

Synbiotika v léčbě alergie na bílkoviny kravského mléka

MUDr. Simona Bělohlávková, Ph.D.

Immuno-flow, s.r.o, Praha

Alergie na bílkoviny kravského mléka (ABKM) je suverénně nejčastější potravinovou alergií kojeneckého věku se stále se zvyšující prevalencí. U kojených dětí je v léčbě nutná striktní eliminace mléka ze stravy matky. U dětí nekojených jsou používány formule na bázi extenzivní hydrolyzy mléčné bílkoviny, v závažnějších případech formule na bázi jednotlivých aminokyselin. V poslední době došlo k rozšíření portfolia terapeutických přípravků o formule obohacené o synbiotika (kombinaci pre- a probiotik). Jejich klinický efekt ve smyslu ústupu symptomů ABKM a zajištění správného růstu a vývoje je srovnatelný s formulami bez synbiotik. Na druhé straně synbiotiky obohacené formule mají řadu dalších příznivých vlivů, mimo jiné snižují frekvenci a závažnost infekcí a pozitivně ovlivňují mikrobiální osídlení dětí s ABKM.

Klíčová slova: ABKM, terapie, synbiotika.

Synbiotics in Cow's Milk Allergy Management

Cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy in early childhood with rapidly increasing prevalence. Treatment for breastfed infants is exclusion of cow's milk from the maternal diet. In those infants, unable to breastfeed, we use extensively hydrolyzed formulas or, in most severe cases, amino acid formulas. The application of synbiotics (specific pre- and probiotics) in these formulas is a relatively new concept. Clinical effect of these formulas on improvement of allergic symptoms and growth is comparable with standard formulas. On the other hand, formulas with synbiotics have significant effect on number of infections and also infants gut microbiome.

Key words: CMA, therapy, synbiotics.

Úvod

Prevalence potravinové alergie (PA) v posledních dvou desetiletích dramaticky narůstá, hovoříme o její epidemii. Potravin jsou nejčastější příčinou anafylaxe u dětí a druhou nejčastější u dospělých. Výskyt potravinové alergie klesá se stoupajícím věkem, nejčastější je u kojenců, kdy jí trpí 6–8 % z nich. Spouštěče potravinových reakcí jsou v jednotlivých věkových kategoriích odlišné. V kojeneckém věku je suverénně nejčastějším alergenem kravské mléko (KM), následované slepičím vejcem, pšeničnou moukou a sójou (1). Kravské mléko obsahuje více bílkovin s alergenním potenciálem (alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kasein, hovězí sérový albumin aj.). Terminologicky vhodnější je tedy označení **alergie na bílkoviny kravského mléka (ABKM)**, nikoli bílkovinu.

Projevy

Projevy ABKM můžeme rozdělit na časné a pozdní. **Časné reakce** vznikají obvykle do 2 hodin po konzumaci mléka, často se objevují již po jeho prvním podání (běžná mléčná formule, kaše, mléčný výrobek). Patří mezi ně zejména urtikárie, erytém, akutní exacerbace ekzému, otoky sliznic (nosní, oční, dýchacích cest), kašel, dyspnoe, zvracení, bolesti břicha. V 1–9 % případů splňuje reakce charakter reakce celkové, tedy anafylaxe. Reakce časné jsou v kojeneckém věku méně časté a většinou jsou zprostředkovány protilátkami ve třídě IgE (reakce IgE-mediované).

Oddálené příznaky vznikají v řádu hodin až dnů po podání mléčné bílkoviny a jsou obvykle kombinací symptomů kožních (ekzém, erytém, svědění), gastrointestinálních (ublinkávání, zvracení, břišní dyskomfort, meteorismus, krev ve stolici, průjem, ale i zácpa),

případně celkových (poruchy spánku, neklid, neprospívání). Oddálené reakce nacházíme v kojeneckém věku ve výrazné převaze a obvykle u nich přítomnost protilátek ve třídě IgE nenacházíme (reakce non-IgE-mediované) (2).

Diagnostika

U **časných reakcí** stanovujeme přítomnost alergen-specifických protilátek ve třídě IgE. Provádíme jak kožní prick-testy, obvykle s nativním mlékem, tak vyšetření protilátek z krve ve třídě IgE (proti mléku jako takovému a jednotlivým bílkovinám). Z jejich hodnoty a typu ve vývoji lze odhadnout prognózu, resp. rychlost vyhasínání ABKM. V tomto smyslu jsou negativním prognostickým markerem zejména vysoké hodnoty sIgE proti kaseinu (Bos d 8).

U reakcí oddálených dosud neexistuje specifický klinický nebo laboratorní marker pro jejich diagnostiku. Stanovení sIgE i kož-

ních testů z principu bývá negativní. Stanovení alergen-specifických protilátek ve třídě IgG/G4 jednoznačně není doporučováno a nemá žádný význam. Jedinou možností diagnózy non-IgE reakcí zůstává eliminačně-expoziční test – po vyloučení BKM z jídelníčku dítěte (kojící matky) dojde k ústupu symptomů. Po následné reexpozici (znovuzavedení BKM) by se pak symptomy měly vrátit. Opomenutí reexpozice v rámci diagnostického algoritmu může vést k nadidiagnostikování ABKM, zbytečnému používání diet matek a nadměrné preskripci terapeutických formulí (3).

