

KLINICKÁ ALERGIE DĚTSKÉHO VĚKU

Kniha byla vydána za laskavé podpory:



GENERÁLNÍ PARTNER



MUDr. Jiří Liška, CSc.

KLINICKÁ ALERGIE DĚTSKÉHO VĚKU

**Význam stanovení imunoglobulinu E
v pupečnickové krvi ve vztahu k problematice
alergie v dětském věku**

AUTOR

■ MUDr. Jiří Liška, CSc., Novorozenecké oddělení, Mulačova nemocnice, Plzeň

RECENZENTI

■ Prof. MUDr. František Stožický, DrSc.

■ Prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc., dr.h.c.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jiří Liška: KLINICKÁ ALERGIE DĚTSKÉHO VĚKU. Význam stanovení imunoglobulinu E v pupečnickové krvi ve vztahu k problematice alergie v dětském věku

© Jiří Liška, 2020

© Maxdorf, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2020

Cover photo © iStockphoto.com / ivanastar

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **Mgr. Irena Kratochvílová**

Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-663-4

*Za aktivní dvacetiletou spolupráci na porodních sálech
při sběru materiálu bych chtěl poděkovat kolektivům
porodnicko-gynekologického oddělení Mulačovy nemocnice v Plzni
pod vedením primářů MUDr. Z. Kestránka a MUDr. Z. Knaizla,
kolektivu neonatologického oddělení a oddělení odborných ordinací,
laboratoří Mulačovy nemocnice pod vedením prim. V. Holečka, CSc.,
a prim. MUDr. Š. Sobotové a v neposlední řadě ředitelům
Mulačovy nemocnice, bez jejichž podpory by tato studie nebyla možná.*

*Další poděkování patří prof. MUDr. Františku Stožickému, DrSc.,
a prof. MUDr. Miloši Veleminskému, CSc.*

PŘEDMLUVA

Ve svém dlouholetém působení v oblasti pediatrie a pediatrické imunologie jsem byl v počátcích své klinické praxe nasměrován profesorem MUDr. Vladimírem Zavázalem, DrSc., k neonatologicko-pediatrické imunologii, zejména pak k působení imunoglobulinu E (IgE). Funkce imunoglobulinu E je v oblasti imunity, kdy jsou zvýšené hladiny IgE spojeny s přecitlivělostí jedince, jako je alergické astma a atopie. V průběhu let se můj zájem formoval na návaznost IgE s výskytem alergií a atopií u dětí a alergií a morbiditou novorozenců.

Klinická studie provedená u tohoto souboru 3169 novorozenců trvala dvanáct let. Soubor 3169 novorozenců v první fázi jsme rozdělili do dvou skupin ve dvou obdobích let 1998–2002 a 2003–2010 a tato fáze byla zaměřena na vyšetřování hodnot IgE nejen z krevního séra. Cílem bylo ověření údajů z literárních prací o vazbě mezi hodnotami IgE z pupečnicku a hodnotami IgE v krevním séru v následujícím kojenecko-batolecím věku, ale i v dalším období, a zda jsou hodnoty pupečnickového IgE v průměru rozdílné u novorozenců z rodin, kde je jeden z rodičů alergik nebo jsou oba rodiče alergici.

Ve druhé fázi studie, v letech 2010–2015, bylo dovyšetřeno 412 novorozenců. Tato část studie byla zaměřena na zkušenosti s nejčastějšími probiotiky a preventivní intervencí, kdy bylo předpokladem, že osídlení slizničních povrchů určitým typem bakterií bude mít příznivé účinky nutriční i imunologické. Samotná genová typizace byla prováděna u tří druhů probiotik. Jedná se o *E. coli* typ Nissle – preparát Mutaflor, *Lactobacillus casei* sp. rhamnosus GG a *Sacharomyces boulardii* v minulosti. *E. coli* typ 083 – preparát Colinfant New Born – tento je předmětem studie.

Kniha je rozdělena na dvě části. První je přehledem teoretických poznatků včetně rozdělení skupin zkoumaných novorozenců a zahrnuje kapitoly o prenatální diagnostice. Druhá část knihy popisuje konkrétní výsledky studie.

OBSAH

Předmluva	6
---------------------	---

TEORETICKÁ ČÁST

1	Imunologický vývoj u novorozenců	10
1.1	Cytokiny	10
1.2	Alergie	10
1.3	Imunitní systém	17
1.4	Vývoj střevní mikroflóry	21
1.5	Atopie	30
2	Probiotika	33
2.1	Probiotika a prebiotika	33
2.2	Klinické aplikace probiotik	33
2.3	Probiotika, prebiotika a atopie	35
2.4	Primární prevence	37
2.5	Využití probiotik v praxi	37
3	Probiotika v pediatrii	45
3.1	Využití probiotik v pediatrii a vliv na střevní mikroflóru	46
3.2	Spektrum užití probiotik v pediatrii	47
3.3	Rešerše nejznámějších publikací o aplikaci probiotik v dětském věku	47
3.4	Přehled doplňkové imunomodulace v pediatrii	49
3.5	Vybraná probiotika	50
3.6	Imunomodulace	51
3.7	Probiotika v primární prevenci	53
3.8	Využití bakteriálních lyzátů v klinické praxi – mechanismus působení bakteriálních imunomodulátorů	53

