

Alergie, atopický pochod a možnosti prevencie

Prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Alergické ochorenia dnes predstavujú najvýznamnejšiu skupinu tzv. civilizačných ochorení s neustále narastajúcou prevalenciou vo svete, a preto je nevyhnutné hľadať efektívne nástroje prevencie rozvinutia ich symptómov. Vzhľadom na to, že najväčšia masa imunitného systému sa nachádza v čreve, efektívnym preventívnym nástrojom sa môže stať správna výživa. V nedávnej dobe bolo v materskom mlieku identifikovaných viacero zložiek s protialergickým potenciálom, následne pridaných aj do prípravkov náhradnej mliečnej výživy. Skupine rizikových detí je v prípade nemožnosti dojčenia určená výživa hypoalergénnymi mliečnymi formulami zabezpečujúcimi regulovanú expozíciu bielkovinám so zníženým alergénnym a zachovaným tolerogénnym potenciálom. Medzi ďalšie efektívne nástroje patria prebiotiká (oligosacharidy) a tiež probiotiká, pričom zaujímavým a efektívnym javom je ich spojenie s hydrolyzovanou bielkovinou kravského mlieka. Viaceré štúdie zamerané na účinky synbiotickej zmesi potvrdili nielen jej bezpečnosť, ale aj pozitívne biologické účinky. Jeden zo zaujímavých výsledkov poukazoval na väčšiu podobnosť zloženia črevného mikrobiómu (najmä vyšší pomer bifidobaktérií a nižšie zastúpenie enterobaktérií) medzi deťmi narodenými cisárskym rezom a dojčenými deťmi.

Kľúčové slova: črevná mikrobiota, imunitný systém (IS), alergia, atopický pochod, prevencia, formula, MM (materské mlieko), oligosacharidy (prebiotiká), nukleotidy, probiotiká, pHP (čiastočný hydrolyzát), synbiotiká, GOS (galaktooligosacharidy), FOS (fruktooligosacharidy), Bifidobacterium breve M-16V, SYNEO®.

Allergy, atopic march, and prevention options

Allergic diseases currently represent the most important group of diseases of affluence, with an ever increasing prevalence worldwide; therefore, it is essential to seek effective tools for preventing the development of symptoms. Given the fact that the largest portion of the immune system resides in the gut, proper nutrition can become an effective preventive tool. Recently, a number of constituents with an antiallergic potential have been identified in breast milk and, subsequently, added to infant formulas. Hypoallergenic milk formulas providing controlled exposure to proteins with a reduced allergenic and preserved tolerogenic potential are intended for a group of children at risk in whom breastfeeding is not possible. Other effective tools include prebiotics (oligosaccharides) as well as probiotics, with their combination with a hydrolysed cow's milk protein being an interesting and effective phenomenon. Several studies addressing the effects of synbiotic mixture have confirmed not only its safety, but also positive biological effects. One of the interesting results suggested a greater similarity of the gut microbiome composition (particularly a higher proportion of bifidobacteria and a lower proportion of enterobacteriaceae) between children born by caesarean section and those who were breastfed.

Key words: gut microbiota, immune system (IS), allergy, atopic march, prevention, formula, breast milk, oligosaccharides (prebiotics), nucleotides, probiotics, pHP (partial hydrolysate), synbiotics, GOS (galacto-oligosaccharides), FOS (fructo-oligosaccharides), Bifidobacterium breve M-16V, SYNEO®.

Imunita, imunitný systém a alergie

Imunitný systém (IS) predstavuje súbor buniek, tkanív a orgánov, ktoré sú navzájom prepo-

jené a intenzívne medzi sebou komunikujú, čím utvárajú koordinovaný celok – životne dôležitý orgán. Podstatná časť imunitného systému sa nachádza v tenkom čreve, kde je až 70 – 80 %

masy IS. Hlavnou úlohou IS je udržiavanie rovnováhy v organizme. Prvé roky života dieťaťa sú typicky spojené s intenzívnym dozrievaním jednotlivých zložiek IS s cieľom získať plne funkčnú

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, milos.jesenak@uniba.sk
Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Kollárova 2, 036 59 Martin

