

Prebiotika, probiotika, synbiotika a jejich úloha v prevenci alergií

MUDr. Nabil El-Lababidi

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy KDDL VFN a 1. LF UK, Praha

Alergická onemocnění jsou celosvětovým zdravotním problémem. Prevalence alergií je stoupající a její první manifestace se posouvají do stále nižších věkových kategorií. Ideální prevencí rozvoje alergií je výlučné kojení po dobu prvních čtyřech měsíců života. V případě nemožnosti kojení lze zvážit podávání formulí s částečnou hydrolyzou bílkoviny kravského mléka. Jednoznačné důkazy pro jejich použití v prevenci alergií jsou limitované. Efekt samostatného přidavku prebiotik a probiotik do částečně hydrolyzovaných formulí na prevenci rozvoje a urychlení odeznění alergií byl široce prostudován a považuje se prakticky za prokázaný. Nyní se soustřeďuje bádání na efekt přidavku synbiotik do těchto formulí. Výsledky prvotních studií jsou velmi slibné a mohou ukazovat směr, kterým se bude ubírat prevence alergií u nekojených dětí v budoucnosti.

Klíčová slova: alergie, atopický pochod, prevence, prebiotika, probiotika, synbiotika.

Prebiotics, probiotics, synbiotics and their role in allergy prevention

Allergic diseases are a global health problem. Their prevalence is on the rise and their first manifestations are dropping to lower age categories. The ideal prevention of allergy development is exclusive breastfeeding for the first 4 months of life. In cases when breastfeeding is not possible, baby milk formulas with partially hydrolysed cow's milk protein may be beneficial. Clear evidence for their usage in allergy prevention is, however, limited. The effect of adding prebiotics and probiotics into these formulas was studied separately and is regarded as proven. Nowadays, the major research focus is on the effect of adding synbiotics into these formulas. The results from the first studies regarding this subject are very promising and they may point towards the future of allergy prevention in non-breastfed infants.

Key words: allergy, atopic march, prevention, prebiotics, probiotics, synbiotics.

Alergická onemocnění a atopický pochod

Pojem alergie použil poprvé v roce 1906 Rakušan Clemens von Pirquet (1), který ho tehdy definoval velice široce a nespecificky jako „alterovanou kapacitu těla v reakci na cizorodou látku“. Tato definice je nyní upřesněna na „onemocnění v důsledku reakce imunitního systému na jinak neškodný antigen“ (2).

Alergická onemocnění jsou velkým celosvětovým zdravotním problémem (3). Jejich prevalence je zejména v zemích s nízkými a středními příjmy na vzestupu (4). Vzestupný trend je nejvíce patrný u dětí a mladých dospělých. WAO (World

Allergy Organization – Světová alergická organizace) odhaduje celosvětovou prevalenci alergií dle jednotlivých zemí na 10–40 % (5). Riziko rozvoje alergického onemocnění u dítěte, jehož rodiče jsou zdraví, se pohybuje mezi 5–15 %. Toto riziko stoupá se stoupajícím počtem příbuzných prvního stupně trpících na alergická onemocnění a dosahuje vrcholu, pokud oba rodiče trpí stejnou alergií. Riziko rozvoje stejné alergie u dítěte, se kterou se léčí oba rodiče se pohybuje mezi 60–80 %. Riziko rozvoje alergie u dítěte dle počtu alergických příbuzných – viz tabulka 1.

Odhaduje se, že celosvětově trpí 220–250 milionů osob na minimálně jednu potravinovou

alergii (4), přičemž převaha těchto alergií se vyskytuje v dětském věku. Prevalence potravinových alergií verifikovaných řádně provedeným expozičním testem se liší v jednotlivých zemích (6). U dětí mladších 5 let ve Spojeném království postihuje 4 %, Dánsku 3,6 % a Norsku 6,8 %. V Austrálii postihuje 10 % dětí ve věku 12 měsíců a 4 % ve věku 4 let (6). Až 90 % všech dětských potravinových alergií je vyvoláno jednou, nebo více, z osmi potravin, a to bílkovinou kravského mléka (BKM), arašídami, stromovými ořechy, slepičími vejci, pšenicí, sójou, rybami a korýši (7).