PRAKTICKÁ ČÁST

4	Význam stanovení pupečníkového imunoglobulinu E ve vztahu k rodinné anamnéze alergie	56
4.1	Metodika stanovení	57
4.2	Soubor a výsledky	57
4.3	Studie	60

5	Kolonizace nepatogenním <i>E. coli</i> v léčbě a prevenci morbidity a alergie u novorozenců s vysokou hodnotou pupečnickového IgE	62
5.1	Soubor a výsledky	64
5.2	Imunoglobulin E	66
5.3	Imunoglobulin G	75
5.4	Imunoglobulin A	75
5.5	Připomínky k hladinám imunoglobulinů v dětské populaci	78
5.6	Kyslíkové radikály v pupečnickovém séru z hlediska rodinné historie alergie – první informace	78
	Závěr	80
	Souhrn	82
	Summary	84
	Mezinárodní publikace věnované problematice pupečnickového imunoglobulinu E	86
	Významné publikace o imunoglobulinu E a o probiotikách	88
	Ostatní přílohy	92
	Použitá literatura	104
	Přehled použitých zkratk	111
	Medailonek autora	112
	Rejstřík	114

TEORETICKÁ ČÁST

1 IMUNOLOGICKÝ VÝVOJ U NOVOROZENCŮ

1.1 CYTOKINY

Jako vhodný prognostický znak ukazující na zvýšené riziko vzniku alergie se jeví exprese cytokinů v buňkách pupečnickové krve, sledováním zastoupení cytokinů hrajících důležitou roli při vzniku a rozvoji alergických onemocnění, zodpovědných za Th versus Th2 polarizaci imunitní odpovědi, ovlivňujících tvorbu IgE a vyžrávání střevního epitelu. U dětí alergických matek byla exprese cytokinů interleukinu 4 (IL-4), interleukinu 8 (IL-8), interferonu gama (IFN- γ) a transformujícího růstového faktoru (TGF) nižší a interleukinu 10 (IL-10) vyšší ve srovnání s dětmi zdravých matek. Snížená exprese IFN- γ u dětí alergických matek ukazuje na méně výrazný Th1 typ buněčné odpovědi, a tím snazší rozvoj Th2 buněčné odpovědi podporující rozvoj alergie. Rovněž zvýšená exprese IL-10 v buňkách pupečnickové krve dětí alergických matek ukazuje na převahu Th2.

Snížená exprese cytokinů TGF- β u dětí alergických matek může přispívat k pomalejšímu vyžrávání střevního epitelu novorozenců, a tím usnadňovat průchod alergenů. TGF- β je klíčovým cytokinem izotopového přesmyku protilátek na třídu IgA, která plní ochrannou funkci na slizničním povrchu střeva. Metodou ELISA bylo naměřeno vyšší zastoupení cytokinů EGF u dětí zdravých matek. Již na úrovni buněk pupečnickové krve je zřejmý alergický fenotyp, který upozorňuje na zvýšenou možnost pozdějšího vzniku alergie. TGF- β byl jediným cytokinem se statisticky významným rozdílem v množství v plodové vodě dětí zdravých a alergických matek. Vyšší množství interleukinů (IL-5 a IL-10) v kolostru alergických matek a také v pupečnickovém séru jejich dětí naznačuje převažující Th2 naladění imunitního systému ve skupině matek i dětí ještě bez klinických příznaků (Hrdý, 2007).

1.2 ALERGIE

1.2.1 Genetika a alergie

Genetická výbava jedince výrazně ovlivňuje vznik a průběh alergických reakcí. Ve studiu vlivu genů na vznik a rozvoj alergického onemocnění hraje systém HLA prioritní úlohu. Z hlediska alergie hraje důležitou roli chromozom 5, kde je celá oblast obsahující geny pro řadu cytokinů. Hledaly se souvislosti mezi

hladinou IgE a genetickou výbavou. V těchto studiích se ukázalo, že hladina IgE není konstantní, ale liší se nejen podle věku a pohlaví, ale i v jednotlivých rodinách. Hladina IgE není pod kontrolou jen jednoho genu. IgE mediovaná imunitní odpověď závisí na receptoru, na který se IgE váže. Existuje vysoce afinní receptor a nízko afinní receptor. První je exprimován na bazofilech a žírných buňkách, vazba s monomerním receptorem je vysoce afinní. Oproti tomu IgE s menší afinitou se vyskytuje na jiných buňkách, tj. lymfocyty, makrofágy, destičky a eozinofily (Šedivá, 2004).