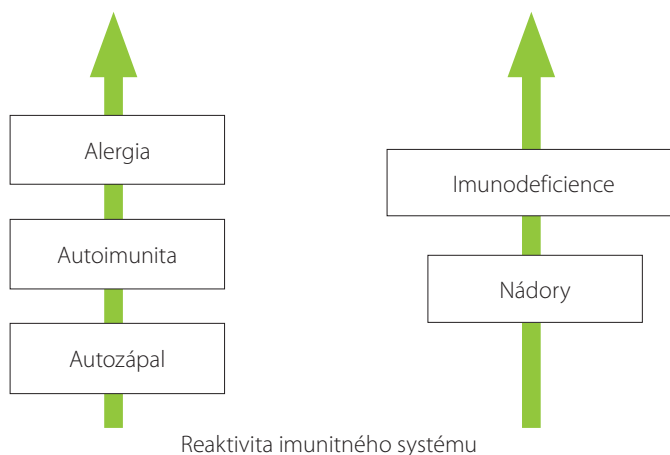
Převzato z: MEDICUS news 1/2019, (vydavateľ EDUprofiPHARM, s.r.o)

imunitu. Imunitný systém a jeho zložky majú za úlohu rozpoznať to, čo nás ohrozuje (a následne tento podnet zneškodniť a eliminovať), a zároveň identifikovať neškodné podnety s rozvinutím tolerance voči nim. Za istých okolností sú tieto úlohy IS narušené a vznikajú imunitne podmienené ochorenia (Obrázok 1). Typickým príkladom nadmerne aktívneho imunitného systému sú alergie, ktoré dnes predstavujú najvýznamnejšiu skupinu tzv. civilizačných ochorení s neustále narastajúcou prevenciou vo svete. V súčasnosti trpí nejakou formou alergie približne jedna tretina populácie a predpokladá sa, že v priebehu pár rokov to bude až polovica ľudstva. Podľa dostupných údajov trpí alergickou rinitídou približne 113 miliónov a bronchiálnou astmou 68 miliónov Európanov. Je zrejme, že liečba alergických ochorení je spojená s množstvom priamych i nepriamych finančných nákladov a predstavuje veľkú sociálnu záťaž nielen pre život jedinca a jeho rodiny, ale aj celej spoločnosti. Práve preto je nevyhnutné neustále hľadať efektívne nástroje prevencie vzniku alergií.

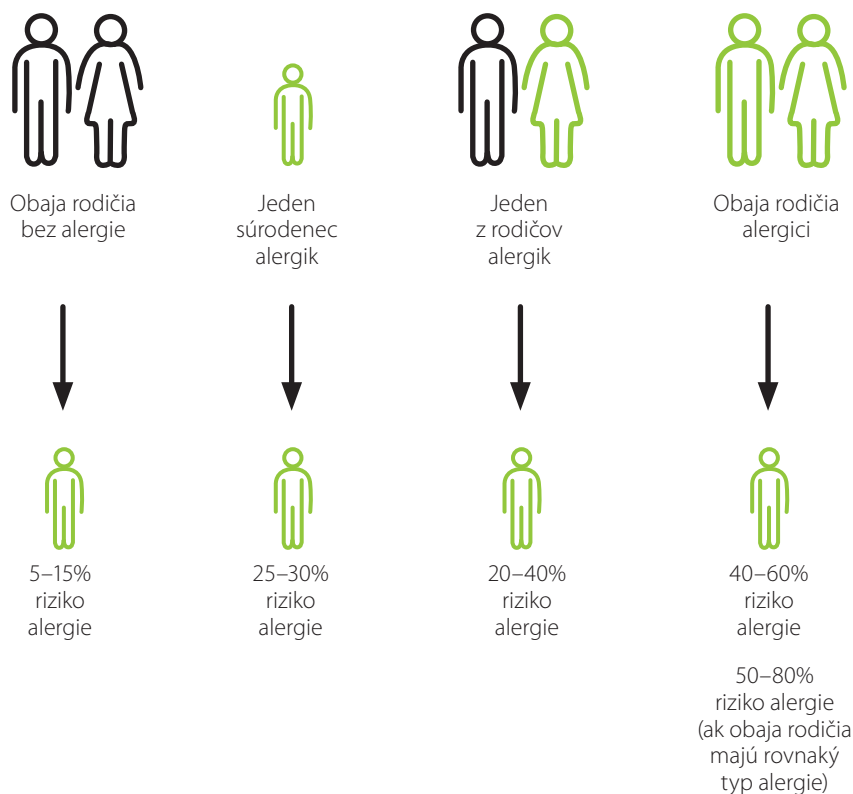
Alergia predstavuje imunitne podmienenú nadmernú reaktivitu imunitného systému voči neškodným podnetom z vonkajšieho prostredia, ktoré zdravý jedinec v danej dávke toleruje. Rozoznávame niekoľko typov alergických reakcií, pričom najčastejšie sú včasné, tzv. IgE-sprostredkované reakcie. Tieto reakcie spojené s tvorbou imunoglobulínov triedy E označujeme ako atopické. Intolerancia, na rozdiel od alergie, označuje reakcie, ktoré nie sú imunitne podmienené, pričom príčinou môže byť napríklad absencia enzýmu metabolizujúceho niektoré zložky stravy (napr. absencia laktázy v črevnom epiteli pri laktózovej intolerancii alebo znížená aktivita diaminooxidázy pri histamínovej intolerancii).

