

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Razvoj atopijskog dermatitisa i nutritivne alergije, rizikofaktori i mogućnost prevencije**  
Development Atopic Dermatitis and Food Allergy, Risk for Atopy and Capacity of Prevention

**Mirjana Živanović<sup>1</sup>, Marina Atanasković-Marković<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Specijalna bolnica „Sokobanja“ Sokobanja, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitetska Dečja Klinika, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

**Sažetak** Razvoj atopijskih bolesti u detinjstvu zavisi od interakcije genetskih i faktora spoljašnje sredine (izlaganje alergenima, infekcije itd). Alergijske bolesti se javljaju u najranijem uzrastu karakterističnim sledom koji je poznat kao atopijski marš, a započinje atopijskim dermatitisom i nutritivnom alergijom, praćen drugim alergijskim bolestima u školskom dobu. U poslednjim decenijama prevalenca alergijskih bolesti je izuzetno porasla. Nutritivna alergija i atopijski dermatitis počinju u sličnom uzrastu, a karakteriše ih izmenjen imuni odgovor. Mere prevencije danas su: izbegavanje alergena, primena suplemenata i rano uvođenje solidne hrane. Pravilni terapijski pristup u lečenju atopijskog dermatitisa i nutritivne alergije zahteva kompleksan pristup koji podrazumeva personalizovanu terapiju.  
**Cljučne reči:** nutritivna alergija, atopijski dermatitis, riziko-faktori, terapija, prevencija.

**Summary** The development of atopic diseases in childhood depends on interactions between genetic and environmental factors (allergen exposure, infections etc). Allergic diseases manifest in infancy with atopic march, generally beginning with development symptoms of atopic dermatitis and food allergy, followed by the others allergic diseases in school age. The prevalence of allergic diseases has rapidly increased in recent decades. Food allergy and atopic dermatitis have similar time of onset and altered immune response is involved in both. Avoidance measures, diet supplements and early complementary food introduction are preventive strategies today. The management of atopic dermatitis and food allergy requires a complex approach and individually tailored therapy.  
**Key words:** food allergy, atopic dermatitis, risk factors, treatment, prevention

## Uvod

Alergijske bolesti se manifestuju u najranijem uzrastu karakterističnim sledom tzv. alergijskim maršom. Početak karakteriše pojava IgE antitela na nutritivne alergene uz razvoj simptoma nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa, a njih vrlo često prati pojava alergijskog rinitisa i astme u školskom uzrastu (1). Nutritivna alergija predstavlja nepovoljni imuni odgovor na proteine hrane. Atopijski dermatitis je predominantno pedijatrijsko inflamatorno obolenje kože, a manifestuje se suvom, pruriginoznom kožom – ovde postoji disfunkcija epidermalne barijere i preterani imuni odgovor. Pojava nutritivne alergije na proteine kravljeg mleka i jaja progredira u senzibilizaciju i na ostale nutritivne alergene klase I: soja, kikiriki, pšenično brašno. Početak polenske alergije može dovesti do razvoja alergije na nutritivne alergene klase II što je poznato kao polen-hrana sindrom (PFS) (2). S obzirom da je primetna epidemija alergijskih bolesti u poslednje 2-3 decenije, porasla je i prevalenca nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa (3). I jedno i drugo alergijsko obolenje karakteriše javljanje u sličnom životnom periodu i izmenjen imuni odgovor koji zavisi od genetskih faktora, ali i od promena u epigenomu zbog uticaja spoljašnje sredine: smanjen nivo izlaganja mikrobima i bakterijskim produktima – rezultat urbanog načina života, izlaganje nutritivnim alergenima, promene u ishrani, gojaznost (4, 5).

## Riziko-faktori za pojavu nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa

Tokom trudnoće imunološka sredina u kojoj se razvija plod je predominantno Th2 orijentisana kako bi se preveniralo odbacivanje ploda. Nakon rođenja Th2 odgovor perzistira nekoliko meseci pre nego što pređe u Th1 imuni odgovor (6). Faktori spoljašnje sredine mogu uticati i promeniti razvoj imunog odgovora u trudnoći. Dokazano je da nutritivni alergeni prolaze placentu i detektovani su u uzorcima amnionske tečnosti kod trudnica u 15-20. nedelji gestacije i kod žena nakon porođaja (7). Jedna četvrtina novorođenčadi sa pozitivnim IgE na ovalbumin u krvi pupčanika razvila je alergiju na jaja ili atopijski dermatitis do 14. meseca života (8). U dosadašnjim studijama je pokazano da izbegavanje alergena hrane u trudnoći ne smanjuje rizik od atopije (9). Neke opservacione studije su čak dale podatke da nizak unos kikirikija, oraha i protiv kravljeg mleka (posebno kod trudnica nealergičara) može povećati rizik za razvoj alergije na pomenute nutritivne (10).

