

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



## DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Perorální imunologická tolerance – potravinové  
alergie**

**Oral immunological tolerance – food allergies**

**Helena Chludová**

**Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2020**

## **Poděkování**

V první řadě chci poděkovat PharmDr. Janě Rathouské, Ph.D., vedoucí mé práce, za dohled a pomoc při psaní. Dále děkuji rodině za podporu a velkorysost po celou dobu náročného studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, 31. července 2020

Helena Chludová

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>OBECNÁ KLASIFIKACE ALERGIÍ</b> .....	<b>11</b>
5.1	<i>Alergie</i> .....	11
5.2	<i>Hypersenzitiva</i> .....	11
5.3	<i>Atopie</i> .....	12
5.4	<i>Protilátky</i> .....	12
5.5	<i>Imunopatologické reakce</i> .....	14
<b>6</b>	<b>SLIZNIČNÍ IMUNITA</b> .....	<b>18</b>
6.1	<i>GALT</i> .....	18
6.2	<i>Prezentace antigenu</i> .....	20
6.3	<i>Orální tolerance</i> .....	20
6.4	<i>Střevní mikroflóra</i> .....	22
6.4.1	<i>Probiotika</i> .....	22
<b>7</b>	<b>POTRAVINOVÉ ALERGIE</b> .....	<b>25</b>
7.1	<i>Klasifikace reakcí na potraviny</i> .....	25
7.1.1	<i>Potravinové alergie</i> .....	25
7.1.2	<i>Potravinové intolerance</i> .....	26
7.2	<i>Potravinové alergeny</i> .....	27
7.2.1	<i>Potravinové rodiny – živočišné</i> .....	28
7.2.2	<i>Potravinové rodiny – rostlinné</i> .....	29
7.3	<i>Klinické projevy potravinových alergií</i> .....	30
7.3.1	<i>Projevy kůže</i> .....	31
7.3.2	<i>Projevy respirační</i> .....	32
7.3.3	<i>Anafylaktické reakce</i> .....	32
7.4	<i>Prevalence potravinových alergií</i> .....	34
7.4.1	<i>Faktory ovlivňující prevalenci</i> .....	34

7.4.2	Prevalence v České republice .....	35
7.5	<i>Diagnostika</i> .....	38
7.6	<i>Zkřížené alergie</i> .....	41
7.7	<i>Léčba potravinových alergií</i> .....	42
<b>8</b>	<b>VÝZNAM NAČASOVÁNÍ VÝŽIVY KOJENCŮ – VZTAH K IMUNOLOGICKÉ TOLERANCI ...</b>	<b>49</b>
8.1	<i>Výživa kojence</i> .....	51
8.1.1	Kojení.....	52
8.1.2	Kolostrum .....	52
8.1.3	Mateřské mléko.....	53
8.1.4	Substituce mateřského mléka .....	61
8.1.5	Doplňková strava kojence (příkrm) .....	61
8.2	<i>Zpožděné zavádění potenciálních potravinových alergenů : dřívější doporučení</i> ...	63
8.3	<i>Včasné zavádění pevné stravy jako prevence potravinových alergií</i> .....	64
8.3.1	Násobné potravinové alergený .....	68
8.3.2	Arašídý .....	69
8.3.3	Mléko, obilniny a ryby .....	71
8.3.4	Vejce .....	72
<b>9</b>	<b>KAZUISTIKY.....</b>	<b>74</b>
9.1	<i>Kazuistika č. 1</i> .....	74
9.2	<i>Kazuistika č. 2</i> .....	75
9.3	<i>Kazuistika č. 3</i> .....	77
9.4	<i>Kazuistika č. 4</i> .....	78
9.5	<i>Kazuistika č. 5</i> .....	80
<b>10</b>	<b>DISKUZE A SHRNUÍ.....</b>	<b>81</b>
<b>11</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>84</b>
<b>12</b>	<b>POUŽITÉ ZKRATKY.....</b>	<b>85</b>
<b>13</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>88</b>
<b>14</b>	<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>101</b>
<b>15</b>	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ.....</b>	<b>102</b>

# 1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Školitel: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.

Kandidát: Helena Chludová

Název diplomové práce: Perorální imunologická tolerance – potravinové alergie

Potravinová alergie je patologická imunitní reakce vyvolaná běžně neškodnými antigeny potravin. Léčebné postupy se zakládají na managementu vyhýbání se potenciálním alergenům a okamžité léčbě alergických reakcí. Prevalence onemocnění roste a úroveň péče není stále dostačující. Přesná diagnostika a vhodná prevence jsou klíčem k úspěšnému snížení prevalence potravinových alergií.

K orální toleranci dochází obecně na mukózních površích. Primárně potlačuje specifické imunitní reakce vůči antigenům v gastrointestinálním traktu. Jedná se o proces chránící před nepřiměřenou imunitní odpovědí na množství cizích antigenů nebo běžně se vyskytujících komenzálních organismů v zažívacím traktu. Pokud orální tolerance selže, imunitní reaktivita vede k alergiím na potraviny.

Poslední desetiletí se oblast výzkumu více zaměřila na načasování zavádění pevných a potenciálně alergenních potravin do výživy kojenců. Toto rané období života je spojeno s hypotézou, že expozice různými potravinovými antigeny při rozvoji orální tolerance může hrát důležitou roli v následném vývoji potravinových alergií. Významnou součástí je také kojení, prokazující mnoho prospěšných účinků jak pro matku, tak pro kojence.

**Klíčová slova:** orální tolerance, potravinové alergie, potravinové antigeny, imunoglobuliny, slizniční imunita, načasování výživy, kojení, mateřské mléko

## 2 ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medicinal Sciences

Consultant: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.

Candidate: Helena Chludová

Title of diploma thesis: Oral immunological tolerance – food allergies

Food allergy is a pathological immune response caused normally by harmless food antigens. At this time, treatments are based on the management of avoidance of potential allergens and immediate treatment of allergic reactions. The prevalence of the disease is increasing while the level of care remains insufficient. Therefore, accurate diagnosis and appropriate prevention seem to be the key to reduce successfully the prevalence of food allergies.

The fact of the matter is that oral tolerance generally occurs on mucosal surfaces. It primarily suppresses specific immune responses to antigens in the gastrointestinal tract. Furthermore, the process protects against an inappropriate immune response to a number of foreign antigens or common commensal organisms in the digestive tract. Indeed, if oral tolerance fails, immune reactivity leads to food allergies.

During the last decade, research has considerably focused on the timing of the introduction of solid and potentially allergenic foods in infant nutrition. This early period of life is associated with the hypothesis that exposure to various food antigens in the development of oral tolerance may have an impact on the subsequent development of food allergies. Breastfeeding plays also an important role, demonstrating many beneficial effects for both mother and infant.

**Key words:** oral tolerance, food allergies, food antigens, immunoglobulins, mucosal immunity, early introduction of foods, breastfeeding, breast milk

### **3 ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE**

Hlavním cílem diplomové práce je shrnutí poznatků o fenoménu orální tolerance ve vztahu k potravinovým alergiím. Rovněž se zaměřuje na prevalenci, diagnostiku, léčbu, management a projevy tohoto onemocnění. Nedílnou součástí je zpracování nejnovějších informací o vlivu mateřského mléka a zavádění potenciálně alergenních potravin do výživy kojence po 4. měsíci života, jakožto možných induktorů orální tolerance.



## 4 ÚVOD

Imunitní systém lze definovat jako komplexní obranný mechanismus živých organismů, charakterizován především schopností rozpoznat škodlivou jednotku od neškodné a v zásadě i schopností paměti a specifičnosti. Nebezpečné vnější nebo vnitřní podněty se nazývají antigeny. Ty existují primárně ve formě proteinů, glykoproteinů, polysacharidů nebo lipidových sloučenin. Alergeny jsou exoantigeny – antigeny vnějšího prostředí. (Ferenčík, 2005; Špičák a Panzner, 2004)

Tolerance je mechanismus, kterým potenciálně antigenní látky nevyvolávají imunitní odpověď. Orální tolerance označuje fyziologickou indukci tolerance, ke které dochází ve střevní lymfatické tkáni (GALT) a obecněji i na jiných mukózních površích, jako např. respirační trakt. Pokud dojde k selhání vývoje orální tolerance, může tento problém vést ke kaskádě nežádoucích účinků, jako jsou alergie na potraviny, celiakie, autoimunitní onemocnění aj. (Bauer et al., 2015; Comberiati et al., 2019; Faria a Weiner, 2005; Ferenčík, 2005; Špičák a Panzner, 2004)

Kromě imunitního systému patří hlavní regulační mechanismy ke složkám hormonálního či nervového systému. V případě poruchy jednoho z nich dochází ke špatné interpretaci a identifikaci tělu vlastních či nevlastních složek. To může mít za následek neadekvátní poškození právě tělu vlastních systémů (např. buňky a tkáně při onkogenezi), alergické reakce, případně snížení rezistence vůči infekčním onemocněním. Propojenost těchto systémů zajišťuje imunitu specifickou (získanou) a nespecifickou (vrozenou). (Ferenčík, 2005; Špičák a Panzner, 2004)

Alergie na potraviny se stala v mnoha zemích po celém světě významným zdravotním problémem. Ačkoliv chybí přesné epidemiologické údaje, existují hypotézy, které uvádí výrazně zvýšenou prevalenci potravinových alergií za poslední dvě desetiletí v západních zemích. (Comberiati et al., 2019)

Standardem péče je vyhýbání se alergenům a okamžitá léčba alergických reakcí, pokud dojde k náhodnému požití alergenu a následnému vývoji reakce. Jednou ze slibných oblastí současného výzkumu je použití orální imunoterapie jako metody, která postupně „navrací“ orální toleranci k dané potravini. Zlepšení porozumění mechanismů orální tolerance může umožnit snížení míry prevalence potravinových alergií a vytvoření

nových strategií pro terapii, a to hlavně v důsledku indukce orální tolerance. V poslední dekádě se oblast výzkumu zaměřila především na načasování zavádění pevných potravin do výživy kojenců a poskytla důkazy o tom, že by včasná konzumace potenciálních potravinových alergenů mohla být klíčem k účinné preventivní strategii pro potravinové alergie. (Comberiati et al., 2019; Wambre a Jeong, 2018)

## 5 OBECNÁ KLASIFIKACE ALERGIÍ

### 5.1 Alergie

Původ slova alergie odráží tendenci organismu reagovat na podnět přecitlivěle či přehnaně. Pochází z řeckého *allon ergos* = jinak reagovat. Jedná se o reakci navozenou imunologickými mechanismy, do kterých řadíme potravinové alergie, astma, atopický ekzém nebo alergickou rýmu. Je nutné rozlišovat alergie zprostředkované IgE od alergií iniciovaných jinými imunitními mechanismy, jako jsou např. protilátky jiných tříd. Dle klasifikace Coombsa a Gella se imunopatologické reakce dělí do 4 typů na podkladě jejich společných rysů. V rozvoji alergických reakcí se mohou uplatnit všechny čtyři typy. Nejčastěji se o alergii jedná, pokud se onemocnění vyvíjí na podkladě I. typu a je zároveň zprostředkováno IgE. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Krejsek a Kopecký, 2004; Souček, 2011; Rendeková, 2005)

Dle místa vstupu alergenu do organismu lze rozdělit příznaky na celkové (např. anafylaxe), místní, nebo projevující se lokálně, např.:

- dýchací systém: kýčání, ucpaný nos nebo vodnatá nosní sekrece, kašel nebo dýchavičnost
- kardiovaskulární systém: hypotenze, synkopa
- kůže: angioedém, svědění a kopřivka
- oko: pálení, zčervenání a slzení
- centrální nervový systém: pocit hrozícího nebezpečí
- trávicí trakt: nevolnost, průjem, zácpa (Abrams a Sicherer, 2016; Drnková, 2019)

### 5.2 Hypersenzitivita

Tento termín odpovídá popisu nepříznivé klinické reakce přecitlivělosti na alergen (antigen), zprostředkovanou buď IgE protilátkami, nebo jinými mechanismy (např. imunokomplexy s IgG nebo T-lymfocyty). (Souček, 2011)

### 5.3 *Atopie*

Pojem atopie se často zaměňuje s pojmem alergie. Slovo pochází z řeckého *α-topos* = nemístný a označuje dědičnou náchylnost k přemrštěné IgE-protilátkové odpovědi. Při další odpovědi vzniklých protilátek s alergenem dochází k vývoji zánětu, manifestující se jako alergické onemocnění. Definovat atopii na klinickém podkladu lze přítomností vztahu alergen-specifické protilátky v séru nebo přítomností jednoho či více pozitivních kožních prick testů (SPT). Klinické symptomy u atopického pacienta být můžou i nemusí. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Souček, 2011)

### 5.4 *Protilátky*

Protilátky se definují jako typ bílkovinných imunoglobulinů sloužících jako obrana před mimobuněčnými antigeny. **Nepřímým** mechanismem dochází k opsonizaci a aktivaci komplementu. Při opsonizaci se zvyšuje účinnost fagocytující buňky tím, že buňka označený antigen lépe najde a následně pohltí. Případně dochází ke spuštění kaskády komplementu končící destrukcí virů či bakterií. Naopak **přímým** působením na infekční agens dojde k aglutinaci či neutralizaci, při které se zablokují vazby cizího antigenu na cílové buňky. Vzácně může dojít i k lýze – smrti buňky. (Rokyta, 2015)

Do pěti tříd se dělí protilátky dle těžkých řetězců – imunoglobuliny G, M, D, A, E (IgG, IgM, IgD, IgA, IgE). Klinicky významná jsou měření relativní koncentrace protilátek, díky nimž je jednodušší odhalit fáze zánětů a infekcí. Při převaze IgM jde o zánět akutní, naopak IgG značí prodělanou infekci a následnou imunizaci. Terapeutické uplatnění nacházejí v substitučních terapiích u imunodeficiencí a nabízejí široké spektrum indikací. Základ struktury imunoglobulinu tvoří dva lehké a dva těžké řetězce. (Strašík, 2014; Rokyta, 2015)

#### **Imunoglobuliny G (IgG)**

Jedná se o nejpočetnější skupinu – koncentrace v krvi se pohybuje mezi 8–18 g/l, což odpovídá ¾ z celku protilátek. Typickými vlastnostmi jsou specifické humorální reakce (např. zamezení vstupu virů do buněk), opsonizace, průnik přes placentu k plodu

nebo nárůst jejich množství po prodělaném zánětu. Nalézají se i v mateřském mléce. (Rokyta, 2015)

### **Imunoglobuliny M (IgM)**

Aktivují komplement a vznikají při primární imunitní odpovědi jako přirozené protilátky proti některým mikrobům. Tvořit se začínají zhruba v půl roce života. Novorozenec je do této doby pod ochranou protilátek z mateřského mléka. (Rokyta, 2015)

### **Imunoglobuliny D (IgD)**

V jsou těle zastoupeny v menším množství. Aktivita není doposud podrobněji známa. (Rokyta, 2015)

### **Imunoglobuliny A (IgA)**

Sekreční protilátky vyskytující se na sliznicích, ve slinách, slzách nebo v mateřském mléce. Existují dva izotypy sekrečního IgA – IgA1 v dýchacích cestách a IgA2 v trávicím traktu. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Rokyta, 2015)

V submukóze jsou produkovány plazmatickými buňkami a B lymfocyty. Zodpovědnost přebírají především za humorální slizniční imunitu. Proces, při kterém dochází k přenosu přes epiteliální buňku směrem na povrch sliznic, se nazývá **transcytóza**. Díky tomu se také dostává IgA do mléka matky a z něj do zaživacího ústrojí novorozence, kde zastává převážně obrannou funkci. IgA se naváže na Fc receptory – transportní receptory zvané jako poly-Ig receptory. Následně dochází k endocytóze komplexu a přenos transportního váčku na apikální stranu buňky. Zde se část molekuly proteolyticky štěpí. Zbylá část s IgA se nazývá sekreční komponentou. Zajišťuje pro IgA dostatečnou obranu proti střevním proteázám. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Rokyta, 2015)

IgA společně s imunoglobuliny třídy G neutralizují antigeny na povrchu sliznic (tzv. **imunitní exkluze**). Následně potenciálně nebezpečné jednotky transportují pryč z organismu ve spolupráci s obrannými mechanismy sliznic, jako je peristaltika či pohyb

řasinek. IgA neaktivují komplement – důležitá vlastnost pro ochranu před poškozením sliznic. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Rokyta, 2015)

V případě **imunitní eliminace**, která na rozdíl od imunitní exkluze může poškozovat tkáně (např. celiakie nebo potravinové alergie), jsou komplexy s IgA vázány na Fc $\alpha$  receptory a následně odstraněny fagocytózou. Navíc přispívají k imunitní reakci proti těm patogenům, které penetrovaly do sliznice. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Rokyta, 2015)

### **Imunoglobuliny E (IgE)**

Zastoupení těchto protilátek v těle za běžných podmínek dosahuje malých koncentrací. Výjimkou jsou ovšem alergie. Po setkání s alergenem se jejich hladina navýší. Fyziologicky plní úlohu obrany proti parazitům. (Krejsek a Kopecký, 2004; Rokyta, 2015)

Zásadní podíl při alergické reakci spočívá ve vazbě IgE na receptor pro Fc fragment. Tuto část lze nalézt na buňkách imunitního systému a buňkách epitelových. Existují tři typy receptorů. Prvním je **vysokoafinní Fc $\epsilon$ RI**, exprimován primárně na bazofilech, mastocytech, Langerhansových a dendritických buňkách. Druhý typ zastupuje **nízkoafinní Fc $\epsilon$ RII**, jinak zvaný jako CD23. Prostřednictvím tohoto receptoru jsou buňky povzbuzeny k aktivaci, např. makrofágy, které následně tvoří leukotrieny, prostaglandiny a prozáněťové cytokiny. Poslední představitel receptoru je **galektin-3**, díky kterému mastocyty degranulují a uvolňují mediátory jako histamin a heparin. (Krejsek a Kopecký, 2004)

## **5.5 Imunopatologické reakce**

Imunitní reakce mohou způsobit jak mírnější, tak vážnější poškození organismu. Dle primárního efektorového mechanismu lze imunologické reakce dělit na reakce buňkami zprostředkované a reakce humorální. Rozdělení do čtyř typů dle Coombse a Gella se užívá již od roku 1963, a to i přesto, že ani zdaleka nepokrývají moderní poznatky v této oblasti. Potravinové alergie zahrnují všechny čtyři typy reakcí, I. a IV. jsou ovšem nejpočetnější. (Lochmanová, 2006)

### Typ I.

Vůbec nejčastějším typem reakcí. Jsou v zásadě spojeny s tvorbou IgE proti určitým alergenům vnějšího prostředí (kromě potravinových alergenů i pylové částice, roztoči aj.). Po kontaktu s alergenem dochází k reakci rychle, a to v řádu několika minut. Proto se tato reakce rovněž nazývá jako **přecitlivělost časného typu**. Alergická reakce se projevuje mírnější lokální odezvou (např. alergická rýma), v horším případě anafylaktickým šokem. (Hořejší a Bartůňková, 2005; Lochmanová, 2006)

První kontakt s antigenem vede k senzibilizaci pacienta, následně k stimulaci diferenciaci Th2-lymfocytů a B-lymfocytů. Ty pod vlivem Th2-cytokinů vylučují primárně protilátky typu IgE, které se vážou na IgE-receptory bazofilů a mastocytů (žírných buněk). Opakovaný kontakt znamená agregaci receptorů na povrchu zmíněných buněk a následné okamžité uvolnění mediátorů – tzv. první fáze alergické reakce. Mediátory jsou zejména histamin a heparin. Následuje druhá fáze alergické reakce, zahrnující produkci a sekreci prostaglandinů, leukotrienů a tromboxanů – metabolitů kyseliny arachidonové. (Hořejší a Bartůňková, 2005; Lochmanová, 2006)

### Typ II.

Cytotoxicita zprostředkovaná protilátkami, převážně IgM a IgG. Pro potravinové alergie, společně s třetím typem, mají zastoupení méně časté. Typické jsou však pro potravní reakce. Příčinou je vznik IgM proti krevním antigenům A, B, O, aktivující aglutinaci, komplement a intravaskulární hemolýzu. Patří sem i anémie vyvolané v důsledku podávání některých léčiv. Léčivá složka nebo její metabolit se dokážou navázat na membránu erytrocytu a následně, za přítomnosti komplementu, dochází k lýze buňky. (Lochmanová, 2006)

Podtypem reakcí II. typu se označují některé autoimunitní choroby, u kterých autoprottilátky neničí přímo cílovou strukturu, nýbrž dochází k blokování nebo stimulaci její funkce. Typický příklad působení blokujících protilátek je onemocnění myasthenia gravis. Protilátky se vážou na acetylcholinový receptor a tím se blokuje nervosvalový přenos. Naopak u Graves-Basedowovy nemoci je stimulována štítná žláza pomocí protilátek proti receptoru tyreostimulačního hormonu. (Lochmanová, 2006)

### **Typ III.**

Jedná se o imunokomplexové reakce, zčásti podobné reakci typu I., ovšem navozené protilátkami IgG. Vazbou antigenu a protilátky vznikají imunokomplexy. Ty se mohou ukládat do tkání, místo aby byly eliminovány fagocytózou. Záleží však na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech, struktuře či velikosti. Imunokomplexy se pojí s Fc receptory fagocytů, nebo aktivují komplement spouštějící sérii ničivých reakcí. Usazují se nejčastěji na povrchu endotelií, v ledvinách nebo v kloubních synoviích. Reakce může nastat i po jednorázové expozici většího množství antigenu a typicky vzniká až po 10-14 dnech. (Hořejší a Bartůňková, 2005; Lochmanová, 2006)

Příkladem systémové reakce je tzv. sérová nemoc. K rozvoji může dojít po podání např. myší monoklonální protilátky proti lidským lymfocytům či jiného cizorodého antiséra. Onemocnění známé jako farmářská plíce vzniká opakovanou inhalací částic prachu, sena či plísňových antigenů. V dýchacím ústrojí se tak indukuje tvorba IgG protilátek (proti plísňovým, bakteriálním, rostlinným či zvířecím antigenům) směřující ke vzniku imunokomplexů v plicích. Analogickou reakcí je Arthusova reakce – senzibilizace zvířete antigenem a aplikace antigenu do kůže, následovaná vyvoláním lokální reakce. (Hořejší a Bartůňková, 2005; Lochmanová, 2006)

### **Typ IV.**

Typ oddálené přecitlivělosti způsobený zánětlivou odezvou Th1 buněčného typu. Rozvoj reakce nastává po dvanácti a více hodinách. Mezi typické příklady patří opožděné kožní a tuberkulinové reakce. (Lochmanová, 2006)

Charakteristická je také kontaktní dermatitida. Některé kovy (nikl, chrom), chemikálie (dichlorbenzen) nebo přírodní látky (břečťan popínavý, škumpa jedovatá) se označují jako hapteny. Jsou to neúplné antigeny schopné reagovat s protilátkou *in vitro*, zatímco postrádají vlastnost vyvolání imunitní odpovědi. Funkcí těchto jednotek je průnik kůží a navázání na tělesné proteiny. Vznikají tak komplexy pohlcované Langerhansovými buňkami kůže, posléze prezentované T-lymfocytům. Následnou kumulací Th1 buněk a makrofágů dochází v místě kontaktu k zánětlivé odpovědi. (Lochmanová, 2006; Rosypal, 2001)



Zásadní problém spojený s potravinovými alergeny nastává ve chvíli, kdy alergen poškodí střevní sliznici. Dochází k poruchám, jako je např. celiakie – onemocnění charakterizované přecitlivělostí na frakci pšeničného lepku. (Valenta et al., 2015)

V neposlední řadě jsou s reakcemi IV. typu spojeny enterokolitidy vyvolané potravinovými proteiny (např. kravské mléko, sója, rýže a oves). Jedná se o druh potravinové alergie (non-IgE) vyskytující se obvykle u kojenců. Zhruba 2-4 hodiny po požití alergenu nastává opakované zvracení spojené s letargií, po 5-10 hodinách následuje průjem. Chronické následky může manifestovat přerušovaný průjem s krví či hlenem, fatálně vyústěný v selhání organismu. (Caubet et al., 2014)

## 6 SLIZNIČNÍ IMUNITA

### 6.1 GALT

Kostní dřeň a thymus tvoří **primární** lymfatické orgány podílející se na vzniku a vývoji imunokompetentních buněk. **Sekundární** orgány představují lymfatické uzliny, slezina a MALT (mucosal associated lymphoid tissue; lymfoidní tkáň spojená se sliznicemi). Určité anatomické části se označují jako BALT (bronchial associated lymphoid tissue; lymfoidní tkáň spojená s průduškami) a GALT (gut associated lymphoid tissue; střevní lymfatická tkáň). Jsou to místa průběhu imunitních reakcí, diferenciací lymfocytů B a T, určující tak jejich konečný vznik a následný průnik do krevní cirkulace. (Hořejší a Bartůňková, 2009; Špičák a Panzner, 2004)

Buňky imunitního systému lze rozdělit na leukocyty (patřící přímo do systému imunitního) a buňky pomocné (z ostatních systémů). Na začátku vzniku leukocytu stojí pluripotentní hematopoetická kmenová buňka. Speciální skupinou jsou **buňky prezentující antigen** (např. makrofágy, dendritické buňky nebo Langerhansovy buňky), schopné zformovat antigen tak, aby jej T- a B-lymfocyty rozpoznaly a zahájily specifickou imunitní reakci. (Ferenčík, 2005; Jílek, 2019)

Zásadní podíl v rámci nespecifické imunity a soudržnosti organismu mají slizniční bariéry. Zastávají mimo jiné funkce ochranné, absorpční a sekreční. Porušení může vést ke zvýšení průniku jak infektů, tak alergenů. Příčiny bývají na podkladě genetického či epigenetického defektu. Svým vlivem přispívá i vnější prostředí. (Fuchs et al., 2016; Lüllmann-Rauch, 2012; Junqueira et al., 1997)

