



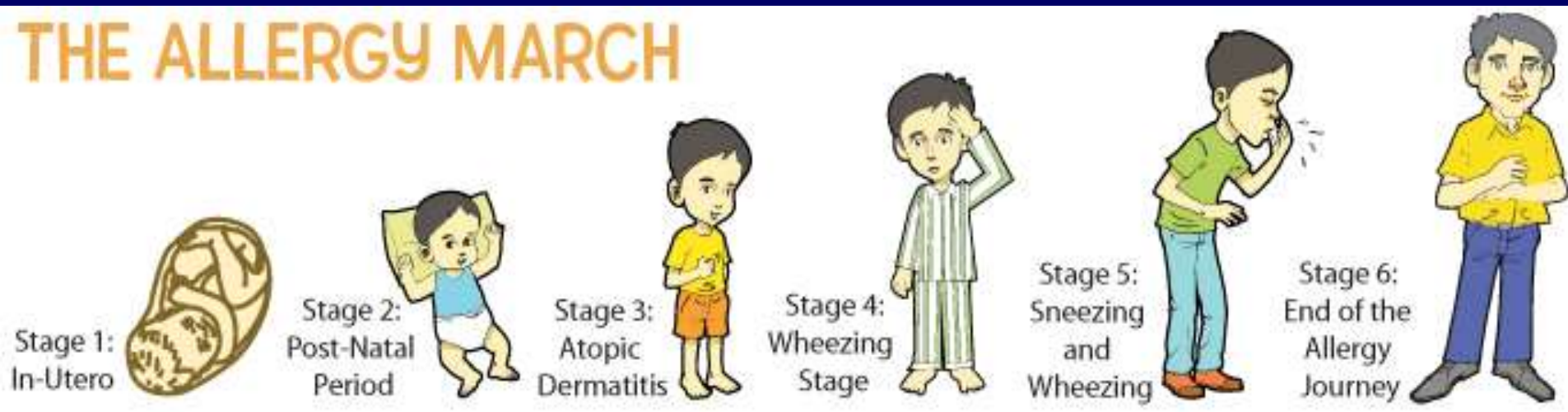
Značaj probiotika u atopijskom maršu

Prof. dr Marina Atanasković-Marković

Univerzitetska dečja klinika, Beograd

Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Atopijski marš



Progresija razvoja alergijskih bolesti u detinjstvu

Svako drugo dete je alergično

Prirodni tok alergijskog marša

- Produkcija IgE počinje u 11. GN
- U krvi pupčanika ne detektuju se sIgE na inhalacione ili nutritivne alergene
- Na rođenju nisu prisutni klinički simptomi atopije/alergije sem uočljive suve kože
- Transepidermalni gubitak vode (2. dan i 2. mesec života) → razvoj ekcema tokom 1. godine života

Riziko faktori za razvoj alergijskih bolesti

U krvi pupčanika:

- ↓ Th1/Th2 i ↓ T reg/Th2
- ↓ IFN- γ i ↓ IL-5/IL-13
- ↑ broj IL-4+ CD4+ T ćel (Th2)
- ↓ nivo membranskog CD14 na monocitima

Riziko faktori za razvoj alergijskih bolesti

U krvi pupčanika:

- ↑ nivo dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina (LCPUFAs) → razvoj respiratornih alergija do 13. godine života
- Prisustvo metilacije na 96 CpGs regionu DNA (citozin → guanin) CD4⁺ T ćel → razvoj alergije na hranu do 12. meseca života

Riziko faktori za razvoj alergijskih bolesti

U krvi pupčanika:

- ↑ nivo hemokina CCL17 i CCL22 → razvoj alergijskih bolesti do 6. godine života

U amnionskoj tečnosti:

- ↓ nivo CD14 → razvoj ekcema i alergija u 12. mesecu života

Proces alergijske senzibilizacije

- Prvi IgE odgovor na nutritivne alergene (kravlje mleko i belance) → tokom prvih nedelja odnosno meseci života
- Visoka vrednost sIgE antitela (f1 i f2) → marker za razvoj atopijskog marša i prediktor za nastanak kasnije senzitivnosti na nutritivne (kikiriki i orašaste plodove) ili inhalacione alergene

Proces alergijske senzibilizacije

- Senzibilizacija na alergene iz spoljašnje okoline
→ predškolski i rani školski period
- Incidenca – zavisi od količine prisutnih alergena u kućnim uslovima i količine alergena prisutnih u spoljašnjoj sredini značajnih za dato podneblje



