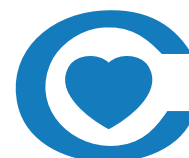




STANDARDY MEDYCZNE

pediatria

pod patronatem



CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

Reprint

**Spojrzenie okiem immunologa
i praktyczne podejście alergologa
do postępowania w ciężkiej
postaci alergii na białka mleka
krowiego, ze szczególnym
uwzględnieniem modulacji mikrobioty
i roli synbiotyków, w pytaniach
i odpowiedziach**

Bożena Cukrowska, Łukasz Błazowski

Z SIŁĄ SYNBIOTYKU PRZECIWIW ALERGI

NAUKOWO UDOWODNIONE DZIAŁANIE WYJĄTKOWYCH SKŁADNIKÓW



**W POSTACI ŁAGODNEJ
I UMIARKOWANEJ ABMK**
hydrolizat o znacznym
stopniu hydrolizy (eHF)



**W CIĘŻKIEJ
POSTACI ABMK**
mieszanka
aminokwasowa (AAF)

Z myślą o **prawidłowym rozwoju niemowląt i przyszłości dzieci z ABMK¹⁻¹⁰**.



SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA POTWIERDZONA W LICZNYCH BADANIACH^{1-6,8-9}

1. Harvey BM, et al. 2014 *Pediatr Res* 75: 343–351. 2. Fox AT, et al. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9(1): 5. 3. Chatchatue P, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb; 149(2): 650–658. 4. Burks AW, et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(4): 316–322. 5. Candy DCA, et al. *Pediatric research*. 2018; 83(3): 677–686. 6. Sorensen K, et al. *Nutrients*. 2021; 13(3):935. 7. Sorensen K, et al. *Nutrients*. 2021 Jun 27; 13(7):2205. 8. Van der Aa LB, et al. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:795–804. 9. Van der Aa LB, et al. *Allergy*. 2011; 66:170–7. 10. Hubbard GP, et al. *Immun Inflamm Dis*. 2022; 10:e636.

Bebilon pepti 1 Syneo to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, do postępowania dietetycznego w przypadku alergii na białka mleka krowiego, do stosowania pod nadzorem lekarza. **Neocate Syneo** to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna. Do stosowania pod nadzorem lekarza, po rozważeniu wszystkich możliwych sposobów żywienia, w tym karmienia piersią.

Ważne informacje: Karmienie piersią jest najwłaściwszym sposobem karmienia niemowlęcia.

Nutricia Polska Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 8, 00-728 Warszawa

Więcej informacji dla lekarzy: www.akademianutricia.pl; portal dla rodziców: www.alergianamlekokrowie.pl

Materiał przeznaczony dla osób posiadających kwalifikacje w dziedzinie medycyny, żywienia lub farmacji.

ALLG/BBL/21/02/2024/BL_559

Spojrzenie okiem immunologa i praktyczne podejście alergologa do postępowania w ciężkiej postaci alergii na białka mleka krowiego, ze szczególnym uwzględnieniem modulacji mikrobioty i roli synbiotyków, w pytaniach i odpowiedziach

An immunologist's perspective and an allergist's practical approach to the management of severe cow's milk allergy, with particular emphasis on microbiota modulation and the role of synbiotics, in questions and answers

Bożena Cukrowska¹, Łukasz Błazowski^{2,3}

¹ Pracownia Immunologii Zakładu Patomorfologii Instytutu "Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa

² Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

³ Klinika Alergologii I Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Rabka-Zdrój

STRESZCZENIE

Kluczowym elementem skutecznej terapii dzieci z alergią na białka mleka krowiego (ABMK) jest wczesne i prawidłowe rozpoznanie choroby, co umożliwia szybką interwencję dietetyczną z zastosowaniem hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy białka lub mieszanki aminokwasowej. Poza eliminacją alergenu, istotne jest również wsparcie mikrobioty i przeciwzapalnych procesów immunologicznych. Wybór modulatora mikrobioty o udokumentowanym działaniu jest ważny dla wsparcia zdrowia pacjentów. Zastosowanie synbiotyków to obiecująca strategia postępowania w ABMK. Badania wskazują, że mieszanki aminokwasowe zawierające synbiotyki mogą nie tylko łagodzić objawy alergii, ale także wzmacniać układ odpornościowy i zmniejszać ryzyko infekcji poprzez modulację dysbiozy jelitowej.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2024 ■ T. 21 ■ DOI:10.17443/SMP2024.21.05

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ALERGIA NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO ■ PREPARATY HIPOALERGICZNE ■ PREPARATY AMINOKWASOWE ■ MIKROBIOTA JELITOWA ■ SYNBIOTYKI

ABSTRACT

The key element of effective therapy for children with cow's milk protein allergy (CMPA) is early and correct diagnosis of the disease, which allows for rapid dietary intervention using an extensively hydrolysed formula with a high degree of protein hydrolysis or an amino acid formula. In addition to eliminating the allergen, it is also important to support the microbiota and anti-inflammatory immune processes. The selection of a microbiota modulator with documented effects is important to support patient health. The use of synbiotics is a promising management strategy in CMPA. Studies suggest that amino acid formula containing synbiotics may not only alleviate allergy symptoms, but also strengthen the immune system and reduce the risk of infection by modulating intestinal dysbiosis.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2024 ■ T. 21 ■ DOI:10.17443/SMP2024.21.05

KEY WORDS: ■ COW'S MILK PROTEIN ALLERGY ■ HYPOALLERGENIC FORMULAS ■ AMINO ACID FORMULAS ■ MICROBIOTA ■ SYNBIOTICS

Spojrzenie okiem immunologa – naukowe podstawy

Bożena Cukrowska

Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenie równowagi mikrobioty jelitowej, może znacząco wpływać na rozwój i przebieg alergii. Czy można wskazać konkretne zmiany w mikrobiocie, które są szczególnie związane z patogenezą alergii?

