

# РОЛЯТА НА ЖИВИТЕ БАКТЕРИИ ПРИ АЛЕРГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## Какво е алергия?

Алергията се дефинира като „имунологично медирана свръхчувствителност, водеща до заболяване“.<sup>1</sup> В световен мащаб приблизително 1 милиард души страдат от алергии и се очаква тази цифра да нарасне през следващите 30 години.<sup>2,3</sup> Причината е свързана с дисфункция на имунната система, при която безвредни вещества от околната среда или храните се интерпретират като вредни, предизвиквайки прекомерна реакция от страна на имунната система.<sup>4</sup> Оказва се, че алергичните състояния често са взаимно свързани, като се наблюдават общи имунни и чревни промени.<sup>5</sup> Понастоящем, стандартната терапия на алергии включва лекарства за потискане на имунната система и/или стриктно избягване на отключващото вещество.<sup>6</sup> Много медикаменти обаче, имат странични ефекти, включително промяна на микробното разнообразие,<sup>7</sup> поради което голяма част от пациентите търсят алтернативни решения.

## Алергия и микробиом

Бактериите обитават няколко ниши на човешкото тяло, като по-голямата част от тях се намира в стомашно-чревния тракт<sup>8</sup> и общо се дефинират като микробиом.<sup>9</sup> В чревната лигавица са разположени приблизително 70% от активните имунни клетки,<sup>10</sup> представляващи най-големия компонент на имунната система<sup>11</sup> Тези имунни клетки са повлияни от трилионите живи бактерии (както и съответните им гени), които се намират в червата.

Доказано е, че специфични щамове на живите бактерии оказват модулиращо въздействие върху имунната система, стимулирайки или потискайки имунния отговор.<sup>12</sup> Дисбиоза (количествен и/или качествен дисбаланс в микробиотата) е наблюдавана при страдащите от алергични заболявания.<sup>13</sup> Счита се, че микробиомът влияе върху баланса между Т-хелперите 1 и 2 (Th1, Th2), като доминирането на Th2 води до по-висока IgE-медирана имунна активация.<sup>14</sup> Повишената чревна пропускливост води до преминаването на токсини, антигени и бактерии от лумена на червата в кръвния поток, което впоследствие стимулира имунната система.<sup>15</sup> Това състояние се наблюдава при много пациенти с алергични заболявания.<sup>14,16-19</sup> Добавянето на живи бактерии към терапията може да бъде обсъждано поради способността им да намаляват възпалението, да възстановяват целостта на чревната бариера и да модулират имунната сигнализация.<sup>14,20</sup>

## Атопичен дерматит

Атопичният дерматит (АД), известен също като екзема, е най-често срещаното хронично възпалително кожно заболяване, което се появява в ранния живот и засяга около 20% от децата.<sup>20</sup> Обикновено се представя като суха, сърбяща и възпалена кожа.<sup>21</sup> Комбинацията от нарушена кожна бариерна функция и имунна дисрегулация е отличителен белег на АД и благоприятства промени в кожния и чревния микробиом.<sup>22-24</sup> Reddel *et al.* (2019)<sup>24</sup> съобщава, че при деца с АД е установено намаление или пълно отсъствие на някои бактерии, свързани с имунната модуляция и възпалението.



Доказателствата показват, че бактериалният баланс в червата и върху кожата може да попречи на по-нататъшното развитие на други IgE-медиранни имунни реакции, описани като „атопичен марш“.<sup>21,22</sup> Той описва атопичния дерматит като предшествашо състояние, което може последователно да доведе до хранителни алергии, астма или алергичен ринит (AR).<sup>25</sup>

Поради големия брой бактериални видове, които могат да имат благоприятен ефект, засега изследванията се борят да постигнат консенсус относно конкретни щамове, сила, дозировка и време на интервенция за предотвратяване и/или помощ при екзема.<sup>26</sup> Това води до смесени резултати от проучванията.<sup>27</sup> Живите бактерии могат да поддържат здравословен микробиом, като подпомагат оптимален имуноен баланс и предотвратяват колонизирането на патогенни бактерии.. Като цяло се смята, че тези елементи могат потенциално да подобрят етиологията на АД.<sup>24,28</sup>