Alergijske bolesti

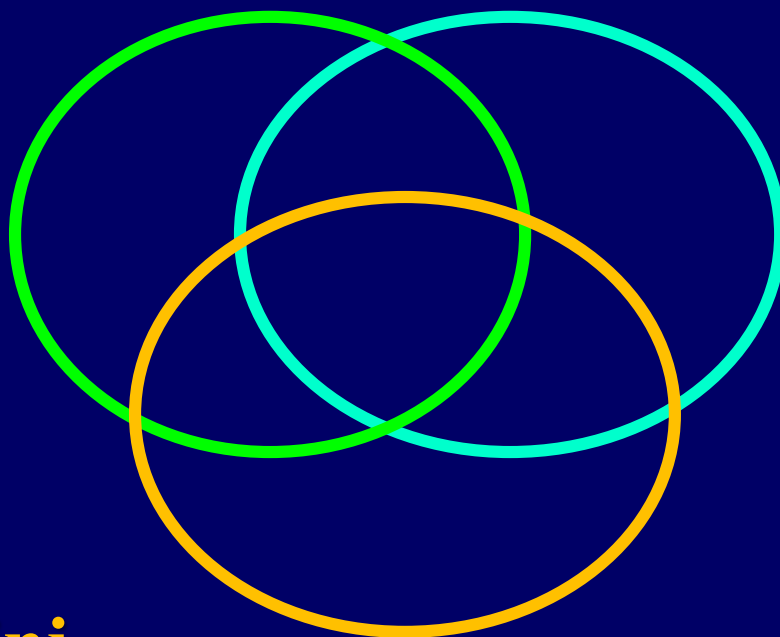


Nasleđe

Gen na 5. hromozomu
GWAS 17q21

“In utero” izloženost životnoj sredini

Atopijski status majke
Ishrana majke
Gojaznost majke
Pušenje tokom trudnoće
Korišćenje lekova tokom trudnoće
Godišnje doba na rođenju
Gestaciona zrelost