Od wielu lat prowadzone są badania naukowe, które oceniają znaczenie mikrobioty (mikrobiomu) jelitowej w rozwoju alergii. Obecnie wiemy, że mikrobiota jelitowa w pierwszych 1000 dniach życia dziecka programuje prawidłowe funkcjonowanie organizmu na następne lata, w tym programuje rozwój układu odpornościowego¹. Optymalny skład mikrobiomu mają niemowlęta urodzone o czasie, drogami natury, karmione piersią i nieleczone antybiotykami. Mikrobiom takich niemowląt zdominowany jest przez bifidobakterie, które obecnie określa się jako „niemowlęce” (należą do nich następujące gatunki: *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*) i to one indukują prawidłowe dojrzewanie i rozwój układu odpornościowego oraz odpowiedzialne są za kształtowanie mikrobiomu w dalszych etapach życia, harmonijny rozwój bioróżnorodności mikrobiomu w trakcie rozszerzania diety dziecka oraz kontaktu ze środowiskiem zewnętrznym². Dysbioza jelitowa, która pojawia się w tym wczesnym okresie rozwoju dziecka, może wpływać na procesy immunologiczne doprowadzające do alergii. Wykazano, że mikrobiom 3-tygodniowych noworodków, u których w ciągu 1. roku życia pojawiły się objawy alergii, charakteryzował się obniżeniem liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* z jednoczesnym wzrostem liczby gatunków *Clostridioides* (dawniej sklasyfikowane jako *Clostridium*) w porównaniu z mikrobiomem dzieci, które są zdrowe³. Natomiast obniżona bioróżnorodność bakterii w 1. r.ż. wpływała na wzrost występowania uczulenia w wieku 6 lat i astmy w wieku 7 lat^{4,5}, a obniżenie liczby *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w 1-2. m. ż. było związane z rozwojem alergii u 5-letnich dzieci⁵. Przegląd systematyczny badań oceniających dysbiozę jelitową, opublikowany w 2016 r., wykazał, że mikrobiom dzieci, które rozwiną w przyszłości choroby alergiczne, w porównaniu z populacją dzieci zdrowych, charakteryzuje się niższą bioróżnorodnością, dominacją *Firmicutes*, wyższą liczebnością *Bacteroidaceae* i wyższą liczbą takich gatunków jak: *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Clostridioides difficile*, *Bifidobacterium catenulatum* i *Bifidobacterium*



GŁÓWNE TEZY

- Dysbioza mikrobioty jelitowej może prowadzić do rozwoju chorób alergicznych i innych zaburzeń immunoregulacji, może być także przyczyną zwiększonej podatności dziecka na infekcje.
- W kontekście tego problemu, u dzieci z alergią na białka mleka krowiego (ABMK) obiecującym i nowoczesnym podejściem jest zastosowanie hipoalergicznym mieszanek leczniczych z modulatorami mikrobioty jelitowej o udokumentowanym działaniu.
- Opublikowane badania wskazują, że mieszanki lecznicze, w tym mieszanki aminokwasowe z dodatkiem synbiotyków, korzystnie wpływają na objawy alergii, modulują skład mikrobioty jelitowej oraz zmniejszają częstość występowania infekcji u dziecka.

longum oraz niższą liczbą: *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* i bakterii z rodzaju *Lactobacillus*⁶.

Badania wykazują, że istnieją wyraźne różnice w składzie mikrobioty jelitowej między dziećmi zdrowymi a tymi z alergią na białka mleka krowiego (ABMK). O jakie konkretne gatunki bakterii chodzi i jak te różnice mogą wpływać na rozwój alergii pokarmowej?

Dysbioza jelitowa występująca u dzieci z ABMK jest badana od wielu lat. W 2024 r. został opublikowany przegląd systematyczny badań oceniających mikrobiom dzieci z ABMK, który wykazał, że we wczesnej fazie choroby występuje wzrost *Clostridioides* i obniżenie liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w porównaniu z dziećmi zdrowymi⁷. Obserwowane zmiany mikrobiomu miały istotny wpływ na jego metabolizm. U dzieci z ABMK obserwowano istotne obniżenie stężenia fekalnych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short-chain fatty acids*, SCFAs) oraz zmieniony metabolizm aminokwasów. Szczególnie ważne jest spostrzeżenie, że dysbioza jelitowa to nie tylko zaburzenie składu mikrobiomu, ale również zaburzenie funkcji mikrobiomu, czego przykładem jest nieprawidłowy profil SCFAs. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe SCFAs odgrywają istotną rolę w uszczelnianiu i wzmacnianiu bariery nabłonkowej (która u niemowląt nie jest w pełni ukształtowana), co chroni organizm przed patogenami, toksynami i alergenami pokarmowymi; SCFAs indukują również aktywację limfocytów Treg., które regulują pro-

cesy immunologiczne i odpowiedzialne są za utrzymanie równowagi profilu cytokinowego Th1/Th2, co ma ogromne znaczenie w patogenezie alergii oraz rozwoju tolerancji immunologicznej.