V jednotlivých fázach života možno pozorovať prejavy alergií v rôznych orgánových systémoch, pričom u najmenších detí je to najmä koža (atopický ekzém/dermatitída) a tráviaci trakt (rôzne formy potravinovej alergie). U starších detí a dospelých typicky dominujú prejavy poruchy dýchacieho systému (najmä alergická rinitída a bronchiálna astma). Sekvenčný presun alergických prejavov z kože a tráviaceho traktu do respiračného systému označujeme termínom atopický pochod (marš). Nezriedka sa stáva, že u jedného človeka nachádzame alergické prejavy vo všetkých systémoch súčasne.

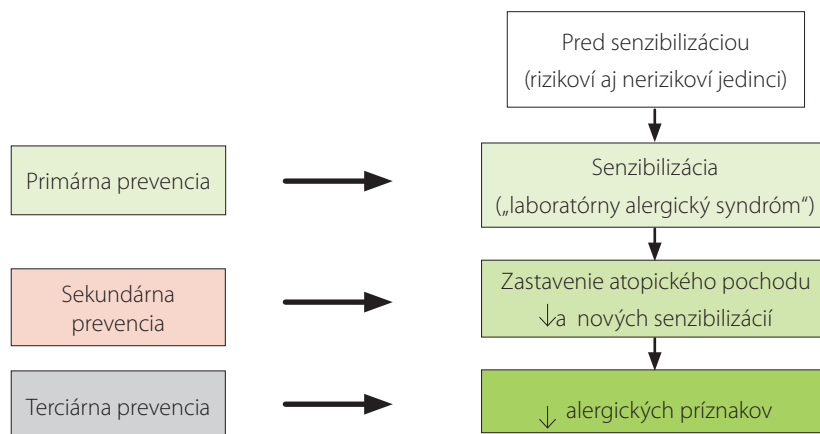
Obr. 1. Ochorenia imunitného systému



Obr. 2. Atopická rodinná anamnéza & rozvoj alergických ochorení



Obr. 3. Alergie – prevencia



Vznik alergických ochorení

Na vzniku alergických ochorení sa podieľajú tri základné skupiny faktorov:

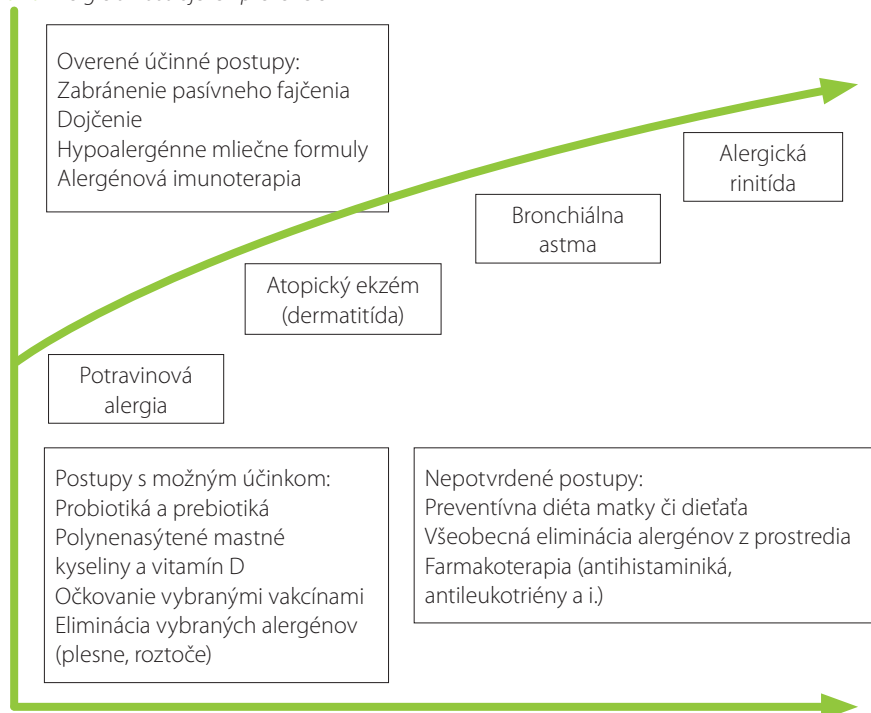
- 1. Genetické faktory: významným rizikovým faktorom pre rozvinutie alergií je pozitívna rodinná alergická anamnéza u prvostupňového príbuzného, no ak daným alergickým ochorením trpia obaja rodičia, riziko pre dieťa predstavuje približne 50–80% (Obrázok 2). Ak dieťa nemá pozitívnu rodinnú záťaž, riziko vzniku alergického ochorenia predstavuje približne 5–15%, pričom významnú úlohu zohrávajú najmä faktory prostredia a epigenetické zmeny.
- 2. Faktory vnútorného prostredia: hormóny, stres, zmeny zloženia črevného mikrobiómu a pod. Črevný mikrobióm je samostatný imunitne aktívny orgán v našom organizme, ktorý intenzívne spolupracuje s naším imunitným systémom. Správne programovanie zloženia mikrobiómu v počiatočnom období života je nevyhnutným predpokladom zdravého fungovania jedinca v ďalších obdobiach. Viaceré preventívne protialergické opatrenia sa zameriavajú práve na pozitívne ovplyvnenie zloženia črevného mikrobiómu.
- 3. Faktory vonkajšieho prostredia: znečistenie prostredia, kontaminanty v strave, pôrod cisárskym rezom, včasná a frekventná liečba antibiotikami, neprávne načasovanie zaradenia nemliečnych príkrmov do stravy a pod.