Ograničen ili snižen kontakt sa mikrobima i neadekvatan razvoj mikrobiote još in utero doprinosi porastu incidence i težine alergijske bolesti (11). Pomenuti kontakt sa bakterijskim činiocima utiče na „prajmovanje“ u imunom sistemu i/ili epitelu i osigurava adekvatan odgovor na

patogene i komensale nakon rođenja. Ipak, nedostaju interventne studije koje bi utvrdile tačnu ulogu mikrobioma za početak nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa. Neke studije pominju kao riziko-faktor ubrzano povećanje abdominalnog obima u 1. i 2. trimestru trudnoće(12), ali postoje i oprečni rezultati(13) što govori o nedovoljnosti naučnih dokaza za sada. Pominje se i gojaznost majke kao ključni faktor u modulaciji i razvoju neonatalnog imunog odgovora(14) Meta-analizama je dobijen podatak o povezanosti niskih nivoa vitamina D i porasta rizika pojave atopijskog dermatitisa u detinjstvu(15), mada postoje i oprečni podaci(16). Iako su u toku brojna ispitivanja o vezi nivoa vitamina D majke i pojave alergijskih bolesti u detinjstvu, epidemiološki podaci su za sada nedovoljni da bi se oformili klinički vodiči. Kontradiktorni podaci su dobijeni i o antiinflamatornom efektu polinezasićenih masnih kiselina tokom trudnoće što opet iziskuje nove studije(5)

### Perinatalni riziko-faktori

Perinatalni riziko-faktori koji mogu uticati na ekspresiju alergijskih bolesti obuhvataju način porođaja, upotrebu antibiotika u najranijim satima života, period godine u kome je dete rođeno i pojavu neonatalne žutice(12). Porođaj završen carskim rezom može biti predisponirajući faktor u razvoju nutritivne alergije u ranom uzrastu, posebno se navodi nedostatak „prvog susreta“ sa vaginalnim i perianalnim bakterijama što je i pokazano u jednoj studiji u kojoj su deca rođena carskim rezom imala tri puta veću verovatnoću za razvoj nutritivne alergije(17). Nije dokazan nikakav uticaj na pojavu atopijskog dermatitisa(12).

Upotreba antibiotika utiče na odloženu kolonizaciju bakterijama što može povećati rizik od pojave alergijskih bolesti(18). Ispitivanjem uticaja perioda rođenja multicentrična studija je dobila rezultate da je pojava nutritivne alergije češća kod dece rođene u periodu letozima i kod te dece je češća senzibilizacija na jaja, proteine kravljeg mleka i pš.brašno i pre 6.meseca života(19).

Danska studija je objavila rezultate po kojima su najviši rizik za pojavu atopijskog dermatitisa imala deca rođena u jesen, a najniži rizik oni rođeni tokom proleća(20). Ispitivana je i neonatalna žutica koja je slab, ali značajan riziko-faktor za nastanak atopijskog dermatitisa(21). Pretpostavlja se da je fototerapija dodatni rizik za pojavu atopijskog dermatitisa, mada je neophodno dalje istraživanje kompleksne patofiziološke povezanosti.

Ključnu ulogu u razvoju atopijskog dermatitisa imaju svi faktori koji kompromituju funkciju kožne barijere i samim tim povećavaju transepidermalni gubitak vode što se često vidi na rođenju i u prva dva meseca života, a predstavlja značajan prediktivni faktor za razvoj atopijskog dermatitisa kod dece do kraja prve godine (22).

Ove promene su primećene kod onih u visokom i u niskom riziku i nezavisne su od mutacije gena za filagrin. U suštini defekt kožne barijere može ubrzati ulaz alergena kao i imunološki „prajming“.