Rozlišují se základní tři vrstvy sliznic. První z nich je povrchový epitel *lamina epithelialis*, skládající se z těsně spojených buněk upevněných k bazální membráně s minimem mezibuněčného prostoru. Plní funkce krycí a sekreční. Druhá vrstva, zvaná *lamina propria mucosae*, slouží jako slizniční vazivo. Posledním článkem je *lamina muscularis mucosae*, tenká vrstva hladké svaloviny lokalizovaná mezi submukózou a mukózou. (Fuchs et al., 2016; Lüllmann-Rauch, 2012; Junqueira et al., 1997)

Gastrointestinální trakt (GIT) kromě digestivní funkce zastává funkci nejvýznamnějšího imunologického orgánu, ve kterém hraje klíčovou roli právě

lymfatická tkáň GALT. Plochu tkáně pokrývají **enterocyty**, cylindrické epitelové buňky s obrovským imunokompetentním potenciálem. Vystylají převážně lumen tenkého střeva. (Fuchs et al., 2016; Masopust, 2003)

Antigen, který se dostane ke střevnímu epitelu, může být transportován různými cestami v závislosti na jeho vlastnostech, jako je rozpustnost a velikost. K předkládání antigenu slouží fagocytující **M-buňky**, specificky vybavené membránové epitelové buňky. Již po prvních minutách kontaktu s infektem chrání tkáň svého hostitele mechanizmy mikrobicidními a chemickými. Nachází se zde převážně mikrobiota a látky potravinového původu, plní úkol vyhledávat podněty a následně chránit či tolerovat. (Fuchs et al., 2016; Masopust, 2003; Tordesillas et al., 2018)

Enterocyty, společně s intraepiteliálními lymfocyty, tvoří primární periferní jednotky. Soustředí se v lymfatických folikulech střevní sliznice a mezenterálních uzlinách. Rozpustný antigen je absorbován enterocyty a transportován dvěma hlavními cestami, transcelulární cestou (ve vezikulách) a paracelulární cestou (mezi buňkami). Epitelové buňky z lumen odebírají antigen, který je během transcytózy degradován v lyzozomálních kompartmentech. V *lamina muscularis mucosae* jsou uloženy buňky předkládající antigen – dendritické buňky (převážně nesoucí znak CD103), makrofágy, eozinofily a jiné T-lymfocytární subpopulace (např. CD4). Částečně degradované antigeny uvnitř vezikul mohou být dopraveny na hlavní histokompatibilní komplex, který se nachází na vnější straně cytoplazmatické membrány buněk. Tyto tzv. exosomy jsou uvolňovány z bazolaterální membrány, aby interagovaly s dendritickými buňkami. V homeostatických podmínkách brání těsné spojení mezi enterocyty paracelulárnímu průchodu antigenů. Zvýšený transport intaktního antigenu epitelovými buňkami souvisí s alergenní aktivitou. (Fuchs et al., 2016; Tordesillas et al., 2018)

GALT střev zdravého jedince pokrývá až  $10^{11}$  regulačních T-lymfocytů s transkripčními faktory CD25 a Foxp3. Hrají hlavní roli při zánětlivých reakcích a ovlivňují celkovou imunitu člověka. Po zpracování glykoproteinu pocházejícího z potravin indukují orální toleranci. Mutace určitého lokusu Foxp3 jsou spojeny se ztrátou periferní tolerance a rozvojem těžké potravinové alergie. Specifická deplece buněk Foxp3 narušuje orální toleranci. (Fuchs et al., 2016; Tordesillas et al., 2018)

Buňky mukózy se mohou shlukovat do lymfatických folikulů nebo do velikostně větších Peyerových plaků. Na tomto místě se nacházejí i B-lymfocyty produkující imunoglobuliny IgE, IgG, IgM a IgA. (Fuchs et al., 2016)

## **6.2    *Prezentace antigenu***

Nebezpečný antigen může být rozpoznán enterocyty, ale i dendritickými buňkami pomocí specifických výběžků procházejících skrz epitelovou vrstvu. Nebezpečné antigeny se specificky označují jako PAMPs (pathogen associated molecular patterns). Jedná se převážně o molekulové vzory nebo druh povrchových vlastností. Na povrchu imunokompetentních GIT buněk se nacházejí toll-like receptory (TLR). Rozpoznávají nebezpečné signály a tvoří vazbu s PAMPs. V návaznosti na tento děj dochází k odpovědi ve formě buď **tolerance** nebo **imunoreaktivity**. Převaha Th2 znamená alergický zánět s vysokou přítomností eozinofilů, Th17 neutrofilní zánět s nebezpečím přechodu do autoimunity. Oba záněty zároveň potlačují Th1 odpověď. Průběh ovlivňuje genetický podklad i jakost antigenní expozice, zároveň se odvíjí od stáří jedince. (Fuchs et al., 2016)

U dětí k vyzálosti střevní bariéry dochází až kolem 10. roku života. Jejich percepce k virovým střevním infekcím může být podmíněna např. nízkými hodnotami IgA. Ve výsledku je tato skupina více imunogenní, jelikož nedochází k dostačujícímu štěpení proteinů u konzumovaných antigenů. (Fuchs et al., 2016)

## **6.3    *Orální tolerance***

Orální tolerance je definována jako aktivní potlačení specifických imunitních reakcí na antigeny, které se poprvé vyskytly v gastrointestinálním traktu. Tento proces chrání před nepřiměřenou imunitní odpovědí na množství cizích antigenů, odvozených od potravy nebo komenzálních organismů, které se běžně vyskytují v gastrointestinálním traktu. Pokud ovšem orální tolerance nenastane, imunitní reaktivita na potraviny nebo mikroby může vést k alergii na potraviny nebo zánětlivým onemocněním střev. Na myších modelech je orální tolerance indukována krměním antigenem, a to buď jedinou vysokou dávkou (50-100 mg) nebo po sobě jdoucími dávkami (0,5–1 mg antigenu) po

dobu 5 až 7 dnů. Orální tolerance se měří na základě snížení antigen-specifických protilátek, sníženou tvorbou cytokinů buňkami lymfatických uzlin po restimulaci antigenem *in vitro*, dále pak snížením alergických symptomů nebo zpožděnou reakcí přecitlivělosti po alergenové expozici *in vivo*. U lidí byla indukce orální tolerance k neoantigenu měřena také sníženou tvorbou protilátek a proliferací T-buněk po imunizaci. (Tordesillas et al., 2018)

Imunitní prostředí střev obsahuje faktory podporující vývoj tolerance. Sekrece mucinu (jemný ochranný film na povrchu sliznice žaludku) může podporovat indukcí regulačních T-lymfocytů (Tregs), a to zvýšením transportu antigenu pomocí pohárkových buněk a uptake tolerogenními CD103<sup>+</sup> dendritickými buňkami. (Tordesillas et al., 2018)

Tregs jsou specializovanou subpopulací T-buněk, způsobující potlačení imunitních odpovědí, které udržují homeostázu. Jsou schopné inhibovat proliferaci T-buněk nebo produkci cytokinů. Hrají klíčovou roli v prevenci autoimunity. Existují různé podmožiny s různými funkcemi Treg buněk a lze je obvykle identifikovat průtokovou cytometrií. Nejspecifičtějším markerem pro tyto buňky je Foxp3, lokalizovaný intracelulárně. Dysregulace ve funkcích nebo množství Treg buněk může vést k rozvoji autoimunitních onemocnění. Terapeutická modulace Treg je považována za slibný přístup v léčbě vybraných poruch, mezi která patří i alergická onemocnění. Také IL-4 receptor (IL-4R) je spojen s patogenezí potravinové alergie. Jak bylo ukázáno na myších modelech, inhibice IL-4R může zvýšit indukcí Treg buněk a tím posílit toleranci. (Kondělková et al., 2010; Yu et al., 2017)

Hyperglykosylovaný mucin potlačuje expresi zánětlivých cytokinů a zvyšuje expresi transformujícího růstového faktoru, IL-10 a specifických enzymů, a to indukcí transkripčního faktoru  $\beta$ -kateninu. Dalším faktorem, ovlivňujícím vývoj orální tolerance, je sekrece faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) pomocí vrozených lymfoidních buněk, což podporuje homeostázu Treg. Produkce GM-CSF je regulována mikrobiálními signály. U kojenců, dostávajících výživu kojením, jsou rozdíly ve složení mléka. Jedná se například o hladiny cytokinů nebo přítomnost imunoglobulinů, podporující rozvoj tolerance vůči antigenům přítomným v mateřském mléce. U myšího mateřského mléka přítomnost imunoglobulinů zlepšila absorpci antigenu u mláďat, a to prostřednictvím neonatálního Fc receptoru. Zvýšila se tím tvorba Tregs. (Tordesillas et al., 2018)

## 6.4 Střevní mikroflóra

Hlavním sídlem pro milióny kolonií bakterií, nazývaných **komensální mikroflóra**, je sliznice a kůže. Ničí patogenní mikroorganismy a zajišťuje specifické metabolické procesy – např. deaktivaci mutagenních metabolitů, fermentaci proteinů a cukrů, syntézu esenciálních aminokyselin a důležitých vitaminů, jako je komplex vitaminů B, kyselina listová nebo kyselina pantothenová. Složení střevní mikroflóry se odvíjí od životního stylu jedince, fyzikálně-chemických vlastností přijímané potravy nebo také dle intenzity/délky užívání antibiotik. Obecně však platí, že největší zastoupení tvoří gramnegativní anaerobní bakterie. Existuje až 36 000 druhů bakterií přežívajících u zdravého jedince v symbiotickém vztahu. Narušení této rovnováhy vede k dysbióze, která vyvolává u citlivějších jedinců metabolické změny, nádorová onemocnění, dokonce i onemocnění psychiatrická. Mezi nejčastěji zastoupené kmeny patří *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Osídlení koloniemi se stupňuje směrem od terminálního ilea k rektu, kde je zastoupení zároveň s ústní dutinou největší. GIT je brzy po narození kolonizován četnými typy mikroorganismů a přibližně po jednom týdnu života je kolonizace dokončena. (Castellazzi et al., 2013; Lukáš a Hoch, 2018; Špičák a Panzner, 2004)

Mikrobiota hraje klíčovou roli ve vývoji orální tolerance, a to prostřednictvím regulace makrofágů a vrozených lymfoidních buněk, přispívajících k regulačnímu fenotypu gastrointestinálních dendritických buněk. Absence mikrobioty je spojena s náchylností k potravinové alergii, zatímco přítomnost specifických kmenů bakterie *Clostridium* může potlačit vývoj potravinové alergie prostřednictvím zvýšení počtu Tregs a posílením funkce střevní bariéry. (Tordesillas et al., 2018)

### 6.4.1 Probiotika

Zvýšenou pozornost si v posledních letech zaslouhuje ovlivnění střevní mikroflóry pomocí **probiotik** – kultury mikroorganismů obsažených především v jogurtech, keřírech a potravinových doplňcích. Zahrnují důležité kmeny jako *Lactobacillus*, *Bifidobacter* či kmen *Escherichia coli*. Jednou z nejdůležitějších vlastností probiotik je jejich bezpečnost pro lidské zdraví. Probiotické bakterie mohou díky své schopnosti přilnout ke střevním

epiteliálním buňkám, a tím modulovat nebo stabilizovat složení střevní mikroflóry. Nerovnováha střevní mikroflóry nastává např. při užívání antibiotik, kdy dochází k přemnožení oportunních organismů, což vede mj. k častým kandidózám a průjmovým onemocněním. Počet bakterií je závislý na kyselosti prostředí – např. nízké pH žaludku znamená téměř nulové zastoupení kultur. (Castellazzi et al., 2013; Hořejší a Bartůňková, 2009; Špičák a Panzner, 2004; Vollmer, 2010)

O objevení kolonizace střev a izolaci bakterie *Escherichia coli* se roku 1885 při rozbořech kojeneckých průjmů zasloužil německý lékař Theodor Escherich. V této době se ovšem věřilo, že bakterie ve střevech mají smrtící efekt. Proto se např. prováděly rozsáhlé chirurgické operace s cílem odstranění tlustého střeva. Ve třicátých letech 20. století se v Japonsku potvrdila domněnka, že se trakt zdravého jedince bez bakterií neobejde – kolonie se pozitivně podílejí na stimulaci specifické a nespecifické imunity a na inhibici kolonizace patogeny. (Vollmer, 2010)

V prevenci i v rámci léčby potravinových alergií stále chybí dostatečně spolehlivé důkazy pro zařazení probiotik do specifických programů. Hlavní účinek mají probiotika v prevenci infekčních onemocněních (např. průjmy apod.) a jako protizánětlivé jednotky s následnou aktivací regulačních T-lymfocytů a indukci regulačních cytokinů. (Fuchs et al., 2016)

Účinek probiotik u dětí s alergií na kravskou bílkovinu je doposud v popředí zájmu četných studií. Porovnávat studie není jednoduché, jelikož se liší v metodice, podaných kmenech apod. Metaanalýza od Tan-Lim et al., čerpající z dostupných dat, naznačuje, že užívání probiotik u dětí může zmírnit příznaky alergie na kravské mléko. Studie je ovšem zatížena nepřesnými výsledky. Dalším bodem v analýze bylo podávání kmene *Lactobacillus rhamnosus GG* určitým podskupinám. Jedná se o druh probiotika regulující střevní mikroflóru, podporující obranyschopnost hostitele a bránící před invazí patogenů. Výsledkem bylo možné vyvolání tolerance, a to u kojenců s podezřením na alergii na kravské mléko. (Tan-Lim et al., 2018; Qi et al., 2019)

Suplementace probiotiky u kojících matek může pozitivně ovlivnit složení mateřského mléka. Od toho se následně může odvíjet pozitivní modulace imunitního systému novorozence. Primárně prostřednictvím regulace odpovědí typu Th1 a Th2, zároveň i stimulace tolerance. (Mastromarino et al., 2015)

Dle studie West et al. změna střevní populace ovlivňuje vrozenou imunitní odpověď a vznik atopického ekzému. Snížení počtu imunomodulačních střevních bakterií souvisí s přehnanými odpověďmi zánětlivých cytokinů. To je následně spojeno s vývojem ekzému na podkladě IgE. (West et al., 2015)

Světová alergologická organizace (WAO) vydala na důkazech založená doporučení vztahující se k užívání vhodných probiotik v prevenci potravinových alergií. Dostupné důkazy ovšem nenaznačují, že by probiotická suplementace přímo snižovala riziko vzniku potravinových alergií u dětí. Naopak, existuje významný přínos v **prevenci atopického ekzému**. Doporučení WAO se vztahují na užívání probiotik u těhotných a kojících žen, jejichž děti mají vysoké riziko vzniku alergií. (Fiocchi et al., 2015)



## 7 POTRAVINOVÉ ALERGIE

### 7.1 *Klasifikace reakcí na potraviny*

Reakce dle patogenetického mechanismu lze primárně dělit na základě toxicity daných reakcí. Toxické reakce se odvíjí od obecné toxicity pro člověka. Netoxické reakce jsou typické individuálností, vyskytují se převážně u predisponovaných jedinců. Zahrnují **potravinové alergie** na podkladě imunitní přecitlivělosti (zprostředkované IgE protilátkami nebo non IgE) a **potravinové intolerance** (reakce nedefinované, farmakologické a enzymatické). V klinické praxi je možnost se setkat i s kategorií tzv. potravinových averzí, tvořící diferenciální diagnostiku vůči dalším reakcím. Ty se již klasifikují jako druh psychické poruchy. (Lukáš, 2003)

#### 7.1.1 Potravinové alergie

##### Atopické reakce

Potravinové alergie zprostředkované IgE protilátkami jsou výsledkem poruchy navození orální tolerance. Charakteristická vlastnost je tlumit systémovou imunitní odpověď vůči antigenu podaného perorální cestou. Ve finále tak orální tolerance zabraňuje vzniku imunitní přecitlivělosti, a to ve vztahu ke střevní mikroflóře a běžným složkám potravy. Tlumená je především pozdní buněčná reakce a tvorba IgE, avšak protilátkové odpovědi IgA a IgG zůstávají zachované. Naopak, navození orální tolerance přispívá ve střevní sliznici k produkci IgA, tedy hlavnímu ochrannému mechanismu. Pro tento typ reakce je význačná časná odpověď, a to již do dvou hodin po požití dané potraviny. Nejčastějšími potravinami pro atopické reakce jsou např. arašídy, vejce, kravské mléko či pšeničná mouka. (Lukáš, 2003)

##### Non IgE

Mechanismus nezávislý na IgE protilátkách je znám zejména u tzv. gastroenteropatie indukované potravinovou bílkovinou. Imunitní reakce na tento podnět vede k poškození sliznice trávicí trubice – dochází k infiltraci lymfocytů,

neutrofilů, eozinofilů a plazmatických buněk do sliznice. Rozvoj typicky nastává u nevyvinutého imunitního systému trávicího traktu, tedy u kojenců a menších dětí, zvláště pak u atopiků. Nejčastější příčinou je protein kravského mléka. (Lukáš, 2003)

### 7.1.2 Potravinové intolerance

Na rozdíl od potravinových alergií probíhají potravinové intolerance neimunitními mechanismy. Jedná se v zásadě o **enzymatické poruchy**, reakce na podkladě přítomnosti **farmakologicky aktivních látek** v potravinách nebo **nedefinované** potravinové intolerance. (Lukáš, 2003)

Celosvětově nejběžnější enzymatickou poruchou, patřící do skupiny intolerancí sacharidů, je deficit enzymu laktázy – **laktózová intolerance**. Laktóza (mléčný disacharid), obsažená především v mléčných výrobcích, nemůže být kvůli chybějící laktáze dostatečně hydrolyzována a štěpena. Dochází k neschopnosti cukr zpracovat, k fermentaci střevními mikroorganismy a následně k osmotickému průjmu a jiným zažívacím potížím. Může zároveň docházet k přidruženým onemocněním, jako jsou nemoci kostí (např. ovlivnění vápníkové bilance), srdeční poruchy, zánětlivé střevní nemoci, kolorektální karcinom aj. Léčba primárně zahrnuje dietní opatření – restrikcí mléka a výrobky s jeho obsahem. (Szilagyi a Ishayek, 2018)

Farmakologicky aktivní látky v potravinách nejčastěji zastupují vazoaktivní aminy – fenylethylamin, histamin, serotonin a tyramin. U predisponovaných jedinců vyvolávají potíže při konzumaci většího množství. Za zvýšenou citlivost na histamin může být zodpovědný nedostatek střevní diaminooxidázy, podílející se na enzymatickém odbourávání histaminu. Potravin typické pro vysoký obsah histaminu jsou např. mořské ryby (makrela, tuňák), alkoholické nápoje (pivo, víno), rajčata, špenát či jahody. Kromě vazoaktivních aminů jsou jako provokační látky známé i metylxantiny (kofein, teobromin a teofylin). (Lukáš, 2003)

Nedefinované intolerance zahrnují reakce způsobené vlivem potravinářských aditiv. Větší procento zastává nejasný mechanismus. Mohou se ale vyskytovat enzymatické inhibice (barvivo tartrazin) nebo nespecifické uvolnění mediátorů (sulfity). (Lukáš, 2003)

## 7.2 Potravinové alergen

Potravinový alergen nese podobu proteinu, případně glykoproteinu, o molekulové hmotnosti 5-100 kDa, většinou kyselého pH. Každý z nich se může zcela lišit v charakteristice, biologických vlastnostech, prostorovému uspořádání apod. U bílkovin rostlinného původu platí, že k částečné ztrátě alergenního účinku může docházet při tepelném zpracování potravin. Bílkovina podléhá denaturaci. Opačně se chovají bílkoviny živočišné. Ztrátu alergenních vlastností nezpůsobují ani vysoké teploty nad 60 °C. Při této teplotě se lze již bavit o tzv. pasterizaci. Některé potraviny tak mohou působit agresivně, stejně jako za neupraveného syrového stavu. Jedná se např. o mléko, vejce a ryby. (Špičák a Panzner, 2004)

Alergie na potraviny se nejčastěji začínají projevovat v prvních dvou letech života. Nejčastější potravinovou alergií u kojenců a malých dětí je alergie na kravské mléko. Postihuje přibližně 2,5 % dětí během prvních dvou let života. Některé alergie časem vymizí – např. na kravské mléko a vejce. Kdežto alergie na arašídy nebo stromové ořechy většinou přetrvávají i v dospělosti. (Iweala et al., 2018)

Zhruba za 90 % všech potravinových alergií stojí tzv. „**velká osma**“. Jedná se o osm druhů potravin, mezi které patří kravské mléko, vejce, korýši, ryby, pšenice, arašídy, sója a stromové ořechy. (Fuchs et al., 2016)

Alergeny jsou často řazeny dle jejich nomenklatury WHO a Mezinárodního sdružení imunologických společností. První tři písmena označují rod a pocházejí z latinského názvosloví. Následuje mezera a čtvrté písmeno v pořadí označující druh alergenu. Na páté pozici, po další mezeře, je číslo – jedná se o pořadí, ve kterém byl alergen rozpoznán. Příkladem je tur domácí (latinsky *Bos domesticus*), jehož typická bílkovina v kravském mléce je kasein, značený jako Bos d 8. Existuje okolo 296 alergenních rodin, tzn. rodin homologních alergenů. Tyto rodiny vykazují blízkou chemickou a biologickou podobnost (homologie) a jsou zároveň schopné zkřížené reaktivity. (Fuchs et al., 2016)

## 7.2.1 Potravinové rodiny – živočišné

### Kaseiny

Primární stabilní bílkovina kravského mléka, vázána na vápník a existující v základních frakcích  $\alpha_s$ ,  $\beta$  a  $\kappa$ . Kaseiny jsou odolné vůči trávení i teple. (Gajdůšek, 2003)

### $\beta$ -laktoglobulin

Jedná se o syrovátkovou bílkovinu s vyšší nutriční hodnotou než kasein. Zároveň je uváděna menší odolnost vůči teple (nevratně se denaturuje) a proteolýze. (Gajdůšek, 2003)

### Ovomukoidy

Ovomukoid (Gal d 1) je považován za dominantní alergen ve vařených vejcích nebo jinak zahřátých vaječných produktech. Je odolnější vůči zahřívání a trávení pomocí proteáz (patří do rodiny proteázových inhibitorů) než ovalbumin (Gal d 2) – další primární alergen vaječného bílku. Většina pacientů s alergiemi na vejce toleruje tepelně zahřátá vejce. Titry sIgE proti ovomukoidům bývají dobrým diagnostickým markerem pro predikci alergie na tepelně ošetřená vejce. (Haneda et al., 2012)

### Parvalbuminy

Parvalbuminy jsou vysoce stabilní proteiny s nízkou molekulovou hmotností (10–12 kDa). Patří k typickým rybím alergenům, vyskytujícím se primárně ve světlé rybí svalovině. Výzkumy naznačují, že ryby s tmavou svalovinou, jako např. tuňák, jsou méně alergenní. Důvodem je nižší obsah parvalbuminů v tmavé svalovině než ve svalovině světlé. Parvalbuminy jsou členy rodiny proteinů vázajících vápník, charakterizovaných stálou proteinovou strukturou. Představují vysoce reaktivní alergeny ve zkřížených reakcích, a to převážně u pacientů se specifickými IgE na určité epitopy (charakteristické sekvence aminokyselin). Tito pacienti mívají typické klinické reakce s jinými druhy ryb. (Griesmeier et al., 2010; Kuehn et al., 2014)

### Tropomyosiny

Tropomyosin je hlavním alergenem měkkýšů a členovců. Bývá přítomen jak ve svalových, tak i nesvalových buňkách. V pruhovaném svalu zprostředkovává interakci komplexu troponin-aktin za účelem regulace kontrakce. Řadí se mezi alergeny zodpovědné za zkříženou reaktivitu s roztoči (vyskytujících se v prachu domácnosti) a měkkýši. (Faber et al., 2017; Peixoto et al., 2018)

## **7.2.2 Potravinové rodiny – rostlinné**

### Prolaminová superrodina

Prolaminová superrodina obsahuje tři hlavní skupiny (rodiny) potravinových alergenů rostlin – 2S albuminy, nespecifické lipid transferové proteiny (NLTP) a inhibitory alfa-amyláz/trypsinu. Všechny tyto nízkomolekulární proteiny jsou bohaté na cystein, mají podobnou trojrozměrnou strukturu a jsou stabilní při tepelném zpracování a proteolýze. **2S albuminy** jsou hlavní skupinou zásobních proteinů přítomných v mnoha dvouděložných rostlinách. Patří mezi ně alergeny ze stromových ořechů a semen – vlašský ořech, sezam nebo hořčice. **NLTP** hrají důležitou roli v obraně rostlin proti houbám a bakteriím. Mají širokou distribuci v ovoci, semenech a zelenině. Lze je považovat za vysoce důležité alergeny výhradně pro středomořské atopické populace. Rodina **inhibitorů alfa-amylázy a proteázy** (typických pro obilniny) představuje určitou ochranu vůči hmyzím škůdcům, živícím se rostlinnými tkáněmi. Tato skupina zahrnuje alergeny produkované v ječmeni, rýži, pšenici a kukuřici. Stejně jako 2S albuminy a NLTP jsou členové rodiny inhibitorů alfa-amylázy a proteázy schopni senzibilizovat citlivé jedince požitím nebo inhalací. (Breiteneder a Mills, 2005)

### Cupin superrodina

Cupiny jsou funkčně rozmanitou superrodinou stabilních proteinů sdílejících strukturální jádro. Nadrodina cupinů zahrnuje hlavní globulinové proteiny primárně z luštěnin a ořechů. Globuliny se rozdělují na globuliny 7S a 11S. Bylo zjištěno, že se jedná o významné alergeny u rostlinných potravin, zahrnující 7S globuliny sóji ( $\beta$ -konglycinin), arašídů (conarachin; Ara h 1), vlašských ořechů (Jug r 2) a 11S globuliny arašídů (arachin,