První manifestní potravinovou alergii v kojeneckém věku bývá alergie na bílkovinu krav-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Nabil El-Lababidi, nabil.el-lababidi@vfn.cz
Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy KDDL VFN a 1. LF UK, Praha
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2019 20(4): 241–246
Článek přijat redakcí: 8. 7. 2019
Článek přijat k publikaci: 12. 8. 2019

ského mléka (ABKM). Celosvětová prevalence ABKM se odhaduje na 2–7,5 % (8). Dle recentních údajů se zdá, že se prognóza ABKM zhoršuje. Zatímco se v roce 1995 udávalo, že ABKM vymizí ve 45–56 % ve věku 1 roku, v 60–77 % ve věku 2 let a v 71–87 % ve věku 3 let (9), v roce 2013 se již uvádělo, že vymizení ABKM v 5 letech věku nepřesahuje 50 % (10). ABKM jako potravinová alergie může být součástí tzv. atopického, někdy také nazývaného alergického pochodu.

Atopický pochod je pojem, který popisuje přirozený vývoj alergických onemocnění od kojeneckého a batolecího věku (11). Klasický atopický pochod začíná atopickou dermatitidou, ke které se postupně přidávají IgE-mediované potravinové alergie, astma a alergická rýma (11). Se stoupajícím věkem ubývá atopické dermatitidy a potravinových alergií, ale stoupá prevalence astmatu a alergické rýmy. Patofyziologické mechanismy, které vedou k rozvoji dalších alergických komorbidit po atopické dermatitidě, nejsou dosud plně objasněny. Mezi možné mechanismy patří porušení kožní bariéry, které usnadňuje kožní senzibilizaci (11). Tato asociace může být vyvolána, nebo zintenzivněna u vnímavých jedinců, systémovou imunitní reakcí na kožní zánět, vedenou Th2-lymfocyty (11, 12). Tyto asociace však mohou vyplývat ze sdíleného genetického lokusu a/nebo faktorů životního prostředí, mezi která se řadí dysregulace mikrobioty (12).

Lidská mikrobiota a její dopad na zdraví a nemoc

Složení (nejen) střevní mikrobioty, rozvoj bakteriálního osídlení a vliv dysbiózy na zdraví a nemoc jsou hojně studovaným tématem. Předpokládá se, že k počátečnímu osídlení plodu mikrobiotou dochází nitroděložně. Kvantita a diverzita mikrobioty dosahuje dospělých hodnot v průběhu batolecího a časného předškolního věku (13). Lidské střevo je osídleno více než 10^{14} mikroorganismy, přičemž se dlouhodobě předpokládalo, že počet bakterií převyšuje o více než 10× počet lidských buněk (14). Dnešní odhady ukazují, že poměr počtu bakterií k počtu lidských buněk se blíží jedna ku jedné (15).

Mezi onemocnění, u kterých jsou dobře popsány změny ve složení střevní mikrobioty, patří nespecifické střevní záněty (16), diabetes mellitus 2. typu (16), obezita (17), nekrotizující enterokolitida (16) a v neposlední řadě ABKM (18).

Tab. 1. Riziko rozvoje alergie u dítěte dle počtu alergických příbuzných. Převzato a modifikováno z Kinder Allergie Centrum, Amsterdam, Nizozemsko – <https://www.kinderallergiecentrumamsterdam.nl/>

Alergie v rodině	Riziko rozvinutí alergie u dítěte
Rodiče nejsou alergici	5–15 %
Jeden sourozenec je alergik	20–40 %
Matka nebo otec je alergik	20–40 %
Všichni sourozenci jsou alergici	40–60 %
Prarodič, strýc nebo teta je alergik	40–60 %
Matka a otec mají stejnou alergii	60–80 %

Střevní mikrobiota tvoří křehký ekosystém, který je ovlivněn mnoha faktory, mezi které se řadí způsob porodu, kojení či jeho absence a použití antibiotik. Mikrobiota není ani za ideálních okolností stabilní a její složení se postupně mění se stoupajícím věkem člověka (19).