### Postnatalni riziko-faktori

U najranijem uzrastu značajni riziko-faktor za pojavu nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa je formiranje mikrobioma i izloženost nutritivnim alergenima. Promene u mikrobiomu i produkcija protektivnih metabolita predstavlja odbrambeni panel u cilju sprečavanja pojave alergijskih bolesti, a prikazuje se kroz ishranu, kontakt sa većim brojem dece(veći broj braće i sestara), odlazak u kolektiv, kontakt sa životinjama i život u ruralnim-seoskim sredinama.

Raznolikost mikroorganizama i kontakt sa njima može biti odlučujući faktor za što bolje prilagođavanje imunog odgovora i regulaciju inflamatornih procesa u susretu sa inhalatornim i nutritivnim alergenima spoljašnje sredine, kao i sa virusima (23).

Moderni način života, brze tranzicije doprineli su promenama u biodiverzitetu humanih mikrobiota. Kvantitativna i kvalitativna alteracija mikrobiota u gastrointestinalnom traktu, rana ekspozicija ogromnom broju spoljašnjih mikroorganizama bi mogla biti temelj alergijske epidemije(24). Poredak crevnih mikrobiota i promene odnosa *Enterobacteriaceae* / *Bacteroidaceae* u ranom detinjstvu povezani su sa senzibilizacijom na nutritivne alergene u 1.godini života(25).

Deca koja su senzibilisana na nutritivne alergene pokazuju veoma slabu raznolikost kako ukupnih mikrobiota, tako i bakterijskog reda *Bacteroidetes*, sa istovremenim porastom mikrobiota iz roda *Firmicutes*, u poređenju sa zdravom decom(26). Alteracija pojedinih rodova mikrobiota je, izgleda, povezana sa određenim tipom nutritivne alergije. Deca sa alergijom na proteine kravljeg mleka imaju više anaerobnih bakterija *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae*; a oni alergični na kikiriki imaju povišen nivo bakterija iz roda *Bacteroides* (27).

Ranije je već dokazan pozitivan uticaj izlaganja bakterijama u seoskim domaćinstvima u smislu sprečavanja razvoja alergijskih bolesti disajnih puteva u detinjstvu(28). Neophodne su uporedne studije i određivanje mikrobioma kože da bi se razumela uloga alteracije bakterija kao mogućeg uzroka promene u imunom odgovoru u atopijskom dermatitisu.

Rana senzibilizacija na nutritivne alergene se verovatno dešava putem majčinog mleka – dojenja što objašnjava reakciju na do tada nekorisćenu vrstu hrane. Dojenje omogućava prvi kontakt sa alergenima i može biti put do senzibilizacije i naknadnog razvoja nutritivne alergije, ali i do sticanja tolerancije. Ipak je važno naglasiti da izbegavanje korišćenja kravljeg mleka i jaja tokom laktacije ne prevenira senzibilizaciju na nutritivne alergene kod deteta dok su podaci za atopijski dermatitis nejasni(9).

Kućna grinja je bitan faktor spoljašnje sredine, preterana higijena, kao i enormno zagrevanje prostorija, svi mogu biti uzrok za eksploziju atopijskog dermatitisa. Zagadivači imaju uticaj na prevalenciju i težinu atopijskog dermatitisa u

sadejstvu sa klimatskim faktorima. Treba spomenuti i manju izloženost Suncu, posebno za decu iz urbanih sredina.

### Biomarkeri alergijske inflamacije

Biomarkeri alergijske inflamacije su brojni, ali se razlikuju po značajnosti. Hipermobilni box1(HMGB1) koji pripada porodici alarmina, vrednosti IL17, IL23 i IL10 koji su povezani sa HMGB1, bitni su za inflamatorni odgovor kože(29). Vrednosti hemokina CCL17 značajne su za težinu bolesti kod odojčeta sa atopijskim dermatitisom, a on se detektuje u inflamiranoj koži. Određivanje vrednosti CCL17 je značajno i za pacijente sa nutritivnom alergijom, a pored njega ovi pacijenti imaju i visok nivo hemokina CCL25, liganda CCR9, lokalizovanih primarno u gastrointestinalnom traktu. Vrednosti bazalne triptaze su povišene kod dece sa nutritivnom alergijom i predstavljaju biomarker za teške sistemske reakcije(30).