Ara h 3), sójových bobů (glycinin), případně kokosových nebo vlašských ořechů. (Breiteneder a Mills, 2005; Mills et al., 2002)

### **Bet v 1**

Jedinci s pylovou alergií často trpí po požití určitých rostlinných potravin alergickými příznaky. Většina těchto reakcí je způsobena alergeny ovoce z čeledi *Rosaceae* (např. jablko, hruška, meruňka, třešeň) a zeleniny z čeledi *Apiaceae* (např. mrkev, celer). Tyto alergeny reagují zkříženě s alergeny přítomnými v březovém pylu. Zejména se jedná o hlavní březový alergen Bet v 1 – první z mnoha publikovaných alergenů, vykazující homologii s rodinou deseti dalších proteinů souvisejících s patogenezí. Alergeny Bet v 1 jsou labilní vůči trávení a zahřívání. Následkem toho jsou příznaky většinou omezeny na ústní dutinu. (Breiteneder a Mills, 2005)

### **7.3 Klinické projevy potravinových alergií**

Potravinová alergie se dokáže projevovat různou intenzitou. Nejčastěji pozorované klinické příznaky jsou viditelné především na kůži. V jiných případech dochází k projevům respiračním, jako je alergická rýma nebo *asthma bronchiale*. Mírnější průběh má také orální alergický syndrom. Jedná se o typ alergie na potraviny rostlinného původu, jako je např. syrové ovoce či zelenina. Nejznámějšími příznaky jsou svědění v ústech nebo v krku začínající rychle po kontaktu potravy s ústy a zpravidla trvající jen několik minut po požití potravy. Symptomy způsobují pyly břízy, ambrózie nebo pyly trav. Nejzávažnější variantu klinických projevů představují anafylaktické reakce. (Morris, 2006; Price et al., 2015)

Při vaření ryb, ořechů nebo při loupání syrových brambor je u některých jedinců citlivost natolik vysoká, že reagují i na kožní nebo inhalační expozici par potravinového alergenu. Existují případy alergie vyvolané polibkem. (Morris, 2006)

### 7.3.1 Projevy kůže

Nejčastějším projevem kůže je akutní kopřivka, která může být spojená s angioedémem. Role potravinové alergie v patogenezi atopické dermatitidy je stále kontroverzní. Není však pochyb o tom, že u kojenců nebo malých dětí mohou potravinové alergeny vyvolat atopickou dermatitidu, případně zhoršit kožní léze. U dospělých je jako příčina nebo jako spouštěč atopické dermatitidy alergie na potraviny velmi vzácná. Symptomy na kůži mohou být vyvolány nejen po požití potravy u senzibilizovaných lidí, ale také při přímém kontaktu s pokožkou. Důvodem jsou lipofilní potravinové alergeny, které mohou přes vlasové folikuly pronikat kůží nebo skrz narušenou kožní bariéru. Okamžité kontaktní reakce kůže jsou heterogenní skupinou – zahrnují nejen kontaktní kopřivku (syndrom kontaktní urtikárie), ale také alergické nebo nealergické ekzémové reakce způsobené bílkovinami v potravě (proteinová dermatitida). (Wüthrich, 1998)

Angioedém, nezánettivý otok, vzniká vazodilatací a zvýšenou permeabilitou cév v hlubších vrstvách kůže. Výskyt je nejčastěji v oblasti víček, na rtech, v oblastech genitálu a na sliznicích. (Viktorinová, 2001)

Kopřivku lze charakterizovat jako monomorfní exantém prezentovaný svědicími pupeny (pomfy). Svědění je výrazným doprovodným znakem s různou intenzitou. Výraznější svědění je již během výsevu pomfů, později intenzita slábne. Název *kopřivka* je odvozen od typické kožní reakce, která vzniká při kontaktu kůže s kopřivou. Pomfy většinou rychle zanikají a zároveň se na jiných místech mohou tvořit nové. V patogenezi vzniku pomfů hrají klíčovou roli mastocyty vyskytující se v blízkosti adnex a kožních cév. Aktivace mastocytů u potravinových alergií probíhá za účasti IgE, což vede k uvolnění vazoaktivních mediátorů (histamin, leukotrieny, prostaglandiny aj.). Histamin je mediátor nejdéle známý, velmi silný vazoaktivní mediátor anafylaktických a zánětlivých reakcí. Z cytoplazmatických granul se uvolňuje již během 30-40 sekund po stimulaci, projev na kůži je viditelný do 5 minut. (Viktorinová, 2001)

Akutní kopřivku u potravinových alergií vyvolávají primárně složky polysacharidové a proteinové. Příčinami chronické formy bývají umělá sladidla, chinin v tonikových nápojích nebo kvasinky (mléčné výrobky, pivo, víno, čerstvé pečivo aj.). U pacientů postižených chronickým typem kopřivky a alergií na penicilin je popisováno, že

po úplném vyloučení mléka a mléčných výrobků z jídelníčku dochází v 50 % ke zlepšení nebo k vyloučení kopřivky. (Viktorinová, 2001)

### 7.3.2 Projevy respirační

Reakce horních a dolních dýchacích cest jsou součástí systémových reakcí, jako např. anafylaktické reakce. K expozici alergenem dochází obvykle při požití. Existuje však možnost vdechnutí potravinové částice. Izolované nebo chronické astma, jako reakce na potravinový alergen, je neobvyklé. To stejné platí u samostatně se vyskytující chronické rýmy. Zároveň také platí, že při výskytu potravinové alergie v raném dětství, je zvýšené riziko pozdějšího rozvoje respirační alergie. Dále také platí, že v případech nevysvětlitelných příčin exacerbací akutních astmatických záchvatů by měly být potravinové alergie zahrnuty do diagnostických postupů. (James, 2003)

Pacienti se souběžnou potravinovou alergií a chronickým perzistujícím astmatem jsou po expozici určitou potravinou vystaveni riziku těžších exacerbací astmatu. Vzácným onemocněním je Heinerův syndrom. Jedná se o kombinaci akutní plicní hemosiderózy, recidivující pneumonie a eozinofilie s opožděnou přecitlivělostí na kravskou bílkovinu. (Morris, 2006)

### 7.3.3 Anafylaktické reakce

Lokální reakce po kontaktu s alergenem, jako je např. alergická rýma, atopická dermatitida aj., nepředstavuje tak významné riziko ohrožení života, jako je reakce systémová – **anafylaktická reakce**. Příčinou je rozsáhlá degranulace bazofilů a mastocytů spojená s masivním vyloučením histaminu do krve a následným roznesením do celého organismu. (Hořejší a Bartůňková, 2005; Polák, 2016)

Mediátory zapříčiní zvýšenou permeabilitu cév, následovanou hypotenzí. Dle klinické závažnosti dělíme systémovou anafylaxi na formu mírnou, středně těžkou a těžkou. Vážnější případy ohrožuje např. kardiovaskulární kolaps, respirační selhání nebo Kounisův syndrom, způsobující akutní infarkt myokardu. Závažnost záleží na faktorech, jako je množství daného alergenu, senzitivita a odpověď cílových orgánů či stupeň

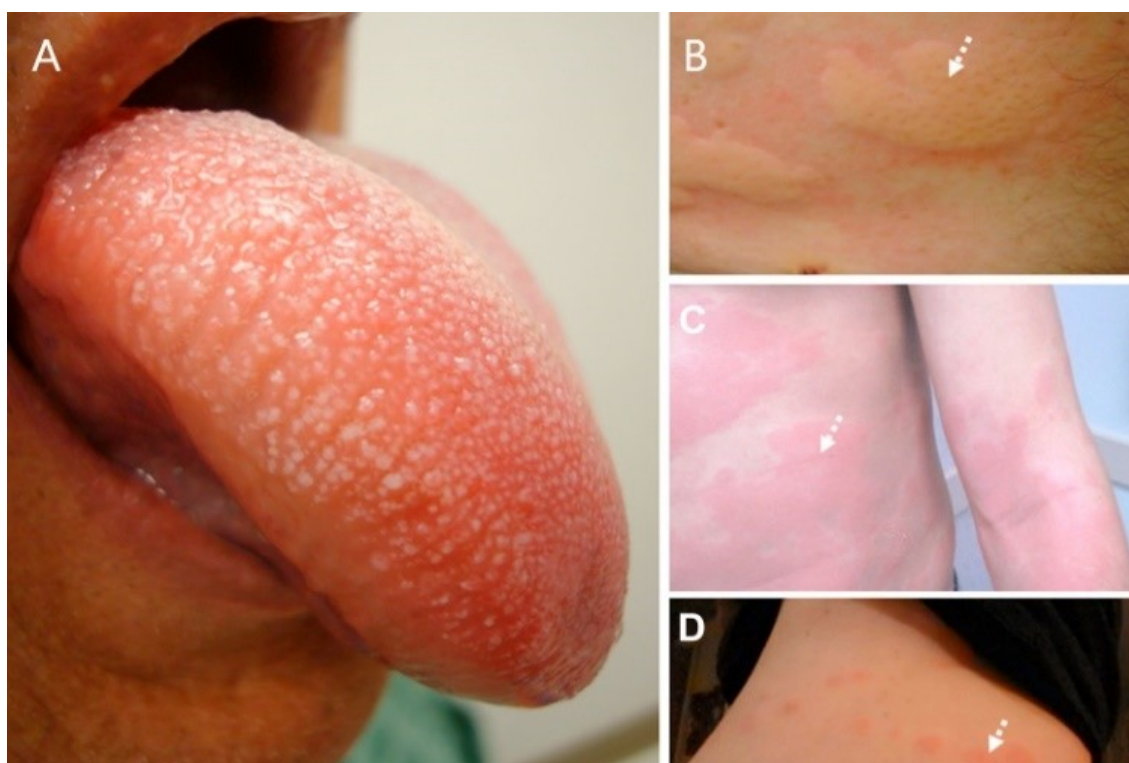


hypersenzitivity. U lehčích pŕípadů stačí podání antihistaminik. Těžší pŕípady vyžadují i kontinuální podávání adrenalinu, pŕípadně transport na lůžko jednotky intenzivní péče či anesteziologicko-resuscitačního oddělení. (Hořejší a Bartůňková, 2005; Polák, 2016)

**Obrázek 1: Klinické projevy anafylaktických reakcí**

*Převzato: (Loverde et al., 2018)*

Angioedém na jazyku (A); urtikariální léze u pacienta s akutní alergickou reakcí (B); koalescentní kopřivka a difuzní erytém (C); zpožděná urtikariální reakce po požití hovězího masa (D).



## 7.4 Prevalence potravinových alergií

Poslední dvě desetiletí zaznamenala prevalence významný nárůst potravinových alergií. Jedná se zejména o západní země a důsledek dopadu změn životního prostředí a životního stylu. Prevalence, včetně četnosti zastoupení určitého alergenu, vykazuje tedy značné geografické rozdíly. Příčinami jsou často jiné stravovací návyky v různých oblastech světa, odlišný způsob první expozice alergenem nebo druhem pylové senzibilizace. (Bělohávková et al., 2015; Comberiati et al., 2019)

Vysoká heterogenita publikovaných studií se ve většině případů shoduje s prevalencí potravinových alergií postihující 3-6 % celkové populace, a to v Evropě i ve Spojených státech amerických. Kojenci se v prevalenci značně liší – rozmezí 6-8 %. Většina dětských alergií se vyskytuje v prvním nebo druhém roce života. Poté výskyt postupně klesá až do pozdního dětství. Následně je prevalence stabilní. (Fuchs et al., 2016; Iweala et al., 2018)

### 7.4.1 Faktory ovlivňující prevalenci

Faktorů ovlivňujících rozdíly v epidemiologických výzkumech je více. Endogenní a exogenní **rizikové faktory** jsou následující:

- věk (vývoj potravinových alergií v čase, možné vyhasínání v dětském věku)
- pohlaví (ženské pohlaví rizikovější než mužské)
- genetické faktory (zvýšené riziko u některých genetických polymorfismů)
- etnikum a rasový původ (např. černoši mají obecně vyšší hladiny IgE než Hispánci a běloši, vyšší podíl afrického původu je spojován s vyšším rizikem senzibilizace na potraviny)
- klimatické a geografické podmínky (např. střídání počasí nebo ročních období, fauna a flóra)
- odlišné tradice (vaření vs. pražení arašídů)
- gravidita a kojení (riziko se může zvýšit u atopicky zatížených potomků při nadměrné či nedostatečné konzumaci určitých potravin matkou)
- načasování komplementární výživy kojenců (týká se 4.-6. měsíce, teorie o tzv. „oknu imunologické tolerance“)

- vitamin D (prokázán protektivní vliv, ovlivňuje signalizaci a funkci imunitních buněk, např. jedinci, kteří žili v dětství daleko od rovníkové oblasti, jsou ovlivněni nižší hladinou vitaminu D – existuje vyšší pravděpodobnost vývoje potravinových alergií)
- složení stravy (např. omega-3 mastné kyseliny v potravě – doplňování rybího oleje v těhotenství může být prevencí vzniku alergií u kojenců a starších dětí)
- obezita (zvyšuje riziko potravinových alergií)
- hygiena (např. vyšší výskyt potravinových alergií u dětí narozených císařským řezem) (Fuchs et al., 2016; Keet et al., 2014; Miles a Calder, 2017; Poole et al., 2018)

K faktorům, které zásadně ovlivňují prevalenci potravinových alergií, může patřit i konzumace alkoholu. Alkoholické nápoje obecně urychlují vyprazdňování žaludku a vyvolávají vazodilataci, což může zvýšit vstřebávání potravinových alergenů. (Morris, 2006)

U jedinců užívajících antacida nebo inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol) dochází ke snížení kyselosti žaludku. To má za následek nerušený prostup potravinového alergenu do střevní lymfoidní tkáně a tím větší alergenní účinnost. Může tak docházet k nevysvětlitelným epizodickým alergickým reakcím, které jsou při běžných hodnotách pH nepozorovatelné. (Morris, 2006)

Mezi další faktory přispívající k rozvoji potravinových alergií se řadí i některá období menstruačního cyklu nebo pylem iniciovaná přecitlivělost na potraviny (potíže jsou spouštěny v hlavní sezóně travních a stromových pylů). (Morris, 2006)

## 7.4.2 Prevalence v České republice

Data o prevalenci potravinových alergií pro Českou republiku existují v omezeném množství. Dostupné informace pochází primárně ze **Státního zdravotního ústavu** (SZÚ), zaměřující se na dětskou populaci.

Nejnovější data pochází z dotazníkové studie **Zdraví dětí 2016**, mapující alergická onemocnění (astma, sezónní a celoroční alergická rýma, atopický ekzém, alergie na potraviny aj.). Dotazníky jsou odebírány v pětiletých intervalech od roku 1996 a byly

získány od lékařů v rámci preventivních prohlídek. Do šetření se zapojili praktičtí lékaři pro děti a dorost po celé ČR a celkem 6329 dětí ve věku 5, 9, 13 a 17 let. U 1861 dětí se vyskytl určitý typ alergického onemocnění, což odpovídá prevalenci 29,4 %. Každý případ byl potvrzen alergologem a projev alergie se vyskytl během posledních 12 měsíců. Jako nejčastější potravinové alergeny se ukázaly ořechy (4,0 %), mléko (3,2 %) a vejce (2,6 %). (SZÚ, 2017)

Počet testovaných chlapců byl oproti dívkám vyšší a prevalence alergických onemocnění dosahovala zhruba o 4 % více. Naopak procentuální zastoupení potravinových alergií bylo oproti dívkám nižší – znázorněno v **tabulce č. 1**. Přítomnost jak alergických onemocnění, tak i potravinových alergií výrazně souvisí s věkem dítěte. S přibývajícím věkem stoupá prevalence, která je vyobrazena v **tabulce č. 2**. (SZÚ, 2017)

**Tabulka 1: Výskyt potravinových alergií dle pohlaví u dětí v ČR**

*Zdroj: (SZÚ, 2017), přepracováno do tabulky*

<b>Pohlaví</b>	<b>Počet dětí</b>	<b>Alergické onemocnění (v %)</b>	<b>Potravinové alergie diagnostikované lékařem (v %)</b>
<b>Chlapci</b>	3221	31,6	2,8
<b>Dívky</b>	3108	27,1	2,9
<b>Chlapci + dívky</b>	6329	29,4	2,9

**Tabulka 2: Výskyt potravinových alergií dle věku u dětí v ČR**

*Zdroj: (SZÚ, 2017), přepracováno do tabulky*

<b>Věk</b>	<b>Počet dětí</b>	<b>Alergické onemocnění (v %)</b>	<b>Potravinové alergie diagnostikované lékařem (v %)</b>
<b>5 let</b>	1612	21,6	2,4
<b>9 let</b>	1621	29,4	2,7
<b>13 let</b>	1589	31,8	3,2
<b>17 let</b>	1507	35,2	3,2
<b>Všechny věkové kategorie</b>	6329	29,4	2,9

Následně se ve stejné studii hodnotily odpovědi z dotazníků pro rodiče. Otázka byla formulována tak, aby byli rodiče schopni jednoznačně odpovědět, zda jejich dítěti vadí některé potraviny, případně má symptomy jako např. bolesti břicha, vyrážku, pálení v ústech aj. Výsledek takových zaznamenaných reakcí byl kolem 7,7 %. Zhruba jen třetina dětí měla lékařem potvrzenou alergii na potraviny. Sledovaný rozdíl mezi reálně diagnostikovanou a rodičem udávanou prevalencí je více než dvojnásobný. (SZÚ, 2017)

Dle registru potravinových alergií **DAFALL** (Database of Food Allergies) pro ČR vyplývá, že výskyt potravinových alergií stále narůstá a zároveň se rozrůstá spektrum alergenů. V současné době je u dospělé populace prevalence až 5 %. (Bělohlávková et al., 2015)

Ve sledovaném souboru z roku 2015 od DAFALL nebyly potvrzeny skoro žádné případy alergie na sóju u dětí od 1 roku. Může to být způsobeno buď neúplným rozšířením této potraviny, nebo faktem, že se nedoporučují podávat náhradní preparáty sójového mléka u dětí s alergií na bílkovinu kravského mléka (nejčastější alergií u dětí do 1 roku). Obvykle se místo mlék ze sóji uplatňují extenzivní hydrolyzáty mléčných bílkovin, nebo aminokyselinové preparáty. Starší děti nejčastěji reagovaly na arašídy, stromové ořechy, ovoce a zeleninu. (Bělohlávková et al., 2015)

Zajímavým specifikem pro ČR je vysoký výskyt alergií na semena, a to zejména na mák. Semena u dětí od 1 roku do 6 let dosahuje 6. místa, u dospělých 5. místa. Hlavní souvislost se pojí se stravovacími specifiky a tradicemi v České republice. (Bělohlávková et al., 2015)

## **7.5 Diagnostika**

Klinická anamnéza a fyzikální vyšetření jsou prvními zásadními kroky ke správnému stanovení potravinové alergie. Tyto postupy zahrnují rodinnou i osobní anamnézu stanovující rizikové faktory – např. atopická dermatitida nebo jiná atopická onemocnění. Při podezření na potravinovou alergii zprostředkovanou IgE protilátkami je doporučeno měření celkových a alergen-specifických hladin sérového IgE, nebo kožní prick testy (SPT). Velice přesným způsobem potvrzení potravinových alergií jsou dvojité slepě placebem kontrolované provokační testy potravinou (DBPCFC). (Morris, 2006; Yu et al., 2016)

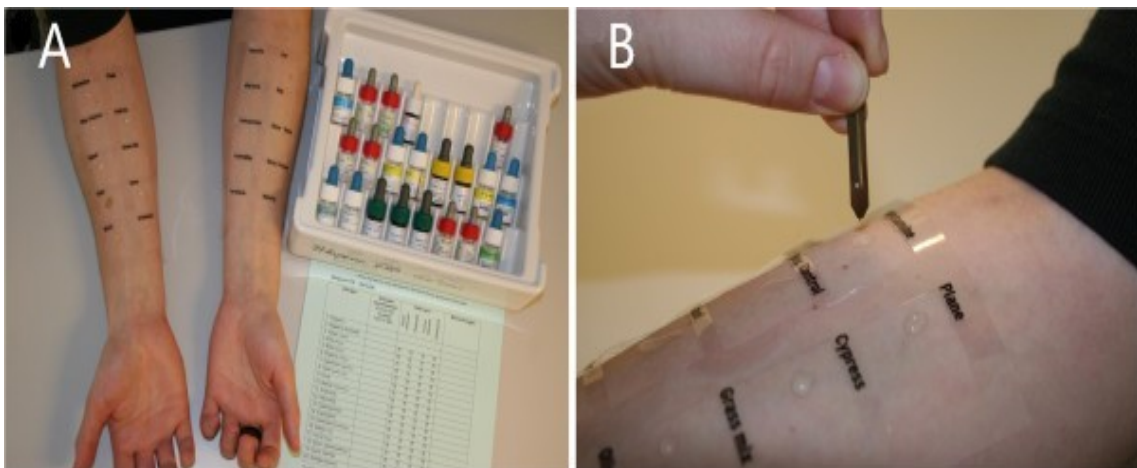
Pro určité alergeny byly stanoveny prahové hladiny sérového IgE. Ty umožňují až s 95 % jistotou pozitivní predikci výsledku. Příkladem jsou pacienti s alergií na arašíd – pro arašídový antigen je prahová hodnota sérového IgE 14 kU<sub>A</sub>/L (U<sub>A</sub> = jednotka specifická pro alergen, 1 jednotka = 2,4 ng IgE). (Yu et al., 2016)

SPT se provádí percutánně, nejčastěji do oblasti předloktí. Lanceta se naplní malým množstvím alergenu a aplikuje se propíchnutím epiteliální membrány. Test funguje na principu vyvolání viditelné reakce na kůži způsobené degranulací mastocytů. Výhodou testu je bezpečnost a rychlost. Po zhruba 15 minutách se měří vzniklé pupence. Opět jsou stanoveny prahové hodnoty určené velikostí vzniklých zarudnutí a pupenců. (Fрати et al., 2018; Yu et al., 2016)

### **Obrázek 2: Ukázka postupů SPT**

*Převzato: (Heinzerling et al., 2013)*

Příprava na propíchnutí kůže v oblasti předloktí (A); prick test prováděný lancetou s kapkou extraktu alergenu (B).



