

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Uloga probiotika u primarnoj prevenciji atopijskih bolesti - Kad je pravo vreme?

Probiotics in Primary Prevention of Atopic Diseases – When is the right time?

Ivana Filipović¹, Milan Lacković¹, Igor Plješa¹, Slađana Mihajlović¹, Zorica Živković^{2,3}, Filip Mošković⁴, Simonida Simonović⁵

¹Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, - KBC "Dr Dragiša Mišović –Dedinje", Beograd, Srbija

²Dečja bolnica za plućne bolesti I tb, - KBC "Dr Dragiša Mišović –Dedinje", Beograd, Srbija

³Farmaceutski fakultet Novi Sad, Privredna akademija u Novom Sadu, Srbija

⁴GAK Narodni front, Beograd, Srbija

⁵Institut za medicinu rada Srbije Dr Dragomir Karajović, Beograd, Srbija

Sažetak Sa prevalencom većom od 30%, alergijske bolesti predstavljaju najčešće hronične bolesti u dečijem i adolescentskom uzrastu. Etiopatogeneza alergijskih bolesti je su multifaktorijska, što znači da u njihovom nastanku učestvuju kako genetski tako i faktori životne sredine. Patogeneza atopijskih bolesti počinje u najranijem detinjstvu slobodno možemo reći još in utero. Mikrobiom ima zasigurno jednu od glavnih uloga u etiopatogenezi atopijskih bolesti. Epidemiološke studije su pokazale da se mikrobiota dece sa sklonošću za razvoj alergijskih bolesti razlikuje od mikrobiote zdrave dece. Iz svega prethodno pomenutog jasno je da se sa prevencijom alergijskih bolesti mora započeti što ranije, najbolje još prenatalno. Dobre bakterije ne treba samo savetovati tokom trudnoće već i u prvim mesecima, pa čak i godinama života kod dece koja su u visokom riziku. Rana intervencija je presudna za zaustavljanje "atopijskog marša" i sprečavanje alergija. Brojne studije su pokazale da upravo primena probiotika (živih mikroorganizama - dobrih bakterija) ima za cilj promenu sastava intestinalne mikrobiote u pravcu pre svega povećanja broja bakterija iz roda *Lactobacillus rhamnosus* i *reuteri*, i roda *Bifidobacterium lactis* za koje se smatra da imaju protektivni efekat na razvoj alergija. Kontraverzi rezultati se sa druge strane mogu objasniti velikom heterogenošću obuhvaćenih studija. Jedno je sigurno nisu svi probiotici podjednako efikasni za sve oblike alergijskih bolesti. Zadatak nekih istraživanja u perspektivi će sigurno biti personalizovana primena probiotika usklađena sa uzrastom i potrebama pacijenata.

Ključne reči: probiotici, alergijske bolesti, prevencija

Summary With a prevalence of more than 30%, allergic diseases are the most common chronic diseases in children and adolescents. The etiopathogenesis of allergic diseases is multifactorial, which means that both genetic and environmental factors participate have their role in the development. The pathogenesis of atopic disease begins in the earliest childhood, we can freely say in utero. The microbiome certainly plays one of the major roles in the etiopathogenesis of atopic diseases. Epidemiological studies have shown that the microbiota of children with a tendency to develop allergic diseases differs from the microbiota of healthy children. From all the above, it is clear that the prevention of allergic diseases must begin as early as possible, preferably prenatally. Good bacteria should not only be advised during pregnancy, but also in the first months of life and even years of life in children who are at high risk. Early intervention is crucial to prevent the "atopic march" and prevent allergies. Numerous studies have shown that the use of probiotics (live microorganisms - good bacteria) aims to change the composition of the intestinal microbiota in the direction of increasing the number of bacteria of the genus *Lactobacillus rhamnosus* and *reuteri*, and the genus *Bifidobacterium lactis* which are considered to have a protective effect on development allergy. The controversial results, on the other hand, can be explained by the great heterogeneity of the studies covered. One thing is for sure, not all probiotics are equally effective for all forms of allergic diseases. The task of some research in the future will certainly be the personalized usage of probiotics in accordance with the age and needs of patients.