K největšímu osídlení plodu bakteriemi dochází při průchodu poševním kanálem (20). Poševně porozené děti mají pestřejší složení mikrobioty v porovnání s dětmi rozenými císařským řezem (SC = Sectio Caesarea) (21). Fakultativní kmeny poševně rozených dětí tvoří 74 % bakterií v porovnání s 54 % u SC porozených. Zbýlá procenta jsou tvořena tzv. obligatorními kmeny (22). Poševně narozené děti jsou kolonizované predominantně poševní mikrobiotou matky a v porovnání s SC porozenými dětmi mají vyšší výskyt laktobacilů (20) a více bakterioideů a aerobakterií (21). Novější studie ukazují, že ke změně složení mikrobioty mezi poševně a SC narozenými dětmi dochází mezi 4. a 5. dnem života, kdy u SC narozených dětí klesá počet bakterií spadajících do čeledi *bacteroidetes* a stoupá poměr *firmicutes* k *bacteroidetes* (22). Vliv způsobu porodu je patrný i na složení orální mikrobioty, kdy poševně narozené děti mají vyšší množství zejména *firmicutes* a *aktinobakterií* a u SC porozených je větší množství *bacteroidetes* a *proteobakterií* (23). Dosud není úplně jasné, kdy dochází k vymizení rozdílů ve složení mikrobioty mezi poševně a SC narozenými dětmi. Některé zdroje uvádějí, že k tomu dochází ve věku jednoho měsíce (21), jiné mezi 6.–12. měsícem (20). I přes podobné složení mikrobioty mezi oběma skupinami dětí v roce věku, přetrvává vyšší riziko rozvoje alergických a autoimunitních onemocnění u dětí porozených SC (20). Rozvoj těchto onemocnění je multifaktoriální a nelze tedy uvádět příčinnou souvislost mezi složením mikrobioty a jejich rozvojem, ale podíl dysbiózy na etiopatogenezi těchto onemocnění je velmi pravděpodobný (20).

Způsob výživy novorozence a kojence je klíčový v dalším rozvoji mikrobioty. Za ideál-

ní výživu se považuje výlučné kojení po dobu prvních 4 měsíců života. Kromě nutriční úlohy mateřského mléka, které obsahuje všechny potřebné makro- i mikronutrienty, obsahuje, mimo jiné, i bakterie, které ovlivňují složení střevní mikrobioty (25). Tyto bakterie modifikují genovou expresi a imunitní vývoj dítěte přes produkci metabolitů a systémovou expozici imunitního systému jejich produktům. Odhaduje se, že 27 % střevní mikrobioty kojence je přeneseno vertikálně z mateřského mléka a že dalších 10 % pochází z kůže obklopující dvorec bradavky (26). Mateřské mléko je bohaté na prebiotika, např. oligosacharidy mateřského mléka (HMOs – Human Milk Oligosaccharides), které poté co jsou metabolizované jistými druhy střevní mikrobioty, modifikují nejen její složení ale i složení metabolomu. U matek dětí porozených SC se vyskytují problémy s laktací častěji než u matek dětí porozených SC (27). U nich nastupuje častěji laktace později, trvání exkluzivního kojení bývá kratší a jsou menší objemy nakojeného mléka v průběhu prvních 5 dnů života novorozence. Při porovnání střevní mikrobioty výlučně kojenných a uměle živěných dětí je mikrobiota prve jmenovaných bohatší na bifidobakterie a má nižší zastoupení *bacteroidetes* a *klostridií* (28). Zavedení příkrmů vede ke změně ve složení střevní mikrobioty u obou skupin dětí. U dosud plně kojenných dětí dochází k signifikantnímu navýšení množství *bacteroidetes* a ke statisticky nesignifikantnímu poklesu v počtech *firmicutes* a *aktinobakterií*. U těchto dětí bylo prokázáno také větší množství laktobacilů v porovnání s uměle živěnými dětmi po zařazení příkrmů (29).

