



Vliv včasné léčby novorozenců perorálním osídlením nepatogenním *E. coli* na vývoj jejich imunoalergického systému

**MUDr. Jiří Liška, CSc.¹⁾, MUDr. Václav Holeček, CSc.¹⁾, MUDr. Štěpánka Sobotová¹⁾,
MUDr. Monika Kepková¹⁾, RNDr. Ing. František Šefrna²⁾**

1) Mulačova nemocnice – PRIVAMED, Plzeň

2) Oddělení zdravotního účtování a statistiky FN Plzeň

V naší předchozí otištěné práci (1) jsme prezentovali výsledky 12leté studie (1998–2010), ze které jsme předložili určité závěry. Jednalo se o poměrně rozsáhlý soubor, ve kterém bylo vyšetřeno 3619 vzorků pupečnickové krve. Dospěli jsme k několika výsledkům, ze kterých bylo patrné, že alergie se velmi výrazně sdružuje s rodinnou anamnézou (statistická významnost na hladině 1 ‰). První příznaky alergických chorob se posunují do prvních let života. Ukázaly se rozdíly v sezónnosti, které jsou v práci graficky dokumentovány v jednotlivých letech. Došli jsme k hodnocení, že vysoké hodnoty pupečnickového IgE spolu s rodinnou anamnézou jsou důvodem k preventivní intervenci mimo jiné ovlivněním mikrobiální flóry gastrointestinálního traktu. Použili jsme přípravek Colinfant Newborn, perorální vakcínu, probiotikum. Jedná se o lyofilizovaný nepatogenní kmen *E. coli*. Uvedený kmen jsme podávali od 10. dne věku 3× v týdnu po dobu jednoho měsíce.

Z výsledků v letech 2005–2008 vyplývá, že u léčených pacientů s primárně zvýšenými hodnotami IgE z pupečnickové krve se tyto hodnoty v roce věku v séru kojenců v 90 % zcela normalizovaly. Vzhledem ke zjištěné anamnesticky udávané minimální nemocnosti těchto pacientů jsme začali vyšetřovat i hodnoty IgG v roce věku a porovnávali s kontrolní skupinou. Hodnoty po léčbě se normalizovaly. V letech 2009–2012 jsme zjišťovali vliv léčby na hodnoty imunoglobulinů IgE, IgG, ale i IgA, celý tento další soubor jsme statisticky zpracovali v jednom roce a ve třech letech věku. Statisticky v jednom roce věku i ve třech letech věku spolu korelují IgG s IgA na hladině významnosti 1 ‰.

Z výsledků je patrné, že léčba Colinfantem mohla mít pozitivní účinek v tom smyslu, že výsledné hodnoty IgE se statisticky významně nelišily od příslušných veličin zdravých dětí. Hodnoty se v čase změnily

u léčených mezi prvním a třetím rokem na hladině významnosti 1 ‰. IgG a IgA u léčených byly v mediánu zcela v hodnotách normality. Tomu odpovídá zcela zanedbatelná následná nemocnost novorozenců léčených uvedeným probiotikem. Na druhé straně u léčených se IgE mezi prvním a třetím rokem zvýšilo v mediánu jen na zcela normální hodnoty v rámci předpokládaného protialergického efektu léčby.

V období po prvním roce byly nalezeny významné korelace pupečnickového IgE se sérovým IgE, IgG, IgA a korelace sérového IgG s IgA.

Velmi příznivý efekt terapie na nemocnost dětí oproti kontrolní skupině v předem definovaném souboru stejného věkového období je graficky znázorněn.

■ Úvod

Tato práce je ve shodě s řadou studií posledních let, které věnují zásadní pozornost střevní sliznici a s ní spojené slizniční imunitě, která má zásadní důležitost v prevenci alergií. Nedostatečná expozice mikrobiálním antigenům se považuje za faktor, který přispívá k rozvoji alergie. Vzhledem k tomu, že novorozenci se rodí s nezralou specifickou imunitní odpovědí, je potřeba pro dozrání imunitní odpovědi dodat systému podněty. Probiotické bakterie představují podněty pro náš imunitní systém bezpečné. Pro pozdější manifestaci alergických, ale i autoimunitních chorob je zásadní zdravá střevní sliznice a vyváženost imunitního systému nutností. Důležité je navození tzv. orální tolerance především v prvním půlroce života, kdy je nutná stimulace imunitního systému, a to právě pod vlivem probiotik. Specifická imunitní odpověď s převahou Th2 je vyvinuta již při porodu.

Smysl léčby Colinfantem spočívá v přeměrování imunologické paměti alergického

charakteru od Th2 fenotypu ještě dříve, než je ustavena imunitní odpověď na antigeny ze zevního prostředí. U atopiků s klinickými příznaky onemocnění jinak dochází k převaze Th2 imunitní odpovědi, zatímco u neatopiků je tento typ odpovědi potlačován ve prospěch Th1. Rozdíl tedy není v míře expozice, ale ve způsobu, jak na ni imunitní systém různých jedinců odpovídá.

Imunitní systém v časném novorozeneckém věku je v nedostatečném kontaktu s mikroby a alergeny, které jsou důležité pro stimulační a regulační funkce imunitního systému. Imunoterapie alergických nemocí snižuje tvorbu IL-4 alergen specifickými Th2 lymfocyty a zvyšuje tvorbu IFN- γ specifickými Th1 lymfocyty.

Většina buněk imunitního systému je lokalizována pod povrchem sliznic, kde tvoří slizniční lymfatický systém. Ten představuje největší část imunitního systému organismu, neboť zahrnuje 80 % imunokompetentních buněk v těle. Tento systém chrání před průnikem patogenních mikroorganismů, ale i před rozvojem sebepoškozujících zánettivých systémů. Fyziologická bakteriální mikroflóra vytváří ochrannou bariéru. Při jejím optimálním složení dochází k indukci imunitní reakce, která vede k produkci cytokinů, navozujících vznik aktivní tolerance neškodných alergenů. Negativní opakovaná aktivace Th2 lymfocytů vede kromě stimulace tvorby IgE též ke zvýšené produkci sekrečních IgA a prostřednictvím IL-4 pak tlumí aktivitu Th1 lymfocytů. Indukce IgE odpovědi je závislá na interakci mezi T buňkami a antigen prezentujícími buňkami. Střevní mikroflóra vykazuje velkou metabolickou aktivitu, která je shodná s aktivitou jater, jež jsou neaktivnějším orgánem těla.

Mezi probiotické kmeny jsou řazeny desítky specifických druhů, z nichž většina patří mezi mléčnou kyselinu produkující laktobacily a bifidobakterie.