Prevenция alergických ochorení

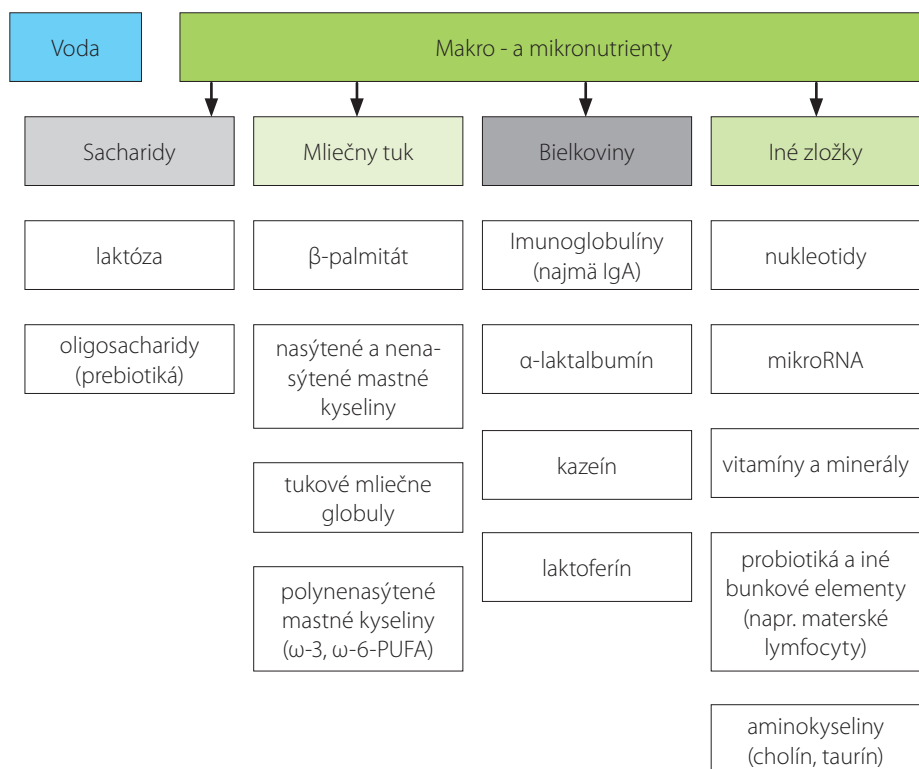
Je zjavné, že preventívne postupy sa budú dominantne zameriavať na faktory vonkajšieho i vnútorného prostredia, pričom dnes rozlišujeme viaceré formy prevencie (Obrázok 3). Vzhľadom na fakt, že väčšina imunitného systému sa nachádza v čreve, strava bude jedným z významných faktorov prevencie rozvinutia alergií.

V súčasnosti existuje viacero postupov a nástrojov, ktoré môžu za istých okolností prispieť k prevencii alergických ochorení a k zastaveniu atopického pochodu. Medzi overené a odporúčané postupy prevencie alergií patrí odstránenie vplyvu cigaretového dymu v prenatálnom i postnatálnom období, dojčenie, v prípade nemožnosti dojčenia použitie náhrad mlieka vo forme hydrolyzovaných formúl kravského mlieka. Jedným z nástrojov sekundárnej prevencie pri existujúcich alergických prejavoch je špecifická alergénová imunoterapia (Obrázok 4).