SPT mohou být spojeny s falešně pozitivními výsledky, částečně z důvodu zkřížené reaktivity mezi homologními proteiny. Také z důvodu odlišného setkání alergenu s pokožkou a střevním epitelem. Kožní epitel se setkává s intaktními

molekulami proteinu, zatímco střevní epitel s proteiny trávenými, které mohou mít modifikované vlastnosti vyvolávající imunitní reakce. (Fрати et al., 2018; Yu et al., 2016)

DBPCFC je přesnou metodou prováděnou v nemocnici pod dohledem odborného personálu. Využívá postup ukryvající surový alergen v „želatinovém koláči“. Vyšetřovaná osoba tak nemá šanci poznat reálnou chuť ani strukturu potraviny. Test je dvojitě slepý – do finálního odtajnění neví ani pacient, ani lékař, zda se jedná o placebo či o skutečný alergen. Dávky placebo nebo alergenu se postupně zvyšují do doby, než lze prokázat, že je pacient schopen snést vysokou dávku daného potravinového alergenu, nebo do doby rozvoje reakce. Vyšetření je pracné, proto se provádějí stimulační testy, ve kterých pacient i lékař účinnou složku znají. Je tak sledována přítomnost objektivních známek potravinové alergie. (Morris, 2006)

Mezi další zásadní metody pro určování potravinových alergií se řadí **expoziční testy** s potravinami, tzv. **OFC testy** (oral food challenge). Obvykle se provádí za účelem monitorování vymizení potravinové alergie nebo k určení prahu citlivosti. Princip je založen na přijímání dávek alergenu ve stanovených intervalech, dokud není vyzorovaná alergická reakce, nebo pokud není dosaženo maximální dávky. Je to diagnostika velmi náročná, představuje riziko vyvolání těžké anafylaktické reakce, proto náleží do rukou odborníků ve specializovaných centrech. (Calvani et al., 2019; Frати et al., 2018; Yu et al., 2016)

Ve vývoji zůstávají další testy, zahrnující např. **molekulární diagnostiku** (CRD – component resolved diagnosis) nebo **test aktivace bazofilů** (BAT – basophil activation test). CRD používá purifikované, nebo rekombinantní alergeny k identifikaci alergen-specifických IgE a IgG4 protilátek, rozlišující alergenní, nealergenní, nebo zkříženě reaktivní molekuly ve standardizovaných množstvích. BAT se provádějí za použití alergenních proteinů jako stimulací. Po stimulaci dojde k expresi aktivačních povrchových znaků bazofilů a následně k detekci na průtokovém cytometru. (Yu et al., 2016)



## 7.6 Zkřížené alergie

Míra zkřížené reaktivity se u běžných potravinových alergenů značně liší. Proto např. pacienti alergičtí na měkkýše nebo ryby by se měli cíleně vyhýbat celé skupině podobných potravin. Častá bývá potravinová alergie izolovaná – např. alergie pouze na mečouna. I u potravin s vysokou mírou zkřížené reaktivity existují nuance – např. vlašské ořechy jsou příbuzné s pekanovými ořechy, kešu s pistáciemi a mandle s lískovými ořechy. Pacienti s alergií na latex mohou být zkříženě senzibilizováni s potravinovými alergeny, a to kvůli homologním proteinům – např. až 35 % pacientů s alergií na latex může být senzibilizováno na ovoce, jako je kiwi, avokádo nebo banán, a až 11 % pacientů s těmito alergiemi na ovoce může být senzibilizováno na latex. (Abrams a Sicherer, 2016)

**Tabulka 3: Míra zkřížené reaktivity u běžně se vyskytujících potravinových alergenů**

*Převzato: (Abrams a Sicherer, 2016), přepracováno do tabulky*

Skupina potravin	Míra zkřížené reaktivity
Měkkýši (např. krevety, humři)	Ostatní měkkýši 75 %
Ryby (např. tuňák, losos, treska)	Ostatní ryby 50 %
Stromové ořechy (např. kešu, pekanový ořech)	Ostatní stromové ořechy 37 %
Arašídny	Jiné luštěniny (např. hrášek, fazole) 5 %
Zrna	Jiná zrna 20 %
Kravné mléko	Kozí mléko 90 %

## 7.7 Léčba potravinových alergií

Současný management potravinových alergií se primárně zaměřuje na **vyhýbání se** dosud známým alergenům a na přípravu k **okamžité léčbě** alergických reakcí. Tyto zásady vyžadují jednoznačně informovanost a důslednost pacienta. Mezi aspekty péče patří mnoho zásadních postupů, např. čtení obsahových štítků při nákupu balených potravin a záměrné opatrnosti před rizikovými produkty. V jídelních zařízeních je vhodné oslovit pověřenou osobu a informovat ji vhodným způsobem o vážnosti situace vzhledem k alergickým reakcím. Při cestování je nutné mít vždy k dispozici léky, bezpečná jídla a lékařskou pomoc na blízku. V domácím prostředí se doporučuje organizovat skříň k zamezení křížového kontaktu rizikových potravin. Děti je nutno nabádat k opatrnosti při sdílení potravin v kolektivu, pokud je možné, diskutovat s nimi o symptomech a terapii. (Sicherer a Sampson, 2014)

### Hydrolýza bílkovin

Doporučení pro dietní léčbu kojenců s diagnostikovanou alergií na bílkovinu kravského mléka (ABMK) se skládají z nahrazení kravského mléka hydrolyzovanými formami, modifikovanými formami sójových bílkovin a v některých případech i formami na bázi aminokyselin. Nedávné publikace doporučují, aby se přípravky ze sójových proteinů nepoužívaly u kojenců s potravinovou alergií během prvních šesti měsíců života. Byla proto věnována pozornost na poskytnutí dalších možností výživy rizikových dětí, jako jsou kupříkladu hydrolyzované přípravky na bázi rýžového proteinu doplněného L-lysinem a L-threoninem, k dosažení aminokyselinového profilu podobnému mateřskému mléku. (Reche et al., 2010)

### Antihistaminika

Dle cílových receptorů lze antihistaminika dělit do tří skupin (označovaných jako antihistaminika H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> a H<sub>3</sub>). Mechanismus účinku spočívá v **blokování působení histaminu** na specifické receptory. Zároveň však neruší jeho uvolňování ani tvorbu. (Malina, 2005)

V léčbě potravinových alergií mají význam antihistaminika primárně typu H<sub>1</sub>, schopné navíc stabilizovat žírné buňky. Účinné jsou proti projevům zprostředkovaným histaminem, jako např. kýchání, svědění nebo slzení. H<sub>1</sub> antihistaminika se dělí na dvě generace. První generace interaguje i s jinými receptory, proto se běžně vyskytují anticholinergní vedlejší účinky, jako syndrom suchého oka, sucho v ústech, zadržování moči nebo zácpa. Naopak sekundární využití nalézají jako antiemetika, sedativa či antivertiginóza. Typickými zástupci jsou bisulepin, promethazin, moxastin či dimetinden. Druhá generace tyto znaky postrádá – někdy se značí jako nesesedativní H<sub>1</sub> antihistaminika 2. generace. Jsou selektivnější a běžně doporučované, jelikož vykazují podobnou účinnost a minimum vedlejších anticholinergních účinků. Rozdíl je také zřetelný při perorálním užívání – podání léčiv většinou stačí 1x denně (na rozdíl od vícenásobných dávek u první generace) s rychlým nástupem účinku mezi 1 a 3 hodinami. Běžně dostupné látky zastupují bilastin, cetirizin, levocetirizin, loratadin či desloratadin. (Malina, 2005; May a Dolen, 2017)

### **Kromoglykan sodný**

Tato látka je jinak známá jako **stabilizátor žírných buněk**. Přesný mechanismus působení je ovšem stále předmětem diskusí, ne u všech pacientů je navíc látka terapeuticky dostatečně účinná. Po perorálním podání je cílovou tkání trávicí trakt. V mukóze se nacházejí mastocyty, které díky kromoglykanu snižují svoji aktivitu s následným snížením střevní permeability. Dochází tak k poklesu vstřebávání případných alergenů. Hlavní pomocnou roli hraje látka při stabilizaci astmatu, alergické konjunktivitidy nebo mastocytózy. Díky vynikajícímu bezpečnostnímu profilu je sloučenina zvláště užitečná, zejména pak u dětí. Novější studie, které by dokazovaly jednoznačný vliv kromoglykanu sodného na prevenci potravinových alergií však stále chybí. (Lüllmann et al., 1994; Zhang et al., 2016)

### **Kortikosteroidy**

Široké užití kortikosteroidů je především díky jejich typickým účinkům zahrnujícím imunosupresivní, protizánětlivé a protiedémové vlastnosti. Systémové účinky bývají ve většině případů nežádoucí. Dlouhodobější užívání perorálních steroidů je spojeno s vážnějšími vedlejšími účinky zahrnujícími atrofii kůže a svalů, zvýšené riziko

infekcí, opožděné hojení ran, osteoporózu, glaukom, změny chování, hypertenzi, peptické vředy nebo diabetes. Po injekčním podání je protizánětlivý efekt téměř okamžitý a dominuje za 6 hodin od aplikace. Imunosupresivní a protizánětlivou aktivitu lze dělit do tří skupin – účinky na leukocytovou cirkulaci, specifické funkce leukocytů a protizánětlivé smíšené účinky. Moderní kortikosteroidy, jako je prednisolon, flutikason, budesonid a dexametazon, jsou založeny na kortizolové struktuře s úpravou pro posílení protizánětlivých účinků. (Adcock a Mumby, 2016; Zbořil, 2001)

Mechanismus účinku je založen na **regulaci syntézy proteinů**, a to vazbou na specifické intracelulární receptory modulující genovou transkripci. Imunologický a protizánětlivý efekt spočívá v inhibici fosfolipázy A. Tento enzym lze nalézt v neutrofilech a monocytech. Ve výsledku tak dochází k inhibici produkce leukotrienů, prostaglandinů a tromboxanů. Kortikosteroidy dokážou snížit sekreci zánětlivých cytokinů nebo expresi molekul na zánětlivých buňkách. Inhibiční efekt u alergických reakcí je založen na zastavení uvolňování histaminu z bazofilů, snižování adherence nebo ostatních funkcí eozinofilů. (Adcock a Mumby, 2016; Marek, 2005)

### **Adrenalin**

Adrenalin (epinefrin) se řadí mezi stresové hormony řídící regulační mechanismy organismu. Intramuskulární injekce (autoinjektory) epinefrinu do *musculus vastus lateralis* (sval laterální strany stehna) je životu zachraňující léčba, a to v případech potravinou indukované anafylaxe či ostatních typů anafylaktických reakcí. Mezi účinky epinefrinu patří redukce otoku hrtanu, vazokonstrikce (zmírnění hypotenze), bronchodilatace, zvýšení inotropních a chronotropních účinků a snížení uvolňování zánětlivých mediátorů z žírných buněk. Další přídatné látky, jako antihistaminika nebo glukokortikoidy, buď samotné nebo v kombinaci, se považují při anafylaxi za látky pomocné. Pacient by měl být obeznámen s faktem, že epinefrin je účinný a bezpečný, ačkoliv se běžně vyskytují přechodné a nepříznivé účinky (např. třes, palpitace a úzkost), či závažnější nežádoucí účinky (např. hypertenze). Ve výsledku jsou tyto účinky spíše vzácné a lze je obvykle připsat předávkování nebo nesprávnému intravenóznímu podání, spíše než při správném použití autoinjektorů. (Abrams a Sicherer, 2016; Cianferoni a Muraro, 2012; Kittnar, 2011)

Retrospektivní studie ukázaly, že nedostatečná léčba epinefrinem (během několika minut od začátku symptomů anafylaxe) je jedním z hlavních rizikových faktorů úmrtí na potravinou indukované anafylaxe. Doporučená dávka pro intramuskulární injekci adrenalinu 1:1000 (1 mg/ml) je od 0,01 mg/kg do maximálně 0,3 mg u dětí a 0,5 mg u dospělých. Epinefrinové autoinjektory jsou k dispozici ve dvou fixních dávkách – 0,15 mg a 0,30 mg. Dávka může být dle potřeby opakována v intervalech nejméně 5 minut. Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje aplikaci jedné nebo dvou dávek každých 10 až 20 minut během cesty do zdravotnického pohotovostního zařízení. (Abrams a Sicherer, 2016; Cianferoni a Muraro, 2012)

### **Biologická léčba**

S nárůstem potravinových alergií také narůstá potřeba nových terapeutických přístupů pro jedince se špatně kontrolovanými atopickými chorobami. Novější biologické léčiva zahrnují imunoterapii anti-IgE protilátkami, analoga, inhibitory buněčné signalizace s malými molekulami, monoklonální protilátky proti určitým typům cytokinů a adjuvans podporující Th1. Nedávné klinické studie identifikovaly atraktivní nové cíle pro terapeutika u potravinových alergií. Zahrnují mediátory odvozené z epiteliálních buněk (např. IL-33), receptory vázající IgE (např. CD23) a signální dráhy IgE. Neustálý pokrok v porozumění mechanismu potravinových alergií dává naději, že brzy bude k dispozici vysoce účinná léčba. (Bauer et al., 2015)

**Tabulka 4: Biologická léčba potravinových alergií**

Zdroj: (Bauer et al., 2015), přepracováno do tabulky

Název biologické léčby	Typ léčiva	Mechanismus účinku
Omalizumab Ligelizumab	Anti-IgE mAb	Snížení volného plazmatického IgE; zabránění vazby IgE na receptor FcεRI/II
Quilizumab	Humanizovaná mAb	Vazba na IgE exprimující B buňky; indukce apoptózy
Lumiliximab	Anti-CD23 mAb	Snížení produkce a transportu IgE; blokáce CD23
Mepolizumab (Bosatria) Reslizumab (Cinquil)	Anti-IL-5 mAb	Blokace IL-5
Benralizumab	Anti-IL-5Rα mAb	Blokace vazby IL-5 na IL-5Rα
Dupilumab	Anti-IL-4Rα mAb	Blokace vazby IL-4 a IL-13 na IL-4Rα
Lebrikizumab Tralokinumab	Anti-IL-13 mAb	Blokace IL-13
Monofosforyl lipid A	TLR4 agonisté	Stimulace TLR4 a Th1 odpovědi
Konjugáty oligonukleotidů	TLR9 agonisté	Stimulace TLR9 a Th1 odpovědi

**CD23** – nízkoafinitní receptor pro IgE; **FcεRI/II** – receptory pro IgE; **mAb** – monoklonální protilátka; **IL-4Rα**, **IL-5Rα** – receptory pro IL-4, IL-5; **TLR** – toll-like receptory

## Alergenová imunoterapie

Jedná se o formu léčby zahrnující postupné zvyšování dávek podaného alergenu v průběhu času, vedoucí k vyvolání imunologických změn. Touto metodou lze dosáhnout dvou možných imunitních stavů: **desenzibilizace** a **tolerance**. Desenzibilizace nastává v případě, kdy denní expozice alergenů zvýší práh klinické reaktivity na potravinu. Pacienti jsou proto schopni během léčení orálním potravinovým testem tolerovat více potravinového proteinu. Při zastavení nebo přerušení dávkování dojde ke ztrátě nebo snížení ochrany. Konečným cílem alergenové imunoterapie je však tolerance. Imunologické změny během imunoterapie ukazují změny Th2 profilu se snížením reaktivity žírných buněk a bazofilů, zvýšení produkce Treg, zvýšení protilátek IgG4 specifických pro potraviny a případný pokles protilátek IgE specifických pro určité potraviny. (Le a Burks, 2014)

Současné potravinové imunoterapie zahrnují převážně **orální imunoterapii (OIT)** a **sublingvální imunoterapii (SIT)**. Probíhají ve třech fázích:

- 1) počáteční zvyšování dávky nebo modifikovaná rychlá desenzibilizace, probíhající během 1-2 dnů s 6-8 dávkami podaného alergenu,
- 2) narůstající fáze, složená z týdenního až dvoutýdenního zvyšování dávky, prováděného po dobu 6-12 měsíců,
- 3) udržovací fáze, která nastává v průběhu měsíců až let. Používají se OFC k testování klinické reaktivity během léčby. (Waserman et al., 2018)

Při OIT se potravina zavádí pomalu pod lékařským dohledem. Dávka jídla se zvyšuje každé dva týdny, dokud není dosaženo předdefinované udržovací dávky. S výjimkou zvyšování dávky každé dva týdny se denní dávkování provádí doma. Udržovací dávka se pak konzumuje každý den, aby se udržela desenzibilizace. Účinnost se stanovuje pomocí OFC. OIT je často účinná při vyvolávání desenzibilizace, ale je také spojená s rizikem nežádoucích reakcí na dávky potravin. Ačkoli desenzibilizace není léčbou, studie naznačují zlepšení kvality života. (Waserman et al., 2018)

Desenzibilizace pomocí SLIT používá tekuté alergenové extrakty nebo rozpustné tablety. Každý den se umísťují pod jazyk a udržují se na místě několik minut, než se vyplivnou nebo spolknou. Přestože je SLIT spojená s méně nepříznivými reakcemi než OIT, obecně není tak účinná. (Waserman et al., 2018)

Posledním typem je **epikutánní imunoterapie (EPIT)**. Potravina je nanesena na náplast, která se přikládá na kůži. Studie, která zahrnovala 18 dětí léčených arašídovými náplastmi po dobu 3 let, s ekvivalentní dávkou 250 µg, odhalila zlepšení při dlouhodobé léčbě, aniž by došlo ke snížení adherence nebo ke zvýšení nežádoucích účinků. V průběhu studie byla pozorována celková míra adherence 95 %. Během 3letého období studie nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Většina nepříznivých událostí se týkala pouze místa aplikace. Kožní změny byly mírné a časem se snižovala jak jejich závažnost, tak frekvence. (Waserman et al., 2018)



## 8 VÝZNAM NAČASOVÁNÍ VÝŽIVY KOJENCŮ – VZTAH K IMUNOLOGICKÉ TOLERANCI

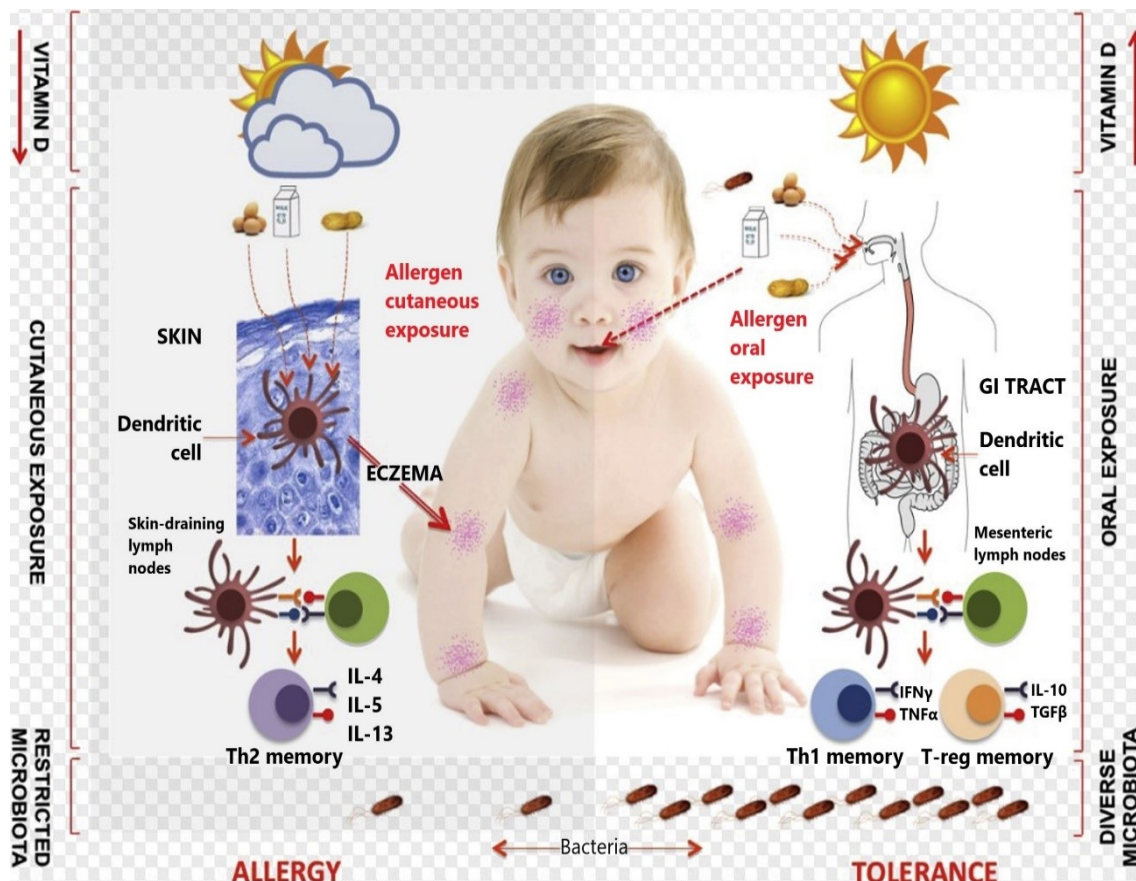
Patogeneze potravinových alergií zahrnuje genetické, epigenetické a enviromentální faktory. Novější studie poukazují čím dál více na důležitost vztahu střevní mikrobioty a orální imunitní tolerance. Zvyšování četnosti výskytu potravinových alergií vedlo k přehodnocení strategií u prevencí atopických chorob. Zaměřují se na **načasování výživy s potenciálně alergenními složkami** v kojeneckém období života. (Comberiati et al., 2019)

První měsíce po narození jsou klíčové. Vývoj imunitní tolerance je v tomto období kritickým procesem. Jedná se o proces řízený antigeny. Zdá se, že expozice určitými antigeny do tzv. **okna imunologické tolerance** (období mezi 4.-6. měsícem života) je pro proces tolerance významná. Souvislost lze najít i u ontogeneze střevní slizniční tkáně a jejím vlivem na vznik enterální mikrobioty, dlouhodobou homeostázu hostitele a náchylnost k infekcím. Také kojení může ovlivnit indukci perorální tolerance nebo rozvoj potravinové alergie. Potravinová alergie může být považována za selhání při vyvolání perorální tolerance. (Kosti et al., 2013; Prescott et al., 2008; Rajani et al., 2018; Renz et al., 2018)

Byly předloženy různé hypotézy vysvětlující nárůst potravinových alergií. Spojitost mezi deficitem vitamínu D, hygienou a hypotézou o duální expozici alergenu jsou uvedeny na **obrázku č. 3**. Předpokládá se, že snížená mikrobiální rozmanitost a nedostatek vitamínu D narušuje regulační mechanismy perorální tolerance, přičemž kožní expozice alergenem přispívá ke snížení funkce epidermální bariéry. Může to tedy znamenat, že dostatečná hladina vitamínu D, různorodá mikrobiota a orální expozice alergeny naopak podporují rozvoj tolerance. (Toit et al., 2018)

### Obrázek 3: Integrační hypotéza: alergie vs. tolerance

Převzato: (Toit et al., 2018)



Cutaneous exposure – kožní expozice, dendritic cells – dendritické buňky, diverse microbiota – různorodá mikrobiota, eczema – ekzém, mesenteric lymph nodes – mezenterické lymfatické uzliny, oral exposure – orální expozice, restricted microbiota – neúplná mikrobiota, skin – kůže, skin-draining lymph nodes – kůží odváděné lymfatické uzliny, Th-2 memory – Th-2 paměť, GI tract – gastrointestinální trakt

Následující kapitola se zaměřuje na hypotézu, která naznačuje, že časná konzumace potravinového antigenu vyvolává orální toleranci. Tato hypotéza byla vyvinuta po zveřejnění studií prokazujících silnou souvislost mezi dietární expozicí, ekzémem a vývojem potravinových alergií. (Toit et al., 2018)

## 8.1 Výživa kojence

Jako kojenecké období se označuje stáří dítěte do jednoho roku života. V tomto časovém horizontu dokáže kojeneček nabrat přibližně dvojnásobek své porodní váhy. Závislost je dána výrazně se měnící výživou a narůstající spotřebou energie více než dvakrát. Po prvním roce života se váhový přírůstek zpomalí. (Nedělková, 2007; Nevoral, 2003)

Základem pro ideální zdraví, růst a psychosociální vývoj dítěte je adekvátní složení potravy. Prvních šest měsíců je ideální způsob výživy kojení bez přídavku ostatních potravin. Po uplynutí půlročního cyklu mateřské mléko nestačí pokrývat potřebu energie a ostatních živin. Dítě se dostává do zranitelného období. Postupně se přechází přes příkrm k běžné stravě. Výživu kojence lze přehledně dělit do tří období (jednotlivé etapy trvají zhruba 4-6 měsíců), které na sebe navazují:

- První období – **mléčné**; dítě je plně kojeno, případně dostává počáteční mléko. Doporučená doba kojení výlučně do konce 6. měsíce.
- Druhé období – **přechodné**; dítě dostává společně s mateřským mlékem nebo mlékem umělé výživy speciálně upravené kašovitě příkrmy.
- Třetí období – **smíšené**; postupné zařazování vhodné a upravené stravy dospělých do jídelníčku dítěte. Současně po celý rok může dítě kontinuálně dostávat mateřské mléko, počáteční mléko, případně od druhého období pokračovací mléko pro starší kojence. (Kudlová a Mydlilová, 2005; Nevoral, 2003)

Podle Světové zdravotnické organizace je globálně doporučeno dodržovat následující základní souhrn ustanovení týkající se kojení a výživy dětí:

- Včasné zahájení kojení by mělo následovat do **jedné hodiny** po narození.
- Kojení by mělo být uskutečňované po dobu prvních **6 měsíců** života.
- Výživově vhodné a bezpečné doplňující potraviny (komplementární výživa), by měly být zařazeny po 6 měsících života spolu s pokračujícím kojením **alespoň do 2 let věku**.
- Zachování citlivých reakcí na potřeby dítěte, dodržování správné hygieny, zacházení s potravinami a zajištění všech potřebných živin.