## Хранителна алергия

Класическата хранителна алергия включва IgE-медиран отговор и може да се прояви веднага при свръхчувствителност<sup>14</sup> с обрив, затруднено дишане, оток на езика и устните и болка в гърдите.<sup>46</sup> Хранителната алергия може да се обясни и като нарушение на оралната поносимост, което обикновено се установява в ранна детска възраст.<sup>14</sup> Оралният толеранс ще определи дали ще се развие имунна реакция или хранителна непоносимост.<sup>46</sup> Няколко фактора са свързани с хранителната алергия, като раждане чрез цезарово сечение, диета с ниско съдържание на фибри, кърмене и антибиотична терапия.<sup>13</sup> Тези фактори също така са свързани и с промяна в разнообразието и състава на чревните бактерии, поради което дисбиозата може да има значение.<sup>13</sup>

Предстои да бъдат разработени проучвания за използването на живи бактерии като превенция на хранителна алергия с последователни методологии, които да позволяват сравнение. Някои проучвания показват обещаващи и значими резултати при алергия към фъстъци и краве мляко след приложението на бактерии (в частност *L. rhamnosus*).<sup>35</sup> Тъй като при пациентите с ХА се наблюдават различни бактериални конфигурации, инхибиторното действие на живите бактерии спрямо патогени

може да е полезен механизъм на действие, в допълнение към противο-възпалителните им свойства<sup>13,14,47</sup>

## Астма

Астмата е хронично възпалително заболяване на долните дихателни пътища, характеризиращо се със затруднено дишане, стягане в гърдите и кашлица.<sup>29</sup> Компонентите на дихателните пътища (лигавица, дендритни клетки, антимикробни съединения) формират основата за имунна регулация чрез модулиране на IgA антитела, дефензини, лизозими и интерлевкини. Ако е необходимо, имунните клетки са в състояние да стимулират провъзпалителната Th2 реакция, която благоприятства развитието на астма.<sup>30</sup>

В белите дробове на здрави кохорти се наблюдава разнообразен микробиом, за разлика от дисбиотичната среда, наблюдавана при страдащите от астма.<sup>31</sup> От раждането през целия живот съществува тясна връзка между състава на чревната и белодробната микробиота<sup>32</sup> и се предполага, че червата и белите дробове могат да функционират като един орган, споделяйки имунологични функции.<sup>13</sup> Смята се, че комуникацията се осъществява по оста черва-бял дроб, включва гъбички и бактерии, които могат да повлияят на здравето и респираторните заболявания.<sup>33</sup> Използването на живи бактерии при астма обаче, е друга област, в която се наблюдават смесени резултати от проучвания.<sup>34</sup> Както Wang et al. (2019)<sup>35</sup> заключават, вече много изследвания регистрират специфични щамове на използваните бактерии, и тъй като изследванията стават по-сложни, може да има бъдещо развитие в тази област.

## Алергичен ринит

Алергичният ринит (АР) засяга до 20% от световното население и е следствие на IgE-медирано възпаление на носната лигавица.<sup>36</sup> Рисковите фактори за развитието му включват фамилна анамнеза за atopични заболявания и повишен общ серумен IgE преди 6-годишна възраст. Най-честите алергени са полени, прахови акари, плесени и насекоми.

Преглед от Myles (2019)<sup>37</sup> отбелязва, че въпреки очевидното генетично предразположение, при АР има ограничени конвенционални превантивни препоръки за пациентите, различни от избягване на известни алергени. Той предполага, че обмислянето на хранителни интервенции, управление на стреса и модификации на околната среда може да разшири терапевтичния подход. Живите бактерии може да са подходящ кандидат за включване в този смисъл. Въпреки, че има ограничен брой проучвания, регистрираните резултати са положителни, включително намаляване на възпалителните маркери и симптомите.<sup>38-40</sup> Установено е например, че живите бактерии намаляват възпалителните маркери като IL-5, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-13, както и увеличават противοвъзпалителния IL-10<sup>41</sup> и подобряват симптомите като запушване на носа, кихане, зачервяване на очите, сълзенеи сърбеж.<sup>42-45</sup>