Obr. 4. Alergie a nástroje ich prevencie



Obr. 5. Materské mlieko zloženie



Existujú však aj iné možnosti prevencie s rôznym stupňom preukázateľnosti účinku.

Materské mlieko a dojčenie v prevencii alergií

Materské mlieko (MM) predstavuje optimálny spôsob výživy dieťaťa v počiatočnom období života a zároveň predstavuje efektívny nástroj mo-

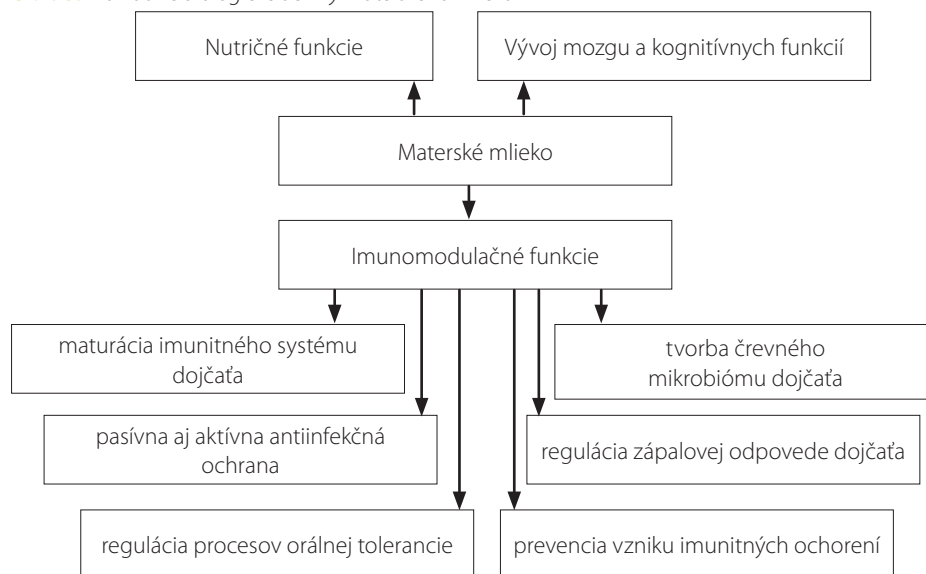
dulácie a dozrievania funkcií imunitného systému dieťaťa v prvých mesiacoch života. Materské mlieko prispieva k rozvoju orálnej tolerancie, ktorá predstavuje špecifickú aktívnu neodpovedanosť imunitného systému na antigény podávané orálnou cestou. Materské mlieko sa skladá z vody, makronutrientov a mikronutrientov (Obrázok 5), ktoré spolu tvoria komplexnú a nenapodobiteľnú biologickú sub-

stanciu s mnohými významnými funkciami pre detský organizmus (Obrázok 6).

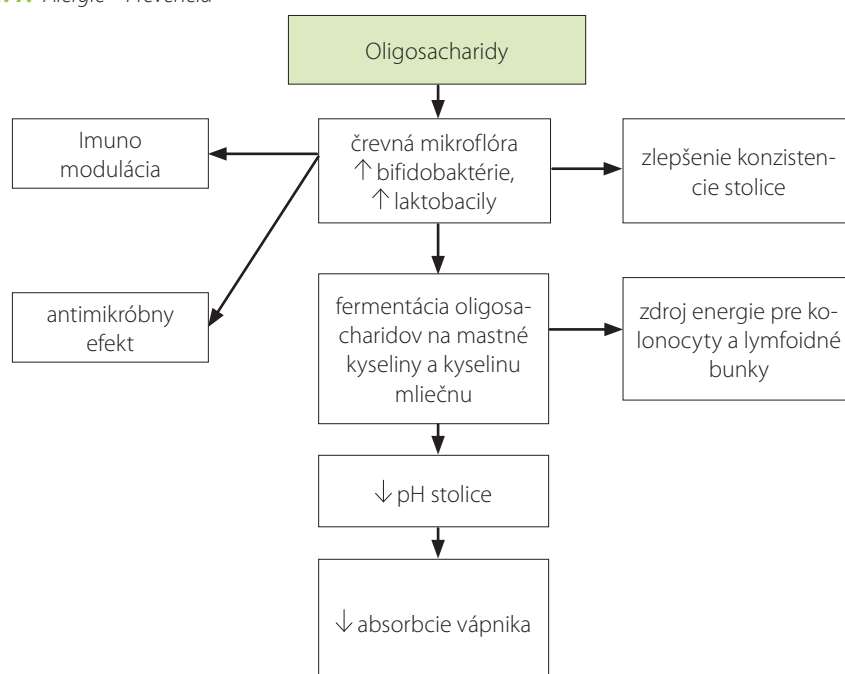
Materské mlieko obsahuje mnohé imunitne aktívne zložky, ktoré komplexne a vo vzájomnej symbióze prispievajú k zníženiu rizika rozvinutia rôznych imunitne podmienených ochorení, najmä alergií. Medzi najvýznamnejšie zložky materského mlieka v prevencii alergií patria:

- Oligosacharidy (prebiotiká): predstavujú tretiu najzastúpenejšiu zložku materského mlieka, dodnes bolo identifikovaných viac než 200 druhov. V zrelom MM je ich koncentrácia 5 – 15 g/l (v kolostru 20–25 g/l). Ich zloženie v MM je dané najmä geneticky a len čiastočne ho ovplyvňuje strava matky. Majú mnohé významné funkcie (Obrázok 7) a v nezmenenej podobe sa dostávajú do hrubého čreva, kde pozitívne vplyvajú na zloženie črevného mikrobiómu dieťaťa. Baktérie v hrubom čreve rozkladajú probiotiká na mnohé významné a biologicky aktívne zložky a sú zároveň zdrojom energie pre bunky sliznice hrubého čreva. Termín prebiotikum bol prvýkrát použitý v roku 1990. Prebiotiká sú selektívne fermentované zložky stravy, ktoré prispievajú k zmenám v zložení a/alebo aktivite črevného mikrobiómu, čo má pozitívne účinky na zdravie hostiteľa.
- Nukleotidy predstavujú stavebné kamene nukleových kyselín (DNA, RNA) a sú nevyhnutné pri tvorbe bielkovín a delení buniek. Aktívne sa zúčastňujú všetkých biologických procesov v organizme a sú prirodzene zastúpené v MM (cca 30 mg/l, kolostrum 50–60 mg/l), a ako prvé spomedzi všetkých imunoaktívnych zložiek MM boli pridané do náhradnej mliečnej výživy. Sú esenciálne pre maturáciu imunitného systému dieťaťa a zároveň sa spolupodieľajú na správnom vývoji črevného mikrobiómu.
- Probiotiká sú živé mikroorganizmy s pozitívnym účinkom na ľudský organizmus. Probiotické kmene z materského mlieka významným spôsobom prispievajú k programovaniu správneho zloženia črevného mikrobiómu dieťaťa. Medzi najdôležitejšie kmene patria laktobacily a bifidobaktérie (napr. *Bifidobacterium longum*, *breve*, *bifidum*, *infantis* a i.).
- Ostatné zložky podieľajúce sa na protialergických účinkoch materského mlieka: polynenasýtené mastné kyseliny, materské lymfocyty, imunoglobulíny, špeciálne zložky mliečného tuku (mliečne tukové globuly, β -palmitát), cytokíny a rastové faktory (interferóny, in-

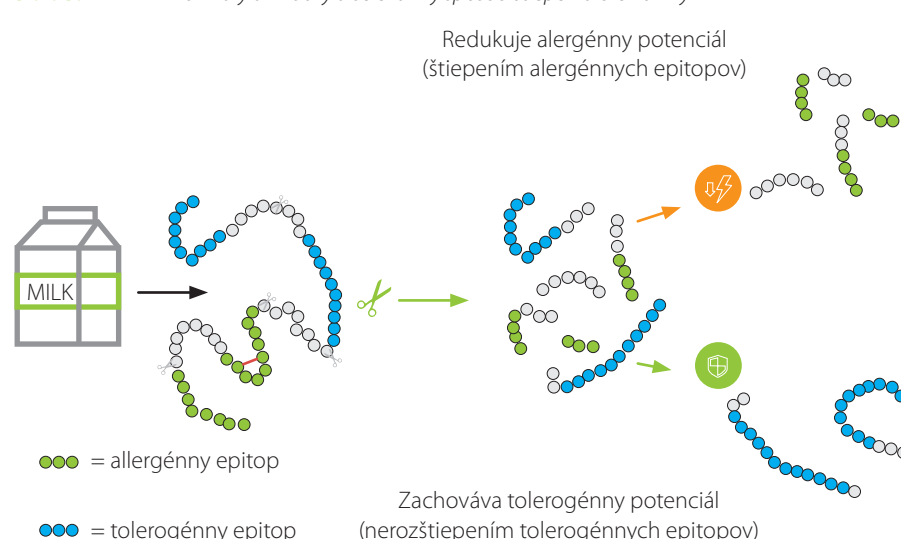
Obr. 6. Základné biologické účinky materského mlieka