1.2.2 Poruchy regulace imunity – alergie a autoimunitní onemocnění

Na vzniku a rozvoji alergických a autoimunitních onemocnění se jasně podílí genetická dispozice. Genetická komponenta obou imunopatologií je velmi komplexní. Nejvíce studovaným regionem genomu ve spojitosti s alergickým onemocněním je úsek na chromozomu 5, kde jsou kódovány mnohé mediátory Th2 imunitní reakce: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Mnohé studie potvrdily asociaci jednonukleotidových polymorfismů (SNP) těchto genů s rozvojem astmatu a atopickou dermatitidou i stupněm závažnosti atopické dermatitidy. V imunopatogenezi alergických a autoimunitních onemocnění jsou za hlavní efektorové buňky považovány především subpopulace jednotlivých typů T lymfocytů. Alergen specifické Th2 lymfocyty byly identifikovány v periferní krvi u alergických pacientů (Romagnini, 1991). Th1, Th2 nerovnováha patří mezi nejdůležitější imunoregulační mechanismy a je podkladem hygienické hypotézy. Role B lymfocytů v patogenezi alergických onemocnění je dána především produkcí IgE (Burrows, 1989; Platts-Mills, 2002).

Pro aktivaci specifické imunitní odpovědi jsou ale nezbytné buňky imunitní odpovědi, především dendritické buňky. Dendritické buňky se nacházejí na sliznici dýchacích cest, v gastrointestinálním traktu (GIT) i v kůži. Jsou jedinečnou populací antigen prezentujících buněk. Hlavní funkcí dendritických buněk je schopnost aktivovat adaptivní imunitní odpověď a spouštět různou reakci na různé patogeny. Na druhé straně hrají důležitou roli v indukcii antigen specifické tolerance. Studie u dětí s těžkou formou atopické dermatitidy (AD) potvrdila asociaci genů pro cytokiny s rozvojem AD a zároveň vliv genů na vývoj alergického pochodu v průběhu dětství. Byla prokázána korelace hladiny volných lehkých řetězců u dětí s aktivitou AD. Jako jeden z nových možných terapeutických postupů se jeví podání monoklonální protilátky proti B lymfocytům – anti-bCD20 rituximab (Kaiserová, 2013).

1.2.3 Alergické stavy a mechanismy jejich vzniku

Choroby z přecitlivělosti nejsou zdaleka homogenním celkem. Nenesou jen projevy patologické, ale i projevy obranné. Předchází je různě dlouhá fáze

senzibilizace a změny v imunitních reakcích. Často se již v těhotenství připravuje půda pro budoucí alergii. Jestliže těhotná kouří, konzumuje vysoce alergenní potraviny, žije v silně alergizujícím prostředí či sama, případně její rodina je alergická, pak se vytváří pro alergii předurčený jedinec. Ten se rodí s hyperprodukcí IgE v pupečnickové krvi. Nedostatek IgA na povrchu sliznic, určité fenotypy HLA zapříčiňující přestřelující reakce jsou příklady příčin, proč jinak obecně mobilizující imunita mediovaná IgE začne svůj organismus poškozovat. Podle situace se může u některých jedinců vyvinout obraz určité alergie, zatímco u jiných, navzdory vytvoření specifických protilátek izotypu IgE a třeba i pozitivivity v kožních testech, k onemocnění nedochází. Podle zkušeností Zavázala se manifestuje pouze polovina latentních alergií během tří let. U zbývajících zřejmě nedojde za tuto dobu ke zboření jakési přirozené rezistence. Děti s podnormálními hladinami IgE měly vyšší nemocnost běžnými infekcemi než děti s průměrnou hladinou IgE.

Stále je otázka, zda existuje rozdíl mezi imunitním a alergizujícím IgE. Přes neexistenci podtříd IgE bývá stále častěji prokazována jeho značná funkční heterogenost. Hovořilo se o formě atopického IgE, majícího schopnost vázat histamin. Přínosem pro diagnostiku alergií může být možnost sledování faktoru nekrotizujícího nádory TNF- α a příbuzného aktivačního faktoru T lymfocytů. Klasická antihistaminika působí až na samém konci procesu. Potřebujeme preparáty ovlivňující samotný začátek alergické odpovědi jako například cromoglykát, ketotifen, cyklosporin A, které blokadou aktivace genů snižují sekreci mediátorů a inhibují chemotaxi eozinofilů v časně i pozdní fázi alergie (Zavázal, 1994).

1.2.4 Účast slizničního imunitního systému a komensálních bakterií v alergii

Slizniční mikrobiota (mikroflóra) spolu s antigeny zevního prostředí jsou hlavními podněty přispívajícími k vývoji a stimulaci celého imunitního systému. Ústřední roli hrají T-regulační buňky, které svými produkty ovlivní protilátkovou odpověď různých izotypů a expresí receptorů s následnou aktivací buněk, které se účastní alergických reakcí. Lze najít takovou mikrobiální komponentu, jejíž aplikace přinese nové přístupy. Naprostá většina podnětů, které stimulují v každodenním životě náš imunitní systém, pochází z antigenů vnějšího prostředí. Velké plochy sliznic (300 m²) jsou vystaveny různorodému spektru antigenů, mikrobiálních patogenů, antigenů potravy a vzduchu, včetně alergenů. Většina mikroorganismů vstupuje do našeho organismu sliznicemi. Následkem toho dochází na sliznicích k indukci humorálních a buněčných imunitních reakcí zahrnujících tvorbu specifických protilátek různých izotypů i T buňkami mediovaných odpovědí ovlivňujících imunoregulační mechanismy. Slizniční a přidružené tkáně obsahují největší kvantum imunitních buněk (80 %) různých fenotypů.