Modulacja mikrobioty jelitowej u dzieci z ABMK jest obiecującym kierunkiem. Jakie są najnowsze polskie wytyczne, dotyczące stosowania probiotyków, prebiotyków i synbiotyków w tej grupie pacjentów?

W 2020 r. w Standardach Medycznych Pediatria zostało opublikowane stanowisko przygotowane przez ekspertów w dziedzinach pediatrii, gastroenterologii, alergologii, immunologii i mikrobiologii, dotyczące stosowania probiotyków, prebiotyków i synbiotyków w prewencji i leczeniu alergii u dzieci⁸. Na podstawie analizy badań klinicznych z randomizacją i ich meta-analiz (opublikowanych do 2020 r.) stwierdzono, że koncepcja zastosowania modulatorów mikrobioty jelitowej – biotyków (probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków) jest obiecującym, nowoczesnym podejściem zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu chorób alergicznych, ale należy pamiętać, że każdy probiotyk, prebiotyk oraz synbiotyk działa specyficznie i powinien być oceniany oddzielnie – zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania. W stanowisku stwierdzono, że aktualnie nie ma podstaw naukowych do rutynowego stosowania probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków w profilaktyce lub leczeniu chorób alergicznych, ale jeżeli lekarz lub opiekunowie dziecka planują zastosowanie probiotyku, prebiotyku lub synbiotyku, należy wybrać preparat o udokumentowanym działaniu przynajmniej w jednym wiarygodnym metodologicznie badaniu z randomizacją, w którym oceniane są efekty działania danego preparatu. Stanowisko polskich ekspertów, chociaż opublikowane prawie 4 lata temu, jasno formułuje zalecenia – jeżeli decydujemy się na stosowanie biotyków w profilaktyce lub leczeniu chorób alergicznych, musimy stosować preparaty u udowodnionej skuteczności, a efekty działania muszą być opublikowane. Należy podkreślić, że w ciągu ostatnich 4 lat pojawiły się nowe badania, które nie zostały objęte analizą w stanowisku z 2020 r.

Jakie są najbardziej odpowiednie metody oceny efektów stosowania modulatorów mikrobioty?

Efekty stosowania modulatorów mikrobioty, czyli ich skuteczność, powinna być oceniana w badaniach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (to o tych badaniach mówią eksperci w swoim stanowisku opisanym powyżej). Badania takie należy przeprowadzać w szczególnie określonej gru-

pie docelowej, a punkty końcowe badania należy jasno określić. Badania z randomizacją i grupą kontrolną stanowią optymalne narzędzie oceny skuteczności interwencji żywieniowych, a ich wyniki są oceniane w meta-analizach, na podstawie których definiowane są zalecenia.

Badania z randomizacją i grupą kontrolną ustawione są najwyżej w hierarchii badań naukowych, jednak chciałabym podkreślić, że dobór specyficznych szczepów probiotycznych oraz prebiotyków i poznanie mechanizmów ich działania odbywa się na poziomie badań przedklinicznych, które obejmują studia eksperymentalne z użyciem komórek izolowanych od pacjentów (np. makrofagów, limfocytów), a także badania na modelach zwierzęcych. Bez tych wstępnych analiz nie byłoby możliwe przeprowadzenie badań klinicznych.

Modulatory mikrobioty są intensywnie badane pod kątem ich potencjalnych korzyści w terapii ABMK, ale czy wszystkie preparaty do postępowania dietetycznego zawierają je w swoim składzie?

W leczeniu dietetycznym ABMK zaleca się całkowitą eliminację białek mleka krowiego oraz wprowadzenie do diety mieszanek mlekozastępczych: hydrolizatów białka (serwatki lub kazeiny) o znacznym stopniu hydrolizy białka (ang. *extensively hydrolyzed milk formula*, eHF) lub w przypadku ciężkich postaci ABMK (w tym atopowego zapalenia skóry, anafilaksji), eozynofilowego zapalenia przełyku lub braku efektów leczniczych eHF – mieszanki aminokwasowe. Obecnie producenci oferują mieszanki eHF i aminokwasowe wzbogacone o modulatory mikrobioty: probiotyki, prebiotyki i synbiotyki (dodatek probiotyku i prebiotyku).

Na rynku polskim dostępny jest hydrolizat kazeiny o znacznym stopniu hydrolizy z dodatkiem probiotycznego szczepu *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG oraz hydrolizat serwatki o znacznym stopniu hydrolizy z dodatkiem synbiotyku (probiotycznego szczepu *Bifidobacterium breve* M-V16 i prebiotycznych galaktooligosacharydów/fruktooligosacharydów – GOS/FOS). Obecnie w Polsce istnieje jeden preparat aminokwasowy zawierający synbiotyk (szczep *Bifidobacterium breve* M-16V i prebiotyczne krótko- i długołańcuchowe FOS). Pozostałe mieszanki hipoalergiczne na tę chwilę nie zawierają modulatorów mikrobioty, chociaż w innych krajach dostępne są preparaty mlekozastępcze wzbogacone w oligosacharydy identyczne strukturalnie z oligosacharydami mleka kobiecego (ang. *human milk oligosaccharides*, HMO).