## Заключение

При настоящите изследвания, включващи живи бактерии и алергии, се обръща внимание на значението на „критичния прозорец“ на имунното развитие. По-точно първите 1000 дни от живота се превръщат в широко признат фактор за установяването на микробиома и последващото имунно узряване.<sup>48</sup> Това не означава, че въвеждането на микроби по-късно в живота не носи полза, тъй като "обучението" на имунния отговор продължава през целия живот.<sup>49</sup> Съвременните житейски практики като урбанизирана среда на живот, поведение преди и след раждането (кърмене, контакт с кожата и т.н.), антибиотична терапия, диета, упражнения и продукти за лична хигиена трябва да бъдат допълнително проучени за потенциалното им въздействие върху разнообразието на микробиотата и последващото им влияние върху имунитета и алергията.<sup>50</sup> Въпреки, че са необходими допълнителни клинични проучвания, модулацията на чревния микробиом чрез добавяне на живи бактерии е възможна стратегия за превенция и интервенция при редица често срещани алергични състояния.

Study	Intervention	Outcome
<b>Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2011)</b> <sup>51</sup>	Infants and children aged between 3 months and 6 years (n=40) with AD received either a synbiotic ( <i>L. casei</i> PXN37, <i>L. rhamnosus</i> PXN54, <i>S. thermophilus</i> PXN66, <i>B. breve</i> PXN25, <i>L. acidophilus</i> PXN35, <i>B. infantis</i> PXN27, <i>L. bulgaricus</i> PXN39 and FOS) 2x10 <sup>9</sup> (2bn) CFU/day, or placebo for 8 weeks.	The synbiotic group showed a significantly greater reduction in Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) index compared to the placebo group. The researchers concluded synbiotic supplementation may clinically improve the severity of AD in young children.
<b>Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2020)</b> <sup>44</sup>	95 adults aged between 19 and 65 years received either a probiotic mixture ( <i>B. longum</i> IM55 and <i>L. plantarum</i> IM76) 1x10 <sup>10</sup> (10bn) CFU/day or placebo for 4 weeks.	The probiotic group experienced improvements in total Nasal Symptom Score (TNSS), nasal congestion, sneezing, nasal itching and eye watering compared to placebo. Levels of anti-inflammatory IL-10 were maintained within the intervention group but decreased in the placebo group.
<b>Randomized, parallel-arm controlled trial (2017)</b> <sup>52</sup>	220 children with average age of 5 months diagnosed with IgE mediated cow's milk allergy (CMA) were supplemented with hydrolysed casein formula (EHCF) + <i>L. rhamnosus</i> GG (LGG) or EHCF alone for 3 years before placebo-controlled food challenge was performed.	EHCF+LGG was found to be superior to EHCF alone for the prevention of other allergic manifestations. The addition of LGG to EHCF appears to speed up the time to develop tolerance in children with IgE-mediated CMA.
<b>Systematic review (2020)</b> <sup>53</sup>	A computerised literature review (12 studies) conducted across various libraries to assess the value of live bacteria supplementation in asthma prevention and treatment.	Results showed that although live bacteria supplementation did not significantly help lower the risk of developing asthma, there were potential improvements in pulmonary function and asthma control with supplementation.

References available on request please email [info@bio-kult.com](mailto:info@bio-kult.com).

Updated May 2020

For professional use only.