Hlavními buňkami zprostředkujícími interakci přirozené imunity s imunitou adaptivní jsou dendritické buňky, které jsou schopny nejúčinněji prezentovat

antigeny. Výsledná odpověď, tj. aktivace T buněk vedoucí ke stimulaci slizniční imunity nebo indukce tolerance, závisí na účasti různých populací dendritických buněk. Jedním z hlavních humorálních mechanismů zabezpečujících bariérovou funkci sliznic je sekreční IgA (S-IgA). U jedinců s IgA deficiencí je kvůli nedostatečné bariérové funkci sliznic vyšší výskyt alergií a jiných chronických chorob. Úloha bariérové funkce epitelu je v poslední době zdůrazňována i u alergických chorob dýchacího traktu. Atopické stavy jsou spojovány s dysfunkcí epitelu dýchacích cest a změnami v přirozené imunitě. Tyto nálezy mění pohled na terapii alergických chorob. Místo tlumení zánětlivých procesů se doporučuje zvýšit rezistenci dýchacích cest podnětům z prostředí modulací přirozené a adaptivní imunity (Tláskalová, 2012).

1.2.5 Potravinová alergie

Může být zprostředkována protilátkami typu IgE, ale také buněčnou opožděnou reakcí i imunokomplexy. Jsou uváděny údaje o vyšším výskytu pylové alergie u lidí narozených přímo do pylové sezóny. Projevy mohou být orgánové i systémové. Potravinovou alergii můžeme rozdělit z hlediska patofyziologického – imunopatologická reakce prvního typu, kdy si pacient vyrábí více alergických protilátek typu IgE, která po setkání s příčinným alergenem vyvolá klasické cesty aktivace alergického zánětu. Vyplavují se mediátory časně i pozdní fáze. Složitější je situace u těch mechanismů, kde IgE zprostředkovanou přecitlivělost ne-nacházíme, a přesto následný proces splňuje všechna kritéria alergického zánětu. V těchto případech je nositelem antigenní specifity buněčná imunita, reprezentovaná především T lymfocyty. Jedná se o čtvrtý typ imunopatologické reakce. Není možné opomenout ani možnou existenci specifických protilátek třídy IgG s tvorbou imunokomplexů. IgE mediovanou alergii prokazujeme kožními testy nebo přímým průkazem specifických IgE v laboratoři, kde je diagnostika non-IgE alergie velmi obtížná. Často je indikován preventivní preparát v perorální formě (Nalcrom). Preventivně se používá Hylak Forte (Fuchs, 2004).

1.2.6 Diagnostický algoritmus potravinové alergie v dětském věku

- stanovení specifických IgE
- kožní prick testy
- epikutánní atopické patch testy
- diagnostická eliminační léčba
- orální expoziční zátěžový test (Jeseňák, 2008)

1.2.7 Potravinová alergie a její klinické příznaky

- gastrointestinální: průjem, zácpa, nechutenství, dyspeptický syndrom, bolesti břicha, sideropenická anémie, enteroragie, aftózní stomatitida, orální alergický syndrom, gastroezofageální reflux, mapovitý jazyk
- kožní: urtikarie, atopická dermatitida, erytém, purpura, dermatitis herpetiformis Dühring, recidivující exantémy
- respirační: rinokonjunktivitida, laryngo a bronchospasmus, kašel, hemoptýza, Quinckeho edém, otitida, anafylaktická reakce
- méně časté příznaky potravinové alergie: artralgie, migréna, vulvovaginitida

Dále: laktulózo-manitolový test:

- eozinofilní kationický protein v séru
- histamin v séru
- tryptáza ve stolici
- IgE ve stolici (Lodinová-Žádníková, 2002)

1.2.8 Reakce na potravinové alergie

U dětí do tří let je postiženo asi 8 %. Nežádoucí reakce je možné rozdělit do dvou skupin. První je podmíněna imunologickými mechanismy. Druhá se rozvíjí bez účasti imunitního systému. Alergie může být zprostředkována jak protilátkami IgE (I. typ), tak protilátkami IgG, IgA a imunokompetentními buňkami, jako je tomu u II., III., a IV. typu přecitlivělosti. Do této druhé skupiny jsou řazeny reakce zprostředkované neimunologickými mechanismy. Tyto reakce se zařazují pod pojem potravinová intolerance. V prvních šesti měsících života je riziko senzibilizace dítěte dosti značné. Je dáno nízkou hladinou trávicích enzymů v zažívacím traktu, nezralým slizničním imunitním systémem s nedostatečně vyvinutou schopností tzv. orální tolerance a relativně neomezenou absorpcí makromolekul ze střevního lumina (Kniker, 1999).