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, wybór odpowiedniego preparatu powinien opierać się na jego skuteczności, potwierdzonej w przynajmniej jed-

nym badaniu z randomizacją o wysokiej jakości metodologicznej. Preparaty mlekozastępcze wzbogacone w bityki dostępne w Polsce spełniają ten warunek.

Jakie są najnowsze wyniki badań klinicznych, dotyczących efektywności modulatorów mikrobioty w mieszankach aminokwasowych?

W ostatnich latach zostały opublikowane liczne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną,

oceniające skuteczność mieszanek aminokwasowych wzbogaconych w modulatory mikrobioty jelitowej. W 2021 r. ukazała się meta-analiza badań, wykazujących efekty synbiotycznej mieszanki aminokwasowej wzbogaconej w szczep *Bifidobacterium breve* M-16V + krótko- i średniołańcuchowe FOS⁹ (wykaz badań włączonych do meta-analizy znajduje się w Tabeli 1¹⁰⁻¹⁶), w których porównywano wpływ podawania mieszanki aminokwasowej zawierającej synbiotyki i mieszanki aminokwasowej bez dodatku synbiotyku u niemowląt z ABMK (średni wiek

Tabela 1. Wykaz badań klinicznych włączonych do meta-analizy⁹ oceniającej efekty synbiotycznych mieszanek aminokwasowych (SMA) w porównaniu z mieszankami aminokwasowymi (MA) u dzieci z alergią na białka mleka krowiego (ABMK)

Pierwszy autor badania [rok]	Publikacja	Opis grupy badanej	Liczba dzieci	Czas trwania interwencji	Efekty AMS
Harvey i wsp. [2013] ¹⁰	Pełna praca oryginalna	Dzieci z IgE-zależną ABMK w wieku 0-36 m.	60	7 dni	Poprawa stanu klinicznego porównywalna do grupy MA
Burks i wsp. [2015] ¹¹	Pełna praca oryginalna	Niemowlęta z ABMK w wieku 0-8 m.	110	16 tygodni	Poprawa stanu klinicznego porównywalna do grupy MA ↓ stosowania leków przeciwbakteryjnych (17% SMA vs. 34% MA) ↓ leczenia amoksycyliną (9% SMA vs. 32% MA) ↓ leczenia zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego (4% SMA vs. 18% MA) ↓ infekcji (1,9% SMA vs. 17,9% MA) ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccooides</i> ↓ <i>Clostridium histolyticum</i>
Candy i wsp. [2018] ¹²	Pełna praca oryginalna – badanie ASSIGN	Niemowlęta z IgE-niezależną ABMK w wieku 0-13 m.	71	8 tygodni	Poprawa stanu klinicznego porównywalna do grupy MA ↓ stosowania leków przeciwzapalnych (9% w SMA vs. 33% w MA) ↓ infekcji (28,6% SMA vs. 33,3% MA) ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccooides</i>
Fox i wsp. [2019] ¹³	Pełna praca oryginalna – badanie ASSIGN	Niemowlęta z IgE-niezależną ABMK w wieku 0-13 m. (dalsza obserwacja dzieci włączonych do badania ASSIGN)	71	8 tygodni – obserwacja przez dalszych 26 tygodni	Poprawa stanu klinicznego porównywalna do grupy AM ↓ stosowania emolientów (6% SMA vs. 29% MA) ↓ stosowania leków dermatologicznych (17% SMA vs. 46% MA) ↓ stosowania leków przeciwgrzybiczych (0% SMA vs. 14% MA) ↓ stosowania antybiotyków (17% SMA vs. 31% MA) ↓ infekcji (42,9% SMA vs. 62,9% MA) ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccooides</i>
Wopereis i wsp. [2019] ¹⁴	Pełna praca oryginalna – badanie ASSIGN	Niemowlęta z IgE-niezależną ABMK w wieku 0-13 m. (analiza genomu mikrobioty fekalnej dzieci włączonych do badania ASSIGN)	71	8 tygodni	Stopniowy wzrost różnorodności bakterii podobny do zdrowych niemowląt karmionych piersią
Chatchatee i wsp. [2019] ^{15*}	Streszczenie prezentowane na konferencji badania PRESTO	Niemowlęta z IgE-zależną ABMK ⁹ w wieku 0-13 m.	169	12 miesięcy	↓ infekcji (8,8% SMA vs. 22,2% MA)
Wopereis i wsp. [2020] ^{16*}	Streszczenie prezentowane na konferencji badania PRESTO	Niemowlęta z IgE-zależną ABMK ⁹ w wieku 0-13 m.	169	12 miesięcy	↑ <i>Bifidobacterium</i> i <i>Lactobacillus</i> ↓ bakterii „typu dorosłego” ↑ bioróżnorodności <i>Bifidobacterium</i>

*Wyniki obu analiz badania PRESTO, włączone do meta-analizy jako streszczenie, zostały opublikowane w 2022 r. jako pełna praca oryginalna¹⁷.