### Uobičajeni tok bolesti

Ogroman broj dece preraste nutritivnu alergiju posebno na proteine kravljeg mleka, jaja, pš.brašno, soju. Alergija na koštunjavo voće i kikiriki je u većini slučajeva perzistentna, mada postoje studije gde je 22% dece sa alergijom na kikiriki steklo oralnu toleranciju do 4.godine života(31). Razvoj oralne tolerancije bi trebalo procenjivati oralnom provokacijom hranom koja zahteva dosta vremena, a može biti i životno-ugrožavajuća. Zato su potrebni jednostavni markeri koji bi ukazivali na razvoj nutritivne tolerancije u detinjstvu. Svoje mesto u praćenju razvoja bolesti imaju i određivanje vrednosti papule u kožnom prick testu i vrednosti spec.IgE.

Atopijski dermatitis može da uđe u spontanu remisiju kod 50% dece do kraja 2.godine života ili je klinička slika blaža.

### Preventivni i terapijski pristup

Ranije su modeli prevencije atopijskog dermatitisa i nutritivne alergije bili svedeni na izbegavanje alergena. Kasnije su primenjivane sledeće metode: rano uvođenje čvrste hrane, suplementacija ishrane probioticima i nezasićenim masnim kiselinama(32) i izbegavanje ili eventualna eradikacija kućne grinje. Vodi se dugogodišnja debata da li smanjiti ili pojačati izlaganje alergenima, da li forsirati dojenje iako nema pozitivnih efekata na pojavu nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa kod dece na prirodnoj ishrani(33,34). Dojenje je kamen temeljac ishrane novorođenčeta, pruža benefit rastu i sazrevanju imunog sistema u prvih 6 meseci života. Odlaganje uvođenja čvrste hrane(34), ali i rano uvođenje 6 vrsta namirnica( kikiriki, kuv.jaje, kravlje mleko, susam, riba, pš.brašno) nisu dokazali preventivni efekat u smislu razvoja nutritivne alergije u opštoj populaciji(35). Ipak, postoje studije u kojima je dokazan protektivni efekat uvođenja kikirikija od 4.meseca života kod visokorizične dece(36).

Jedna od strategija je suplementacija probioticima koji su promotori adekvatnog balansa mikrobiote creva, posebno *Lactobacillus rhamosus* GG sam ili u kombinaciji sa

*Bifidobacterom* (37), Svetska Alergološka Organizacija WAO preporučuje upotrebu probiotika iako su podaci o pozitivnim efektima nedovoljni(38). Ipak postoje studije u kojima je pozitivan efekat probiotika dokazan u smislu smanjenog rizika za razvoj atopijskog dermatitisa(39) kao i upotreba nezasićenih masnih kiselina.

Dugotrajni terapijski tretman nutritivne alergije obuhvata trenutni terapijski pristup u preveniranju ponovnog javljanja simptoma ili njihovog pogoršanja i akcioni plan u slučaju životno ugrožavajućih reakcija – anafilakse, koji posebno stavlja akcenat na obuku za samopomoć i davanje adrenalina koji je u obliku pena(penkalo), kao i obučavanja ljudi koji su u okruženju ovih pacijenata(prosvetni radnici u vrtićima i školama(40,41). Oralna imunoterapija - OIT predstavlja značajan fokus u rešavanju nutritivne alergije, a njen cilj je postizanje desenzibilizacije i tolerancije(42). Mehanizmi indukcije tolerancije uključuju aktivnu modulaciju imunog odgovora u smislu pospešivanja razvoja Tregulatornih ćelija i imunološko skretanje od Th2 do Th1 odgovora(43). Iako je OIT potentni tretman ona je ograničena brojnim kliničkim odgovorima, nepovoljnim reakcijama i gubitkom povoljnog ishoda nakon prekida terapije, a nije retka i neophodnost upotrebe adrenalina(44). U cilju poboljšanja ovog terapijskog pristupa uključeni su u ispitivanje i primenu alternativni putevi ekspozicije alergenima: sublingvalna imunoterapija – SLIT i epikutana imunoterapija – EPIT, kao i adjuvanti za imunoterapiju anti IgE monoklonsko antitelo(Omalizumab) i probiotici. Očekivani rezultat od pomenutih terapija je sigurnost i efikasnost u pogledu nepovoljnih reakcija, ali i održavanje neresponsivnosti na nutritivne alergene duži vremenski period što pozitivno utiče na kvalitet života i deteta i porodice. Oralna imunoterapija je dokazala bolju efikasnost, ali sublingvalna terapija je imala mnogo manje neželjenih reakcija. Dobar odgovor na imunoterapiju se ogleda u porastu nivoa IgG1 i IgA te bi to mogli biti odlični biomarkeri za predviđanje kliničkog odgovora na imunoterapiju(45). U pogledu epikutane imunoterapije studije su ukazale na postojanje povećanog lokalnog i perifernog broja Foxp3+T regulatornih ćelija(46). Primećeno je da su najbolji ishodi bili u studijama u kojima su uključena mlađa deca.