- Pokud dítě onemocní, je nutné zvýšit příjem tekutin a frekvenci kojení.
- Postupně měnit konzistenci a zvyšovat rozmanitost potravin.
- Dle potřeby užívat vitaminové a minerální doplňky. (WHO, 2003)

### 8.1.1 Kojení

Kojení (laktace) představuje nenahraditelný způsob výživy z pohledu imunologického, výživového a zdravotního. Významně podporuje sociálně-psychologické pouto matky s dítětem. Obecně redukuje riziko vzniku atopické dermatitidy, obezity, infekčních průjmových onemocnění dětí nebo pozdějších zánětů středního ucha. Prokázaný efekt u kojících matek je ve smyslu redukce rizika pozdějšího vzniku karcinomu prsu a ovaria. Uvolňovaný oxytocin po přiložení dítěte k bradavce vede následně k rychlejší úpravě hypertrofické dělohy. Jedná se o primární hormon kojení uvolňovaný ze zadního laloku hypofýzy, stimulovaný senzory podněty jako např. sání kojence z prsu. Dalším hormonem adenohipofýzy spouštějícím laktaci je prolaktin. (Mourek, 2012; Muntau, 2014)

Výlučné kojení znamená, že dítě dostává pouze mateřské mléko. Nedostává tedy žádné jiné tekutiny nebo jinou pevnou potravu, dokonce ani vodu. Výjimku tvoří perorální rehydratační roztoky, případně roztoky či sirupy obsahující vitaminy, minerály nebo léčiva. (WHO, 2009)

### 8.1.2 Kolostrum

Prvotní mateřské mléko nese název kolostrum (mlezivo). Tato tekutina je produkována mléčnou žlázou již před porodem. Tělo matky dokáže vyrobit pouze malé množství, zhruba 40-50 ml první den. Postupně ztrácí počáteční vlastnosti a mění se ve vyzrálé mléko. Kolostrum zajišťuje výživu novorozence, zvyšuje ochranu před patogeny, reparaci určitých tkání a podporuje vývoj imunitního systému. Již několik studií v minulosti prokázalo v kolostru přítomnost devadesáti různých biologicky aktivních látek nezbytných pro specifické funkce. Biologicky aktivními složkami jsou v zásadě antimikrobiální faktory, imunostimulační peptidy a růstové faktory. (Brecchia, 2016; WHO, 2009)

Kolostrum je bohaté zejména na bílé krvinky a IgA protilátky. Obsahuje také větší procento bílkovin, minerálů a vitaminů rozpustných v tucích (A, E a K) než pozdější mléko. Často nažloutlé zbarvení kolostra způsobuje vitamin A. Ten je důležitý zejména pro ochranu oka a pro integritu epitelových povrchů. (WHO, 2009)

Antimikrobní faktory zajišťují pasivní imunitu a ochranu před infekcemi prvních dnů života. Aktivita těchto látek může být přímá – na patogenní látky, nebo nepřímá – na stimulaci růstu zdravé střevní mikrobioty bohaté na kmeny *Lactobacillus* či *Bifidobacter*. Zásadní úlohu hraje kolostrum při poskytování signálů imunitnímu systému tím, že indukuje toleranci k potravinám a neinvazivním antigenům. Ve stejný čas zabraňuje vzniku abnormální imunitní odpovědi a zároveň podporuje adekvátní odpověď. Podporu prospěšných druhů bakterií nepřímou cestou zajišťují oligosacharidy, gangliosidy a nukleotidy. Přímou podporu zrání a modulaci imunitního systému zajišťují složky jako kolostrinin, cytokiny, laktoferin,  $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha$ -laktalbumin a glykomakropeptid. (Brecchia, 2016)

Mlezivo, použité jako suplement např. při posilování imunity, musí zaručovat vysokou kvalitu. Farmaceutické společnosti cíleně vyrábějí komerční produkty obsahující hovězí kolostrum. Biotechnologické společnosti zkouší klonovat velké množství hlavních složek. Kolostrum je v popředí studií, je bezpečné, bylo hlášeno minimum vedlejších účinků klinického významu a nemá kontraindikace ani při vysokých dávkách. Proto „první mléko“ může v blízké budoucnosti hrát doplňkovou roli při prevenci a léčbě imunitních onemocnění lidí i zvířat. (Brecchia, 2016)

### 8.1.3 Mateřské mléko

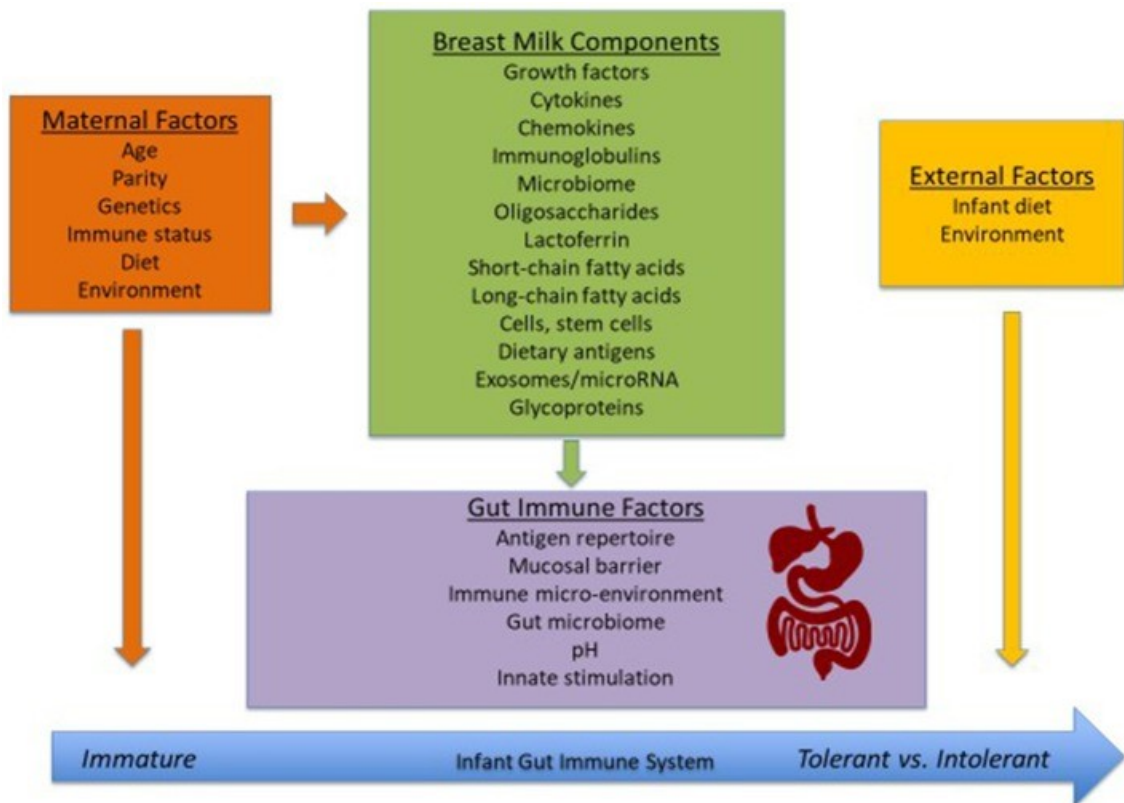
Mateřské mléko lze považovat v prvních měsících života za ideální formu příjmu živin přizpůsobenou potřebám novorozence. Ve větším množství se začíná vyrábět druhý až čtvrtý den po porodu. Neexistuje plně dokonalá substituce mateřského mléka, a to i přes to, že existuje celá řada kojeneckých výživ „podobného“ složení. Mléko je složeno zhruba z 87-88 % vody a 127 g/l pevných složek (7 % sacharidů, 3,8 % tuků a 1 % proteinů). Biologicky aktivní látky mateřského mléka zastupují imunoglobuliny, cytokiny, růstové faktory, laktoferin, oligosacharidy, enzymy (lysozomy, peroxidázy),

sekreční složky, hormony a potravinové antigeny, společně s bakteriemi a viry. (Kim a Yi, 2020; Muntau, 2014; Rajani et al., 2018; WHO, 2009)

Nutriční složení lidského mléka závisí na mnoha faktorech, v neposlední řadě na zdraví matky a na její stravě. Mateřská strava ovlivňuje živiny mateřského mléka a eliminace potravin s významnou výživnou hodnotou, jako je mléko, sója, pšenice, vejce, ryby a ořechy, vyžaduje plánování stravovacího režimu kojící matky k podpoření nutriční životaschopnosti mateřského mléka. Některé nutrienty, např. vápník, folát, měď, zinek a železo, nejsou závislé na mateřské stravě. Děti s potravinovými alergiemi bývají vystaveny vyššímu riziku nedostatečného příjmu živin a špatného růstu. Eliminace potravin z mateřské stravy může být zatížena riziky, proto by se restrikce potravin měla zavádět pouze v případě, pro který existuje důkaz alergických reakcí u dítěte po kojení, a to v návaznosti na mateřskou stravu. (Rajani et al., 2020)

**Obrázek 4: Faktory ovlivňující vývoj novorozeneckého imunitního systému**

Převzato: (Rajani et al., 2018)



**Maternal factors** – mateřské faktory, age – věk, parity – počet dětí, genetics – genetika, immune status – imunitní stav, diet – strava, environment – prostředí; **Breast milk components** – složky mateřského mléka, growth factors – růstové faktory, cytokines – cytokiny, chemokines – chemokiny, immunoglobulins – imunoglobuliny, microbiome – mikrobiom, oligosaccharides – oligosacharidy, lactoferrin – laktoferin, short-chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkým řetězcem, long-chain fatty acids – mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, cells – buňky, stem cells – kmenové buňky, dietary antigens – potravinové antigeny, exosomes/microRNA – exozomy/mikroRNA, glycoproteins – glykoproteiny; **Gut immune factors** – střevní faktory imunity, antigen repertoire – antigenový soubor, mucosal barrier – slizniční bariéra, immune micro-environment – imunitní mikroprostředí, gut microbiome – střevní mikrobiom, innate stimulation – vrozená stimulace; **External factors** – vnější faktory, infant diet – kojenecká výživa; immature – nezralý; infant gut immune system – imunitní systém dětského zažívacího traktu; tolerant - tolerantní

### Cytokiny, chemokiny a růstové faktory

Cytokiny, zahrnující chemokiny, interleukiny a růstové faktory, jsou signálními molekulami fungujícími při buněčné komunikaci. Lidské mléko je bohatým zdrojem imunostimulačních a imunoregulačních cytokinů a mezi matkami existují značné rozdíly v jejich koncentraci. (Rajani et al., 2018)

Důležitým regulačním cytokininem je transformující růstový faktor beta (TGF $\beta$ ). Jedná se o nejvíce prostudovaný komponent účastnící se suprese Th1 a Th2. Tři izoformy

tohoto cytokinu jsou nejrozšířenějšími v mateřském mléce, přičemž nejhojnější typ je TGFβ2. V myším mléce bylo prokázáno, že imunomodulační cytokiny (zahrnující TGFβ) ovlivňují vývoj a zrání slizničního imunitního systému u novorozenečích myší. Zároveň jsou spojovány s ochranou před alergickým astmatem. Následující dvě studie potvrdily, že mléčný TGFβ je imunologicky aktivní a podílí se na indukci orální tolerance, pravděpodobně prostřednictvím indukce produkce specifického IgA. První studie (Rautava et al., 2012) z roku 2012 alternativně poukazuje na fakt, že na imunomodulační potenciál mateřského mléka má veliký vliv TGFβ2. Tento typ by mohl zároveň poskytnout nový způsob podpory střevního imunitního zrání u novorozenců. V druhé studii (Saarinen et al., 1999) na potravinové alergii byla zkoumána hladina TGFβ1. V kolostru matek kojenců s alergií na kravské mléko (zprostředkovanou IgE) byla koncentrace TGFβ1 nižší než u matek kojenců s non-IgE alergií na kravské mléko. Z toho vyplývá, že kojenci, s náchylností k alergiím, kteří přijímají TGFβ1 z mléka matky, mohou být chráněni inhibicí IgE a inhibicí buněčně zprostředkované reakce na kravské mléko. (Rajani et al., 2018)

Výzkumy, zabývající se úlohou jiných cytokinů a chemokinů lidského mléka při vývoji alergických onemocnění, byly různé. Novější studie, publikovaná v květnu 2015, použila k výzkumu vzorky zmrazeného lidského mléka vhodně upraveného k měření. Testování se týkalo alergie na kravské mléko u kojenců. Vzorky pocházely od 39 matek kojenců, u kterých nebyla prokázána tato alergie a od 35 matek kojenců s alergií prokázanou. Medián věku dětí se pohyboval okolo 5,5 měsíce. Provedena byla tzv. univariační analýza. Výsledky ukázaly, že prozánětlivé cytokiny v mateřském mléce, zahrnující interleukiny (IL-1β, IL-6, IL-10) a TGFβ, jsou spojené s tolerancí ke kravskému mléku. IL-1β stimuluje produkci IL-6, který se následně podílí na syntéze IgA. Stimulační signály ke zvýšení sekrece mléčného IgA se jeví jako prokázaná ochrana proti alergii na kravské mléko. Závěr studie poukazuje na fakt, že mateřské mléko je tedy komplexní substancí. Obsahuje řadu imunitních faktorů schopných ovlivnit kojenecký mikrobiom společně s cytokiny (IL-1β, IL-6, IL-10), což může usnadnit rozvoj neonatální orální tolerance k potravinám. Ovšem je nutné provést další studie na prokázání přímého ochranného působení cytokinů na gastrointestinální trakt dítěte, nebo prokázání cytokinů jako biomarkerů jiných ochranných mechanismů. (Järvinen et al., 2015)



Bylo prokázáno, že v mateřském mléce ve vysokých koncentracích mají zastoupení další růstové faktory. Zahrnují vaskulární endoteliální růstové faktory, jaterní růstové faktory a epidermální růstové faktory. Jejich klinický význam však není znám. Nedávná kohortová studie, pod vedením Munblit et al., sledovala 398 kojících a těhotných žen ve Velké Británii, Rusku a Itálii. Hledala se souvislost mezi hladinami imunitních mediátorů v mlezivu/zralém lidském mléce a alergickými následky u kojenců. Jaterní růstový faktor se ve zralém mléce projevil jako ochrannou složkou proti běžnému onemocnění nachlazení. Další výsledky studie se zaměřily na rodiči hlášené symptomy ekzémů a potravinových alergií (např. kašel/sípání kolem 6.-12. měsíce života). Výsledky ukázaly vyšší hladinu IL-13 v kolostru a v mateřském mléce u matek dětí bez alergických projevů. IL-13 se tak jeví jako protekce před ekzémů a potravinovými alergiemi. (Munblit et al., 2017; Rajani et al., 2018)

### **CD14/TLR**

Mateřské mléko může ovlivňovat novorozenecké mikrobiální odezvy – modulací specifické a odlišné odpovědi pomocí toll-like receptorů (TLR). TLR4, typ TLR, hraje roli v přirozené imunitě, zabraňuje poškození sliznic a podporuje jejich reparaci. CD14 je rozpustná složka TLR4, jinak značená jako sCD14. Váže se na lipopolysacharidy gramnegativních bakterií a střevních enterocytů. Hladiny sCD14 jsou nejvyšší v kolostru, v průběhu času klesají. Bylo také studiem zaznamenáno, že hladiny cCD14 jsou nižší v kolostru a mateřském mléce přijímaném dětmi, u kterých se vyvinula atopie nebo ekzém. Jiné studie toto tvrzení vyvrátilo. Závěry studií jsou tak smíšené. Zdá se, že zatím neexistuje jasný vztah mezi hladinami sCD14 v lidském mléce a vývojem atopických onemocnění. (Rajani et al., 2018)

### **Imunoglobuliny**

Převažujícím imunoglobulinem v mateřském mléce je IgA, nejčastěji ve formě sekrečního IgA. V menším množství jsou pak zastoupeny IgG a IgM. Přesná funkce IgA není přímo definovaná. Vědci se ovšem domnívají, že doplňuje kojeneckou produkci IgA, která začíná teprve po narození. Data z některých studií zdůrazňují roli mateřského prostředí (např. geografická poloha nebo kontakt s hospodářskými zvířaty) při zvyšování hladiny IgA v mléce. Orivuori et al. v kohortové studii z roku 2014 prokázal protektivní

vliv IgA z mateřského mléka na rozvoj atopické dermatitidy. Jiné studie ovšem neprokázaly žádnou souvislost mezi IgA a vývojem ostatních atopických chorob. (Orivuori et al., 2014; Rajani et al., 2018)

IgA mateřského mléka je produkován B buňkami mléčné žlázy, které migrují ze střeva matky prostřednictvím enteromamární vazby. Již starší studie (1975, Goldblum et al.) ukázala, že imunizace u žen vedla ke zvýšení hladin plazmatických buněk v mléce, ale nikoli ve slinách či séru. Lze tedy vyvodit hypotézu, že IgA mateřského mléka reflektuje antigenní expozici střev matky vůči rizikovým proteinům stravy. Souhrnně lze říct, že hladiny IgA v mléce jsou ovlivněny mateřskými faktory, včetně stravy, mikrobioty, expozice apod. (Goldblum et al., 1975; Rajani et al., 2018)

### **Mikrobiom**

Lidské mléko ovlivňuje vývoj mikrobiomu střev kojenců společně s ostatními faktory. Bakteriální kolonizace novorozeneckého střeva může přispět k rozvoji novorozeneckých imunitních funkcí, nebo naopak k imunitním defektům v raném a pozdním životě. Kojenecká mikrobiota je obvykle bohatá na rod *Bifidobacteria*. Složení kojeneckého mikrobiomu je ovlivňováno jak prenatálně, tak postnatálně. **Prenatálně** hraje zásadní roli genetika, prenatální prostředí nebo způsob porodu. Při porodu dochází k prvotnímu osídlení trávicího traktu mikroflórou. Při porodu přirozenou cestou přechází mikrobiota ze střev, pochvy a kůže od matky, zatímco u císařského řezu přispívá k osídlení nemocniční prostředí a mateřská kůže. (Baldassarre et al., 2018; Rajani et al., 2020; Yu et al., 2013)

Novější epidemiologické studie zabývající se nárustem potravinových alergií od roku 1970 převážně v hospodářsky vyspělých zemích (např. Anglie, USA), ukazují, že vyšší úroveň hygieny vede ke snížení množství přirozených infektů. Vzniká tak nerovnováha vývoje subpopulací T-buněk. Zároveň bylo poukázáno na rozdíly mezi porody v zemích s kvalitní zdravotní péčí a v zemích rozvojových. Sterilní porodní prostředí má u dětí za následek méně rozličnou střevní mikroflóru. Naopak porody v chudších podmínkách dosahují rozmanitých střevních spekter. (Špičák a Panzner, 2004)

Následně **postnatální** faktory – jako je antibiotická léčba, strava a expozice prostředí – modulují vývoj mikrobiomu a imunitního systému dítěte. Život na farmách, vyhýbání se antibiotické léčbě společně s dalšími environmentální faktory naznačily spojitost s výrazným snížením rizika atopických chorob. (Rajani et al., 2018)

### **Oligosacharidy**

Oligosacharidy jsou v pořadí třetí nejvíce zastoupené pevné složky mateřského mléka. Jedná se o komplex glykanů odolných vůči enzymům gastrointestinálního traktu novorozence. Izolováno a identifikováno bylo více než 120 různých oligosacharidů. V dětském organismu mohou inhibovat kolonizaci střev patogeny, nebo jsou schopné mírnit slizniční reakce na povrchově zánětlivé podněty během raného vývoje, zatímco se zvyšují signály podporující zrání imunitního systému střevní sliznice. Některé oligosacharidy inhibují proliferaci střevních buněk. Ostatní mění dynamiku buněčného cyklu, a to ovlivněním odpovídajících regulačních genů. (He et al., 2014; Kuntz et al., 2009; Yu et al., 2013)

Roku 2018 byla publikovaná studie pod názvem CHILD (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development). Srovnávala profily oligosacharidů mateřského mléka se senzibilizací potravinami u dětí ve věku jednoho roku. Výsledky ukázaly, že nižší riziko potravinové senzibilizace bylo spojeno s vyššími koncentracemi určitých typů oligosacharidů. Je ovšem nutné provést další studie k pochopení role oligosacharidů v patofyziologii a případné prevenci atopických onemocnění. (Miliku et al., 2018)

### **Mastné kyseliny**

Mastné kyseliny (MK) jsou základní složkou téměř všech komplexních lipidů v živočišných a rostlinných tucích. Nepřítomnost či přítomnost dvojných vazeb umožňuje rozlišit nasycené od nenasycených MK (poly- a mono-). Nasycené a mononenasycené tuky jsou potřebné primárně pro energetické potřeby, zatímco polynenasycené mastné kyseliny (PUFA) a polynenasycené deriváty s dlouhým řetězcem mají strukturální a metabolické funkce. PUFA  $\alpha$ -linolenová a kyselina linolová jsou nutričně důležité a označují se za nezbytné, tělo nedokáže samo syntetizovat. (Mauro et al., 2016)

Zvýšená prevalence atopických onemocnění v posledních desetiletích byla přičítána změnám ve stravovacích návycích, zejména ve spotřebě tuků. Podle této hypotézy by zvýšený příjem kyseliny linolové s následným zvýšením syntézy kyseliny arachidonové vedl ke zvýšené tvorbě prostaglandinu E2 (PGE2), jehož prekurzorem je právě kyselina arachidonová. PGE2 je silný aktivátor Th2 lymfocytů, zároveň stimuluje reakce B-lymfocytů s produkcí IgE, která může být predispozicí k alergickým reakcím. Zvýšený příjem omega-3 nenasycených mastných kyselin ve stravě byl spojen se snížením zánětlivých účinků kyseliny arachidonové, snížením produkce eikosanoidů a reakcí spojených s Th2. Novější studie ovšem dokazují, že při podávání dětem a/nebo jejich matce během těhotenství nebo kojení nebyl prokázán žádný preventivní účinek na vývoj alergického onemocnění, a to konkrétně doplněním omega-3 nenasycených mastných kyselin. (Mauro et al., 2016)

### **Potravinové antigeny**

V mateřském mléce je možné detekovat potravinové antigeny, včetně ovalbuminu,  $\beta$ -laktoglobulinu, gliadinu a antigeny arašídů. Reálně naměřené koncentrace jsou v malých hodnotách (nanogram na mililitr). Studie dokazují, že zhruba polovina kojících matek vylučuje potravinové antigeny do mléka. U těchto matek jsou hladiny rozdílné. Ne u všech dětí se projevují pozdější příznaky. Jejich role v počátcích senzibilizace nebo při rozvoji tolerance je stále předmětem studií. (Rajani et al., 2020)

Příznaky alergií na potraviny u kojenců někdy nevymizí ani po příslušné eliminaci potravin z mateřské stravy. Přestože to bývá vzácné, klinická zkušenost je taková, že příznaky alergických reakcí u dětí vymizí až po přerušení kojení a zahájení hypoalergenní výživy. Hlavními antigeny v kravském mléce jsou  $\alpha$ -laktalbumin,  $\alpha_{s1}$ -kasein,  $\beta$ -kasein a  $\kappa$ -kasein. Lze je nalézt i v lidském mléce, přičemž nejčastějším typem je  $\alpha$ -laktalbumin a  $\beta$ -kasein. Aminokyselinové sekvence kravských a humánních laktalbuminů jsou ze 78 % identické. (Rajani et al., 2020)

#### 8.1.4 Substituce mateřského mléka

Kojenci, kteří nejsou či nemůžou být výlučně kojeni, by měli dostávat substituci mateřského mléka ve formě **kojenecké výživy**. Hlavní složkou standardní kojenecké výživy je protein kravského mléka. Na bázi sójových bobů by měla být výživa podávána pouze na doporučení lékaře, zejména v prvních šesti měsících života dítěte. Kvalita bílkovin v těchto preparátech je nižší než u receptur na bázi kravského mléka. Existují rovněž obavy, že fytoestrogeny, kyselina fytinová a vysoký obsah hliníku v sójových produktech, mohou mít nepříznivé účinky. Přibližně u 10 % kojenců s ABMK se vyvine alergie na sójové bílkoviny. Z tohoto důvodu by se přípravky na bázi sóji neměly během prvních šesti měsíců podávat zdravým dětem nebo dětem s potravinovou alergií. K indikacím pro sójovou výživu patří galaktosémie (vzácné onemocnění, porucha metabolismu sacharidů), náboženská nebo jiná přesvědčení, která zakazují používání kravského mléka. Dále pak krmení starších dětí s ABMK, odmítajících pít hydrolyzovaný proteinový přípravek. (Prell a Koletzko, 2016)

Doporučená je suplementace omega-3 a omega-6 kyselinami, konkrétně kyselinou dokosahexaenovou (DHA) a zhruba stejným množstvím kyseliny arachidonové (ARA). Bylo hlášeno, že tyto složky mají pozitivní vliv na zrání zraku a vývoj dětí. Doplnění DHA bez ARA (např. přípravky z rybího oleje) se nedoporučuje. Preferovaná je kojenecká výživa s relativně nízkým obsahem bílkovin (<2 g/100 kcal nebo <1,3 g/100 ml; tj. ekvivalent k obsahu bílkovin v mateřském mléce 1,2 g/100 ml). Může se tak snížit riziko obezity v pozdějším věku. (Prell a Koletzko, 2016)

#### 8.1.5 Doplnková strava kojence (příkrm)

Termín *doplnková strava* zahrnuje všechna pevná a tekutá jídla, jiná než mateřské mléko. Doplnkové potraviny jsou důležitou fází přechodu od krmení mlékem k běžným potravinám. Nezastupitelnou roli mají při komplexním rozvoji dítěte. Zavedení doplnkového krmení vyžaduje trpělivost. Nový druh polotuhé potraviny musí být nabízen zhruba osmkrát, než jej dítě zcela přijme. Doplnkové krmení spadá do období rychlého růstu a vývoje po ukončeném 6. měsíci života, kdy jsou kojenci citliví na nedostatek či naopak nadbytek živin. Během tohoto období dochází k výrazným změnám

ve stravě, společně s expozicí novými potravinami, chutěmi a zážitky z krmení. Domácí i zakoupená hotová jídla mají své výhody, ovšem je třeba se vyvarovat příliš slaným, slazeným a kořeněným potravinám. Stále je doporučeno, aby se doplňková strava zahájila polotuhou potravou, nejlépe zeleninovým příkrmem. Kojencům může být také podávána určitá pevná, ale nikoli tvrdá jídla (ideálně např. kousky banánů). Existují značné odchylky v doporučeních a postupech při doplňkovém krmení jak mezi státy, tak i uvnitř nich. (Fewtrell, 2017; Prell a Koletzko, 2016; Verduci et al., 2018)

Dostupné údaje naznačují, že funkce ledvin i GIT kojenců jsou dostatečně vyvinuté, aby metabolizovaly živiny z doplňkové stravy již ve věku 4 měsíců. Do velké míry je zrání GIT řízeno přijímanými potravinami. Ve vývoji nervového systému existuje rozmezí, ve kterém kojenci postupně získávají potřebné motorické dovednosti, aby se např. bezpečně vypořádali s pevnými potravinami. Dovednosti potřebné k bezpečnému přijetí a spolknutí doplňkové potraviny ze lžice se obvykle objevuje během 4.-6. měsíce. Dovednosti potřebné k manipulaci s kusovými a polotuhými potravinami nebo dovednosti potřebné k vlastnímu krmení se objeví až v prvním roce. Od 9 měsíců je většina kojenců schopna přijímat potravu sama, jíst běžné jídlo s úpravami (např. jídlo nakrájené na kousky), nebo pít z pohárku a držet ho oběma rukama. Existují důkazy, které naznačují, že může existovat „okno“ pro zavádění hrudkovitých pevných potravin. Nezavedení těchto potravin přibližně ve věku 9-10 měsíců je spojeno se zvýšeným rizikem problémů s krmením a se sníženou spotřebou důležitých potravinových skupin (např. zelenina a ovoce). Proto je důležité jak z vývojových, tak z nutričních důvodů dávat potraviny vhodné pro daný věk se správnou konzistencí a metodou vhodnou pro věk a vývoj dítěte. (Fewtrell, 2017)

Jako způsob zavádění doplňkového krmení byla navržena metoda „dítětem vedeného odstavení“. Kojencům je nabízeno jídlo přiměřené velikosti, které si mohou vzít do rukou a vložit jej do úst. Systematické přezkoumání však ukázalo, že tato metoda zpožďuje zahájení doplňkového krmení a může tak mít nejen škodlivý nutriční účinek, ale i škodlivý účinek v narušení prevence potravinových alergií. (Prell a Koletzko, 2016)

## **8.2 Zpožděné zavádění potenciálních potravinových alergenů: dřívější doporučení**

V první polovině roku 2000 Evropská společnost pro dětskou alergologii a klinickou imunologii (ESPACI) a Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) vydala hypotézu, která poukazuje na důsledek přidávání pevné stravy v raném kojeneckém období života. Předpokládalo se zvýšené riziko alergické senzibilizace kvůli nezralosti a propustnosti slizniční bariéry. V důsledku těchto předpokladů bylo doporučeno se během těhotenství a kojení **vyhýbat** potravinám vyvolávajícím alergii. Zavedení rizikových potravin mělo následovat až po prvním roce života, a to zejména u kojenců s vysokým rizikem atopie. (Høst et al., 1999)