Velké změny ve složení střevní mikrobioty vyvolává užití antibiotik, přičemž jejich devastující efekt stoupá s délkou terapie a při jejím opakování (30). Antibiotika jsou využívána u čím dál tím menších dětí a není výjimkou, že v indikovaných případech se užívají i u novorozenců. Dopad používání antibiotik na střevní mikrobiotu se studuje již od čtyřicátých let mi-

nulého století. Širokospektrá antibiotika vedou k redukci bakteriální diverzity, rozvoji selekčního tlaku, zvýšení antibiotické rezistence, zvýšení pravděpodobnosti horizontálního genového přenosu a zvýšení rizika průniku patogenních mikroorganismů.

Možnosti prevence a urychlení ústupu alergie

Vzhledem k závažnosti alergických onemocnění a jejich stoupající prevalenci s tendencí k přesunu do mladších věkových kategorií, jsou možnosti jejich prevence hojně studovaným tématem. Za ideální prevenci se považuje vylučné kojení po dobu prvních 4 měsíců života (31). Význam preventivního účinku kojení je zdůrazněn a etablován ve všech oficiálně doporučených postupech prestižních zdravotnických organizací vč. ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu). I přes veškerou iniciativu k zahájení kojení a podpory udržení laktace není kojení, ať už vylučné nebo alespoň částečné, vždy po dobu prvních 4 měsíců života možné. Hojně studovaným tématem je v těchto případech efekt podávání parciálních hydrolyzátů (pHF – Partially Hydrolysed Formula) (31). Velice slibným konceptem se jeví užití imunodulačního efektu přidáváním prebiotik, probiotik a synbiotik do těchto formulí.

pHF

Cílem podávání pHF při nemožnosti kojení je kontrolovaná expozice imunitního systému novorozence a kojence BKM s redukovanou alergenicitou při udržení tolerogenicity (32). Alergenicitu a tolerogenicitu jednotlivých peptidických úseků jsou odlišné. Při předchozí expozici imunitního systému specifickým peptidům β -laktoglobulinu dochází k redukci alergické reakce na syrovátku (33). pHF vedou na myších modelech k navýšení počtu Foxp3(+) regulačních T-lymfocytů v mezenterálních lymfatických uzlinách, a tím dochází k aktivnímu potlačení imunity, což může hrát roli v prevenci alergií (34). pHF obsahují funkční HLA-DRB1 T-buněčné epitopy, které mohou vést k navození orální tolerance k syrovátce (35). I přes slibně vypadající výsledky jednotlivých studií zabývajících se tímto tématem, recentní (2018) metaanalýza, čítající 16 relevantních publikací, nenalezla do-

statek důkazů k event. paušálnímu doporučení podávání pHF jako prevenci rozvoje alergických onemocnění u rizikových novorozenců a kojenců, kteří nemohou být plně kojeni (36). Hlavním limitem všech studií, který byl identifikován autory metaanalýzy, je nejasné až vysoké riziko biasu v jednotlivých krocích publikovaných studií. Provedení dalších studií na širokých populacích s minimalizací rizika biasu a správnou interpretací a prezentací výsledků, je nutné k jednoznačnému objasnění přínosu pHF v prevenci alergií.