Slizniční orální tolerance je aktivní proces probíhající v oblasti slizničního imunitního systému. Jde o specifickou inhibici imunitní odpovědi po jejím předchozím navození kontaktem určitého antigenu s regulačními buňkami T, usídlenými v oblasti sliznice střeva. Na sliznici dýchacích cest k indukci tolerance nedochází, v této oblasti vyvolá stejný antigen aktivaci, tedy obrannou odpověď. Tolerance je jedna z aktivních funkcí imunitního systému zprostředkovaná supresorovým mechanismem a realizovaná prostřednictvím inhibičně působících lymfokinů, produkovaných regulačními lymfocyty T. K prolomení orální tolerance, a tím i k manifestaci alergie, dochází vzácně (Veverková, 2007).

1.2.9 Výživa a alergie

Za rizikové faktory pro vývoj alergického onemocnění hned po narození je pokládána rodinná dispozice, vysoká koncentrace IgE v prvních týdnech života

novorozence, snížení hladiny CD8T lymfocytů v jeho krvi a eozinofilie v krvi či nosním sekretu. V nálezech z pupečnickové krve je rizikovým faktorem zvýšená celková hladina IgE. Souvislost s hladinou IgE v séru matky ani v amniové tekutině prokázána nebyla. Studovanými faktory jsou v současnosti u alergického astmatu volné kyslíkové radikály. Antigenní podnět vede k uvolnění reaktivních kyslíkových radikálů. Pokud jsou tyto látky dále metabolizovány, dojde vlivem těchto produktů k poškození bronchiální sliznice (Veverková, 2007).

1.2.10 Rizikové faktory vývoje alergie a atopie

- faktory vnitřního prostředí (alergeny roztočů a zvířat, plísní)
- faktory vnějšího prostředí (polinóza, ovzduší, kouření)
- faktory související s mikrobiální stimulací (atypické pneumonie)
- dietní faktory (proteiny kravského mléka)
- zjistili jsme pozitivní asociaci mezi kontaminací placenty organochlorovými sloučeninami a zvýšením IgE v pupečnickové krvi

Alergeny vnějšího prostředí: extrémně vysoké koncentrace pylu břízy v minulosti ve Švédsku měly za následek dvojnásobný nárůst senzibilizace na alergen břízy. Měsíc narození v souvislosti s pylovou sezónou může ovlivňovat riziko atopických chorob. U dětí s pravidelnými kontakty s polnohospodářskými zvířaty je nižší prevalence atopie. Také již tehdy snižovala strava bohatá na probiotika riziko atopie v dětství. Nízká konzumace rybiho oleje se ukázala jako rizikový faktor astmatu. Děvčata, která se stala obézní mezi 6 a 11 lety, měla až sedminásobně vyšší riziko astmatu.

Mnohé studie ukázaly, že k ovlivnění vývoje imunitního systému může dojít již intrauterinně, kdy některé alergeny a škodlivé látky mají schopnost procházet placentou. Za kritické období, kdy vlivem vnějších faktorů může dojít k imunologickým změnám a následnému vývoji atopie, se považují první měsíce života.

Moderní příbytky vytvářejí vhodné podmínky pro rozmnožování domácích roztočů, plísní a akumulaci alergenů a toxinů. Studie ukázaly, že více než 65 % dětí nad tři roky je alergických na bytové alergeny. U dětí s pravidelnými kontakty se zvířaty byl pozorován protektivní vliv v přítomnosti psa a kočky v domácnosti (Hlavatá, 2007).

1.2.11 Výživa a slizniční imunita

Není doporučováno vyhýbat se alergenům v době těhotenství. Doporučuje se výlučné kojení po dobu čtyř měsíců a zavádění příkrmů mezi čtvrtým a šestým měsícem. Když nelze kojit, doporučují se extenzivně nebo částečně hydrolyzované formule. Z pokynů z roku 2008 nedochází k omezování alergenů jak u matek v době těhotenství, tak u kojenců. Zdrojem probiotických bakterií je matka. K osídlení dochází v porodních cestách a později se uplatňuje mateřské mléko.

Velmi důležitým jevem je navození orální tolerance, při které dochází k tomu, že se imunitní systém naučí reagovat na naši střevní mikroflóru a na potravinové alergeny. Tento jev se navodí v prvním půlroce života a pro jeho správný průběh je nutná stimulace imunitního systému, na které se probiotika podílí. V případě, že není možné kojít, je nutné zajistit v prvních šesti měsících pro slizniční imunitu co nejšetrnější stravu s prokázanou hypoalergenicitou. Pro prevenci alergie je odůvodněné přidávání probiotik do hydrolyzovaných formulí (Nováková, 2009).