Asociace Americká akademie pediatrie (AAP) vydala téhož roku doporučení vycházející z mnoha studií, prosazující následující postupy v prevenci potravinových alergií. Kojící matky měly pokračovat v kojení po dobu jednoho roku a déle. U rizikových kojenců během této doby bylo možné zavést hypoalergenní přípravky jako suplementaci kojení. Matky v průběhu doby kojení měly v zásadě vyloučit z jídelníčku arašídý a ořechy (např. mandle, vlašské ořechy atd.) a navíc zvážit vyloučení kravského mléka, vajec a ryb. Pevnou stravu nebylo vhodné zavádět u rizikových kojenců do 6 měsíců věku, vejce do 2 let a arašídý, ořechy, ryby do 3 let. Zavedení mléčných výrobků mělo být odloženo až po prvním roce života. (The American Academy of Pediatrics, 2000)

Roku 2006, na podkladě 52 odborných studií, rozšířila Americká vysoká škola alergického astmatu a imunologie (ACAAI) doporučení o postupu přidávání potenciálně alergenních potravin pro všechny děti bez výjimky (nezávisle na jejich riziku atopie). Asociace pracovala primárně s informacemi, že brzké zavedení pevné stravy zvyšuje riziko potravinové alergie, přičemž některé potraviny jsou více alergizující než ostatní. (Fiocchi et al., 2006)

Předešlá doporučení, pro nedostatek věrohodných důkazů, představovala důvod pro nové observační studie. Postupně se začal projevovat fakt, že cílené oddálení zavedení potenciálního potravinového alergenu do jídelníčku ve skutečnosti **zvyšuje riziko** senzibilizace IgE a potravinových alergií (zejména alergie na arašídý a vejce). (Comberiati et al., 2019)

Na základě těchto hromadících se důkazů, aktualizovala AAP roku 2008 dřívější doporučení. Asociace uznala, že neexistují dostatečné důkazy pro doporučení záměrného vyhýbání se zavádění potenciálních potravinových alergenů do výživy kojenců, v minulosti považované za primární prevenci potravinových alergií. (Comberiati et al., 2019)

### ***8.3 Včasné zavádění pevné stravy jako prevence potravinových alergií***

Nové poznatky o patogenezi a nárůst potravinových alergií vedla poslední dvě desetiletí k přehodnocení celkové strategie prevence. **Tabulka č. 5.** představuje souhrn několika nejnovějších randomizovaných klinických studií (RCTs). Jedná se o studie orientované na zavádění potenciálních alergenních pevných látek do výživy kojenců. Zejména se zaměřují na děti před šestým měsícem věku života, tedy v době možného ovlivnění orální tolerance. Konkrétní výsledky studií jsou následně rozebrány v dalších kapitolách dle typu potravinového alergenu. (Comberiati et al., 2019; Gupta a Sicherer, 2017)



**Tabulka 5: Souhrn RCTs týkajících se včasného zavádění rizikových potravin jako prevence potravinových alergií**

*Zdroj: (Comberiati et al., 2019), přepracováno do tabulky*

<b>Název testování; autor a rok, země</b>	<b>Typ studie</b>	<b>Typ potravin</b>	<b>Kritéria pro zařazení</b>	<b>Typ zásahu: aktivní vs. kontrolované</b>	<b>Primární výsledek měření a načasování</b>
<b>EAT</b> ; Perkin et al., 2016; Spojené království	RCT	Mléko, ryby, vejce, arašídý, pšenice, sezam	Obecná populace; 3měsíční kojenci	Postupné zavádění 6 potravin (první mléko, další náhodně zařazené); 4 g bílkovin týdně, 3-6 měsíců věku vs. výlučné kojení do 6 měsíců	Prevalence alergie na jednu ze 6 potravin, pomocí OFC u věku 1-3 let
<b>LEAP</b> ; Du Toit et al., 2015; Spojené království	RCT	Arašídý	Vysoce rizikové děti ve věku 4-11 měsíců; středně těžké ekzémy a/nebo alergie na vejce	6 g arašídových bílkovin týdně, ≥3krát týdně vs. vyhýbání se arašídům; do 5let věku	Prevalence alergie na arašídý, pomocí OFC u věku 5 let

<b>Název testování; autor a rok, země</b>	<b>Typ studie</b>	<b>Typ potravin</b>	<b>Kritéria pro zařazení</b>	<b>Typ zásahu: aktivní vs. kontrolované</b>	<b>Primární výsledek měření a načasování</b>
<b>STAR</b> ; Palmer et al., 2013; Austrálie	DBPCRCT	Vejsce (syrové, celé, pasterizované)	Vysoce rizikové děti ve věku 4 měsíců; středně těžké ekzémy	0,9 g vaječného proteinu denně po dobu 4-8 měsíců vs. placebo po dobu 4 měsíců	Prevalence alergie na vejsce, pomocí OFC u věku 1 roku
<b>HEAP</b> ; Bellach et al., 2017; Německo	DBPCRCT	Vejsce (syrové, bílek, pasterizované)	Obecná populace; děti ve věku 4-6 měsíců	2,5 g vaječného proteinu 3krát týdně; 4-12 měsíců věku vs. placebo do 12 měsíců věku	Prevalence alergie na vejsce, pomocí OFC s vaječným práškem u věku 1 roku
<b>STEP</b> ; Palmer et al., 2017; Austrálie	DBPCRCT	Vejsce (syrové, celé, pasterizované)	Vysoce rizikové děti ve věku 4-6 měsíců; atopie u matky, žádný ekzém, nikdy nepožili vejsce	0,4 g vaječného proteinu denně; 4-10 měsíců věku vs. placebo	Prevalence alergie na vejsce, pomocí OFC se syrovým vejcem u věku 1 roku

Název testování; autor a rok, země	Typ studie	Typ potravin	Kritéria pro zařazení	Typ zásahu: aktivní vs. kontrolované	Primární výsledek měření a načasování
<b>BEAT</b> ; Tan et al., 2017; Austrálie	DBPCRCT	Vejce (syrové, celé, pasterizované)	Vysoce rizikové 4měsíční děti	0,35 g vaječného proteinu denně; 4-8 měsíců věku vs. placebo	Pozitivní SPT test na bílek; prevalence alergie na vejce, pomocí OFC s vařeným vejcem u věku 1 roku
<b>PETIT</b> ; Natsume et al., 2017; Japonsko	DBPCRCT	Vejce (vařené, lyofilizované)	Vysoce rizikové děti ve věku 4-5 měsíců; s ekzémem, nikdy nepožili vejce	0,025 g vaječného proteinu denně; 6-9 měsíců věku vs. placebo 6-12 měsíců věku	Prevalence alergie na vejce, pomocí OFC s vaječným práškem u věku 1 roku

**BEAT** – Beating Egg Allergy Trial – randomizovaná klinická studie; **DBPCRCT** – double-blind placebo-controlled randomized controlled trial – dvojitě slepá placebem kontrolovaná randomizovaná klinická studie; **EAT** – Enquiring About Tolerance – randomizovaná klinická studie; **HEAP** – Hen’s Egg Allergy Prevention – randomizovaná klinická studie; **LEAP** – Learning Early About Peanut Allergy – randomizovaná klinická studie; **OFC** – Oral Food Challenge – expoziční testy s potravinami; **PETIT** – Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake – randomizovaná klinická studie; **RCT** – Randomized Clinical Trial – randomizovaná klinická studie; **STAR** – Solid Timing for Allergy Research – randomizovaná klinická studie; **STEP** – Study Starting Time of Egg Protein – randomizovaná klinická studie; **SPT** – Skin prick test – kožní perkutánní test

### 8.3.1 Násobné potravinové alergie

Randomizovaná klinická studie **Enquiring About Tolerance (EAT)**, vydaná roku 2016, se zaměřila na zavádění více potravinových alergenů, jakožto možnou prevenci před rozvojem potravinových alergií. Jednalo se konkrétně o šest alergenů – mléko, ryby, vejce, arašídy, pšenici a sezam. (Perkin et al., 2016)

Celkový počet zúčastněných kojených dětí byl 1303. Ty se náhodně rozdělily buď k předčasnému zavedení alergenních potravin (mezi 3.-6. měsícem života), nebo k výlučnému kojení do 6. měsíce, s následným zavedením pevné stravy dle doporučených mezinárodních směrnic (WHO směrnic). Primárním výsledkem byla alergie na jednu či více ze šesti uvedených potravin, a to u dětí v následném věku 1-3 let. (Perkin et al., 2016)

Při analýze se alergie vyvinula u 7,1 % dětí ze skupiny zavedení pevné stravy po 6 měsících výlučného kojení (42 z 595 účastníků). Dále pak u 5,6 % dětí, které byly ve skupině dřívějšího zavedení daných potravin kolem 3.-6. měsíce života (32 z 567). Dle protokolu byla prevalence jakékoliv potravinové alergie nižší ve skupině s dřívějším zavedením (2,4 % vs 7,3 %). Stejně tak výskyt alergie na arašídy (0 % vs 2,5 %) a alergie na vejce (1,4 % vs 5,5 %). Významné účinky nebyly pozorovány u mléka, sezamu, ryb nebo pšenice. Spotřeba arašídových nebo vaječných bílkovin (2 g týdně) byla spojena s nižší prevalencí těchto alergií. (Perkin et al., 2016)

Předčasné zavedení všech šesti potravin se ovšem **neprokázalo** jako účinná prevence potravinových alergií. Analýza rovněž poukázala na vliv **velikosti dávky** přijímaného alergenu. Je potřeba provést další studie pokrývající souvislost dávky a prevence alergií. (Perkin et al., 2016)

Studie EAT měla problém s adherencí ze strany zúčastněných. Pouze 31,9 % ze všech účastníků studie stravu řádně dodržovalo. Adherence byla nejvyšší u mléka (82 %). Mléko bylo doporučeno jako první jídlo, a to ve formě jogurtu. Nejnižší adherence se prokázala u potravin s hustší konzistencí, jako jsou ryby (60 %), sezam (50,7 %) a vejce (43,1 %). Hlavní roli při dodržování mohla hrát právě cesta podání, příprava jídel, nebo konzistence a chuť potraviny (např. u sezamu). Jogurt může být podán přímo, kdežto ostatní potraviny vyžadují přípravu (vaření či příprava pyré). Tato zjištění zdůrazňují

potíže u intervencí v běžném životě. Zároveň naznačují, že by dietní doporučení mohla docílit lepšího dodržování zaměřením se na zavedení méně potravin a podávaných v tekuté formě. (Comberiati et al., 2019; Perkin et al., 2016)

### 8.3.2 Arašídý

Začátkem roku 2015 byla publikována studie **Learning About Peanut Allergy (LEAP)**, zaměřená na alergii na arašídý. Jedná se o studii považovanou za mezník mezi výzkumy potravinových alergií. Poukazuje na fakt, že včasné zavedení arašídů kojencům s vysokým rizikem potravinové alergie bylo účinné v rámci snižování rozvoje arašídové alergie. A to především ve srovnání s vyhýbáním se potenciálnímu alergenu. (Toit et al., 2015)

Předmětem studie bylo zhodnocení neúčinnější strategie při prevenci rozvoje alergického onemocnění. Studie reagovala na vzestup prevalence onemocnění u dětí v západních zemích za posledních 10 let. Narůstající výskyt (o více než dvojnásobek) se ukázal i v zemích atypických pro tento typ alergie – v Africe a Asii. Impulsem bylo před několika lety zjištění, že riziko vzniku alergie na arašídý bylo ve Spojeném království u židovských dětí desetkrát vyšší než u dětí stejného původu, ovšem žijících v Izraeli. Toto pozorování korelovalo s výrazným rozdílem v době, kdy jsou arašídý zaváděny do pevné stravy. Kojenci ve Spojeném království během prvního roku života obvykle nekonzumují potravu s obsahem arašídů. Zatímco v Izraeli jsou potraviny na bázi arašídů do stravy kojenců zpravidla zaváděny přibližně v 7 měsících věku života a průměrná měsíční spotřeba arašídových bílkovin je zhruba 7,1 g. Toto zjištění vedlo k hypotéze, že včasné zavedení arašídů může poskytnout vhodnou prevenci před vývojem alergie na arašídý. (Toit et al., 2015)

Ve studii bylo náhodně vybráno 640 kojenců. Někteří se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou a/nebo alergií na vejce nebo s arašídovým SPT  $\leq 4$  mm. Jednalo se o děti ve věku 4 až 11 měsíců. Účelem bylo, aby jedna skupina dětí konzumovala zhruba 6 g arašídového proteinu týdně po dobu pěti let. Druhá skupina dětí se arašídovému proteinu celých pět let zcela vyhýbala. Studie se nesměly účastnit děti s již rozvinutou alergií, a to z důvodu vysokého zdravotního rizika, avšak do výsledku byly rovněž zahrnuty. (Toit et al., 2015)

Během studie byly u dětí při všech kontrolních návštěvách provedeny SPT. Použil se lyofilizovaný arašídový extrakt. Zaznamenal se průměr dvou nejširších pupenců. Průměry se zaokrouhlily na nejbližší milimetr, přičemž nejnižší kladná hodnota byl 1 mm. Pozitivní hodnoty 1 mm a 2 mm jsou spojeny s produkcí IgE, ukazatelem včasné senzibilizace. Při každé návštěvě se také měřily sérové hladiny arašídových IgE, IgG a IgG4 protilátek. Jsou to známé biomarkery alergických odpovědí a potenciální imunitní modulace. Poměr IgG4:IgE se zvolil jako poměr, který dodatečně odráží imunitní modulaci. (Toit et al., 2015)

V závěru testu mezi 530 zúčastněnými dětmi ve věku 5 let, které původně vykazovaly **negativní** výsledky SPT, byl rozdíl v prevalenci alergie na arašídů na první pohled výrazný. Ve skupině s vyhýbáním se arašídům byla prevalence alergie 13,7 %. Ve skupině s konzumací arašídů 1,9 %. Mezi 98 účastníky, kteří měli původně **pozitivní** výsledky SPT, byla prevalence 35,3 % ve skupině s vyhýbáním se a 10,6 % ve skupině s konzumací arašídů. Navíc došlo ve skupině konzumujících ke zvýšení hladin specifické arašídové protilátky IgG4. Skupina vyhýbajících se měla zvýšené množství arašídové specifické IgE protilátky. S alergií na arašídů byl spojen větší rozměr pupence a nižší poměr IgG4:IgE. Výsledkem je tedy doporučení a zjištění, že včasné zavedení arašídů dokáže **snížit frekvenci vývoje alergie** na arašídů u dětí s vysokým rizikem této alergie. Včasné zavedení tak moduluje imunitní odpověď na arašídů. (Toit et al., 2015)

### **Kožní senzibilizace u pacientů s alergií na arašídů**

Další pozorovací studie na lidech, zvířatech a studie *in vitro* prokazují transkutánní senzibilizaci potravinovými alergeny prostřednictvím ekzematózní kůže. U lidí byla použita topická aplikace arašídového oleje na ekzematózní kůži v kojeneckém věku. Ukázala se významná souvislost s alergií na arašídů u dětí s ekzémou. Novější studie navíc zjistily, že závažnost ekzému zvyšuje riziko pravděpodobné alergie v důsledku expozice arašídového antigenu v domácím prachu. (Toit et al., 2018)

Studie také hodnotily cestu arašídové expozice a spotřebu arašídů matkou během těhotenství, kojení a prvního roku života. Byla kvantifikována spotřeba arašídů v domácnosti. Průměrná týdenní spotřeba arašídů v domácnosti u pacientů s arašídovou alergií byla významně zvýšená (18,8 g), a to ve srovnání s kontrolními subjekty bez alergie (6,9 g) a vysoce rizikovými kontrolními subjekty (1,9 g). Tato zjištění naznačují, že

vysoká úroveň enviromentální expozice arašidy během dětství může podpořit senzibilizaci. Navíc podporuje hypotézu, že arašidová senzibilizace nastává v důsledku expozice prostředím. (Toit et al., 2018)

### 8.3.3 Mléko, obilniny a ryby

Většina dostupných údajů o účinku časného zavedení bílkovin kravského mléka, obilovin a ryb je poskytována prostřednictvím observačních studií prokazujících protichůdné výsledky. Roku 1999 byly zveřejněny výsledky finské kohortové studie, zahrnující 6209 dětí sledovaných po dobu 18–34 měsíců. Studie se zaměřila na **alergii na kravské mléko**. Zkoumala možné riziko vzniku alergie vzhledem ke včasnému zavedení kravského mléka. Kojenci byli náhodně rozděleni do skupin – jedna skupina dostávala přípravek s kravským mlékem (1789 dětí), další skupiny pasterizované lidské mléko (1859 dětí), nebo syrovátkový hydrolyzát (1737 dětí). Srovnávací skupina (824 dětí) se skládala z kojenců, kteří byli výlučně kojeni. Závěrečné výsledky ukazují, že u zdravých novorozenců (bezprostředně po narození vystavených kravskému mléku) je vyšší riziko rozvoje alergie na kravské mléko než u těch, kteří byli krmeni jinými doplňky stravy. Nicméně ani výlučné kojení během prvních 8 týdnů života nesnížilo riziko alergie na kravské mléko. Studie zjistila, že zavedení kravského mléka v prvních několika dnech života bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje alergie. (Saarinen et al., 1999)

O zhruba deset let později, izraelská observační kohortová studie uvedla, že IgE zprostředkovaná alergie na kravské mléko je mnohem méně běžná, než se obecně uvádí. Včasná expozice kravským mlékem v prvních dvou týdnech života může zvýšit toleranci a tím snížit riziko následné alergie. Naopak zavedením mezi 4. a 6. měsícem se riziko zvýšilo. Studie potvrdila sójovou náhradu jako dostupnou alternativu výživy u pacientů s IgE zprostředkovanou alergií na kravské mléko. (Katz et al., 2010)

Studie (Poole et al., 2006) se souborem 1612 kojenců, týkající se **alergie na obilniny**, sledovala prospektivně děti do věku téměř pěti let. Výsledek ukázal, že zavedení obilovin po šesti měsících života zvýšilo riziko alergie na pšenici. Následující dvě podobající se observační studie (Nwaru et al., 2013; Virtanen et al., 2009) zjistily, že zavedení obilovin (tj. pšenice, oves, ječmen a žito) kolem 5.–5,5. měsíce života bylo spojeno se sníženým rizikem alergií a sníženým rizikem perzistujícího astma u dětí ve

věku pěti let. Bohužel, asociace nalezená v observačních studiích neprokazuje přímou souvislost. Poslední metaanalýza (Ierodiakonou et al., 2016) neprokázala ochranný účinek předčasného zavádění obilovin do kojenecké stravy pro prevenci alergie na obilniny. (Comberiati et al., 2019)

Existuje mnoho observačních studií, které zkoumaly vztah mezi načasováním zavádění **ryb**, rizikem astmatu a atopických chorob, a to na základě důkazů o protizánětlivých vlastnostech omega-3 mastných kyselin, přirozeně přítomných u ryb. Dvě nedávné metaanalýzy (Ierodiakonou et al., 2016; Papamichael et al., 2018) shromáždily výsledky a dospěly k závěru, že existují velmi slabé důkazy, že včasné zavedení ryb (před dosažením věku devíti měsíců života) by mohlo snížit riziko vývoje astmatu či vývoje senzibilizace na jakýkoli alergen. (Comberiati et al., 2019)

### 8.3.4 Vejce

Zveřejněné RCTs, zabývající se preventivním účinkem předčasného zavedení vajec, poskytly smíšené výsledky. Rozdílly se vyskytly ve studovaných populacích, výsledcích, vzorcích a ve formách použitých vajec (syrové vs. vařené vejce). Studie **Solid Timing for Allergy Research (STAR)** byla první dvojité zaslepenou placebem kontrolovanou RCT k posouzení načasování zavedení vajec pro prevenci potravinových alergií. Do studie bylo zařazeno 86 dětí ve věku 4-8 měsíců se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. Náhodně byla přidělena denní dávka pasterizovaného syrového vaječného prášku nebo placebo ve formě rýžového prášku. Studie neprokázala po 12 měsících významný preventivní účinek intervence a musela být navíc přerušena kvůli četnosti alergických reakcí na pasterizované vejce (31 %) v intervenční skupině. (Comberiati et al., 2019)

Následná RCT, pod názvem **Hen's Pregergie Egg Allergy (HEAP)**, nezjistila žádný důkaz, že by konzumace slepičího vejce od 4 do 6 měsíců věku života bránila senzibilizaci na slepičí vejce nebo samotné alergii. (Palmer et al., 2013)

**Starting Time of Egg Protein (STEP)** byla australská studie s 820 kojenci ve věku od 4 do 10 měsíců. Při vstupu do studie neměli žádné příznaky ekzému, ale matky měly atopii v anamnéze. Děti denně konzumovaly pasterizovaný syrový vaječný prášek, nebo



placebo. Nebyly zjištěny žádné důkazy, že by pravidelný příjem vajec od 4 do 6 měsíců podstatně měnil riziko alergie na vejce. (Palmer et al., 2017)

Do následující nedávné RCT (Tan et al., 2017), **Beat Egg Allergy Trial (BEAT)**, se zařadilo 319 kojenců ve věku od 4 do 8 měsíců s rodinnou anamnézou atopického onemocnění. Konzumovali denní dávku pasterizovaného syrového vaječného prášku, nebo placebo. Po 12 měsících byla orálními potravinovými testy potvrzena skutečnost, že neexistují žádné rozdíly v prevalenci alergie na vejce mezi oběma studijními skupinami, a to i přes významné imunologické změny (snížení kožní senzibilizace na vaječný bílek a zvýšení vaječně specifického IgG4 u rizikové skupiny kojenců). (Comberiati et al., 2019)

Nejnovější randomizovaná studie z Japonska, **Allergy with Tiny Amount Intake (PETIT)**, registrovala kojence ve věku 4-5 měsíců s ekzémem. Děti nesměly mít v historii požití slepičích vajec nebo vaječných výrobků, anamnézu okamžité alergické reakce na slepičí vejce, anamnézu okamžité alergické reakce na určitý druh potravy nebo komplikaci jakékoliv závažné choroby. Byla uskutečněna randomizace, aby účastníci od 6 do 9 měsíců dostávali denní dávku buď 50 mg zahřátého vaječného prášku, postupně navýšenou na 250 mg od 9 do 12 měsíců, nebo placebo, a to od 6 do 12 měsíců. Na rozdíl od předchozích výsledků, tato studie zjistila významné snížení prevalence alergie na vejce po 12 měsících v intervenční skupině ve srovnání s placebem. Zavádění proběhlo i se zahřátými vejci. Bylo prokázáno, že postupné zavádění v léčbě agresivního ekzému je bezpečný a účinný způsob, jak zabránit alergii na slepičí vejce u vysoce rizikových kojenců. Studie by mohla být průlomová ve vztahu k překonání další vlny alergické epidemie způsobené potravinovou alergií. (Natsume et al., 2017)

## 9 KAZUISTIKY

### 9.1 Kazuistika č. 1

**Osobní anamnéza:** sedmiměsíční dítě vykazující od tří měsíců života závažný recidivující ekzém. V šestém měsíci se po zavedení míchaných vajec vyvinula urtikariální vyrážka kolem úst. Dítě bylo stále kojeno a vybraná tuhá strava, zejména ovoce a zelenina, byla konzumována. Nikdy nejedlo arašídů a nekonzumovalo kravské mléčné výrobky, sóju, pšenici nebo ryby. Vyšetření ukázalo, že se jedná o dobře živé dítě s rozptýleným, středně těžkým ekzémem.

**Klinické projevy:** výsledky SPT (hodnoty  $\geq 3$  mm se považují za pozitivní): vejce 4 mm, čerstvé syrové vejce 7 mm, arašídů 2 mm. Kravské mléko, sója, ryba, pšenice: 0 mm. Výsledky potvrdily alergii na vejce zprostředkovanou IgE. Ačkoliv dítě spadá do kategorie s vysokým rizikem rozvoje alergie na arašídů (vzhledem k ekzému a alergii na vejce), výsledek SPT arašídů 2 mm nebyl znepokojivý. Zároveň však dostatečně vysoký na to, aby byly arašídů zaváděny pod počátečním pozorováním a dozorem.

**Management potravinové alergie:** krátkodobý arašídový OFC byl proveden ve dvou fázích: 0,5 g arašídů, poté 1,5 g arašídové bílkoviny (ve formě arašídového másla) s pozorováním po dobu jedné hodiny. Výsledek testu byl bez projevu okamžitých reakcí. Matce bylo doporučeno, aby do stravy kojence přidala arašídů v intervalu cca 2 g třikrát týdně. Projednala se léčba ekzému a vyhýbání se vejcím. Dále bylo doporučeno, aby do dětské výživy matka zahrнула další alergenní jídla, jako je kravské mléko, ryby a pšenice. Dítě bylo zkontrolováno odborníkem o 2 týdny později a znovu o 6 měsíců později – ekzém se zlepšil a arašídů byly konzumovány pravidelně bez reakcí.

**Diskuse:** pacientům (s vysokým rizikem alergie na arašídů) lze po prvotním posouzení odborníkem úspěšně zavést arašídů do stravy. Na základě doporučení studie LEAP je možné se díky včasnému zavedení v mnoha případech potenciální alergie na arašídů vyhnout. (Gray, 2018)

## 9.2 Kazuistika č. 2

**Osobní anamnéza:** šestiměsíční chlapec, od třetího měsíce života výskyt středně až těžce recidivujícího ekzému. Byl doposud kojen a mimoto dostával pyré ze zeleniny. Matka projevila obavy, že se u dítěte vyskytly vyrážky poté, co sama konzumovala vejce a mléčné výrobky.