Prebiotika

Dalším hojně studovaným tématem je efekt přidavku prebiotik do pHF na prevenci rozvoje alergie. Prebiotika jsou definována jako substrát, který je selektivně využíván mikrobiotou s pozitivním zdravotním efektem na zažívací soustavu, kardiovaskulární systém, mentální zdraví, kostní metabolismus a další (37). Mateřské mléko obsahuje přirozená prebiotika, např. HMOs. Jeden litr mateřského mléka obsahuje 5–15 g HMOs (38). HMOs byla po dlouhou dobu považována za „bifidus faktor“, neboli substrát k využití bifidobakteriemi (39). V dnešní době již víme, že HMOs pomáhají ve zdravé kolonizaci střeva (40), působí jako antiadhezivní antimikrobiotika (39, 40), snižují riziko virových, bakteriálních a parazitárních infekcí (39), modulují receptory epitelů a imunitních buněk (39, 40), snižují exsivní infiltraci sliznic leukocyty a jejich aktivaci (39, 40) a dodávají novorozencům a kojencům sialickou kyselinu, která je důležitá pro rozvoj mozku (41, 42). Z uměle syntetizovaných prebiotik jsou bohaté zkušenosti se směsí scGOS/lcFOS (9 : 1) (short chain galactooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides – krátkořetězcové galaktooligosacharidy/dlouhořetězcové fruktooligosacharidy), která se využívá od roku 2002 a která se velikostí, vazbami a prebiotickými funkcemi nejvíce podobá HMOs. Tato směs přibližuje konzistenci stolice uměle živěných kojenců stolici plně kojených dětí (41) a snižuje incidenci infantilních kolik (42). Na zvířecích modelech byl prokázán ochranný efekt proti rotavirovým infekcím (43, 44). Zatímco EFSA (European Food Safety Authority – Evropský úřad bezpečnosti potravin) v roce 2016 vyjádřil odmítavý postoj ohledně pozitivního efektu scGOS/lcFOS na navýšení kvantity střevních bakterií, které mají pozitivní vliv na zdraví (45), v dnešní době se množí důkazy o pozitivním

vlivu této prebiotické směsi na rozvoj fyziologické mikrobioty batolat tím, že zvyšuje množství *bifidobakterií* (46).

První studií, která prokázala efekt přidání prebiotik na prevenci rozvoje atopického ekzému v rizikových populacích novorozenců a kojenců, je studie Moro (47). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která zahrnovala 259 uměle živěných novorozenců a kojenců s vysokým rizikem rozvoje alergie. Tyto děti byly randomizované do dvou skupin: studijní skupině byl po dobu 6 měsíců výhradně podáván extenzivní hydrolyzát s příměsí scGOS/lcFOS a kontrolní skupině byl po stejné dlouhou dobu podáván extenzivní hydrolyzát s maltodextriny. Studovaná skupina prokázala statisticky významně nižší incidenci atopického ekzému v 6. měsíci života v porovnání s kontrolní skupinou ($P = 0,014$). Při dlouhodobém sledování obou těchto skupin přetrvával protektivní efekt směsi scGOS/lcFOS pro alergickou rinokonjunktivitidu a atopický ekzém do 5 let věku (kumulativní incidence jakékoliv alergie v 5 letech $P < 0,01$ a pro atopický ekzém $P < 0,05$) (48).

Další studií, která se zabývala ochranným efektem scGOS/lcFOS při přidání do pHF, byla studie PATCH (Prevention of Allergy Through Cow's Milk Hydrolysate – prevence rozvoje alergie použitím hydrolyzáta bílkoviny kravského mléka) (49). Studie PATCH byla, co se počtu pacientů týče, větší než studie Moro (1 047 uměle živěných novorozenců a kojenců s vysokým rizikem rozvoje alergie). K randomizaci účastníků docházelo mezi narozením a 4. týdnem života a bylo povoleno přidávání příkrmů dětem dle aktuálních doporučení WHO (World Health Organization – Světová zdravotnická organizace) po ukončení 6. měsíce života. Prvotní výsledky studie PATCH, navzdory všem očekáváním, nepotvrdily preventivní efekt přidání směsi prebiotik do pHF na rozvoj ekzému. Následnou analýzou bylo zjištěno, že rodiče některých zúčastněných dětí hrubě porušili protokol studie a začali s přidáváním příkrmů do stravy kojenců před ukončením 4. měsíce věku, což odpovídá doporučením nejen WHO, ale i ESPGHAN. Po odstranění dat těchto dětí z hodnoceného souboru, byl následnou post-hoc analýzou prokázán statisticky významný protektivní efekt přidavku prebiotik do pHF, a to nejen ve věku 1 roku ($P < 0,05$) ale i ve věku 5 let ($P < 0,05$). Přídavek

prebiotik do pHF vedlo ke zvýšení počtu bifidobakterií ve střevní mikrobiotě kojenců a k redukcí počtu klostridií a *Lachnospiraceae* (50). Tento přírůstek vedl též ke statisticky významnému navýšení počtu dendritických a T-regulačních lymfocytů (v obou případech $P < 0,05$), které působí jako regulátory imunity (49).