1.2.12 Příčiny nárůstu alergií a astmatu

Statistiky Světové zdravotnické organizace (WHO) ukazují, že mezi 20. a 21. stoletím nastal u chorob dýchacích cest přesun od přenosných k nepřenosným. Na kongresech patří problematika „hygienické hypotézy“ k trvalým bodům programu (Špičák, 2005). Objevila se pozorování, která to potvrzují, jako např. ochranný vliv expozice k mykobakteriím, o významu střevní flóry, zrání imunitního systému, protektivním vlivu spalniček a hepatitidy A (Hoffjan, 2004). Tomu odpovídá nízký počet alergiků v prostředí zemědělských farem s kontaktem se zvířaty v raném věku (Strachan, 1989). Zdůrazňuje se úloha regulačních T lymfocytů. Někteří autoři (Platts-Mills, 2005) se domnívají, že se musí uvažovat o třech variantách (hypotézách) příčin nárůstu astmatu a alergie:

- zvýšená expozice celoročně působícím alergenům
- změny imunologické odpovědivosti v důsledku zmenšení bakteriálního břemene při zvýšeném používání antibiotik, rozvojem očkování, vlivem vystupňované hygieny (přesuny od Th1 k Th2 vlivu)
- ztráta respiračně specifického ochranného účinku (výživa, životní styl)

Většina alergologů se domnívá, že se účastní všechny tři mechanismy. K celoročně působícím alergenům je nutné uvádět, že pobyt v interiérech se prodloužil, mění se teplotní a vlhkostní podmínky, mění se vybavení nábytkem, textiliemi, v bytech se zvyšuje přítomnost zvířat. Senzibilizace k alergenům roztočů a trav, která se vyvine již v prvních letech života, se projeví zvýšeným rizikem astmatu v tomto období. U domácích zvířat jsme svědky velmi odlišných výsledků, kdy v některých případech mohou navodit specifickou toleranci, ale neovlivňují senzibilizaci k jiným, např. roztočovým alergenům.

Imunologická odpovědivost – sklon k senzibilizaci je geneticky závislý, senzibilizace sama se nemusí ještě klinicky projevit, ale při expozici inhalovaným endotoxinům v raném věku a v nízkých dávkách se pozorovala nižší prevalence alergie astmatu a alergické rýmy. Možná je zde úloha T-regulačních lymfocytů.

Ztráta respiračně specifického ochranného účinku – přednost počítačům před sportem.

Dále sem patří těhotenství starší ženy, antibiotika v prvním roce života a život v blízkosti velkého dopravního zatížení. Alergologové se v roce 2005 domnívali, že významné údaje budou přinášet studie o významu slizniční imunity a jejího imunomodulačního vlivu (Nevoral, 2008).

V návaznosti na to se snažíme předložit názory na využití i efekt probiotik z nejrůznějších klinických studií, a zdůraznit tak širší současného pohledu.

1.3 IMUNITNÍ SYSTÉM

1.3.1 Ontogeneze imunity u novorozence

Hlavní zásoby imunoglobulinů se dostávají do plodu z cirkulace matky (IgG), ale není sporu o tom, že plod aktivně syntetizuje nejen IgG, ale i imunoglobuliny dalších tříd. Byla prokázána aktivní syntéza IgM ve fetální slezině v 10. týdnu gestace. Produkce IgG byla zjištěna v 11. týdnu v játrech a ve střevě, IgE v plicích v 11. týdnu a IgA ve střevě ve 13. týdnu gestace. Dojde-li k intenzivní antigenní stimulaci plodu např. intrauterinní infekcí, tato bazální syntéza imunoglobulinů (IgM, IgA) se několikanásobně zvýší a v lymfatických tkáních se objeví plasmatické buňky secernující protilátky. B lymfocyty s povrchovými membránovými imunoglobuliny (receptory) se objeví v 8. týdnu gestace v játrech a ve 14. týdnu je jejich počet stejný jako u dospělých jedinců.

Významným obranným mechanismem ve fetálním a časném postnatálním období je pasivní přenos IgG placentou z mateřského séra. Tím se do plodu dostávají protilátky třídy IgG, především proti bakteriálním toxinům. Ve 26. gestačním týdnu obsahuje sérum plodu stejnou hladinu jako sérum matky. V období porodu může být dokonce vyšší o 10 %. Přenos se děje výlučně placentou. Ze všech imunoglobulinových tříd je transplacentárně přenášen pouze IgG. Předpokládá se, že jde o aktivní transport molekul IgG. Úlohu zde hrají specifické buněčné receptory pro Fc fragment IgG molekuly. Z hlediska buněčné imunity se T lymfocyty objevují poprvé v 15. týdnu gestace, jejich relativní počet nedosáhne hodnot krve dospělých ani koncem gestace (Miler, 1978).

1.3.2 Prenatální a perinatální období a imunita

Přirozený vývoj imunity u dítěte je formován na základě endogenních faktorů zahrnujících především genetickou dispozici. Je známo, že alterace vyvíjejícího se imunitního systému mohou vést v pozdějším věku ke vzniku imunopatologických či alergických chorob, chronických zánětlivých procesů (metabolicky syndrom) či kardiovaskulárních chorob a diabetu I. typu.