Atopijski dermatitis

Alergija na hranu

Astma

Alergijski rinitis

Faktori sredine

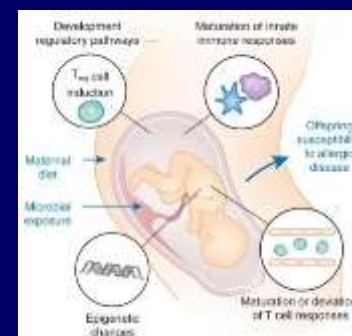
Rani kontakt sa alergenom

Pušenje u kući

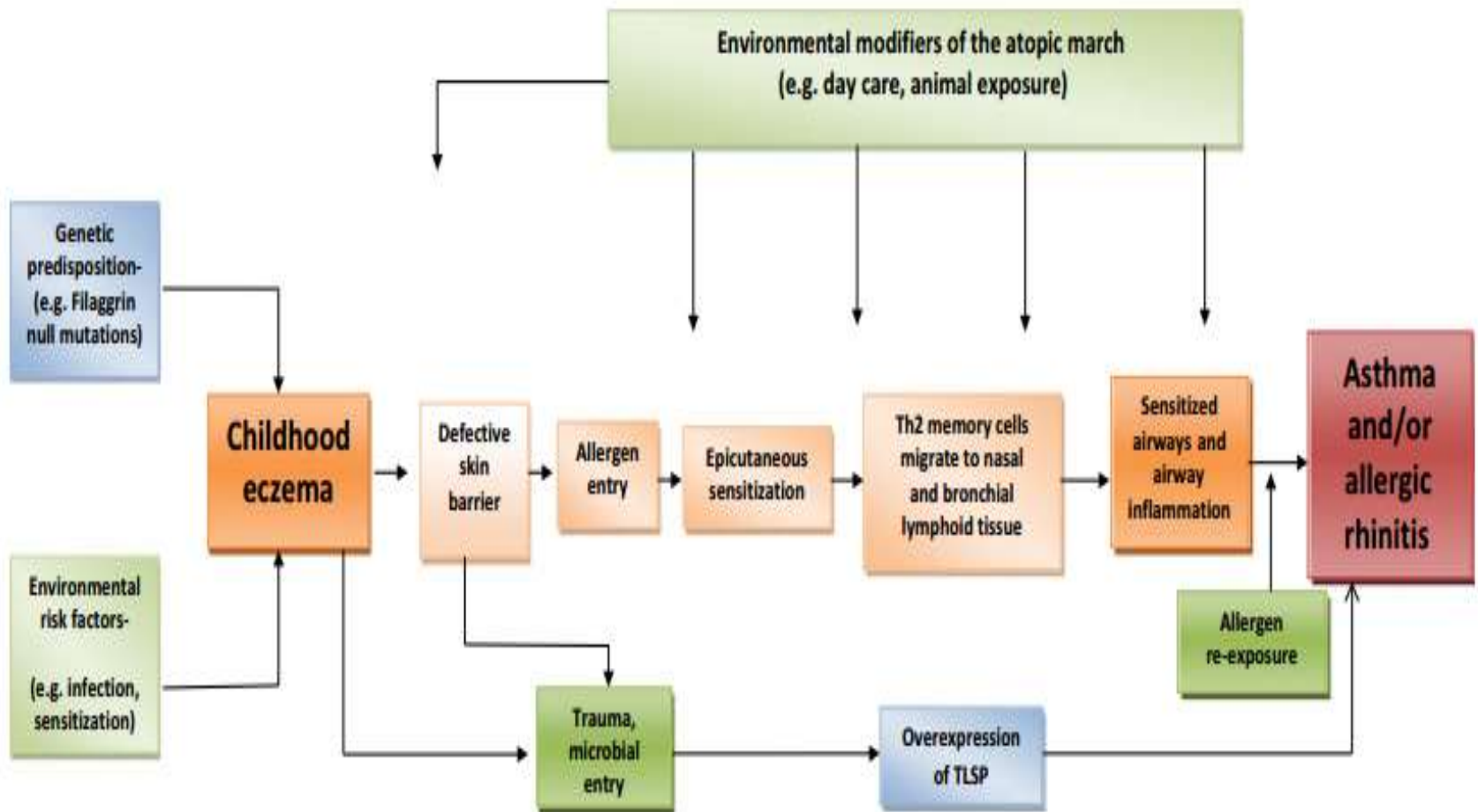
Aerozagađenje

Virusne infekcije

Nepostojanje zaštitnih faktora



Potencijalni mehanizam u nastanku atopijskog marša



Da li možemo da preveniramo i zaustavimo atopijski marš ?

- Primarna prevencija
 - intervencija pre pojave ekcema
 - prevenira pojavu atopijskog dermatitisa i kasnijeg razvoja alergija
- Sekundarna prevencija
 - intervencija kada se već razvio atopijski dermatitis, ali ne i druge alergije

Primarna prevencija

- Izgradnja i održavanje odbrambene funkcije kože odojčadi
 - emolientne kreme
- **Probiotici**
- Dojenje
- Vitamin D

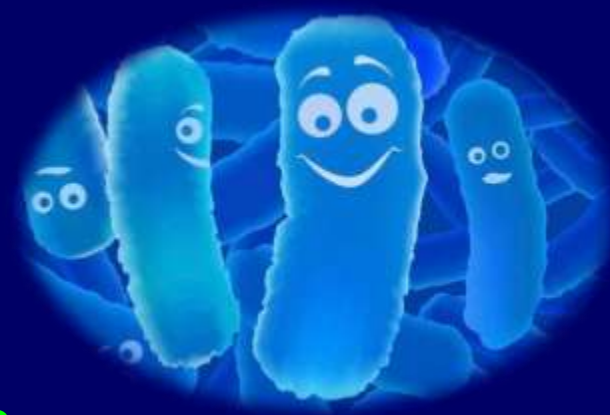


Sekundarna prevencija

- Odojčadima sa AD uzrasta do 3 meseca, a sa pozitivnom porodičnom anamnezom u vezi atopije/alergije savetuje se izlaganje alergenima mačke → ↓ rizik za razvoj astme
- Eliminaciona dijeta tačno određenih namirnica
- Rano uvođenje kikirikija, kod odojčadi sa AD i prisutnom alergijom na mleko i jaja, ali ne i na kikiriki



Probiotici



WAO definicija

- Probiotici su živi mikroorganizmi koji ako se primenjuju u adekvatnim količinama pružaju zdravstvenu korist

Probiotici



- Kulture potencijalno korisnih bakterija koje pozitivno deluju na domaćina povećanjem ravnoteže mikroorganizama, uspostavljaju normalnu crevnu propustljivost i mikroekologiju creva

Probiotski sojevi

- Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium lactis Bb-12, Bifidobacterium bifidum W23B, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacilus lactis W58...
- Poboljšavaju imunološku funkciju crevne barijere i smanjuju stvaranje proinflamatornih citokina (IL-4, IL-5, IL-13)
- Indukcija imunomodulatornog citokina IL-10
- Uspostavljaju ponovo Th1/Th2 ravnotežu

Higijenska hipoteza...?