Key words: probiotics, allergic diseases, prevention

Uvod

Sa prevalencom većom od 30%, alergijske bolesti predstavljaju najčešće hronične bolesti u dečijem i adolescentskom uzrastu. Veliki porast učestalosti alergijskih bolesti na globalnom nivou u poslednjih 10 godina mnogi

autori opisuju kao „alergijsku epidemiju“. (1) Ono što je posebno interesantno je činjenica da za razliku od drugih hroničnih bolesti (dijabetes melitus, hipertenzija itd..) koje se manifestuju u starijoj dobi alergijske bolesti se ispoljavaju

još u prvim danima života, a neki autori smatraju i prenatalno. Starosna manifestacija alergijskih bolesti najbolje se opisuje kroz koncept „atopijskog marša“ koji ustvari predstavlja progresiju ovih bolesti od atopijskog dermatitisa i alergija na hranu u pravcu respiratornih alergija (alergijski rinitisa i/ili astma). (2) Etiopatogeneza alergijskih bolesti je su multifaktorijalna, što znači da u njihovom nastanku učestvuju kako genetski tako i faktori životne sredine. Identifikacija prenatalnih i ranih postnatalnih faktora je od velike važnosti za ranu prevenciju i intervenciju. (3,4)

Prenatalni, perinatalni i rani postnatalni faktori važni za razvoj atopije

Patogeneza atopijski bolesti počinje u najranijim detinjstvu slobodno možemo reći još in utero. Iako se dugo smatralo da je amnijska tečnost sterilna brojne studije su opovrgle tu tvrdnju dokazavši da se u njoj nalaze brojni mikroorganizmi koji mogu imati ključnu ulogu u etiopatogenzi atopijskih ali i mnogih drugih imunski posredovanih oboljenja. Gutajući amnijsku tečnost plod dobija svoju prvu dozu probiotika. Mikrobiota fetusa se najvećim delom podudara sa oralnom, vaginalnom i crevnom mikrobiotom majke koja zavisi od sledećih faktora: oralne higijene, ishrane, infekcije, upotrebe antibiotika. (5,6) Poremećaj na bilo kom nivou prenatalnog formiranja mikrobiote može predstavljati faktor rizika za razvoj atopijskih bolesti. (7) Sa druge strane pozitivna uni ili bilateralna porodična anamneza ima takođe veoma značajno mesto u razvoju alergijskih bolesti. Brojne genetske studije su čak uspele da identifikuju određene gene koji su u direktnoj vezi sa sklonošću za razvoj alergijskih bolesti. Sam tok, način i vreme završetka porođaja takođe mogu imati uticaja na razvoj alergijskih bolesti. Poznata je činjenica da bebe rođene carskim rezom pošto bivaju uskraćene prolaska kroz vaginalni kanal i kolonizacijom vaginalnom mikrobiotom majke, češće imaju atopijske bolesti. Takođe intrapartalna primena antibiotika, danas veoma česta zbog sve veće učestalosti streptokoka sero grupe B u vaginalnom brisu majke, može poremetiti mikrobiotu ne samo majke, već i njenog novorođenčeta. Kontakt koža na kožu odmah nakon vaginalnog porođaja, kao i započinjanje dojenja u prvim satima po rođenju ima protektivni efekat jer omogućava novorođenčetu da se kolonizuje mikroorganizmima sa kože majke sa jedne strane, a sa druge rani podoji omogućavaju da bebe dobije sve najbolje i najkvalitetnije iz kolostruma koji obiluje imunološkim ćelijama i anititelima. (8,9) Tokom prvih nekoliko meseci života životna sredina u kojoj beba živa će imati značajnog uticaja na dalji razvoj atopijskih bolesti posebno kod genetski predisponiranih odojčadi. A njen uticaj je zasigurno najbolje opisan u konceptu „higijenske hipoteze“ koja ukazuje na zaštitnu ulogu mikroorganizama u patogenezi alergijskih bolesti. Tačnije poznato je da deca koja žive na farmama i koja su izložena heterogenim mikroorganizmima pre svega bakterijama značajano ređe imaju probleme kao što su atopijski,

dermatitis, astma ili alergijska kijavica u odnosu na svoje vršnjake iz urbanih sredina. (10-12)