1.3.3 Imunitní systém

Imunitní systém dítěte prochází v průběhu embryonálního vývoje a po narození velmi dynamickým vývojem. Začátek vývoje imunitních buněk je v časném embryonálním období spojen s tvorbou krve, která začíná ve žloutkovém váčku (extraembryonální fáze). V 18. dni gestace se objevuje krvetvorba

v paraaortální splanchopleurální oblasti embrya a po 6.–8. týdnu gestace se hematopoéza přesouvá do jater a přetrvává zde během celého nitroděložního vývoje. V daných lokalitách dochází k tvorbě pluripotentních hematopoetických kmenových buněk, které osidlují kostní dřev okolo 5. týdne gestace, od 20. týdne je kostní dřev hlavním místem krvetvorby. Fetální slezina se tranzitorně účastní na hematopoézi ve 3.–5. měsíci gestace (Holt, 2000). Mezi první imunitní buňky patří B lymfocyty, které nacházíme ve fetálních játrech okolo 9. týdne gestace. Během vývoje B lymfocytů dochází především ke změnám genomu kódujícího protilátky. Vývoj zralých B lymfocytů je dokončen v sekundárních lymfatických orgánech (slezina, lymfatické uzliny aj.). Vlivem antigenní stimulace se z části B lymfocytů vyvíjejí plasmatické buňky schopné od 12. týdne gestace syntézy IgM, která je vystupňována při intrauterinní infekci plodu. Po 20. týdnu gestace se část aktivovaných B lymfocytů mění v paměťové buňky (Holt, 2000). Tvorba IgA není přítomna do 30. týdne gestace.

Novorozenecká syntéza IgM je významná a prodloužená. Hladiny IgG jsou u plodu jako jediné z pěti tříd imunoglobulinů zajišťovány transplacentárním transportem v podstatném množství. Specifický transport IgG je prováděn pomocí neonatálního receptoru (FcRn). Hladina celkového IgG u novorozenců je dependentní na délce gestace. Transfer IgG od matky k fetu začíná již ve 13. týdnu gestace, ve 28.–32. týdnu gestace dosahují fetální hladiny IgG 50 % mateřských hladin. Většina IgG je do fetální cirkulace přenesena během posledních čtyř týdnů gravidity, takže v době termínu porodu mohou hladiny IgG plodu převyšovat o 10 % mateřské hodnoty. Subpopulace T lymfocytů CD4 a CD8 jsou identifikovatelné od 14. týdne gestace. Počet T lymfocytů narůstá ještě v období do šesti měsíců po porodu. I když jsou fetální T lymfocyty schopny odpovědi *in vitro* na mitogeny (fytohemaglutinin) již v 10.–12. týdnu gestace, jejich imunitní funkce vyvrává až po narození dítěte (Mebius, 2003). Buňky NK jsou detekovány u fetu v šestém týdnu gestace a v době porodu mají 10–15% podíl na počtu všech lymfocytů v pupečnickové krvi. Mají značně sníženou cytolytickou aktivitu (Uksila, 1983).

Vývoj monocyto-makrofágového systému začíná ve 3.–4. týdnu gestace ve žloutkovém vaku a pokračuje ve fetálních játrech. Zralé formy neutrofilů jsou detekovatelné ve 12.–14. týdnu gestace. Dendritické buňky, které reprezentují spojení mezi přirozenou a specifickou imunitou, se objevují okolo 6. týdne gestace.

Při zpracování apoptotických či nekrotických buněk fetálními dendritickými buňkami dochází k navození tolerance a jen k minimálnímu zvýšení prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α , IL-12), kostimulačních molekul a aktivačních markerů. Tyto odlišnosti jsou zodpovědné za menší odolnost plodu a posléze i novorozence proti infekcím (Levy, 2007).

1.3.4 Mikrobiální stimulace

Během intrauterinního vývoje dochází k těsné interakci mezi fetem a matkou, na placentárním rozhraní je upřednostňována Th2-buněčná odpověď. Th2 typ reaktivity je charakteristický pro novorozence i v postnatálním období. Modulace imunitního systému mikrobiální zátěží začíná již prenatálně a má za následek stimulaci Th1 orientované imunitní odpovědi, zvýšení regulačních T lymfocytů v pupečnickové krvi a změny ve vrozené imunitě v pozdějším věku. Mikrobiální stimulace v časném životě má podle hygienické hypotézy za následek urychlení maturace imunitního systému a indukci regulačních mechanismů, které mají pro-aktivní charakter před zánětlivými procesy v pozdějším životě (Okada, 2010). Parazitární infekce matky má imunomodulační efekt na vyvíjející se imunitní systém plodu.

1.3.5 Faktory výživy

Pokud není plod dostatečně vyživován, může dojít ke snížení NK a fagocytujících buněk. Pokud matka přijímá dostatek vitamínu D, dojde k indukci tvorby antigenu prezentujících buněk a T-regulačních lymfocytů u plodu.