M0030-02

# РОЛЯТА НА ЖИВИТЕ БАКТЕРИИ ПРИ АЛЕРГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## References

- Mechanisms of immune regulation in allergy. DOI:10.5167/uzh-140934.
- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: A global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ. J.* 2014; **7**: 12.
- Forsberg A, West CE, Prescott SL, Jenmalm MC. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin. Exp. Allergy.* 2016; **46**: 1506–21.
- Allergies: Overview - InformedHealth.org - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447112/> (accessed April 29, 2020).
- Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; **34**: 455–64.
- Food allergy | Treatment summary | BNF content published by NICE. <https://bnf.nice.org.uk/treatment-summary/food-allergy.html> (accessed April 29, 2020).
- Bhat M, Pasini E, Copeland J, et al. Impact of Immunosuppression on the Metagenomic Composition of the Intestinal Microbiome: A Systems Biology Approach to Post-Transplant Diabetes. *Sci Rep* 2017; **7**. DOI:10.1038/s41598-017-10471-2.
- Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci* 2018; **6**: 116.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012; **70**: S38.
- Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; **153**: 3–6.
- Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; **14**: 667–85.
- Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in autoimmune and inflammatory disorders. *Nutrients.* 2018; **10**. DOI:10.3390/nu10101537.
- Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, et al. Microbiome and allergic diseases. *Front. Immunol.* 2018; **9**. DOI:10.3389/fimmu.2018.01584.
- Sharma G, Im SH. Probiotics as a potential immunomodulating pharmacobiotics in allergic diseases: Current status and future prospects. *Allergy, Asthma Immunol. Res.* 2018; **10**: 575–90.
- Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2017; **8**. DOI:10.3389/fimmu.2017.00598.
- Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Immunol. Res.* 2018; **10**: 354–62.
- Samadi N, Klems M, Untersmayr E. The role of gastrointestinal permeability in food allergy. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2018; **121**: 168–73.
- Walker J, Dieleman L, Mah D, Park K, Meddings J, Vethanayagam D. High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma. *Clin Invest Med* 2014; **37**. DOI:10.25011/cim.v37i2.21086.
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016; **4**. DOI:10.1080/21688370.2016.1251384.
- La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2018; **10**: 11–21.
- Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018; **14**. DOI:10.1186/s13223-018-0281-6.
- Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol* 2019; **182**: bjd.18088.
- Baviera G, Leoni MC, Capra L, et al. Review Article Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema. 2014. DOI:10.1155/2014/436921.
- Reddel S, Del Chierico F, Quagliariello A, et al. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Sci Rep* 2019; **9**: 1–10.
- Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **143**: 46–55.
- Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and atopic dermatitis: An overview. *Front. Microbiol.* 2016; **7**. DOI:10.3389/fmicb.2016.00507.
- Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; **2018**. DOI:10.1002/14651858.CD006135.pub3.
- Kim HW, Hong R, Choi EY, et al. A Probiotic Mixture Regulates T Cell Balance and Reduces Atopic Dermatitis Symptoms in Mice. *Front Microbiol* 2018; **9**: 2414.
- Quirt J, Hildebrandt KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018; **14**. DOI:10.1186/s13223-018-0279-0.
- Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, et al. The role of the microbiome in asthma: The gut-lung axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; **20**. DOI:10.3390/ijms20010123.
- Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. *PLoS One* 2010; **5**: e8578.
- Grier A, McDavid A, Wang B, et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: Coordinated development through time and space. *Microbiome* 2018; **6**. DOI:10.1186/s40168-018-0566-5.
- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; **10**. DOI:10.3389/fcimb.2020.00009.
- Moura JCV, Moura ICG, Gaspar GR, et al. The use of probiotics as a supplementary therapy in the treatment of patients with asthma: a pilot study and implications. *Clinics* 2019; **74**.
- Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children* 2019; **6**: 24.
- Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018; **14**. DOI:10.1186/s13223-018-0280-7.
- Myles IA. Allergy as a disease of dysbiosis: Is it time to shift the treatment paradigm? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; **9**. DOI:10.3389/fcimb.2019.00050.
- Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; **5**: 524–32.
- Ouweland AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 3261.
- Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442711> (accessed May 15, 2020).
- Yang G, Liu ZQ, Yang PC. Treatment of allergic rhinitis with probiotics: An alternative approach. *N. Am. J. Med. Sci.* 2013; **5**: 465–8.
- Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium longum* BBS36 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. 2006.
- Wassenberg J, Nutten S, Audran R, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011; **41**: 565–73.
- Kang M-G, Han S-W, Kang H-R, Hong S-J, Kim D-H, Choi J-H. Probiotic NVP-1703 Alleviates Allergic Rhinitis by Inducing IL-10 Expression: A Four-week Clinical Trial. *Nutrients* 2020; **12**: 1427.
- Singh A, Hacini-Rachinel F, Gosoni ML, et al. Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: An exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2013; **67**: 161–7.
- Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; **57**: 244–60.
- Toh ZQ, Anzela A, Tang MLK, Licciardi P V. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol* 2012; **3 SEP**. DOI:10.3389/fphar.2012.00171.
- Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019; **27**: 131–47.
- Tibbs TN, Lopez LR, Arthur JC. The influence of the microbiota on immune development, chronic inflammation, and cancer in the context of aging. *Microb. Cell.* 2019; **6**: 324–34.
- Dominguez-Bello MG, Goday-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019; **68**: 1108–14.
- Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: A randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011; **21**: 225–30.
- Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; **139**: 1906–1913.e4.
- Jiang D, Bai CX, Chen O. Roles of Probiotic Supplementation in the Prevention and Treatment of Asthma: A Systematic Review. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2020; **42**: 178–89.