho a mají různé výsledky. Jsou však práce, které ukazují, že některé kmeny probiotik mohou mít aditivní efekt v léčbě těchto onemocnění.

V práci Hougeeho byly myším senzibilizovaným ovalbuminem podávány kmeny *Bifidobacterium breve M-16V*, *B. infantis* NumRes251, *B. Animalis* NumRes25 2 a NumRes253, *Lactobacillus plantarum* NumRes8, *L. rhamnosus* NumRes6. Mezi měřené parametry patřila: 1. reakce plic na metacholin po inhalaci ovalbuminu do plic, 2. koncentrace eozinofilů, neutrofilů, makrofágů, lymfocytů, IL-4, IL-5, IL-10, Inf- γ v bronchoalveolární laváži, 3. sérové hladiny specifických Ig E anti ovalbumin, IgG1 a IgG2 a 4. akutní kožní alergická reakce. Ze všech testovaných kmenů *B. breve M-16V* a *L. plantarum* NumRes8 inhibovaly odpověď na metacholin, snížily počet eozinofilů v bronchoalveolární laváži, snížily jak OVA specifické IgE tak OVA specifické IgG1, zatímco ostatní kmeny neovlivňovaly tyto parametry současně. *B. Breve M-16V* snížil interleukin 4, 5 a 10. *B. breve M-16V* snížil také akutní alergickou kožní reakci na OVA. *Bifidobacterium breve M-16V* byl v této studii identifikován jako nejúčinnější antialergenní kmen (9).

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii z roku 2011 byl zkoumán vliv synbiotika *B. breve M-16V* s galakto/fruktooligosacharidy obsaženém v extenzivně hydrolyzované mléčné formuli u dětí s atopickou dermatitidou ($n = 90$). Po jednom roce trvání studie byl zjištěn signifikantně nižší výskyt astmatu u dětí, které dostávaly formuli obohacenou o synbiotikum vs. placebo (13,9% vs. 34,2%) (10).

Bezpečnost a tolerance aminokyselinové formule obohacené o synbiotikum (*B. breve M-16V* + neutrální fruktooligosacharidy a tzv. pectin-derived acidic oligosacharidy) byla ově-

řena u zdravých kojenců ($n = 115$) a kojenců s IgE mediovanou ABKM ($n = 30$) v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii z roku 2014 Harveyem et al. Výsledky této práce ukázaly srovnatelné parametry růstu dětí, tolerance podávané formule a bezpečnosti (11). Rovněž u nezralých novorozenců ($n = 159$) nebyly prokázány nežádoucí účinky po perorálním podání kmene *B. breve M-16V* (12).

Na kongresu Evropské akademie alergologie a klinické imunologie ve Vídni byly v loňském roce prezentovány výsledky prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studie ASSIGN, kdy základní otázkou bylo, zda může AAF suplementovaná synbiotikem zlepšit složení střevní mikroflóry u dětí s **non IgE mediovanou** ABKM. Kojenci ($6,00 \pm 2,98$ měsíců věku) s non IgE ABKM, byli 8 týdnů léčeni buď AAF se synbiotikem *Bifidobacterium breve M-16V* + sc/lc FOS ($n = 35$) a nebo pouze AAF ($n = 36$). Kontrolami byly plně kojené děti. Primárním výstupem bylo měření obsahu bifidobakterií ve stolici (představitel zdravé střevní mikroflóry kojence) a *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* (představitel střevní mikroflóry dospělých). V týdnu 0 bylo množství bifidobakterií ve stolici u obou skupin dětí s ABKM stejné. V týdnu 8 pak došlo ke statisticky významnému rozdílu v množství bifidobakterií mezi dětmi, které dostávaly AAF se synbiotikem (35,6%) a dětmi léčenými pouze AAF (14,7%) ($p < 0,001$). Množství *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* bylo po 8 týdnech nižší u dětí, které dostávaly AAF + synbiotikum (12,1%) vs. 26,6% u dětí s AAF ($p < 0,001$). Autoři studii uzavřeli tak, že AAF + synbiotikum (*Bifidobacterium breve M-16V* + FOS) statisticky významně zvyšuje množství bifidobakterií a snižuje množství *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* ve stolici u dětí s non-IgE ABKM (13).

Závěr

Střevní mikrobiom se vyvíjí po celý život, nicméně největší proměnou prochází během prvních tří let věku dítěte. Jsou doklady o tom, že děti s atopií mají sníženou diverzitu střevní mikroflóry, která může mít dopad na imunitu střeva, a tím na zdraví jedince. Idea spojit terapeutický efekt AAF s efektem bezpečného kmene probiotika a prebiotika u dětí s ABKM přináší možnost řešení projevů tohoto onemocnění

a současně pozitivního ovlivnění skladby střevní mikroflóry. Podle doložených studií lze říci, že kombinace AAF se synbiotikem (*Bifidobacterium breve M-16V* + FOS) je bezpečná a přidává k lé-

čebným účinkům AAF další benefit v podobě bifidogenního efektu. Další studie týkající se této problematiky v současné době probíhají. Příkladem je studie PRESTO (dvojitě zaslepe-

ná, randomizovaná, kontrolovaná studie efektu AAF + synbiotikum u kojenců s IgE-mediovanou ABKM). Výsledky v budoucnu přinesou další poznatky na tomto poli.

LITERATURA

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299(6710): 1259–1260.
2. Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol*. 2014; 177(1): 1–12.
3. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220–230.
4. Buccigrossi V, Nicastro E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29(1): 31–38.
5. Candela M, Rampelli S, Turroni S, et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. *BMC Microbiol*. 2012; 12: 95.
6. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2): 434–440. e1–2.
7. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, et al. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J*. 2012; 11: 58.
8. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010; 1(4): 367–382.
9. Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 151(2): 107–117.
10. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, et al. Synbiotic Study Group. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy*. 2011; 66(2): 170–177.
11. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res*. 2014; 75(2): 343–351.
12. Patole S, Keil AD, Chang A, et al. Effect of *Bifidobacterium breve M-16V* supplementation on fecal bifidobacteria in preterm neonates—a randomised double blind placebo controlled trial. *PLoS One*. 2014; 9(3): e89511.
13. Michealis LJ, Wopereis H, van Ampting MTJ, et al. An amino acid-based formula with synbiotics affects fecal microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants. *EAA-Cl Annual Meeting*. Jun 11–15, Vienna, Austria, Allergy 2016; 71(S102): 58(114).