1.3.6 MALT, GALT

Faktory vnějšího prostředí působí na plod i novorozence imunomodulačně. Například expozice plodu nikotinu byla spojena s elevací IgE hladiny v pupečnickové krvi, zvýšením produkce IL-4 a IL-13 a snížením hladiny IFN- γ . Postnatální expozice nikotinu je u dětí spojena se snížením hladin IgG a IgM a snížením proliferčních schopností T lymfocytů a aktivity NK buněk. Vliv maternálního stresu se prenatálně u plodu projevuje ovlivněním hypothalamicko-hypofyzární-adrenální osy a následným zvýšením Th2-buněčné predominance a zvýšením produkce IgE (Marques, 2013). Podobné dopady na fetální imunitní systém má i expozice matek některým inhalačním alergenům (roztoči) v těhotenství, rovněž zvyšující hladinu IgE v pupečnickové krvi (Peters, 2012).

Hlavní komponentou imunitního slizničního systému je slizniční lymfatický systém (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue), v neonatálním období hraje důležitou roli střevní lymfatická tkáň (GALT – gut-associated lymphoid tissue). Po porodu dochází k rychlé kolonizaci neonatálního GIT, primárně je novorozenec exponován bakteriálním kmenům přítomným v rektovaginální flóře matky. Kolonizace je dále závislá na gestačním staří novorozence, způsobu porodu a jeho výživě. U kojených dětí je primární kolonizace mateřskou fekální mikroflórou nahrazena bakteriální mikroflórou, tvořenou z 90% bifidobakteriemi a laktobacily, které mechanismem kompetitivní inhibice zabraňují adhezii patogenních mikroorganismů ve střevě. Současně produkcí látek fyziologickou střevní mikroflórou, ke kterým patří např. mastné kyseliny s krátkým řetězcem,

dekonjugované žlučové kyseliny, bakteriociny, defenziny aj., se zvyšuje baktericidní schopnost střeva (Sjogren, 2009).

Mikroflóra rovněž přispívá k přesmyku od postnatálně dominujícího Th2 typu imunitní odpovědi na Th1 typ. Opožděná kolonizace komensálními kmeny je přítomna u dětí porozených císařským řezem, u nedonošených dětí či u novorozenců s přítomností perinatální infekce vyžadující terapii antibiotiky. V případě absence adekvátní střevní kolonizace může perzistovat predominance Th2-imunitní odpovědi, spojovaná se zvýšenou prevalencí autoimunitních či alergických chorob. K důležitým složkám mateřského mléka (MM) patří imunokompetentní buňky, z nichž největší část tvoří makrofágy (cca 60 %), dále neutrofilní leukocyty (30–40 %) a lymfocyty (5–10 %). Produkty mléčného kvašení laktózy MM jsou zdrojem kyselého prostředí ve střevě novorozence, a stimulují tak osídlení GIT optimální mikrobiální flórou (Mocková, 2014).

1.3.7 Humorální a celulární imunita u novorozenců

Oponizační aktivita novorozeneckých sér je snížena vůči pyogennímu stafylokoku a gramnegativním mikrobům, které jsou častou příčinou těžkých novorozeneckých infekcí. V posledních době dominuje streptokok skupiny B. Nízké hodnoty IgM a snížená aktivita komplementového systému, jež představují nejdůležitější složky oponizačního děje, tento fakt zčásti vysvětluje. Byly nalezeny nižší hodnoty v aktivitě celkového komplementu u dětí donošených a byly zjištěny významné rozdíly v aktivitě komplementu u dětí nižšího gestačního věku. Vysoké hodnoty nukleolárního testu ve skupině novorozenců nízké porodní hmotností 20krát více oproti dospělým a u zdravých donošených novorozenců 10krát více oproti dospělým jsou výrazem celulární imunity a známkami lymfocytární aktivity, vlastně nálezem stimulovaných lymfocytů (Mísařovicová, 1980).

1.3.8 Lymfoidní tkáň trávicího traktu

Jedním z fyziologicky velice důležitých oddílů imunitního systému jsou tkáňově kryté epiteliemi. Jsou to především slizniční povrchy trávicího, dýchacího a urogenitálního traktu. Zde je kontakt organismu na uvedených sliznicích, tj. 300 m². Nejmohutnější součástí imunitního systému je lymfoidní tkáň trávicího traktu. Denní produkce IgA ve střevě je 2–5 g. Volné intraepitellové lymfocyty se dosud neobjasněným mechanismem účastní vzniku tzv. orální tolerance, tj. útlumu systémové odpovědi na neinfekční antigen podaný především perorálně. Tímto fyziologickým mechanismem omezuje organismus imunní reaktivitu proti těm složkám potravy, které nejsou v zažívacím traktu enzymaticky rozštěpeny na malé neimunogenní fragmenty. Při její poruše mohou vzniknout patologické procesy, např. potravinové alergie (Peters, 2014).