Probiotika

Jak bylo dříve zmíněno, mateřské mléko není sterilní a obsahuje živé bakterie. Probiotické kmeny byly izolovány v mléce 70,6 % kojících žen (51). Čtyřicet pět procent kojících žen má laktobacily, přičemž je nejčastěji izolován *Lactobacillus salivarius* 3,1 % má bifidobakterie s převahou *Bifidobacterium breve* a 22,5 % žen má současně laktobacily i bifidobakterie. Bifidobakterie jsou hojně studovaným kmenem a používají se jako probiotický kmen v některých formulích. Tento kmen se již dlouhodobě považuje za bezpečný (52) a mezi jeho benefity patří snižování délky trvání průjmů vyvolaných antibiotiky u kojenců (53) a snižování výskytu nekrotizující enterokolitidy u předčasně narozených dětí pod 34. gestační týden, pravděpodobně i pod 28. týden (54). V in vitro podmínkách byl prokázán inhibiční a ochranný efekt vůči rotavirům (55). Z hlediska ochrany a prevence alergií se na zvířecích modelech jeví jako nejpotentnější *Bifidobacterium breve M-16 V* (56). Tento probiotický kmen potlačuje imunitní reakce vyvolané Th2-lymfocyty, redukuje produkci IgE a moduluje rovnováhu Th1/Th2-lymfocytů (57). Při suplementaci *Bifidobacterium breve M-16 V* do formule s extenzivně hydrolyzou bílkovinou kravského mléka u kojenců s prokázanou senzibilitou na

bílkovinu kravského mléka a s atopickým ekzémem došlo ke zvýšení podílu bifidobakterií ve fekální mikrobiotě ($P = 0,0077$ ve 3. měsíci od zahájení podávání) a ve 3. měsíci podávání poklesl statisticky významnou měrou podíl aerobních bakterií. V porovnání s počátkem studie došlo ve 3. měsíci k signifikantnímu zlepšení alergických projevů (58).

Synbiotika

Poté, co byl prokázán samostatný efekt podávání prebiotik a probiotik v prevenci alergií, je nyní kladen velký důraz ve výzkumu na možný efekt přidavku synbiotik. Tímto tématem se zabývala, mimo jiné, JULIUS SN study (59). Cílem studie bylo zjištění efektu přidání synbiotik na složení mikrobioty novorozenců narozených SC. Do studie bylo zahrnuto 153 donošených novorozenců porozených SC a kteří z různých důvodů nemohli být kojeni. Tito novorozenci byli randomizováni na 16 týdnů do jedné ze 3 skupin, a to bez přidavku scGOS/lcFOS, s přidavkem scGOS/lcFOS a na skupinu s přidavkem scGOS/lcFOS a *Bifidobacterium breve M-16 V*. Suplementace prebiotiky s *Bifidobacterium breve M-16 V* vedlo ke statisticky významnému navýšení podílu zmíněného probiotického kmene od dne 3/5 až do 8. týdne studie ($P < 0,0001$ a $P = 0,041$) a k signifikantnímu poklesu enterobakterií za stejném období ($P = 0,02$, $P = 0,016$). Současně byl zaznamenán pokles fekálního pH a vyšší acetát ve stolici. Časná modulace střevní mikrobioty pomocí *Bifidobacterium breve M-16 V* přiblížilo složení střevní mikrobioty dětí porozených SC složení mikrobioty dětí porozených poševně. Předchozí expozice peptidům derivovaným

z β -laktoglobulinů a obohacených o směs scGOS/lcFOS a *Bifidobacterium breve M-16 V* vedla k redukcí akutní alergické reakce na syrovátku a pomohla v údržbě fyziologické rovnováhy Th1/Th2-lymfocytů v tenkém střevě (60).