8,6 miesiąca, średni czas interwencji 27,3 tygodnia, liczba dzieci włączonych do badań $n = 410$). Wykazano, że obie mieszanki były równie skuteczne w leczeniu objawów alergii i wspomaganiu prawidłowego rozwoju fizycznego dzieci. Mieszanka synbiotyczna była bezpieczna, dobrze tolerowana i wykazywała dodatkowe korzystne działania, których nie obserwowano u dzieci leczonych mieszanką aminokwasową bez dodatku synbiotyku. W porównaniu z grupą leczoną niewzbogaconą mieszanką aminokwasową, dzieci leczone mieszanką synbiotyczną znacznie rzadziej chorowały na infekcje (OR 0,35 [95% CI 0,19-0,67], $p = 0,001$) i były hospitalizowane (8,8% vs. 20,2%, $p = 0,036$; redukcja o 56%), a całkowite zużycie leków, w tym antybiotyków, leków przeciwwzapalnych, dermatologicznych, było u nich statystycznie niższe (dokładne dane znajdują się w Tabeli 1¹⁰⁻¹⁶).

Z punktu widzenia immunologa obserwowane korzystne efekty kliniczne mieszanki synbiotycznej mogą być związane z modulacją dysbiozy jelitowej. U dzieci karmionych mieszanką synbiotyczną obserwowano zmianę profilu mikrobiomu w kierunku mikrobiomu zdrowych niemowląt karmionych piersią, czyli znamienne statystycznie wzrost liczby bifidobakterii i spadek bakterii „typu dorosłego”: *Eubacterium rectale* i *Clostridium coccooides* (różnica średnich [-19,06, 95% CI -23,15 do -14,97] $p < 0,0001$)^{9,17}.

Czy badania RWE mogą poszerzyć naszą wiedzę w porównaniu do badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną? Jakie są najważniejsze wyniki badań RWE, dotyczące efektywności synbiotyków u dzieci z ciężką postacią ABMK?

Ostatnio coraz częściej ocenia się efekty działania różnych interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej i takie badania określane są skrótem RWE (ang. *Real-World-Evidence*). Badania RWE mają istotny wpływ na uzupełnianie wyników badań klinicznych. Zbierają one dane z rzeczywistych warunków klinicznych, co oznacza, że wyniki odzwierciedlają stosowanie danej interwencji w codziennej praktyce, a nie w ściśle kontrolowanym środowisku badawczym. Należy pamiętać, że każde badanie kliniczne ma ściśle określone kryteria włączenia i wyłączenia, co może ograniczać różnorodność populacji badanej. Badanie RWE obejmuje szerszą i bardziej zróżnicowaną populację pacjentów, co pozwala na uzyskanie bardziej reprezentatywnych danych. Oczywiście RWE nie zastępują badań klinicznych, lecz je uzupełniają. Badania kliniczne, z randomizacją i grupą kontrolną, pozostają złotym standar-

dem w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w ściśle kontrolowanych warunkach. Badanie RWE może służyć do walidacji wyników uzyskanych w badaniach klinicznych poprzez potwierdzenie ich w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Uważam, że badania RWE wykazują efekty, z którymi mają do czynienia lekarze praktycy. Widoczne jest to w opublikowanym w 2021 r. badaniu RWE, w którym przedstawiono retrospektywną analizę efektów zdrowotnych synbiotycznej mieszanki aminokwasowej z dodatkiem *Bifibacterium breve* M-V16 i FOS, w której użyto dane znajdujące się w brytyjskiej bazie pacjentów¹⁸. Przeanalizowano informacje dotyczące 3499 niemowląt w wieku < 12 miesięcy, u których rozpoznano ABMK. Z tej grupy do analiz włączono 77 niemowląt leczonych synbiotyczną mieszanką aminokwasową oraz 74 dzieci leczonych mieszanką aminokwasową bez dodatku synbiotyku. Wykazano, że stosowanie mieszanki synbiotycznej w porównaniu z mieszanką bez wzbogacenia synbiotykami obniża: o 37% występowanie objawów alergii ($p < 0,001$), o 35% występowanie infekcji ($p < 0,001$), o 19% przepisywanie leków ($p < 0,001$), o 18% wizyty lekarskie ($p = 0,15$) oraz skraca czas występowania objawów alergii (1,35 lat vs. 1,5 lat) i powoduje wyższe prawdopodobieństwo uzyskania bezobjawowego okresu bez leczenia dietetycznego. Biorąc pod uwagę opisane korzyści mieszanki synbiotycznej, autorzy przeprowadzili analizę ekonomiczną i wykazali, że stosowanie mieszanki synbiotycznej wiąże się z obniżeniem kosztów leczenia (o ponad 450 funtów/niemowlę).

Terapie z wykorzystaniem modulatorów mikrobioty mają potencjał we wsparciu układu odpornościowego. Jak ważne jest wsparcie układu odpornościowego w opiece nad dziećmi z ABMK?