Terapija atopijskog dermatitisa zahteva kompleksan pristup koji obuhvata izbegavanje nutritivnih alergena, terapiju superinfekcije, emolijense koji su u stanju da privremeno repariraju kožnu barijeru. Treba pomenuti topikalne kortikosteroide, inhibitore kalcineurina, sistemske kortikosteroide i na kraju imunosupresive. Jasan ili opšte prihvaćen stav o antihistaminicima, probioticima i alergen imunoterapiji još uvek je stvar rasprave. Terapijski edukacioni program pacijenata ima benefit i uključuje porodicu, a personalizovana terapija je apsolutno indikovana u ovoj sistemske bolesti sa primarnim ekspresivanjem na koži(47).

### Zaključak

Epidemija alergijskih bolesti zahteva snagu da se identifikuju osobe u riziku što ranije, a u najboljem slučaju in

utero. Bez obzira na dosadašnja dostignuća u razumevanju nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa neophodno je nastaviti istraživanja u pravcu što boljeg terapijskog ishoda. Terapija je poboljšana personaliziranim pristupom. Dodatne studije bi trebalo da pomognu da se dosadašnje znanje konsoliduje u obećavajuću prevenciju i terapijske strategije sa novim perspektivama i benefitom za pacijente sa alergijskim bolestima.

## Literatura

- DuToit G, Santos A, Roberts G, Fo AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:309-19, doi.org/10.1111/j. 1399-3038.2009. 00887.X.
- Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy* 2016; 71: 77-89, doi: 10.1111/all.12784 Epub 2015 Nov4.
- Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 3-13, doi 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
- Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 21-31, doi:10.1111/cea.12327.
- Lockett GA, Huoman J. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 394-402, doi 10.1111/Pai.12408.
- McFaden JP, Thyssen JP, Backetter DA, Puangpet P, Kimber I. T helper cell 2 immune skewing in pregnancy/early life: chemical exposure and the development of atopic disease and allergy. *Br J Dermatol* 2015; 172: 584-91, doi 10.1111/bjd.13497.Epub 2015 jan28.
- Pastor-Vargas C, Maroto AS, Diaz-PeralesVA, et al. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 716-20, doi:10.1111/Pai.12608.
- Kamemura N, Kawamoto N, Nakamura R, Teshima R, Fukao T, Kido H. Low-affinity allergen-specific IgE in cord blood and affinity maturation after birth. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 904-5 e6, doi:10.1016/j.jaci.2017.09.054.
- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD000133, doi 10.1002/ebch.1972.
- Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1373-82, doi 10.1016/j.jaci.2013.11.040.
- Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2015; 77: 214-9, doi:10.1038/pr2014.165.
- Parazzini F, Cipriani S, Zinetti C, et al. Perinatal factors and the risk of atopic dermatitis: a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 43-50, doi:10.1111.Pai.12165.
- AlMakoshi A, Ellahi A, Sallout B, Devereux G, Turner S. Fetal growth trajectory and risk for eczema in a Saudi population. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 811-6, doi:10.1038/s41598-01826440-2.
- Wilson RM, Marshall NE, Jeske DR, Purnell JQ, Thornburg K, Messaoudi I. Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 344-51, doi: 10.1111/pai.12387.
- Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 612-9, doi:10/1111/pai.12593.
- Gazibara T, Elbert NJ, den Dekker HT, et al. Associations of maternal and fetal 25- hydroxyvitamin D levels with childhood eczema: The Generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 283-9, doi: 10.1111/pai.12530.
- Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 419-24, doi: 10.1111/pat.12552.
- Carstens LE, WesterbeekEA, van Zwol A, van Elburg RM. Neonatal antibiotics in preterm infants and allergic disorders later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 759-64, doi: 10.1111/pai.12614.
- Matsui T, Tanaka K. Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 628-33, doi: 10/1111/pai.12445.
- Egeberg A, Andersen YM, Gislason G, Skov L, Thyssen JP. Neonatal risk factors of atopic dermatitis in Denmark – Results from a nationwide register-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 368-74, doi: 10.1111/PAI.12560.
- Wei C-C, Lin C-L, Shen T-C, Kao C-H. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population-based cohort study. *Pediatr Res* 2015; 78: 223-30, DOI: 10.1111/JCPP.12303.
- Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 930-5.e1, DOI: 10.1016/J.JACI.2014.12.013.
- Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535: 75-84, DOI: 10.1038/nature18848.
- Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-61, doi: 10.1111/cea.13042.
- Azad MB, Konya T, Guttman DS et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 632-43, doi.org/10.1111/cea.12487.
- Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 254-62, doi: 10.1111/pai.12522.
- Berni Canani R, Sangwan N, Stefa AT et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016; 10: 742-50, doi: 10.1038/ismej.2015.151.
- Kauth M, Heine H. Allergy protection by cowshed bacteria – recent findings and future prospects. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 340-7, doi.org/10.1111/pai.12559.
- Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA et al. Modulation of HMGB1 translocation and RAGE/NfkappaB cascade by quersetin treatment mitigates atopic dermatitis in NC/Nga transgenic mice. *Exp Dermatol* 2015; 24: 418-23, doi: 10.1111/exd.12685.
- Cuppari C, Manti S, Salpietro A et al. HMBG1 levels in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 99-102, doi: 10.1111/pai.12481.
- Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1257-66 e1-2, doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.002.