Prognóza

Samotná ABKM jako taková má prognózu příznivou – zejména v případě non-IgE reakcí dochází k jejímu vymizení obvykle v průběhu kojeneckého věku. U reakcí IgE-mediovaných může být sice vyhasínání pomalejší, ale jen ve výjimečných případech perzistuje ABKM až do dospělosti.

Důležitou skutečností nicméně zůstává, že ABKM je zároveň prvním krokem tzv. **atopického pochodu** a že i děti, které prodělaly zcela nekomplikovanou alergii na mléko v kojeneckém věku, jsou výrazně více zatíženy rizikem budoucího vývoje jiných atopických onemocnění (ekzém, alergická rýma, astma bronchiale). Snaha toto riziko snížit by měla být součástí léčby ABKM jako takové (4).

Terapie

U dětí kojených je základním terapeutickým opatřením vyloučení mléka ze stravy matky, a to zcela, včetně mléčných výrobků. Je nutná suplementace mateřské stravy vápníkem a vitamínem D.

U dětí nekojených je nutné jejich převedení na terapeutické formule určené pro léčbu ABKM. Jedná se o preparáty s extenzivní hydrolyzou mléčné bílkoviny (eHF), v případě závažnějších příznaků nebo nedostatečné odezvy na eHF pak o formule na bázi jednotlivých aminokyselin (AAF). Formule s částečnou hydrolyzou (pHF) ani jiná savčí mléka (kozí, ovčí) v žádném případě do managementu ABKM nepatří (2).

Synbiotika v terapii ABKM

Sledování efektu prebiotik, probiotik, synbiotik případně postbiotik v prevenci

a léčbě atopických onemocnění je jedním z obrovských témat poslední doby. Je prokázáno, že správně nastavená střevní mikrobiota v průběhu prvních let života, jak ve smyslu složení, tak mikrobiální diversity, zásadním způsobem ovlivňuje nejen výskyt alergických onemocnění (atopický ekzém, potravinová alergie, bronchiální astma), ale i řady dalších onemocnění (metabolický syndrom, obezita, prozánětlivý stav, psychiatrická onemocnění aj.). Na složení střevní mikrobioty kojenice má vliv jak průběh těhotenství, tak způsob porodu (negativní vliv porodu sekci), peripartální podávání antibiotik a zejména způsob stravy, kdy optimální je výlučné kojení v průběhu prvních měsíců života. Ukazuje se, že pro výskyt ABKM je rizikovým faktorem také podání běžné mléčné formule v průběhu prvního týdne života – to, že by se tak stávat nemělo, je od roku 2021 součástí doporučení Evropské akademie pro alergologii a klinickou imunologii (EAACI) (5).

Pokud děti nemohou být kojeny, nabízí se otázka, zda obohacení náhradní mléčné výživy o prebiotickou vlákninu případně probiotika, samostatně či v kombinaci, by nemohlo být pro další vývoj přínosné, zejména ve smyslu správného nastavení střevní mikrobioty i v období následujícím po kojeneckém období. To se týká i terapeutických formulí v případě ABKM. V posledních 2 letech byly publikovány práce sledující potenciální přínos obohacení aminokyselinových formulí o synbiotika v léčbě ABKM (6, 7). První metaanalýza klinických studií publikovaná v roce 2021 srovnávala efekt AAF obohacené synbiotikem (*Bifidobacterium breve M-16V* spolu s prebiotickou vlákninou GOS/FOS) ve srovnání s běžnou AAF v managementu 410 kojenců s IgE- i non-IgE-mediovanou ABKM. Jakkoli efekt ve smyslu léčby alergických příznaků a zajištění správného růstu a vývoje byl srovnatelný pro obě skupiny léčených dětí, formule obohacená synbiotikem přinesla další pozitiva. Jednalo se o snížení počtu infekcí, hospitalizací i používání léků včetně antibiotik. Střevní osídlení dětí krmených synbiotiky obohacenou AAF se změnilo – došlo ke zvýšení zastoupení bifidobakterií a naopak snížení zastoupení clostridií a mikrobiota dětí s ABKM se tím přiblížila bakteriálnímu osídlení zdravých dětí.

V roce 2022 byla publikována první pilotní studie, zabývající se efektem eHF obohacené o stejnou směs prebiotické vlákniny a probiotika (GOS/FOS + *Bifidobacterium breve M-16V*). Bylo sledováno 29 dětí s ABKM, které byly do té doby léčení běžnou formulí s extenzivní hydrolyzou případně na dietě. Formule se synbiotikem byla podávána měsíc, následně byly vyhodnoceny symptomy. Statisticky významné zlepšení bylo zaznamenáno u závažnosti břišní bolesti, říhání, flatulence, symptomů na sliznicích horních cest dýchacích a také atopické dermatitidy. Došlo také ke zlepšení celkového stavu a kvality života rodičů (8).