Modulatory mikrobioty, dodawane do mieszanek hipoalergicznym, mają wielokierunkowe działanie. Badania potwierdzają, że korzystnie wpływają nie tylko na objawy alergii, ale również wzmocnienie odporności, co przejawia się obniżeniem liczby infekcji u dzieci z ABMK oraz obniżeniem stosowania leków przeciwwzapalnych i antybiotyków. Ten dodatkowy efekt jest niezmiernie istotny, gdyż należy pamiętać, że niemowlęta ze skłonnością do atopii mają opóźnione dojrzewanie odpowiedzi Th1, co naraża je na zwiększone ryzyko infekcji w pierwszych latach życia¹⁹. Polska grupa badawcza wykazała, że uczulenie na β -laktoglobulinę (białko mleka krowiego) wiąże się z prawie czterokrotnie większym ryzykiem nawracających infekcji dróg oddechowych u dzieci w wieku poniżej dwóch lat²⁰. Każ-

da ostra infekcja, wysoka temperatura u dziecka z ABMK zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej dla alergenów, a leczenie przeciwzapalne oraz antybiotykoterapia dodatkowo pogłębiają dysbiozę jelitową, co może skutkować osłabieniem odporności oraz opóźnieniem rozwoju tolerancji pokarmowej. Tworzy się w takiej sytuacji rodzaj błędnego koła. Modulatory mikrobioty, stosowane u tych dzieci, z jednej strony niwelują dysbiozę jelitową, z drugiej uszczelniają nabłonek jelitowy, zwiększają produkcję sekrecyjnej immunoglobuliny A, aktywują odpowiedź Th1, chroniąc dziecko przed patogenami i infekcjami²¹. Dlatego w leczeniu ABMK ważna jest nie tylko eliminacja alergenu, ale również aktywacja przeciwzapalnej odpowiedzi odpornościowej, co wspierają modulatory mikrobioty jelitowej. Ochrona dzieci z ABMK przed infekcjami może mieć również znaczenie w zahamowaniu marszu alergicznego – progresu alergii pokarmowej do astmy oskrzelowej. Badania wskazują, że połączenie infekcji wirusowych i zapalenia alergicznego może zwiększać ryzyko wystąpienia świszczącego oddechu u dzieci²².

Badania nad mikrobiotą jelitową i jej wpływem na alergię są dynamicznie rozwijającą się dziedziną. Jakie są możliwe przyszłe kierunki badań, które mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia roli mikrobioty w patogenezie ABMK?

Wszyscy badacze podkreślają, że ciągle niezbędne są dalsze badania, szczególnie wielośrodkowe i długookresowe, wykazujące rolę mikrobiomu i jego modulacji w rozwoju alergii i marszu alergicznego. Myślę, że w najbliższej przyszłości należy ujednoczyć metodologię oceny mikrobiomu jelitowego oraz rozszerzyć zakres analiz o kompleksową ocenę metabolomu mikrobioty jelitowej. Być może takie działania pozwoliłyby na ustalenie charakterystycznego profilu zaburzeń, który byłby swoistym biomarkerem pozwalającym na określenie ryzyka rozwoju alergii i jej przebiegu. Należy podkreślić, że obecnie analizy mikrobiomu są przeznaczone głównie do porównawczych badań naukowych i ciągle jeszcze przed nami daleka droga do wykorzystania wyników oceniających mikrobiotę (skład ilościowy, funkcje metaboliczne) jako narzędzie diagnostyczne czy też prognostyczne w ABMK.

Spojrzenie okiem alergologa – praktyczne zastosowanie

Lukasz Błażowski

Co jest kluczowym wyzwaniem w codziennej pracy z pacjentem z ciężką postacią ABMK? Czy modulacja mikrobioty może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów?

Pierwszym i najważniejszym etapem opieki nad pacjentem z objawami alergii na BMK jest postawienie prawidłowego rozpoznania, a w przypadku ciężkiego przebiegu klinicznego równie ważne jest, aby rozpoznanie zostało postawione jak najszybciej. Każdy dzień bez prawidłowego leczenia nie tylko przedłuża cierpienie dziecka, ale zwiększa także ryzyko zagrażających dziecku, zarówno nagłych jak i odległych następstw choroby. Konsekwencją braku rozpoznania może być groźny dla życia dziecka wstrząs anafilaktyczny związany z reakcjami IgE-zależnymi, poważne zaburzenia wodno-elektrolitowe i energetyczne w przypadku postępującej IgE-niezależnej enteropatii czy też zwiększone ryzyko odległych konsekwencji progresji marszu atopowego. Jeżeli manifestacją ABMK są objawy atopowego zapalenia skóry, konsekwencją jest zazwyczaj uczulenie na kolejne, często groźne dla dziecka alergeny pokarmowe, takie jak białka jaja kurzego, orzechy, rośliny strączkowe czy ryby. Większa jest także częstość uczulenia na alergeny wziew-

ne, zwłaszcza roztocze kurzu domowego. Opisany mechanizm uczulania przez uszkodzony naskórek jest powszechnie akceptowany przez naukowców. Ponadto, rozwój alergii na białka pokarmowe czy wziewnych to nie tylko ryzyko reakcji anafilaktycznych, ale także wielokrotnie zwiększone ryzyko rozwoju astmy. W badaniu Hansen i wsp. 56% pacjentów, u których w niemowlęctwie potwierdzono IgE-zależną alergię na białka mleka krowiego, rozwinęło objawy astmy do 26. roku życia²³. Zatem częstość występowania astmy w grupie pacjentów z ABMK jest prawie 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