Nyní probíhají minimálně dvě další studie (Tempo a Maestro), které se zabývají přidavkem synbiotik do pHF a vyhodnocením dopadu použití těchto formulí na alergické projevy v roce věku. Dalšími cíli těchto studií je zhodnocení růstu, bezpečnosti a tolerance těchto formulí, složení střevní mikrobioty, rozvoj imunitních parametrů a evaluace individuálních alergických manifestací.

Závěr

Závěrem je nutné zdůraznit ochranný efekt výlučného kojení, po dobu alespoň 4 měsíců, na rozvoj alergií. V případech, kdy není možná iniciace nebo udržení laktace lze i přes omezené množství důkazů, zvážit podávání pHF u rizikových novorozenců a kojenců z hlediska rozvoje alergií. Jak dokazuje Julius Study, přidavek synbiotik do pHF se jeví jako velice slibný koncept v prevenci rozvoje a v urychlení odeznění alergických projevů u rizikových dětí. Výsledky současně probíhajících a budoucích studií poskytnou mnoho nových a cenných informací, které by mohly pomoci ve stanovení ideálního algoritmu v boji proti neustále rostoucí prevalenci alergických onemocnění, zejména u dětí, které nemohly být z různých příčin kojeny.

Tato článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.

LITERATURA

- Huber B. 100 years of allergy: Clemens von Pirquet – his idea of allergy and its immanent concept of disease. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 573–579.
- Travers P, Walport M, Shlomchik M et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease: 5th Edition. Taylor & Francis, Inc., New York 2001.
- Bacçioğlu A, Söğüt A, Kiliç et al. The Prevalence of Allergic Diseases and Associated Risk Factors in School-Age and Adults in Erzurum, Turkey. *Turk Thorac J* 2015; 16(2): 68–72.
- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 2014; 7(1): 12.
- Pawankar R. The WAO White Book on Allergy: Update 2013. 2013. K dispozici na <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>.
- Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(9): 2043.
- Turke PW. Childhood food allergies: An evolutionary mismatch hypothesis. *Evol Med Public Health* 2017; 2017(1): 154–160.
- Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92(10): 902–908.
- Høst A, Jacobsen HP, Halseth S et al. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl: S13–18.
- Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 813–814.
- Hill DA, Spergel JM. The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(2): 131–137.
- Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P et al. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1): 46–55.
- Milani C, Duranti S, Bottacini F et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *2017*; 81(4): e00036–17.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut flora. *Biochem J* 2017; 474(11): 1823–1836.
- Sender R, Fuchs S, Milošević R. Revised estimates of the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14(8): e1002533.
- Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci* 2017; 62(2): 414–420.
- Kasai C, Sugimoto K, Moritani I et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analysed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 100.
- Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J et al. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy – a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(2 Pt 2): e394–400.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 104.
- Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesa-

rean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 135.

21. Akagawa S, Tsuji S, Onuma C et al. Effect of Delivery Mode and Nutrition on Gut Microbiota in Neonates. *Ann Nutr Metab* 2019; 74(2): 132–139.

22. Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A et al. Colonization and succession within the human gut microbiome by archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life. *Front Microbiol* 2017; 8: 738.

23. Li H, Wang J, Wu L et al.: The impacts of delivery mode on infant's oral microflora, *Sci Rep* 2018; 8: 11938.

24. Rutayisire E, Huang K, Liu Y et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systemic review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 86.

25. Toscano M, De Grandi R, Grossi E et al. Role of the Human Breast Milk-Associated Microbiota on the Newborns' Immune System: A Review. *Front Microbiol* 2017; 8: 2100.

26. Pannaraj PS, Li F, Cerini C et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 171(7): 647–654.

27. Bai DL, Wu KM, Tarrant M. Association between intrapartum interventions and breastfeeding duration. *J Midwifery Womens Health* 2013; 58(1): 25–32.

28. Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2016; 118(2): 511–521.

29. Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB et al.: Milk- and solid-feeding practices and day-care attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect* 2015; 5: 3.

30. Modi SR, Collins JJ, Relman DA: Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014; 124(10): 4212–4218.

31. Høst A, Koletzko B, Dreborn S et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80–84.

32. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I et al. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine response. *Allergy* 2017; 72(3): 416–424.