**Klinické projevy:** výsledky SPT: vejce 3 mm, čerstvé syrové vejce 5,5 mm, kravské mléko 5 mm, čerstvé kravské mléko 8 mm, arašidy 3,5 mm. Sója, ryba, pšenice 0 mm. Bylo vyhodnoceno, že je u dítěte vysoká pravděpodobnost alergie na vejce a kravské mléko. Riziko alergie na arašidy bylo střední až vysoké, a to na základě 3,5 mm pozitivního výsledku SPT.

**Management potravinové alergie:** projednala se léčba ekzému. Dítěti i matce bylo doporučeno vyhýbat se vejcím a kravskému mléku. Následný OFC s arašidy byl proveden pěti dílčími dávkami arašidového másla, s kumulativní dávkou 2,5 g arašidového proteinu. Po poslední dávce arašidů bylo dítě pozorováno 2 hodiny. Výsledek OFC se zdál uspokojivý a pacientovi bylo doporučeno, aby do stravy přidal arašidový protein, přibližně 2 g třikrát týdně. O tři dny později podala matka v domácím prostředí první dávku arašidového másla. Dítě do 15 minut reagovalo kopřivkou kolem úst a o hodinu později následovalo zvracení. Stav se musel stabilizovat podáním rychle působícího antihistaminika.

**Diskuse:** případ ukazuje na skutečnost, že se někteří pacienti v průběhu studie LEAP v konzumní skupině stali alergickými jedinci. Bohužel, i po slibném výsledku OFC (v tomto případě došlo pravděpodobně k rychlé desenzibilizaci) pacient projevils následně příznaky skutečné alergie na arašidy a bylo doporučeno se s pravidelným sledováním arašidům vyhnout. Příslušný zdravotník by měl doporučit zavádění produktů obsahujících arašidy do stravy „vysoce rizikových“ kojenců (tzn. těch s těžkými ekzémy a/nebo alergií na vejce) na počátku života ve věku mezi 4. a 11. měsícem. V ideálním případě se toto doporučení provádí po vyhodnocení alergologem, který posoudí vhodnost brzkého zavedení arašidů. Dietolog má hlavní slovo při zavádění pevných forem potravin a vhodných zdrojů určitých alergenů. Alergii na arašidy nelze zabránit u všech kojenců, a to ani ve skupině s časnou konzumací. Až u 10 % jedinců se může vyvinout alergie na arašidy, a to i přes nízké hodnoty pozitivního SPT. Studie LEAP

zahrnovala vysoce rizikovou populaci, a proto zde není přímo vhodné implementovat doporučení ohledně výhod časného zavádění arašídů, jako v případě populace obecné nebo populace s nízkým rizikem alergie. Pokyny obecně nedoporučují odkládat zavádění hlavních alergenů do stravy, a to ani u populace s nízkým rizikem. Rutinní zdravotní kontrola by měla být využita k identifikaci rizikového pacienta s potravinovou alergií a včas zavést preventivní strategii tam, kde to je možné. (Gray, 2018)

### 9.3 Kazuistika č. 3

**Osobní anamnéza:** pětiměsíční chlapec, od 3. měsíce věku výskyt těžkého, recidivujícího a obtížně kontrolovatelného ekzému. Byl pouze výlučně kojen a doposud nebyla podaná žádná pevná strava. Vyšetření ukázalo, že se jedná o dobře vyvinuté dítě s rozšířeným, závažným a chronickým ekzémem.

**Klinické projevy:** výsledky SPT: vejce 3 mm, čerstvé syrové vejce 10 mm, kravské mléko 3 mm, čerstvé kravské mléko 7 mm. Arašídů, sója, ryba a pšenice 0 mm. Byla vyhodnocena velmi značná pravděpodobnost alergie na vejce a kravské mléko. Pacient spadá do kategorie s vysokým rizikem alergie na arašídů, s ohledem na závažný ekzém a alergii na vejce. Negativní SPT byl však přijatelný a bylo podpořeno rychlé zavedení arašídů.

**Management potravinové alergie:** projednala se léčba ekzému, vyhýbání se vejcím a kravskému mléku. Byla zavedena prostá ovocná a zeleninová pyré. O dva týdny později byla provedena krátká arašídová OFC ve dvou fázích: 0,5 g arašídů a 1,5 g arašídů s pozorováním po dobu jedné hodiny. Výsledek testu byl uspokojivý. Pacientovi bylo doporučeno přidání arašídů – zhruba 2 g třikrát týdně. O měsíc později byl pacient přehodnocen kvůli ekzému a byla zjištěna arašídová konzumace bez reakcí. V 6 měsících života pacient neočekávaně projevil reakci na kešu ořechy. Následně prošel náročnou životní etapou a odmítl pravidelnou konzumaci arašídového másla. Vedlo to k nulové spotřebě arašídových produktů, a to po dobu 2 měsíců. Ve věku 8 měsíců byl arašíd znovu zaveden, načež došlo k urtikariální vyrážce kolem úst, společně se zvracením. SPT na arašídů byl opakován o 2 týdny později – tentokrát se zaznamenal výsledek 5 mm.

**Diskuse:** výsledky studie LEAP zahrnovaly spotřebu arašídů v minimálním množství 6 g týdně po dobu prvních 5 let života. Není známo, zda by kratší období nebo různá množství požití bránila alergii. Přerušování konzumace arašídů po zavedení může mít u některých pacientů za následek alergii na arašídů. Proto by se u pacientů s vysokým rizikem této alergie mělo po zavedení arašídů pokračovat v pravidelnějších intervalech. (Gray, 2018)

## 9.4 Kazuistika č. 4

**Osobní anamnéza:** v současnosti dítě školního věku. V 11 měsících života bylo poprvé u odborníka s atopickou dermatitidou v anamnéze, která se projevila již před dosažením věku 6 měsíců. Matka ze stravy dítěte postupně vyřadila určité pokrmy, konkrétně kravské mléčné výrobky, vejce a výrobky ze sójových bobů, jelikož se při konzumaci těchto potravin stav dítěte za posledních 5 měsíců zhoršoval. Nahlásila reakci na sójové boby, vejce, kravské mléko a čočku a těm se posledních 5 měsíců vyhýbala. Před tímto vyloučením ze stravy bylo dítě výlučně kojeno a ve věku 6 měsíců následovalo zavedení pevné stravy. Ve věku 10 měsíců přestala matka dítě kojit a jako doplňkové tekutiny podávala pouze číré tekutiny, jako je čaj, voda, ovocná šťáva. Nebyla hlášena žádná rodinná historie atopie.

### **Klinické projevy:**

- 1) Kravské mléčné výrobky: pacient byl vystaven více než jednomu druhu různých kravských mléčných výrobků v různých časových intervalech ve věku 6–10 měsíců. Alergické reakce byly všechny stejné – okamžitý otok, vyrážka na tváři a na těle během několika minut po požití. K těmto reakcím došlo u 4 různých standardních kojeneckých přípravků na bázi jogurtu a kravského mléka, včetně bezlaktózové a částečně hydrolyzované výživy. Expozice se navíc lišila v podávaných objemech.
- 2) Sójové produkty: ve věku 10 měsíců dítě dostalo kojeneckou výživu na bázi sóji, podávaná byla při dvou příležitostech v malých množstvích (50 ml). U obou případů došlo k okamžité reakci, která byla méně závažná, ve srovnání s předchozími reakcemi pozorovanými u kravského mléka.
- 3) Výrobky z vajec: ve věku 10 měsíců dítě snědlo vařené vejce a mělo okamžitou závažnou reakci.
- 4) Arašídy: matka uvedla, že dítěti nikdy nepodala žádnou formu arašídů. Avšak udala možnou reakci poté, kdy dítě požilo čočkovou polévku.

Do stravy byly zahrnuty i ostatní skupiny potravin, včetně pšenice a ryb. Dietní anamnéza uváděná matkou ukázala celkový vyvážený denní příjem, ale nedostatečné množství kalorií, bílkovin a také mikroživin, jako je vápník a vitamín D. Byly také zhodnoceny a vyloučeny další lékařské a environmentální faktory, např. možné infekce v době alergických reakcí.

**Management potravinové alergie:** na základě zkoušek a klinické anamnézy byla dítěti nařízená striktní eliminační dieta zahrnující přísné vyhýbání se kravskému mléku, vejcím, arašídům a luštěninám. Slabá odpověď SPT na sójové mléko znamenalo impuls k zavedení těchto produktů do stravy. Dítě bylo tedy schopné doporučené sójové mléko tolerovat a bylo zařazeno jako povolená náhražka kravského mléka.

Dítě docházelo na pravidelné kontroly, aby se kontinuálně monitorovalo, jak dodržuje eliminační dietu, zda si časem vyvinulo toleranci a jak se vzhledem k dietě mění růstové parametry.

Po 2-3 měsících eliminační stravy bylo plánované znovuzavedení tepelně upraveného vejce a kravského mléka. Znovuzavedení těchto pokrmů a jejich OFC bylo úspěšné a byla prokázána tolerance testovaných potravin.

Matka následně pokračovala pouze ve vyhýbání se čerstvému vejci, čerstvému kravskému mléku a arašídům. Čočka byla znovu zavedena matkou před dalším vyšetřením a dítě potravinu tolerovalo. Během prvních 6 měsíců eliminační diety nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům.

SPT se opakoval po 6 měsících dodržování eliminační diety, aby se dalo určit, zda by bylo dítě připraveno na OFC na čerstvé vejce nebo čerstvé kravské mléko. V tomto období však byly pozorovány silnější reakce u SPT. O rok později byl na eliminační dietě vystaven náhodnému požití kravského mléka ve formě jogurtu od jiného člena rodiny. Následovala těžká reakce a lékařský tým se rozhodl, že nebude provádět další vyšetřování po dobu dalších 6 měsíců. Pokračovalo se tak v dosavadní eliminační dietě čerstvého vejce, čerstvého kravského mléka a arašídů.

**Diskuse:** kazuistika přehledně poukazuje na důležitost managementu potravinových alergií vzhledem k eliminační dietě, jako možnosti prevence vážných potravinových reakcí. Důsledné posouzení diagnózy potravinových alergií vyžaduje dobrou klinicko-dietní anamnézu, která pomůže při výkladu souvisejících vyšetřování, aby bylo v závěru dosaženo optimální diagnózy. Nutná podpora výživy pomáhá pacientům dodržovat danou eliminační dietu bez ovlivnění každodenních nutričních potřeb a pomáhá udržovat dobrou kvalitu života. Většina dětí „vyrosté“ z alergie na danou potravinu zhruba za 5–6 let. Osoby s těžkou alergií na ořechy, arašídů a mořské plody však mohou mít eliminaci dlouhodobější. (Cader, 2017)

## 9.5 Kazuistika č. 5

**Osobní anamnéza:** čtyřměsíční hispánský chlapec s anamnézou ekzému. Nebyla přítomna historie rodinné atopie.

**Klinické projevy:** na pohotovost byl převezen s projevy zvracení, kopřivky a cyanózy. Projevy se vyskytly 5 minut po snědení banánu. Jednalo se o jeho první expozici banánem. Chlapec jevil tachykardii 190 úderů za minutu, avšak další vitální příznaky byly stabilní (teplota 36,9 °C, rychlost dýchání 50 dechů za minutu, úroveň saturace kyslíku v normě).

**Management potravinové alergie:** nasazena byla okamžitá léčba epinefrinem (dávka 0,1 mg, intramuskulárně). Stav se postupně zlepšoval. Dítě zůstalo stabilizováno během 6hodinového pozorování po podání epinefrinu. Následně bylo propuštěno domů s předepsaným injekčním epinefrinem a ambulantní konzultací s alergologem. Další návštěvu absolvoval chlapec na alergologické klinice 6 měsíců po jeho prvotní reakci. SPT na banánový extrakt měl pozitivní (8mm pupenec a 20mm erytém). Další SPT byl rovněž pozitivní a provedl se s čerstvým banánem (4mm pupenec a 15mm erytém). Ve svém stravování se stále vyhýbá banánům a nebyly přítomny žádné další reakce.

**Diskuse:** předpokládá se, že se senzibilizace na potravinové antigeny uskutečňuje prostřednictvím mnoha cest – včetně cest kožních, dýchacích, gastrointestinálního traktu nebo prostřednictvím mateřského mléka. V tomto případě nebyla hlášena předchozí expozice banánem orální cestou – senzibilizace mohla být pravděpodobně zprostředkována jinými cestami. Pacient trpí ekzémem, tzn. trpí poškozením kožní bariéry. Expozice přes kožní bariéru byla implikována i u jiných potravinových alergií. Je tedy možné, že expozice kožní cestou mohla mít v tomto případě hlavní podíl na patogenezi potravinové alergie na banán a mohlo tedy dojít k předchozí senzibilizaci. Mezi další možnosti patří neúmyslná orální expozice nebo expozice prostřednictvím mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že některé z hlavních alergenních složek banánu mohou být citlivé na teplo, je možné, že expozice právě čerstvým banánem mohla přispět k závažnosti alergických příznaků. (O'Keefe a Ben-Shoshan, 2014)



## 10 DISKUZE A SHRNUTÍ

Hlavním tématem diplomové práce je orální tolerance ve vztahu k potravinovým alergiím, způsobujícím jak mírné, tak i vážné systémové komplikace. Preventivní protialergická opatření cílí primárně na vliv okolí a na vliv výživy. Na místě je vhodná informovanost pacienta a správný management, společně s vyhýbáním se již známým alergenům. Ze studií vyplývá jasný význam genetiky. Je velice důležité zaměřit se na prevenci alergií již od raného života dítěte. Doporučeno je začít s kojením do jedné hodiny po porodu a výlučně kojit do 6 měsíců života.

Navození orální tolerance k potravinám je složitý komplexní proces. Jedná se o výsledek rovnováhy mezi imunitními jednotkami řídícími vývoj „zdravých“ odpovědi Treg a IgG/IgG4 a mezi antagonistickými imunitními jednotkami podporujícími dominantní odpovědi Th2, které vedou k produkci IgE. Tato rovnováha může být změněna v důsledku faktorů prostředí, např. v okamžiku prezentace alergenu ve střevech. Slibné oblasti intervence byly definovány pomocí integrační hypotézy (hypotézy dvojitého vystavení alergenům) a zkoumáním úlohy mikrobioty. Zatím nejslibnější metodou prevence se jeví včasné zavádění potravin, jakožto indukce perorální tolerance. (Turcanu et al., 2017)

Orální toleranci kojenců je možné ovlivnit na více úrovních. První úroveň je mateřské mléko a kolostrum. Jedná se o komplexní substance obsahující řadu imunitních faktorů schopných ovlivnit kojenecký mikrobiom. Společně s cytokiny jsou důležité pro možný rozvoj neonatální orální tolerance k potravinám. Cytokiny a oligosacharidy v mateřském mléce projevují imunostimulační a imunoregulační vlastnosti, zároveň však mezi matkami existují značné rozdíly v jejich koncentraci. IL-13 se jeví jako ochranná složka před ekzémy a potravinovými alergiemi. IgA se zdá vhodnou protekcí před alergií na kravské mléko, ovšem protektivní efekt u ostatních atopických onemocnění není dostatečně prokázán. Mikrobiom novorozeneckého střeva může rovněž přispět k rozvoji imunitních funkcí, nebo naopak k imunitním defektům v raném a v pozdním období života. Je nezbytné provést další studie pro pochopení přesných rolí mléčných složek. (Järvinen et al., 2015; Rajani et al., 2018; Torsedillas et al., 2018)

Další úrovní může být vhodné zavádění potravin po 4. měsíci života. Studie o prevenci potravinových alergií ukázaly, že není důvod k oddalování zavádění potenciálně

alergenních potravin. Na druhé straně, neexistuje důkaz pro příjem těchto potravin před čtvrtým měsícem věku života, jakožto vhodná prevence alergií u běžné populace a u ohrožených skupin kojenců. Dle WHO je doporučeno zavádět doplňkové potraviny kolem šesti měsíců života. Doporučení se týkají hlavně kojenců s vysokým rizikem alergií. Potraviny by se měly zavádět v souladu s rodinnými nebo kulturními zvyklostmi a chutěmi kojenců, a pokud je to možné, při pokračujícím kojení do věku dvou let. Sójové mléko není v prevenci alergií doporučováno. (Caffarelli et al., 2018)

Zavedení arašídů mezi 4 až 6 měsíci věku vedlo ve studiích ke snížení rizika reakcí na arašídů. Kojenci, kteří byli poprvé vystaveni vejci v syrové nepasterizované formě, mají vyšší riziko výskytu závažné alergické reakce v důsledku předchozí senzibilizace. Neplatí to pro vařená nebo zahřátá vejce. U ostatních potravin se vliv zavádění potravin kojencům, v rámci indukce orální tolerance a prevence potravinových alergií, neprokázal. (Fewtrell et al., 2017)

Výsledky výzkumů by neměly automaticky vést k novým doporučením na podávání vajec a arašídů u všech kojenců. V praxi je třeba zvážit řadu problémů, včetně přijatelnosti pro rodiče a aspektů screeningu vysoce rizikových dětí. Důležité je zjištění (studie EAT), že včasné zavedení (od 3 do 4 měsíců) 6 alergenních potravin u méně rizikových kojenců bylo bezpečné a nemělo zjevný škodlivý účinek na kojení. (Fewtrell et al., 2017)

V praxi lze dítěti během prvního roku života postupně zavádět všechny potraviny dle jeho potřeb, schopností žvýkat, držet hlavu a sedět ve vhodné poloze. Alergenním potravinám, které mohou být kvůli nezralým motorickým orálním dovednostem vdechnuty (např. ořechy), je třeba se vyhnout nebo je podávat ve formě bezpečné pro kojence (např. arašídové máslo). U kojenců s potravinovou alergií a/nebo těžkým ekzémem s pozitivním SPT na konkrétní potravinu by se mělo před zavedením potraviny zvážit podání pod lékařským dohledem. V úvahu by měly být brány nejen vejce a arašídů, ale také ostatní potraviny. Jedná se o kravské mléko, stromové ořechy a semena obsahující alergeny odolné vůči teple, pH, enzymatickému trávení a mající schopnost senzibilizace orální cestou. (Caffarelli et al., 2018)

Jsou důležité další studie pro objasnění optimálního načasování zavedení jednotlivých potravin. Navíc by měly objasnit, zda diagnóza řešená dle složení potravin

může pomoci při identifikaci kojenců, kteří profitují z včasného zavedení potravinových alergenů. (Caffarelli et al., 2018)

## 11 ZÁVĚR

Tato práce se zabývala možným ovlivněním indukce perorální tolerance ve vztahu k potravinovým alergiím, a to primárně v kojeneckém období života. Zároveň poskytla ucelený přehled o potravinových alergiích, s hlavním záměrem shrnout poznatky o patofyziologii, diagnostice, managementu, léčbě a preventivních opatřeních, vedoucích k objasnění dosavadního nárůstu prevalence. Dostupné studie naznačují, že by zavedení konkrétních alergenních potravin (např. vejce či arašídů) nemělo být odkládáno po čtvrtém až šestém měsíci života. Vždy je nutné brát v potaz konkrétního jedince a zhodnotit rizikové faktory. Je ovšem zapotřebí provést další studie, které by potvrdily či vyvrátily účinnost a bezpečnost zavádění jednotlivých potravin.

## 12 POUŽITÉ ZKRATKY

<b>AAP</b>	The American Academy of Pediatrics; Americká akademie pediatrie
<b>ABMK</b>	alergie na bílkovinu kravského mléka
<b>ACAAI</b>	The American College of Allergy Asthma and Immunology; Americká vysoká škola alergického astmatu a imunologie
<b>ARA</b>	kyselina arachidonová
<b>BALT</b>	bronchial associated lymphoid tissue; lymfoidní tkáň spojená s průduškami
<b>BAT</b>	basophil activation test; test aktivace bazofilů
<b>BEAT</b>	Beating Egg Allergy Trial; randomizovaná klinická studie
<b>CD14</b>	cluster of differentiation 14; lidský protein produkovaný makrofágy
<b>CD23</b>	izotyp protilátky; nízkoafinitní receptor pro IgE
<b>CD25</b>	transkripční znak
<b>CRD</b>	component resolved diagnosis; molekulární diagnostika
<b>DAFALL</b>	Database of food allergies; registr potravinových alergií pro Českou republiku
<b>DBPCFC</b>	double-blind placebo-controlled food challenge; dvojitě slepě placebem kontrolované provokační testy potravinou
<b>DBPCRCT</b>	double-blind placebo-controlled randomized controlled trial; dvojitě slepá placebem kontrolovaná randomizovaná klinická studie
<b>DHA</b>	kyselina dokosaheptaenová
<b>EAT</b>	Enquiring About Tolerance; randomizovaná klinická studie
<b>EPIT</b>	epikutánní imunoterapie
<b>ESPACI</b>	The European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology; Evropská společnost pro dětskou alergologii a klinickou imunologii

<b>ESPGHAN</b>	The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu
<b>FcεRI</b>	vysokoafinitní receptor na povrchu žírných buněk
<b>Foxp3</b>	forkhead box P3; protein kódující geny
<b>GALT</b>	gut associated lymphoid tissue; střevní lymfatická tkáň
<b>GIT</b>	gastrointestinální trakt
<b>GM-CSF</b>	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
<b>HEAP</b>	Hen's Egg Allergy Prevention; randomizovaná klinická studie
<b>CHILD</b>	Canadian Healthy Infant Longitudinal Development; kohortová studie
<b>IgA</b>	imunoglobulin A
<b>IgD</b>	imunoglobulin D
<b>IgE</b>	imunoglobulin E
<b>IgG</b>	imunoglobulin G
<b>IgM</b>	imunoglobulin M
<b>IL</b>	interleukin
<b>IL-4R</b>	receptor interleukinu 4
<b>LEAP</b>	Learning Early About Peanut Allergy; randomizovaná klinická studie
<b>mAb</b>	monoklonální protilátka
<b>MALT</b>	mucosal associated lymphoid tissue; lymfoidní tkáň spojená se sliznicemi
<b>MK</b>	mastná kyselina
<b>NLTP</b>	nespecifické lipid transferové proteiny; typ bílkoviny, patřící mezi obranné bílkoviny v rostlinách
<b>OFC</b>	oral food challenge; expoziční testy s potravinami
<b>OIT</b>	orální imunoterapie
<b>PAMPs</b>	pathogen associated molecular patterns; molekulární vzory na povrchu buněk

<b>PETIT</b>	Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake; randomizovaná klinická studie
<b>PGE2</b>	prostaglandin E2, prozánětlivý mediátor
<b>PUFA</b>	polynenasycené mastné kyseliny
<b>RCT</b>	randomized cotrolled trial; randomizovaná klinická studie
<b>RCTs</b>	randomized cotrolled trials; randomizované klinické studie
<b>sCD14</b>	soluble CD14; rozpustný CD14
<b>SIT</b>	sublingvální imunoterapie
<b>SPT</b>	skin prick test; kožní perkutánní test
<b>STAR</b>	Solid Timing for Allergy Research; randomizovaná klinická studie
<b>STEP</b>	Study Starting Time of Egg Protein; randomizovaná klinická studie
<b>SZÚ</b>	Státní zdravotní ústav
<b>Tc</b>	cytotoxic cells; cytotoxické buňky
<b>TGFβ</b>	transformující růstový faktor beta; regulační cytokin
<b>Th</b>	helper cells; pomocné buňky T
<b>TLR</b>	toll-like receptors; skupina receptorů na cytoplazmatických membránách
<b>Tregs</b>	regulační T-lymfocyty
<b>Ts</b>	suppressor cells; supresorické buňky T
<b>WAO</b>	The World Allergy Organization; Světová alergologická organizace
<b>WHO</b>	The World Health Organization; Světová zdravotnická organizace

## 13 POUŽITÁ LITERATURA

1. Abrams, E. M., & Sicherer, S. H. (2016). Diagnosis and management of food allergy. *Canadian Medical Association Journal*, *188*(15), 1087-1093. doi:10.1503/cmaj.160124
2. Adcock, I. M., & Mumby, S. (2016). Glucocorticoids. *Handbook of Experimental Pharmacology Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD*, 171–196. doi: 10.1007/164\_2016\_98
3. Baldassarre, M., Palladino, V., Amoruso, A., Pindinelli, S., Mastromarino, P., Fanelli, M., Di Mauro, A., & Laforgia, N. (2018). Rationale of Probiotic Supplementation during Pregnancy and Neonatal Period. *Nutrients*, *10*(11). doi:10.3390/nu10111693
4. Bauer, R. N., Manohar, M., Singh, A. M., Jay, D. C., & Nadeau, K. C. (2015). The future of biologics: Applications for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *135*(2), 312–323. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1908
5. Bělohávková, S., Kopelentová, E., Šetinová, I., Víšek, P., Novobilská, J., Gvozdiaková, T., Mrázová, L., Minářová, M., Jeřábková, M., Chládková, J., Tichá, M., Orálková, E., Solařová, V., Liška, M., Poloniová, J., Janíčková, H., Mikulová, Š., Švarcová, I., & Kuhn, M. (2015). Registr potravinových alergií DAFALL – první výsledky. *Alergie: časopis pro kontinuální vzdělávání v alergologii a klinické imunologii*, *17*, 80-88. ISSN: 1212-3536
6. Brecchia, G. (2016). Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases. *Frontiers in Bioscience*, *8*(2), 331–351. doi: 10.2741/s467
7. Breiteneder, H., & Mills, E. C. (2005). Plant food allergens—structural and functional aspects of allergenicity. *Biotechnology Advances*, *23*(6), 395–399. doi: 10.1016/j.biotechadv.2005.05.004
8. Cader, S. (2017). Case Study: An approach to managing food allergies in a child. *South African Journal of Clinical Nutrition*, *30*(3), 52-57.
9. Caffarelli, C., Mauro, D. D., Mastrorilli, C., Bottau, P., Cipriani, F., & Ricci, G. (2018). Solid Food Introduction and the Development of Food Allergies. *Nutrients*, *10*(11), 1790. doi: 10.3390/nu10111790