Visok standard higijene



Mala izloženost mikrobima



Slaba stimulacija imunog sistema



Smanjen prag za pokretanje imunskog odgovora



Aktiviranje imunog sistema kao odgovor na bezazlene antigene



Alergija

Mikrobiotska hipoteza

- Sastav i vrsta crevne mikroflore → izgradnja funkcionalnog imunskog sistema
 - Sastav mikroflore majke
 - Način rađanja (porođaj vaginalnim putem ili carskim rezom)
 - Ishrana (dojenje)
 - Izloženost životinjama
 - Upotreba antibiotika
- Th2 fenotip
Veća raznovrsnost mikroorganizama (diverzitet)
Fenotip sa Th1/Th2 balansom
Homeostaza

Isolauri E i sar

- Placebo kontrolisana studija
- 27 odojčadi sa ekcemom i na prirodnoj ishrani dobijala su *Bifidobacterium lactis* Bb-12 i *Lactobacillus* GG odnosno placebo
- Signifikantno smanjenje “SCORAD” zbira i eozinofilnog proteina X u urinu kod odojčadi koja su primala probiotike

Filipović i sar

- Studija: 96 dece uzrasta do 2 godine sa ekcemom
→podeljena u 2 grupe: 52 uz simptomatsku terapiju dobijali su i *Lactobacillus* GG, Zn i vit D3, a 44 je imalo samo simptomatsku terapiju
- Značajno smanjenje “SCORAD” kod dece koja su primala LGG, Zn i vit D3

Majamaa i sar

- Placebo kontrolisana studija
- Odojčad sa alergijom na proteine kravljeg mleka i ekcemom dobijala su hipoalergogena mleka sa ili bez *Lactobacillus GG*
- Signifikantno poboljšanje ekcema
- Smanjenje fetalne koncentracije $\alpha 1$ -antitripsina i $\text{TNF}\alpha$
- $\uparrow \text{IL-10} \rightarrow$ “down” regulacija proinflamatornih citokina i IgE sinteze

Kaliomaki i sar

- Duplo slepa, placebo kontrolisana studija
 - **Lactobacillus GG**
 - prenatalno davan majkama atopičarima
 - postnatalno odojčadima u trajanju od 6 meseci
 - “Endpoint”razvoj ekcema u 2. godini života
-
- Signifikantni porast ekcema u placebo grupi
 - Preventivni efekat Lactobacillusa GG i posle 4. godine

Niers i sar

- Duplo slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija
- Kombinacija sojeva:
 - Bifidobacterium bifidum W23B
 - Bifidobacterium lactas W52
 - Lactococcus lactis W58

Preventivno dejstvo:

- promene u crevnoj mikrobioti
- smanjenje produkcije IL-5
- smanjenje % atopijskog dermatitisa



Metaanaliza Zhang i sar

- Davanje probiotika prenatalno i postnatalno, kao i dužina davanja probiotika → smanjuje rizik od atopije i razvoja hipersenzitivnih reakcija na hranu kod odojčadi

Imunomodulatorni efekat **Lactobacillus rhamnosus GG**

- Duplo slepa, placebo kontrolisana studija
- **Lactobacillus rhamnosus GG**
 - 62 majke, 4 nedelje pre porođaja i 3 meseca tokom dojenja
- ↑imunoprotektivni potencijal majčinog mleka
- ↑antiinflamatornog TGFb2 u majčinom mleku

Probiotici i prevencija alergije na hranu

EAACI preporuke (radna grupa za prevenciju alergije na hranu) :

- Na osnovu objavljenih studija još uvek nema dokaza da se podrži upotreba probiotika za prevenciju alergije na hranu



Probiotici i alergijski rinitis

- 8. dece sa perenialnim alergijskim rinitisom dobijalo je *Lactobacillus paracasei*-33 ili placebo
- Poboljšan kvalitet života (modifikovani pedijatrijski uputnik)

Probiotici i alergijski rinitis

- Deca sa alergijskim rinitisom dobijala su *Bacillus clausii*

- Singnifikantno ↑ TSS
- ↓ nazalnu eozinofiliju
- ↓ broj dana uzimanja antihistaminika



Probiotici, astma i vizing

Dve metaanalize:

- Nema dovoljno dokaza da podrži perinatalno davanje probiotika u prevenciji astme ili vizinga



Elazab N et al. Pediatrics, 2013.
Azad MB et al. BMJ, 2013.