Mikrobiom ima zasigurno jednu od glavnih uloga u etiopatogenezi atopijskih bolesti. Dobro je poznata činjenica sa sve biljke, životinje pa i ljudi žive u uzajamno korisnoj zajednici - simbiozi sa mikroorganizmima. The Human Microbiome Project je pokazao da ljudski organizam sadrži preko trilion bakterijskih ćelija što je 10 puta veći broj u odnosu na broj humanih ćelija. Bakterijski genom kodira esencijalne proteine za opstanak ljudske vrste. Uloga mikrobioma je posebno značajna na nivou gastrointestinalnog trakta gde bakterije imaju aktivnu ulogu u metabolizmu proteina, lipida i ugljenih hidrata, u sintezi vitamina i u imunološkom odgovoru. Eksperimentalne studije na miševima čiji je gastrointestinalni trakt bio sterilan su pokazale da je prisustvo mikroorganizma od presudnog značaja za rani razvoj imunološkog sistema. Kao što već prethodno pomenuto deca koja su u najranijem periodu izložena brojnim mikroorganizmima znatno ređe oboljevaju od alergijskih bolesti. (13)

Štaviše epidemiološke studije su pokazale da se mikrobiota dece sa sklonošću za razvoj alergijskih bolesti razlikuje od mikrobiote zdrave dece. Ove analize su pokazale da zdrava deca imaju značajno češće u sastavu intestinalne mikrobiote *Lactobacilli* i *Bifidobacterija*, koji nedostaju deci sa atopijom. (13)

Rana prevencija alergijskih bolesti

Iz svega prethodno pomenutog jasno je da se sa prevencijom alergijskih bolesti mora započeti što ranije, najbolje još prenatalno. Prenatalna prevencija alergijskih bolesti podrazumeva primenu probiotika, vitamina D3, usvajanje zdravih stilova života u smislu prestanka pušenja i higijensko-dijetetskog režima ishrane tokom trudnoće. Porođaj u terminu, vaginalnim putem, uspostavljanje kontakta koža na kožu odmah nakon rođenja i podoji u prvom satu života je pokazano da imaju preventivan efekat. Pored dojenja, i ranog uvođenja nemlečne ishrane važan faktor u prevenciji atopije je i naravno primena probiotika. Dobre bakterije ne treba samo savetovati tokom trudnoće već i u prvim mesecima, pa čak i godinama života kod dece koja su u visokom riziku. Rana intervencija je presudna za zaustavljanje „atopijskog marša“ i sprečavanje alergija. Brojne studije su pokazale da upravo primena probiotika (živih mikroorganizama - dobrih bakterija) ima za cilj promenu sastava intestinalne mikrobiote u pravcu pre svega povećanja broja bakterija iz roda *Lactobacillus* za koje se smatra da imaju protektivni efekat na razvoj alergija. (14,15) Finska studija je jedna od prvih koja je pokazala duplo manju učestalost atopijskog dermatitisa kod dece koja su tretirana probioticima u odnosu na decu koja nisu koristila probiotike. Kalimaki i sar. su u ovoj duplo slepo, placebo kontrolisanoj studiji davali soj *Lactobacillus rhamnosus* GG 1×10^{10} cfu/g prenatalno majkama atopičarima i postnatalno odojčadima, u trajanju od 6. meseci. Rezultati su pokazali da ovaj soj ima preventivni efekat na razvoj ekcema, koji je bio prisutan i posle 4. godine života, za razliku od placebo

grupe u kojoj je uočen porast prevalencije atopijskog dermatitisa u istom periodu praćenja. (16)

Primena soja *Lactobacillus rhamnosus* GG 1×10^6 cfu/g kod trudnica sa atopijskim bolestima i 6 meseci postnatalno kod novorođenčadi može značajno sprečiti razvoj atopijskog dermatitisa u dobi od dve godine. Sa druge strane, zabeležen je značajan porast prevalencije atopijskog dermatitisa u kontrolnoj grupi dece tokom perioda praćenja. (17)

Dvostruko slepa, randomizovana, placebo kontrolisana PandA studija istraživala je preventivne efekte tri kombinacije sojeva *Bifidobacterium bifidum* V23B (1×10^9 cfu/g), *Bifidobacterium lactis* V52 (1×10^9 cfu/g) i *Lactococcus lactis* V58 (1×10^9 cfu/l).