32. Van Bever HP, Nagarajan S, Shek LP, Lee BW. OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 6-12, doi: 10.1111/pai.12497.
33. Matheson MC, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy* 2012 42: 827-51, doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03925x.
34. Ricci G, Cipriani F. Which advises for primary food allergy prevention in normal or high risk infant? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 774-8, doi.org/10.1111/pai.12652.
35. Perkin MR, Logan K, Tseng A et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Food in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016; 374: 1733-43, doi: 10.1056/NEJMoa.1514210.
36. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al. Randomized trial of peanut consumption in infant at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-13, doi: 10.1056/NEJMoa.1414850.
37. Panduru M, Panduru NM, Salvastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 232-42, doi.org/10.1111/jdv.12496.
38. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 4, doi: 10.1186/s14043-015-0055-2.
39. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1356-71, doi: 10.1111/all.12700.
40. Polloni L, Lazzarotto F, Bonaguro R, Toniolo A, Celegato N, Muraro A. Psychological care of food-allergic children and their families: an exploratory analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 87-90, doi: 10.1111/pai.12325.
41. Polloni L, Baldi I, Lazzarotto F et al. School personnel self-efficacy in managing food allergy and anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 356-60, doi: 10.1111/pai.12550.
42. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1133-47, doi: 10.1111/all.13124.
43. Dang TD, Allen KJ, D JM, Koplin J, Licciardi PV, Tang ML. Food-allergic infants have impaired regulatory T-cell responses following in vivo allergen exposure. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 35-43, doi: 10.1111/pai.12498.
44. Vasquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 117-25, doi: 10.1111/pai.12510.
45. Sugimoto M, Kamemura N, Nagao M et al. Differential response in allergen-specific IgE IgGs and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 276-82, doi: 10.1111/pai.12535.
46. Tordesillas L, Mondoulet L, Blazquez AB, Benhamou PH, Sampson PH, Berin MC. Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP+ regulatory T cells and prevents food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 189-201 e4, doi:10.1016/j.jaci.2016.03.057.
47. Rolinck-Werninghaus C, Trentmann M, Reich A, Lehmann C, Staab D. Improved management of childhood atopic dermatitis after individually tailored nurse consultation: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 805-10, doi.org/10.1111/pai.12338.

---

**Primljen/Received:** 27.1.2023.

**Prihvaćen/Accepted:** 5.2.2023.

---

**Correspondence to:**

Dr sc med Mirjana Živanović

Specijalna bolnica Sokobanja

Sokobanja, Srbija

Mail: sveda1@ptt.rs

---