Obr. 7. Alergie – Prevencia



Obr. 8. Vznik HA formuly unikátny a selektívny spôsob štiepenia bielkoviny



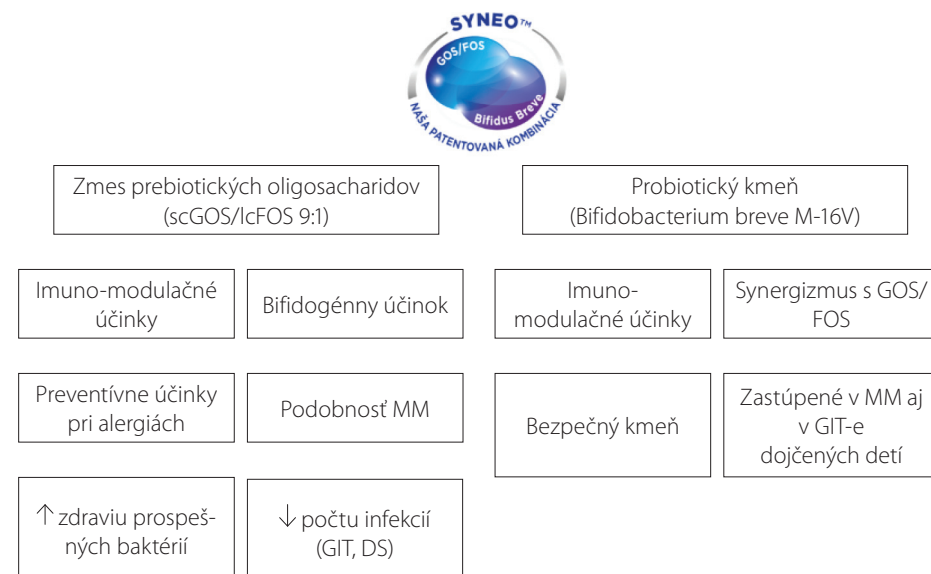
terleukín 10, transformujúci rastový faktor beta, epidermálny rastový faktor a i.), či rôzne antigény (stopy potravinových antigénov, autoantigény, maternálne alogénne antigény, imunokomplexy a i.). Je zrejmé, že jednotlivé zložky pôsobia synergicky a komplexne.

Náhradné mliečne formuly ako nástroj prevencie alergií

Materské mlieko predstavuje optimálny spôsob výživy dieťaťa. V prípade nemožnosti dojčenia existujú moderné mliečne náhradné formuly, ktoré sa snažia napodobiť zloženie MM a aspoň čiastočne poskytnúť nedojčenému dieťaťu výhody, ktoré má MM a jeho aktívne zložky. Z hľadiska prevencie alergií je pre skupinu rizikových detí (s pozitívnou rodinnou alergickou záťažou u prvostupňového príbuzného) indikované použitie tzv. hypoalergénnych (hypoantigénnych) mliečnych formlí s parciálne hydrolyzovanou bielkovinou kravského mlieka. Parciálnym štiepením reťazcov bielkovín kravského mlieka dochádza k zníženiu ich alergenicity (narušenie alergénnych epitopov) pri zachovaní antigenicity – tzv. tolerogénne peptidy. To zabezpečuje kontrolovanú proteínovú expozíciu umožňujúcu navodenie orálnej tolerancie. Tieto preventívne tzv. HA-formuly sú odporúčané pre rizikovú skupinu detí do 4. mesiaca (EAACI – Európska akadémia pre alergológiu a klinickú imunológiu), prípadne až 6. mesiaca (EPSGHAN – Európska spoločnosť pre pediatrickú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu) života dieťaťa. Svetová alergologická organizácia (WAO) zároveň odporúča pre skupinu rizikových detí, ktoré nemôžu byť dojčené, náhradnú mliečnu výživu s pridaním prebiotík. Na rozdiel od HA formlí, ktoré majú dokázateľný vplyv najmä na prejavy alergie v skorých štádiách (atopický ekzém, potravinová alergia), má materské mlieko preventívny efekt u všetkých detí bez ohľadu na rodinnú záťaž.