10. Calvani, Bianchi, Reginelli, Peresso, & Testa. (2019). Oral Food Challenge. *Medicina*, *55*(10), 651. doi: 10.3390/medicina55100651
11. Castellazzi, A., Valsecchi, C., Caimmi, S., Licari, A., Marseglia, A., Leoni, M., Caimmi, D., Giudice, M. M. D., Leonardi, S., Rosa, M. L., & Marseglia, G. (2013). Probiotics and food allergy. *Italian Journal of Pediatrics*, *39*(1), 47. doi: 10.1186/1824-7288-39-47
12. Caubet, J. C., Ford, L. S., Sickles, L., Järvinen, K. M., Sicherer, S. H., Sampson, H. A., & Nowak-Węgrzyn, A. (2014). Clinical features and resolution of food protein–induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *134*(2), 382–389.e4. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.008
13. Cianferoni, A., & Muraro, A. (2012). Food-Induced Anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *32*(1), 165–195. doi:10.1016/j.iac.2011.10.002
14. Comberiati, P., Costagliola, G., D'elios, S., & Peroni, D. (2019). Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina*, *55*(7). doi:10.3390/medicina55070323
15. Drnková, B. (2019). Mikrobiologie, imunologie, epidemiologie a hygiena: pro zdravotnické obory. Praha: *Grada Publishing*, 140 s., 35–52. ISBN 978-80-271-0693-6
16. Faber, M. A., Pascal, M., Kharbouchi, O. E., Sabato, V., Hagendorens, M. M., Decuyper, I. I., Bridts, C. H., & Ebo, D. G. (2017). Shellfish allergens: tropomyosin and beyond. *Allergy*, *72*(6), 842–848. doi: 10.1111/all.13115
17. Faria, A. M. C., & Weiner, H. L. (2005). Oral tolerance. *Immunological Reviews*, *206*(1), 232–259. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x
18. Ferenčík, M. (2005). Imunitní systém: informace pro každého. 1. Praha: *Grada*, 236 s., 15–86. ISBN 80-247-1196-6
19. Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Mis, N. F., Hojsak, I., Hulst, J. M., Flavia, I., Lapillonne, A., & Molgaard, C. (2017). Complementary Feeding. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *64*(1), 119–132. doi: 10.1097/mpg.0000000000001454
20. Fiocchi, A., Assa'ad, A., & Bahna, S. (2006). Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *97*(1), 10–21. doi:10.1016/S1081-1206(10)61364-6

21. Fiocchi, A., Pawankar, R., Cuello-Garcia, C., Ahn, K., Al-Hammadi, S., Agarwal, A., Beyer, K., Burks, W., Canonica, G. W., Ebisawa, M., Gandhi, S., Kamenwa, R., Lee, B. W., Li, H., Prescott, S., Riva, J. J., Rosenwasser, L., Sampson, H., Spigler, M., Terracciano, L., Vereda-Ortiz, A., Wasserman, S., Yepes-Nuñez, J. J., Brozek, J. L., & Schünemann, H. J. (2015). World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*, 8, 4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2
22. Frati, F., Incorvaia, C., Cavaliere, C., Di Cara, G., Marcucci, F., Esposito, S., & Masieri, S. (2018). The skin prick test. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 32(1), 19-24.
23. Fuchs, M., et al. (2016). Potravinová alergie a intolerance. Praha: *Mladá fronta, edice postgraduální medicíny*, 448 s., 13-272. ISBN 978-80-204-3757-0
24. Gajdůšek, S. (2003). Laktologie. Brno: *Mendelova zemědělská a lesnická univerzita*, 78 s., 6-10. ISBN 80-7157-657-3
25. Goldblum, R. M., Ahlstedt, S., Carlsson, B., Hanson, L. Å., Jodal, U., Lidin-Janson, G. & Sohl-Åkerlund, A. (1975). Antibody-forming cells in human colostrum after oral immunisation. *Nature*, 257(5529), 797-799. doi:10.1038/257797a0
26. Gray, C. L. (2018). Case Study: Introduction of peanut in high risk infants. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 31(2), 26-29.
27. Griesmeier, U., Vázquez-Cortés, S., Bublin, M., Radauer, C., Ma, Y., Briza, P., Fernández-Rivas, M., & Breiteneder, H. (2010). Expression levels of parvalbumins determine allergenicity of fish species. *Allergy*, 65(2), 191–198. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02162.x
28. Gupta, M., & Sicherer, S. H. (2017). Timing of food introduction and atopy prevention. *Clinics in Dermatology*, 35(4), 398–405. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.013
29. Haneda, Y., Kando, N., Yasui, M., Kobayashi, T., Maeda, T., Hino, A., Hasegawa, S., Ichiyama, T., & Ito, K. (2012). Ovomucoids IgE is a better marker than egg white–specific IgE to diagnose boiled egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(6), 1681–1682. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.041
30. He, Y., Liu, S., Leone, S., & Newburg, D. S. (2014). Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunology*, 7(6), 1326-1339. doi:10.1038/mi.2014.20

31. Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K. C., Bresciani, M., Burbach, G., Darsow, U., Durham, S., Fokkens, W., Gjomarkaj, M., Haahtela, T., Bom, A. T., Wöhrl, S., Maibach, H., & Lockey, R. (2013). The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*, 3(1). doi: 10.1186/2045-7022-3-3
32. Hořejší, V. a Bartůňková, J. (2005). Základy imunologie. 3. Praha: Triton, 279 s., 193-203. ISBN 80-7254-686-4
33. Hořejší, V. a Bartůňková, J. (2009). Základy imunologie. 4. Praha: Triton, 322 s., 49-226. ISBN 978-80-7387-280-9
34. Høst, A., Koletzko, B., Dreborg, S., Muraro, A., Wahn, U., Aggett, P., Bresson, J-L., Hernell, O., Lafeber, H., Michaelsen, K. F., Micheli, J-L., Rigo, J., Weaver, L., Heymans, H., Strobel, S., & Vandenplas, Y. (1999). Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*, 81(1), 80-84.
35. Ierodiakonou, D., Garcia-Larsen, V., Logan, A., Groome, A., Cunha, S., Chivinge, J., Robinson, Z., Geoghegan, N., Jarrold, K., Reeves, T., Tagiyeva-Milne, N., Nurmatov, U., Trivella, M., Leonardi-Bee, J., & Boyle, R. J. (2016). Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease. *Jama*, 316(11), 1181. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12623>
36. Iweala, O. I., Choudhary S. K. & Commins, S. P. (2018). Food Allergy. *Current Gastroenterology Reports*, 20(5). doi:10.1007/s11894-018-0624-y
37. James, J. M. (2003). Respiratory Manifestation of Food Allergy. *American Academy of Pediatrics*, 111(3), 1625-1630.
38. Järvinen, K. M., Suárez-Fariñas, M., Savilahti, E., Sampson, H. A., & Berin, M. C. (2015). Immune factors in breast milk related to infant milk allergy are independent of maternal atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(5), 1390-1393.e6. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.051
39. Jílek, P. (2019). Imunologie: stručně, jasně, přehledně. 2. Praha: Grada Publishing, 104 s., 11. ISBN 978-80-271-0595-3

40. Junqueira, C., L., Carneiro, J. a O. Kelley, R. (1997). Základy histologie. 7. Jinočany: H & H, 502 s., 19-401. ISBN 80-85787-37-7
41. Katz, Y., Rajuan, N., Goldberg, M. R., Eisenberg, E., Heyman, E., Cohen, A., & Leshno, M. (2010). Early exposure to cows milk protein is protective against IgE-mediated cows milk protein allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1). doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.020
42. Keet, C. A., Savage, J. H., Seopaul, S., Peng, R. D., Wood, R. A., & Matsui E. C. (2014). Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(3), 222-229.e3. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.007
43. Kim, S. Y., & Yi, D. Y. (2020). Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clinical and Experimental Pediatrics*. doi:10.3345/cep.2020.00059
44. Kittnar, O. (2011). Lékařská fyziologie. Praha: Grada, 800 s., 79-82. ISBN 978-80-247-3068-4
45. Kondělková, K., Vokurková, D., Krejsek, J., Borská, L., Fiala, Z., & Andrýs, C. (2010). Regulatory T cells (Treg) and Their Roles in Immune System with Respect to Immunopathological Disorders. *Acta Medica (Hradec Králove, Czech Republic)*, 53(2), 73–77. doi: 10.14712/18059694.2016.63
46. Kosti, R., Triga, M., Tsabouri, S., & Priftis, K. (2013). Food allergen selective thermal processing regimens may change oral tolerance in infancy. *Allergologia Et Immunopathologia*, 41(6), 407–417. doi: 10.1016/j.aller.2012.08.011
47. Krejsek, J. a Kopecký, O. (2004). Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus HK, 941 s., 649-677. ISBN 80-86225-50-x
48. Kudlová, E. a Mydlilová, A. (2005). Výživové poradenství u dětí do dvou let. Praha: Grada, 148 s., 13-95. ISBN 80-247-1039-0
49. Kuehn, A., Swoboda, I., Arumugam, K., Hilger, C., & Hentges, F. O. (2014). Fish Allergens at a Glance: Variable Allergenicity of Parvalbumins, the Major Fish Allergens. *Frontiers in Immunology*, 5. doi: 10.3389/fimmu.2014.00179
50. Kuntz, S., Kunz, C., & Rudloff, S. (2009). Oligosaccharides from human milk induce growth arrest via G2/M by influencing growth-related cell cycle genes in intestinal epithelial cells. *British Journal of Nutrition*, 101(9), 1306-1315. doi:10.1017/S0007114508079622

51. Le, U. H., & Burks, A. W. (2014). Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *World Allergy Organization Journal*, 7, 35. doi: 10.1186/1939-4551-7-35
52. Lochmanová, A. (2006). Základy imunologie. Ostrava: *Ostravská univerzita, Zdravotně sociální fakulta*, 177 s., 53-70. ISBN 80-7368-153-6
53. Loverde, D., Iweala, O. I., Eginli, A., & Krishnaswamy, G. (2018). Anaphylaxis. *Chest*, 153(2), 528-543. doi:10.1016/j.chest.2017.07.033
54. Lukáš, K. a Hoch, J. (2018). Nemoci střev. Praha: *Grada Publishing*, 736 s., 47-52. ISBN 978-80-271-0353-9
55. Lukáš, K. (2003). Funkční poruchy trávicího traktu. Praha: *Grada*, 198 s., 164-172. ISBN 80-247-0296-7
56. Lüllmann, H., Mohr, K. a Ziegler, A. (1994). Atlas farmakologie. Praha: *Grada*, 378 s., 314-316. ISBN 80-7169-088-0
57. Lüllmann-Rauch, R. (2012). Histologie. 1. Praha: *Grada*, 438 s., 86-497. ISBN 978-80-247-3729-4
58. Malina, L. (2005). Antihistaminika a antimalarika v dermatologii: průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: *Maxdorf*, 89 s., 15-19. ISBN 80-7345-065-8
59. Marek, J. (2005). Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: *Grada*. ISBN 80-247-0839-6
60. Masopust, J. (2003). Patobiochemie buňky. 1. Praha: *Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta*, 344 s., 80-81. ISBN 80-239-1011-0
61. Mastromarino, P., Capobianco, D., Miccheli, A., Praticò, G., Campagna, G., Laforgia, N., Capursi, T., & Baldassarre, M. E. (2015). Administration of a multistrain probiotic product (VSL#3) to women in the perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in relation to mode of delivery. *Pharmacological Research*, 95-96, 63-70. doi: 10.1016/j.phrs.2015.03.013
62. Mauro, G. D., Bernardini, R., Barberi, S., Capuano, A., Correra, A., Angelis, G. L. D., ... & Chiappini, E. (2016). Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organization Journal*, 9, 28. doi: 10.1186/s40413-016-0111-6

63. May, J. R., & Dolen, W. K. (2017). Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. *Clinical Therapeutics*, 39(12), 2410–2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
64. Miles, E. a Calder, P. (2017). Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients*, 9(7). doi:10.3390/nu9070784
65. Miliku, K., Robertson, B., Sharma & et al. (2018). Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. *Allergy*, 73(10), 2070–2073. doi:10.1111/all.13476
66. Mills, E. N. C., Jenkins, J., Marigheto, N., Belton, P. S., Gunning, A. P., & Morris, V. J. (2002). Allergens of the cupin superfamily. *Biochemical Society Transactions*, 30(6), 925–929. doi: 10.1042/bst0300925
67. Morris, A. J. (2006). Potravinové alergie: závěry vzdělávacího cyklu Eaaci/GA2LEN. Praha: *UCB Institut pro alergie*, 24 s., 6-19. ISBN 80-254-1127-3
68. Mourek, J. (2012). Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů. 2. Praha: *Grada, Sestra (Grada)*, 244 s., 139-140. ISBN 978-80-247-3918-2
69. Munblit, D., Treneva, M., Peroni, D., & et al. (2017). Immune Components in Human Milk Are Associated with Early Infant Immunological Health Outcomes: A Prospective Three-Country Analysis. *Nutrients*, 9(6). doi:10.3390/nu9060532
70. Muntau, A. (2014). Pediatrie. 2. Praha: *Grada*, 608 s., 51-57. ISBN 978-80-247-4588-6
71. Natsume, O., Kabashima, S., Nakazato, J., Yamamoto-Hanada, K., Narita, M., Kondo, M., Saito, M., Kishino, A., Takimoto, T., Inoue, E., Tang, J., Kido, H., Wong, G. W. K., Matsumoto, K., Saito, H., & Ohya, Y. (2017). Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 389(10066), 276–286. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31418-0
72. Nedělková, D. (2007). Dětský lékař: největší kniha o zdraví dítěte. Praha: *Práh*, 631 s., 49-50. ISBN 978-80-7252-187-6
73. Nevoral, J. (2003). Výživa v dětském věku. Jinočany: *H & H*, 420 s., 105-119. ISBN 80-86-022-93-5
74. Nwaru, B. I., Takkinen, H.-M., Niemelä, O., Kaila, M., Erkkola, M., Ahonen, S., Haapala, A. M., Kenward, M. G., Pekkanen, J., Lahesmaa, R., Kere, J., Simell, O., Veijola, R., Ilonen, J., Hyöty, H., Knip, M., & Virtanen, S. M. (2013). Timing of

- infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(1), 78–86.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.028>
75. O’Keefe, A. W., & Ben-Shoshan, M. (2014). A 4-month-old baby boy presenting with anaphylaxis to a banana: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8(1). doi: 10.1186/1752-1947-8-62
  76. Orivouri, L., Loss, G., Roduit, C., & et al. (2014). Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(1), 102-112. doi:10.1111/cea.12199
  77. Palmer, D. J., Metcalfe, J., Makrides, M., Gold, M. S., Quinn, P., West, C. E., Loh, R., & Prescott, S. L. (2013). Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(2). doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.002
  78. Palmer, D. J., Sullivan, T. R., Gold, M. S., Prescott, S. L., & Makrides, M. (2017). Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(5). doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.052
  79. Papamichael, M. M., Shrestha, S. K., Itsiopoulos, C., & Erbas, B. (2018). The role of fish intake on asthma in children: A meta-analysis of observational studies. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(4), 350–360.  
<https://doi.org/10.1111/pai.12889>
  80. Peixoto, S., Monteiro, T., Carvalho, M., Santos, M., Matos, C., Bartolomé, B., Labrador-Horrillo, M., & Quaresma, M. (2018). Vertebrate Tropomyosin as an Allergen. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 28(1), 51–53. doi: 10.18176/jiacci.0206
  81. Perkin, M. R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., Ayis, S., Peacock, J., Brough, H., Marrs, T., Radulovic, S., Craven, J., Flohr, C., & Lack, G. (2016). Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *New England Journal of Medicine*, 374(18), 1733–1743. doi: 10.1056/nejmoa1514210
  82. Polák, M. (2016). Urgentní příjem: nejčastější znaky, příznaky a nemoci na oddělení urgentního příjmu. 2. Praha: *Mladá fronta*, 768 s., 252-257. ISBN 978-80-204-3939-0

83. Poole, A., Song, Y., Brown, H., Hart, P. H., & Zhang G. B. (2018). Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(7), 3270-3277. doi:10.1111/jcmm.13607
84. Poole, J. A., Barriga, K., Leung, D. Y. M., Hoffman, M., Eisenbarth, G. S., Rewers, M., & Norris, J. M. (2006). Timing of Initial Exposure to Cereal Grains and the Risk of Wheat Allergy. *Pediatrics*, 117(6), 2175-2182. doi:10.1542/peds.2005-1803
85. Prell, C., & Koletzko, B. (2016). Breastfeeding and Complementary Feeding. *Deutsches Aerzteblatt Online*. doi: 10.3238/arztebl.2016.0435
86. Prescott, S. L., Smith, P., Tang, M., Palmer, D. J., Sinn, J., Huntley, S. J., Cormack, B., Heine, R. G., Gibson, R. A., & Makrides, M. (2008). The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(5), 375–380. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00718.x
87. Price, A., Ramachandran, S., Smith, G. P., Stevenson, M. L., Pomeranz, M. K., & Cohen, D. E. (2015). Oral Allergy Syndrome (Pollen-Food Allergy Syndrome). *Dermatitis*, 26(2), 78–88. doi: 10.1097/der.0000000000000087
88. Qi, S., Cui, Y., Liu, J., Luo, X., & Wang, H. (2019). Lactobacillus rhamnosus GG components, SLP, gDNA and CpG, exert protective effects on mouse macrophages upon lipopolysaccharide challenge. *Letters in Applied Microbiology*, 70(2), 118-127. doi:10.1111/lam.13255
89. Rajani, P. S., Martin, H., Groetch, M., & Järvinen, K. M. (2020). Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(1), 52-67. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.007
90. Rajani, P. S., Seppo, A. E., & Järvinen, K. M. (2018). Immunologically Active Components in Human Milk and Development of Atopic Disease, With Emphasis on Food Allergy, in the Pediatric Population. *Frontiers in Pediatrics*, 6. doi:10.3389/fped.2018.00218
91. Rautava, S., Lu, L., Nanthakumar, N. N., Dubert-Ferrandon, A., & Walker, W., A. (2012). TGF- $\beta$ 2 Induces Maturation of Immature Human Intestinal Epithelial Cells and Inhibits Inflammatory Cytokine Responses Induced Via the NF- $\kappa$ B



- Pathway. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(5), 630-638. doi: 10.1097/MPG.0b013e31823e7c29
92. Reche, M., Pascual, C., Fiandor, A., Polanco, I., Rivero-Urgell, M., Chifre, R., Johnston, S., & Martín-Esteban, M. (2010). The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(4p1), 577–585. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.00991.x
  93. Rendeková, V. (2005). Somatologie. Liberec: *Technická univerzita*, 71 s., 7-8. ISBN 80-7083-993-7
  94. Renz, H., Adkins, B. D., Bartfeld, S., Blumberg, R. S., Farber, D. L., Garssen, J., Ghazal, P., Hackam, D. J., Marsland, B. J., McCoy, K. D., Penders, J., Prinz, I., Verhasselt, V., Mutius, E. V., Weiser, J. N., Wasemann, D. R., & Hornef, M. W. (2018). The neonatal window of opportunity—early priming for life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1212–1214. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.019
  95. Rokyta, R. (2015). Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi. Praha: *Grada Publishing*, 712 s., 45-70. ISBN 978-80-247-4867-2
  96. Rosypal, S. (2001). Terminologie molekulární biologie: české odborné termíny, jejich definice a anglické ekvivalenty. Brno: *Stanislav Rosypal*, 300 s., 10. ISBN 80-902562-3-6
  97. Saarinen, K. M., Juntunen-Backman, K., Järvenpää, A.-L., Kuitunen, P., Lope, L., Renlund, M., Siivola, M., & Savilahti, E. (1999). Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants☆☆☆★. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(2), 457–461. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70393-3
  98. Saarinen, K. M., Vaarala, O., Klemetti, P., & Savilahti, E. (1999). Transforming growth factor-β1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milk proteins in infants with cows' milk allergy☆☆☆. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(5), 1093-1098. doi:10.1016/S0091-6749(99)70094-1
  99. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2). doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020

100. Souček, M., Špinar, J. a Vorlíček, J. (2011). Vnitřní lékařství. Praha: *Grada*, 1788 s., 883-902. ISBN 978-80-210-5418-9
101. Strašík, S. (2014). Imunoglobuliny a jejich terapeutické použití. *Praktické lékařství*, 10(6), 233-237.
102. Szilagyi, A., & Ishaq, N. (2018). Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*, 10(12), 1-30. doi:10.3390/nu10121994
103. SZÚ. (2017). Výsledky studie „Zdraví dětí 2016“. Odborná zpráva za rok 2016. Praha: *Státní zdravotní ústav Praha*, 22 s, 4-22.
104. Špičák, V. a Panzner, P. (2004). Alergologie. 1. Praha: *Galén*, 348 s., 3-32. ISBN 80-246-0846-4
105. Tan, J. W.-L., Valerio, C., Barnes, E. H., Turner, P. J., Asperen, P. A. V., Kakakios, A. M., & Campbell, D. E. (2017). A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(5). doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.035
106. Tan-Lim, C. S., & Esteban-Ipac, N. A. (2018). Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: A meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*, 11, 25. doi:10.1186/s40413-018-0204-5
107. The American Academy of Pediatrics. (2000). Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics*, 106(2), 346-349. doi:10.1542/peds.106.2.346
108. Toit, G. D., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., Brough, H. A., Phippard, D., Basting, M., Feeney, M., Turcanu, V., Sever, M. L., Gomez Lorenzo, M., Plaut, M., & Lack, G. (2015). Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 803–813. doi: 10.1056/nejmoa1414850
109. Toit, G. D., Sampson, H. A., Plaut, M., Burks, A. W., Akdis, C. A., & Lack, G. (2018). Food allergy: Update on prevention and tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 30–40. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.010
110. Tordesillas, L., & Berin, M. C. (2018). Mechanisms of Oral Tolerance. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55(2), 107–117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5
111. Turcanu, V., Brough, H. A., Toit, G. D., Foong, R.-X., Marrs, T., Santos, A. F., & Lack, G. (2017). Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early

- intervention. *Current Opinion in Immunology*, 48, 92–98. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.009
112. Valenta, R., Hochwallner, H., Linhart, B., & Pahr, S. (2015). Food Allergies: The Basics. *Gastroenterology*, 148(6), 1120-1131.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.006
113. Verduci, E., Bianchi, A., Brambilla, M., & Calvani, M. (2018). Egg introduction during complementary feeding according to allergic risk: not just for peanuts! *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1). doi: 10.1186/s13052-018-0521-x
114. Viktorinová, M. (2001). Kopřivka a angioedém. Praha: *Galén*, 140 s., 10-19. ISBN 80-7262-118-1
115. Virtanen, S. M., Kaila, M., Pekkanen, J., Kenward, M. G., Uusitalo, U., Pietinen, P., Kronberg-Kippilä, C., Hakulinen, T., Simell, O., Ilonen, J., Veijola, R., & Knip, M. (2009). Early introduction of oats associated with decreased risk of persistent asthma and early introduction of fish with decreased risk of allergic rhinitis. *British Journal of Nutrition*, 103(2), 266–273. <https://doi.org/10.1017/s0007114509991541>
116. Vollmer, J., B. (2010). Zdravá střeva, zdravý život. Praha: *Grada Publishing*, 192 s., 351-373. ISBN 978-80-271-9293-9
117. Wambre, E., & Jeong, D. (2018). Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 27–37. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.003
118. Wasserman, S., Bégin, P., & Watson, W. (2018). IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). doi: 10.1186/s13223-018-0284-3
119. West, C. E., Rydén, P., Lundin, D., Engstrand, L., Tulic, M. K., & Prescott, S. L. (2015). Gut microbiome and innate immune response patterns in IgE-associated eczema. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(9), 1419–1429. doi: 10.1111/cea.12566
120. World Health Organization. (2003). Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: *World Health Organization*, 37 s., 7-10. ISBN 92-4-156221-8
121. World Health Organization. (2009). Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals. Geneva: *World Health Organization*, 112 s., 3-76. ISBN 978-92-4-159749-4

122. Wüthrich, B. (1998). Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy*, *53*, 131–135. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04983.x
123. Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, *16*(12), 751-765. doi:10.1038/nri.2016.111
124. Yu, Z. T., Chen, C., Kling, D. E., Liu, B., McCoy, J., Merighi, M., Heidtman, M., & Newburg, D. S. (2013). The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota. *Glycobiology*, *23*(2), 169-177. doi:10.1093/glycob/cws138
125. Zbořil, V. (2001). Kortikosteroidy v léčbě nespecifických střevních zánětů. Praha: *Galén*, 99 s., 12-18. ISBN 80-7262-133-5
126. Zhang, T., Finn, D. F., Barlow J. W., & Walsh, J. J. (2016). Mast cell stabilisers. *European Journal of Pharmacology*, *778*, 158-168. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.071

## 14 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Výskyt potravinových alergií dle pohlaví u dětí v ČR.....	37
Tabulka 2: Výskyt potravinových alergií dle věku u dětí v ČR.....	37
Tabulka 3: Míra zkřížené reaktivity u běžně se vyskytujících potravinových alergenů .....	41
Tabulka 4: Biologická léčba potravinových alergií .....	46
Tabulka 5: Souhrn RCTs týkajících se včasného zavádění rizikových potravin jako prevence potravinových alergií.....	65

## 15 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Klinické projevy anafylaktických reakcí .....	33
Obrázek 2: Ukázka postupů SPT.....	39
Obrázek 3: Integrační hypotéza: alergie vs. tolerance.....	50
Obrázek 4: Faktory ovlivňující vývoj novorozeneckého imunitního systému .....	55