Probiotici u prevenciji astme

Metaanaliza randomizovanih kontrolisanih studija:

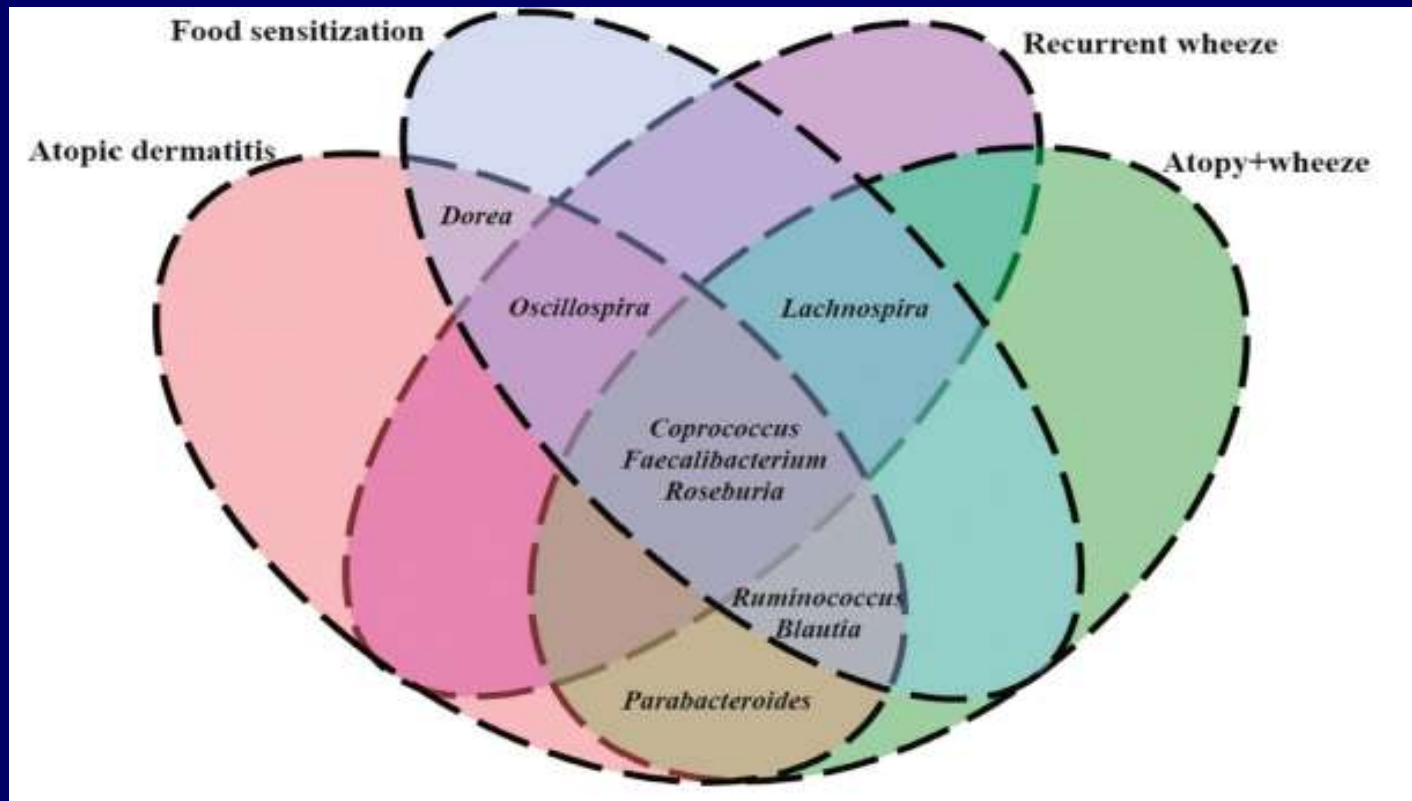
- Nema dovoljno dokaza da podrži preporuku upotrebe probiotika u prevenciji astme kod odojčeta



Boutin i sar

- Studija: ispitivanje veze između mikrobiote creva u ranom periodu odojčeta i razvoja atopijskih bolesti, sa ciljem da se identifikuju “nestali” mikrobi uključeni u razvoj atopijskog marša i da se dodaju kao suplement “nedostajući” imunomodulatorni mikrobi

Boutin i sar



➤ Proizvodnja metabolita masnih kiselina kratkog lanca

Zaključak



Probiotici dati prenatalno i postnatalno:

- Smanjuju rizik od atopije i alergije na hranu
- Mogu biti od pomoći u respiratornim bolestima ali ne i u prevenciji astme
- Upotreba probiotika u prevenciji atopijskog marša je i dalje nepoznanica, ali su potrebne prospektivne studije da potvrde ili opovrgnu ovu tvrdnju



Hvala na pažnji!