33. Meulenbroek LA, van Esch BC, Hofman GA et al. Oral treatment with β lactoglobulin peptides prevents clinical symptoms in a mouse model for cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(7): 656–664.

34. van Esch BC, Scouten B, de Kivit S et al. Oral tolerance induction by partially hydrolysed whey protein in mice is associated with enhanced numbers of Foxp3+ regulatory T-cells in the mesenteric lymph nodes. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(8): 820–826.

35. Gouw JW, Jo J, Meulenbroek LAPM et al. Identification of peptides with tolerogenic potential in a hydrolysed whey-based infant formula. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(10): 1345–1353.

36. Osborn DA, Sinn JKH, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No. CD003664.

37. Pineiro M, Asp NG, Macfarlane S et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 3 Pt 2: S156–9.

38. Zikovic AM, German JB, Lebrilla CB et al. Human milk glycometabolism and its impact on the infants gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4653–4658.

39. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22(9): 1147–1162.

40. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr* 2012; 64(1): 83–99.

41. Herrera AR, Ludwig T, Bouritius H et al: OP-18 The combination of scGOS/lcFOS and fermented infant formulae softens stools of infants compared to unfermented infant formula without scGOS/lcFOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(4): 516–517.

42. Vanderplas Y, Ludwig T, Bouritius H et al: Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo- oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr* 2017; 106(7): 1150–1158.

43. Rigo-Ardover M, Saldaña-Ruiz S, van Limpt K et al: A combination of scGOS/lcFOS with Bifidobacterium breve M-16 V protects suckling rats from rotavirus gastroenteritis. *Eur J Nutr* 2017; 56(4): 1657–1670.

44. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Knipping K et al: Supplementation With 2'-FL and scGOS/lcFOS Ameliorates Rotavirus-Induced Diarrhea in Suckling Rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 372.

45. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Minutes of the 73rd Plenary meeting, 28-30 June 2016, Brussels (Belgium). K dispozici na <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/160921a-m.pdf> Nahlédnuto 15. 8. 2019 v 18:59.

46. Kosuwon P, Lao-Araya M, Uthaisangsook S et al. A synbiotic mixture of scGOS/lcFOS and Bifidobacterium breve M-16 V increases faecal Bifidobacterium in healthy young children. *Benef Microbes* 2018; 9(4): 541–552.

47. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91(10): 814–819.

48. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the inci-

dence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(3 Suppl): 49–59.

49. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formulae for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71(5): 701–710.

50. Soto A, Martín V, Jimenez E et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(1): 78–88.

51. Wopereis H, Sim K, Shaw A et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of probiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(4): 1334–1342.

52. Picard C, Fioramonti J, Francois A et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(6): 495–512.

53. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ et al. A randomized formula-controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infant. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(5): 385–389.

54. Patole SK, Rao SC, Keil AD et al. Benefits of Bifidobacterium breve M-16 V Supplementation in Preterm Neonates – A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150775.

55. Chenoll E, Rivero M, Codoñer FM et al. Complete Genome Sequence of Bifidobacterium longum subsp. infantis Strain CECT 7210, a Probiotic Strain Active against Rotavirus Infections. *Genome Announc* 2015; 3(2): e00105-15

56. 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.

57. Inoue Y, Iwabuchi N, Xiao JZ et al. Suppressive effects of Bifidobacterium breve strain M-16 V on T-helper type 2 immune responses in a murine model. *Biol Pharm Bull* 2009; 32(4): 760–763.

58. Taniuchi S, Hattori K, Yamamoto A et al. Administration of Bifidobacterium to infants with atopic dermatitis: Changes in fecal microflora and clinical symptoms. *J Appl Res* 2005; 5(2): 387–396.

59. Chua MC, Ben-Amour K, Lay C 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(1): 102–106.

60. Kostadinova AI, Meulenbroek LAPM, van Esch BCAM et al. A Specific Mixture of Fructo-Oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16 V Facilitates Partial Non-Responsiveness to Whey Protein in Mice Orally Exposed to β -Lactoglobulin-Derived Peptides. *Front Immunol* 2016; 7: 673.