Upotreba ove kombinacije kod majki s atopijom u poslednjih 6 nedelja trudnoće i odojčadi u prvoj godini života pokazala je preventivne efekte u prva tri meseca života uz značajne promene crevne mikrobiote i smanjenje nivoa proizvodnje IL-5. (18)

Ti rezultati su u skladu sa rezultatima meta analize Zhang-a i saradnika koja je pokazala da prenatalna i postnatalna primena probiotika može umanjiti rizik od atopijske bolesti u porodicama koje su podložne razvoju alergija i reakcijama preosetljivosti na hranu. (19) Takođe, Studija Filipovic I i saradnika pokazala je takođe da primena probiotske kulture *Lactobacillus rhamnosus* LGG kod dece sa atopijskim dermatitisom u uzrastu od 6. meseci do dve godine dovodi do značajnog smanjivanja SCORAD skora i upotrebe lokalnih kortikosteroida i emolijenasa. (20)

Najveći broj studija je aposlutno pokazao pozitivan efekat probiotika u lečenju i/ili prevenciji atopijskog dermatitisa. Probiotici posebno LGG su dokazano efikasni u prevenciji atopijskog dermatitisa neovisno da li u osnovi AD-a IgE senzibilizacija. Metanaliza 6 drugih studija je takođe objavila benefit probiotika LGG kod dece koja su bila u visokom riziku da razviju alergijske bolesti. (21) Sa druge strane kada govorimo o prevenciji respiratornih alergija primena probiotika je dala kontraverzne rezultate. Dve meta analize Elazab-a i koautora, Azad-a i sar. nisu uspele da dokažu pozitivne efekte primene probiotika u trudnoći i postnatalno na razvoj astme. (22,23) Slične rezultate su objavili i drugi autori koji na osnovu analiziranih randomizovanih kontrolisanih studija takođe ne podržavaju preporuku za primenu probiotika u prevenciji astme kod novorođenčadi. (24) Štaviše australijska studija pokazuje da deca koja su uzimala probiotike bivaju češće senzibilisana na alergene u odnosu na decu iz kontrolne grupe, kao i da primena probiotika nema nikakvog efekta na razvoj atopijskog dermatitisa. Boyle i saradnici takođe nisu uspeli da dokažu da primena LGG može imati povoljne efekte kod dece sa atopijskim dermatitisom. (25)

Neuspeh pojedinih studija se može objasniti efektom probiotika samo kod IgE posredovanog AD, iako nekoliko drugih metanaliza nije pokazalo da IgE senzibilizacija ima uticaja na efikasnost probiotika. (26,27)

Zaključak

Kontraverzni rezultati se mogu objasniti velikom heterogenošću među studijama počev od upotrebe različitih probiotika (LGG, *Bifidobacterium*, kombinacije više probiotskih sojeva) različitog vremena primena probiotika i praćenja pacijenta (od par meseci do nekoliko godina), različitog trenutka uvođenja terapije (prenatalno i/ili postnatalno), različitog cilja prevencija i/ili lečenje kod već ispoljenog AD, različitog IgE statusa (IgE senzibilisani vs non IgE senzibilisani).

Sa druge strane postojanje velikog broja alergijskih bolesti (atopijski dermatitis, alergije na hranu, respiratorne alergije - alergijska kijavica, astma, alergije na lekove, venome insekata) koje imaju svaka posebno ogroman broj najrazličitijih fenotipova, dodatno komplikuje uvođenje probiotika u protokole i vodiče. Probiotici se ne mogu generalno preporučivati za primarnu prevenciju i/ili lečenje alergijskih bolesti kod svih obolelih ili pacijenata u riziku. *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis* su zasigurno dva najdetaljnije proučena soja sa najboljim sigurnosnim profilom tako da se bezbedno mogu primenjivati već od prvih dana života, kao i u trudnoći. Buduće studije je neophodno da se bolje fokusiraju na efekte različitih probiotskih sojeva, kao i na bolje razumevanje mehanizama heterogenih manifestacija atopijskih bolesti kako bi bili u mogućnost da što bolje objasnimo njihov različit anti-alergijski potencijal. Potrebno je takođe identifikovati sojeve sa najvećim imunomodulatornim potencijalom za određeni problem, najadekvatnije vreme uvođenja i trajanje terapije.