To, że mikrobiom jelitowy jest konieczny do zapewnienia integralności bariery nabłonkowej, jest powszechnie znane i udowodnione w wielu badaniach naukowych²⁴. Jednak poza utrzymaniem homeostazy bariery nabłonkowej niemniej ważny, a może nawet bardziej istotny, jest wpływ mikrobiomu i powstających w wyniku fermentacji bakteryjnej oligosacharydów) metabolitów na układ odporności wrodzonej. Każde zaburzenie bioróżnorodności mikrobioty może prowadzić do dysregulacji tolerancji immunologicznej i w konsekwencji rozwoju przewlekłych chorób zapalnych, w tym także różnych fenotypów chorób alergicznych²⁵. Wykazano, że syn-



DO ZAPAMIĘTANIA

- Pierwszym i najważniejszym etapem opieki nad pacjentem z objawami ABMK jest jak najszybsze postawienie prawidłowego rozpoznania.
- Brak prawidłowego rozpoznania i w konsekwencji prawidłowego leczenia przedłuża cierpienie dziecka oraz zwiększa ryzyko zarówno nagłych, jak i odległych następstw choroby.
- Każdy lekarz posiadający dostateczną wiedzę może postawić rozpoznanie ABMK i w chwili rozpoznania, w zależności od obrazu klinicznego choroby, powinien zdecydować o wprowadzeniu do żywienia hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy lub mieszanki aminokwasowej.
- W postępowaniu z dzieckiem z ABMK ważna jest nie tylko eliminacja alergenu, ale również modulacja procesów odpornościowych, w czym pomocne mogą być synbiotyki stosowane w mieszankach leczniczych.
- Ochrona dzieci z ABMK przed infekcjami może mieć korzystny wpływ na historię naturalną chorób atopowych.

biotyki są konieczne do uzyskania korzystnych produktów metabolizmu mikrobioty (postbiotyków), które bezpośrednio stymulują subpopulacje komórek, mających ochronny wpływ w stosunku do rozwoju przewlekłych procesów chorobowych, takich jak regulatorowe komórki T, wytwarzające IL-10, główną cytokinę biorącą udział w rozwoju tolerancji immunologicznej i utrzymaniu równowagi pomiędzy endotypami Th1 i Th2^{26,27}. Nie są to tylko rozważania teoretyczne. Zarówno nasza praktyka lekarska, jak też badania randomizowane czy duże badania *real-life* przekonują nas, że żywienie dzieci z ABMK mieszankami o wysokim stopniu hydrolizy i aminokwasowymi, zawierającymi m.in. synbiotyki w oparciu o *Bifidobacterium breve* oraz galakto/frukto-oligosacharydy (GOS/FOS), zmniejsza stopień ciężkości chorób atopowych, prowadzi do szybszego ich ustępowania, zabezpiecza prawidłowe wzrastanie dziecka, zmniejsza częstość infekcji i tym samym poprawia jakość życia pacjentów i ich rodzin^{9-11,28}.

Na rynku dostępnych jest wiele preparatów mlekozastępczych do postępowania w łagodnej i ciężkiej postaci ABMK. Czy wszystkie mogą być stosowane przez pediatrów? Czy są jakieś ograniczenia?

Podstawą leczenia ABMK jest dieta eliminacyjna, w większości przypadków z zastosowaniem mieszanek mleka o wysokim stopniu hydrolizy, a wyjątkowo, w przypadku ciężkich postaci klinicznych – niezależnie czy IgE-zależnych, czy IgE-niezależnych – mieszanek elementarnych, czyli aminokwasowych. Alergię na białka mleka krowiego, zwłaszcza w okresie niemowlęcym, rozpoznajemy przede wszystkim

na podstawie szczegółowego wywiadu i objawów klinicznych. Potwierdzenie obecności swoistych IgE dla białek mleka krowiego nie zawsze jest możliwe i w rzeczywistości nie jest konieczne dla rozpoznania, ponieważ w dużej części przypadków za objawy kliniczne odpowiada alergja na BMK niezależna od przeciwciał IgE. Oznaczenie swoistych IgE dla białek mleka jest potrzebne przede wszystkim na etapie oceny ryzyka anafilaksji oraz ustalenia prognozy i postępowania w przyszłości (np. przed decyzją o wykonaniu próby prowokacyjnej), jednak nie są wymagane do rozpoznania, a oczekiwanie na ich wynik zdecydowanie opóźnia wprowadzenie potwierdzającej rozpoznanie diagnostycznej diety eliminacyjnej. Podobnie, oczekiwanie na konsultację alergologiczną, która w większości jest konieczna w dalszym procesie leczenia, również nie powinno opóźniać rozpoznania ABMK przez lekarza pierwszego kontaktu. Jest więc oczywiste, że każdy lekarz posiadający dostateczną wiedzę może postawić rozpoznanie ABMK i w konsekwencji może, a nawet powinien zdecydować o wprowadzeniu diagnostycznej diety eliminacyjnej poprzez zastosowanie – w zależności od obrazu klinicznego – mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy lub mieszanki elementarnej.

Czy prawidłowy profil mikrobioty wspiera układ odpornościowy?