Sledování účinnosti formule s extenzivní hydrolyzou se synbiotiky v našich podmínkách

V roce 2022 proběhla také ve Slovenské republice studie zabývající se sledováním účinnosti formule s extenzivní hydrolyzou se synbiotiky v managementu kojenců s ABKM. Použit byl preparát s extenzivní hydrolyzou mléčné bílkoviny obohacený o synbiotickou směs (GOS/FOS + *Bifidobacterium breve M-16V*). Cílem studie bylo sledovat efekt této formule u dětí s nově diagnostikovanou ABKM ve věku do 8 měsíců, u kterých nebylo nutné nasazení AAF a/nebo kontraindikováno podání probiotik.

Jednalo se o dotazníkovou studii, kdy byly srovnávány klinické symptomy u dětí před nasazením léčby (den 1) a po 4 týdnech jejího trvání (den 28). Formou 37 položených otázek byly sledovány zejména příznaky kožní (zarudnutí, mokvání, svědění, škrábání), respirační (otoky sliznic nosu, kýchání, kašel, sípoty), trávicí (zvracení, charakter a frekvence stolic, příměs krve ve stolici, meteorismus) a celkové (spánek). Závěrečné zhodnocení se týkalo celkového efektu intervence, a sice zda se stav dítěte zhoršil, zlepšil či zda obtíže úplně vymizely. Kromě rodičů hodnotil stav i ošetřující lékař.

Celkem bylo do studie zařazeno 98 kojenců. U kožních symptomů došlo ke zlepšení v 69,4 %, u 6,3 % případů došlo k jejich úplnému vymizení. Nejvýraznější změna byla zaznamenána u svědění. Zlepšení respiračních symptomů bylo pozorováno u 50 % dětí, stagnace u 37,8 % a úplné vymizení u 11,2 %. Také

v oblasti GIT byl pozorován jasný efekt – ke zlepšení došlo u 64,3 % pacientů, vymizení příznaků u 9,2 % pacientů, stejný stav zůstal u 26,5 % sledovaných kojenců.

V rámci závěrečného hodnocení ošetřujícího lékaře můžeme shrnout, že v případě kožních příznaků byla redukce až v 85 % případů dětí s ABKM. Snížení, resp. úplné vymizení respiračních symptomů bylo v 61 % případů. Ústup symptomů trávicího aparátu bylo u 73 % dětí a lepší spánek zaznamenal u 61 % dětí s ABKM.

Celkový stav zaznamenal zlepšení u 92,9 % pacientů, u dalších 7,1 % došlo k úplnému vymizení obtíží. Zhoršení stavu

nenastalo u žádného pacienta z hlediska kožních, trávicích ani celkových symptomů a pouze u 1 % pacientů z hlediska příznaků respiračních. Celkově byl efekt léčby jednoznačný a ve všech sledovaných parametrech statisticky významný (9).

Závěr

Dysbióza, tedy nesprávné složení střevní mikrobioty, je jedním z klíčových faktorů pro vznik alergických onemocnění, v kojeneckém věku zejména ABKM. Obohacení formulí s extenzivní hydrolyzou, případně formulí aminokyselinových o synbiotickou směs (prebiotikum GOS/FOS a probiotikum

Bifidobacterium breve M-16V) vedlo k příznivému klinickému efektu jak ve smyslu ústupu obtíží, tak ke změně mikrobiálního osídlení a jeho přiblížení se ke složení střevního mikrobiomu zdravých dětí. To by mohlo potenciálně ovlivnit i riziko rozvoje dalších atopických onemocnění u dětí s ABKM v rámci atopického pochodu.

MUDr. Simona Bělohávková, Ph.D.

Immuno-flow, s. r. o., Praha 9

Simona.belohlavkova@seznam.cz

Příprava článku byla podpořena společností Danone, a. s.

LITERATURA

1. Warren CM, Jialing J, Gupta RS. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:6.
2. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. Praha: Mladá fronta, a.s.; 2016.
3. Bělohávková S. Potravinová alergie – současné možnosti diagnostiky a léčby. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie.* 2017;3:110-117.
4. Sicherer SH, Sampson H. Food Allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention,

- and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:41-58.
5. Halken S, Muraro A, de Silva D, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843-868.
6. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, et al. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13:935.
7. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, et al. The use of an

amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy – Effect on clinical outcomes. *Nutrients.* 2021;13:2205.

8. Hubbard GP, Atwal K, Graham L, et al. Synbiotic containing extensively hydrolyzed formula improves gastrointestinal and atopic symptom severity, growth, caregiver quality of life, and hospital-related healthcare use in infants with cow's milk allergy. *Immun Inflamm Dis.* 2022; 10:e636.
9. Data on File Nutricia/Danone; 2021.