Okrem hydrolýzy bielkovín sa v prevencii alergií uplatňujú aj iné zložky pridávané do náhradných mliečnych formlí podľa vzoru materského mlieka. Z tohto hľadiska sú to najmä prebiotiká (oligosacharidy) a probiotické kmene. Ich vzájomné synergické spojenie tvorí tzv. synbiotiká. Synbiotikum je zmes prebiotík a probiotík, ktorá priaznivo ovplyvňuje zdravie hostiteľa zlepšením

Obr. 9. Synbiotiká synergizmus dvoch účinných zložiek



prežívania a implantácie živých mikrobiálnych kmeňov v gastrointestinálnom trakte stimuláciou rastu a/alebo aktiváciou metabolizmu jedného alebo obmedzeného počtu zdraviu prospešných baktérií. Zaujímavým a perspektívnym príkladom takéhoto synbiotika je patentovaná zmes SYNEO®, ktorá vznikla spojením zmesi oligosacharidov GOS/FOs (krátkoreťazcové galaktooligosacharidy a dlhoreťazcové fruktoligosacharidy v pomere 9:1) s probiotickým kmeňom Bifidobacterium breve M-16 V, ktorý sa prirodzene nachádza v MM (Obrázok 8). Viaceré štúdie potvrdili imunomodulačné účinky zmesi GOS/FOs (Immunofortis®) (najmä pokles špecifických IgE a nárast špecifických IgG4) a tiež jej preventívny protialergický potenciál (zníženie alergických prejavov, zlepšenie prejavov ekzému, zníženie rekurentného wheezingu i prejavov urtikárie a alergickej rinitídy). Štúdia PATCH potvrdila, že výživa parciálne hydrolyzovanou formulou, suplementovanou zmesou GOS/FOs, znížila výskyt ekzému a viedla k pozitívnym zmenám v imunitnom systéme.

Viaceré štúdie zamerané na účinky synbiotickej zmesi potvrdili nielen jej bezpečnosť, ale aj pozitívne biologické účinky. Jeden zo zaujímavých výsledkov poukazoval na väčšiu podobnosť zloženia črevného mikrobiómu (najmä vyšší pomer bifidobaktérií a nižšie zastúpenie enterobaktérií) medzi deťmi narodenými cisárskym rezom a dojčenými deťmi. Pozorovali sa aj viaceré tolerogénne zmeny v imunitnom systéme – pokles špecifických

IgE, nárast tvorby interferónu gama, interleukínu 10 špecifických IgG4 či zvýšenie zastúpenia regulačných T-lymfocytov.

Záver

Alergické ochorenia majú stúpajúcu tendenciu, a preto je nevyhnutné hľadať efektívne nástroje prevencie rozvinutia ich symptómov. Vzhľadom na to, že najväčšia masa imunitného systému sa nachádza v čreve, efektívnym preventívnym nástrojom sa môže stať správna výživa. Materské mlieko je nielen optimálnou formou výživy dieťaťa v ranom veku, ale predstavuje aj efektívny nástroj prevencie vzniku alergií u všetkých detí bez ohľadu na rodinnú záťaž. V nedávnej dobe bolo v MM identifikovaných viacero zložiek s protialergickým potenciálom, následne pridaných aj do prípravkov náhradnej mliečnej výživy. Skupine rizikových detí je v prípade nemožnosti dojčenia určená výživa hypoalergénnymi mliečnymi formulami zabezpečujúcimi regulovanú expozíciu bielkovinám so zníženým alergénym a zachovaným tolerogénym potenciálom. Medzi ďalšie efektívne nástroje patria prebiotiká (oligosacharidy) a tiež probiotiká, pričom zaujímavým a efektívnym javom je ich spojenie s hydrolyzovanou bielkovinou kravského mlieka.

Zdroj: Publikované v časopise MEDICUS news 1/2019, vydavateľ EDUprofiPHARM, s. r. o.

LITERATÚRA

1. Arslanoglu S et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic ma-

nifestations in the first 5 years of life. J Biol Regul Homeostat Agents 2012; 26: 49–59.

in high risk infants: a multicentre double-blind randomised controlled trial. Clin Transl Allergy 2015; 5: 30.

3. Boyle R et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71: 701–710.
4. Cardona V et al. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe. *Allergy* 2018; 73: 323–327.
5. Chua MC et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of Cesarean delivered infants: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 102–106.
6. Cuello-Garcia CA et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *WAO J* 2016; 9: 10.
7. Grimshaw K et al. Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis Child* 2017; 102: 179–186.
8. Jeseňák M et al. Materské mlieko a dojčenie v kontexte modernej medicíny. Bratislava: A-medi management, s. r. o., 2015, 1. vyd., 342 ss. ISBN 978-80-89797-05-6.
9. Koletzko S et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221–229.
10. Lehmann S et al. In Vitro evidence for immune-modulatory properties of non-digestible oligosaccharides: direct effect on human monocyte derived dendritic cells. *PLoS One* 2015; 10: e0132304.
11. Muraro A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590–601.
12. Schouten B et al. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J Nutr* 2009; 139: 1398–1403.
13. Van Esch BC et al. Post-sensitization administration of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-V16 reduces allergic symptoms in mice. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4: 155–165.
14. Wopereis H et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 141: 1334–1342.