I pored efikasne farmakoterapije incidenca alergijskih bolesti je u stalnom porastu. Standardna antialergijska terapija je isključivo simptomatska i bez ikakvog efekta na prirodni tok bolesti. Jedina za sada dokazana imunomodulatorna terapija alergijskih bolesti je alergen specifična imunoterapija, dok drugu veoma obećavajuću mogućnost predstavlja primena probiotika. Kao što je pomenuto probiotici ne samo da mogu da preveniraju razvoj alergijskih bolesti u najranijem detinjstvu, već i prenatalno primenom kod trudnica u riziku.

Jedno je sigurno nisu svi probiotici podjednako efikasni za sve oblike alergijskih bolesti. Zadatak nekih istraživanja u perspektivi će sigurno biti personalizovana primena probiotika usklađena sa uzrastom i potrebama pacijenata.

Literatura

1. Matricardi PM. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol.* 2010 Apr; 160(1): 98–105.10.1111/j.1365-2249.2010.04130.x
2. Prescott S1, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Mar;22(2):155-60. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.

3. Caminati M, Đurić-Filipović I, Arasi S, Peroni DG, Živković Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Dec;26(8):702-10. doi: 10.1111/pai.12509. PMID: 26582212.
4. Filipovic I, Lackovic M, Mihajlovic M, Bakic T, Filipovic Đ and Zivkovic Z. Probiotics in allergic diseases. In the book: *Atopic Dermatitis* (ISBN 978-1-83962-724-8) DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.93535>
5. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017 Apr 28;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
6. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
7. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan Afr Med J*. 2016;24:215. doi: 10.11604/pamj.2016.24.
8. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Jun;15 Suppl 16:4-5, 9-32. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x. PMID: 15125698.
9. Ili S, Weber J, Zutavern A, Genuneit J, Schierl R, Strunz-Lehner C, von Mutius E. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Feb;112(2):132-139.e1. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.019. Epub 2013 Dec 17. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Sep;123(3):321. PMID: 24468253.
10. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, McCoy K, Marsland BJ, Harris NL. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 15;184(2):198-205. doi: 10.1164/rccm.201010-1574OC
11. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2010 Dec;10(12):861-8. doi: 10.1038/nri2871
12. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E; GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):701-9. doi: 10.1056/NEJMoa1007302. PMID: 21345099.
13. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(2):198-205. doi: 10.1164/rccm.201010-1574OC.
14. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2012;9(10):565-576
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: Establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(5):428-438. DOI: 10.1111/pai.12232
16. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Pentti K, Pertti K, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-1079
17. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30:1604-1610
18. Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy*. 2009;64(9):1349-1358
19. Zhang G-Q, Hu H-J, Liu C-Y, Zhang Q, Shakya S, Le Z-Y. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood. *Medicine*. 2016;95(8):e2562
20. Filipovic I, Ostojic O, Vekovic V, Lackovic M, Zivkovic Z. Combination of Lactobacillus Rhamnosus LGG, vitamin D3 and Zn in preventing atopic dermatitis in infancy. *American Journal of Pediatrics*. 2020;6(3):280-284. DOI: 10.11648/j.ajp.20200603.26
21. Azad MB, Coney JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Backer AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6471
22. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e666-76. doi: 10.1542/peds.2013-0246. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23958764.
23. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:570-9.
24. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1117-27.
25. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: An update from laboratory and clinical data. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010;160(3):295-304
26. Özdemir Ö. Any benefits of probiotics in allergic disorders? *Allergy and Asthma Proceedings*. 2009;31:103-111

Primljeno/Received: 20.03.2021

Prihvaćeno/Accepted: 16.04.2021

Correspondence to:

Dr sc. med. Ivana Filipović
Bolnica za ginekologiju i akušerstvo
KBC Dr Dragiša Mišović, Beograd, Srbija
e-mail: drivanica@yahoo.com