W przypadku każdego dziecka, także z ABMK, dysbioza jelitowa prowadzi nie tylko do opisanych powyżej zaburzeń immunoregulacji, ale także może być przyczyną częstszego występowania różnych zakażeń. W różnych badaniach wykazano, że dzieci z ABMK znamiennej częściej chorują na infekcje przewodu pokarmowego, układu oddechowego, uszu czy zakażenia skóry²⁹. Stosowane w tych przypadkach antybiotyki jeszcze bardziej pogłębiają zaburzenia bioróżnorodności mikrobioty. Dowiedziono, że konsekwencją nieprawidłowych interakcji pomiędzy mikrobiotą różnych układów naszego organizmu jest także dysregulacja immunologiczna w zakresie układu odpornościowego³⁰. Jak ważna jest odporność przed infekcjami, świadczą doniesienia naukowe ostatnich lat. Wykazały one, że uszkodzenie bariery nabłonkowej czy naskórkowej, m.in. przez infekcje, prowadzi do uwolnienia alarmin, czyli cytokin nabłonkowych, które w większości zapoczątkowują immunologiczne procesy patofizjologiczne prowadzące do rozwoju różnych fenotypów chorób atopowych, w tym atopowego zapalenia skóry czy astmy³¹. Wynika z tego, że dziecko z alergią na białka mleka krowiego, które z założenia jest bardziej narażone na występowanie częstszych infekcji układu pokarmowego, układu oddechowego i skóry, skazane jest na nieuchronność rozwoju marszu atopowego. Jest zatem oczywiste,

że każda interwencja immunomodulująca, prowadząca do przywrócenia równowagi mikrobioty, jest dla dziecka z ABMK korzystna. W badaniach, także z randomizacją i pochodzących z różnych ośrodków wykazano, że zastosowanie w żywieniu dzieci z ABMK mieszanek z modulatorami mikrobioty istotnie zmniejszało częstość infekcji układu pokarmowego, układu oddechowego i skóry^{17,32,33}.

Prawidłowe i szybkie rozpoznanie ABMK u dziecka oraz zastosowanie diagnostycznej, a następnie leczniczej diety eliminacyjnej opartej, w zależności od obrazu klinicznego, na immunomodulujących mieszankach o wysokim stopniu hydrolizy lub mieszankach elementarnych, jest zarówno podstawą prawidłowego leczenia, jak też może mieć korzystny dla dziecka wpływ na rozwój marszu atopowego^{34,35}.

prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska

✉ Pracownia Immunologii Zakładu Patomorfologii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, al. Dzieci Polskich 20

b.cukrowska@ipczd.pl

dr hab. n. med. Łukasz Błażowski, prof. UR

✉ Klinika Alergologii i Pneumonologii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
34-700 Rabka-Zdrój, ul. Prof. Jana Rudnika 3 B

l.blazowski@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

- Cukrowska B. Microbial and nutritional programming-the importance of the microbiome and early exposure to potential food allergens in the development of allergies. *Nutrients* 2018;10:1541.
- Lin C, Lin Y, Zhang H i wsp. Intestinal 'infant-type' bifidobacteria mediate immune system development in the First 1000 days of life. *Nutrients* 2022;14:1498.
- Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S i wsp. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was not developing. *J Clin Nutr* 2008;87:534-538.
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF i wsp. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-850.
- Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF i wsp. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009;39:518-526.
- Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB i wsp. Intestinal microbiota and allergic diseases: a systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:177-188.
- Savova MV, Zhu P, Harms AC i wsp. Current insights into cow's milk allergy in children: Microbiome, metabolome, and immune response-A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2024;35:e14084.
- Szajewska H, Horvath A, Błażowski Ł i wsp. Probiotyki, prebiotyki, synbiotyki w zapobieganiu chorobom alergicznym i ich leczeniu - stanowisko Grupy Ekspertów. *Stand Med Pediatr* 2020;17:733-735.
- Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR i wsp. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:935.
- Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF i wsp. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res* 2013;75:343-351.
- Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MTJ i wsp. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:316-322.
- Candy DCA, Van Ampting MTJ, Nijhuis MMO i wsp. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res* 2018;83:677-686.
- Wopereis H, Van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A i wsp. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: A randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* 2019;9:27.
- Fox AT, ASSIGN Study Group, Wopereis H, Van Ampting MTJ i wsp. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: A randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* 2019;9:5.
- Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L i wsp. Tolerance development in infants with IgE mediated cow's milk allergy receiving amino acid-based formula including specific synbiotics: A multi-center randomized controlled clinical trial (PRESTO). In Proceedings of the PAAM, Florence, Italy, 17-19 October 2019.
- Wopereis H, Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A i wsp. Increased and enriched Bifidobacterium community in gut microbiota of infants with IgE-mediated CMA receiving a specific synbiotic-containing amino acid-based formula. In Proceedings of the FAAM-EUROBAT, Digital Event, 16-17 October 2020.
- Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L i wsp. PRESTO study team. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:650-658.e5.
- Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH i wsp. The use of an amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy-effect on clinical outcomes. *Nutrients* 2021;27:13:2205.
- Fiocchi A, Knol J, Koletzko S i wsp. Early-life respiratory infections in infants with cow's milk allergy: an expert opinion on the available evidence and recommendations for future research. *Nutrients* 2021;13:3795.
- Woicka-Kolejwa K, Zaczek M, Majak P i wsp. Food allergy is associated with recurrent respiratory infections during childhood. *Adv Dermatol Allergol* 2016;33:109-113.
- Cukrowska B, Biera JB, Zakrzewska M i wsp. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of Bifidobacterium breve and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients* 2020;212:946.
- Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: New rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012;18:726-735.
- Hansen M, Nissen SP, Halcken S i wsp. The natural course of cow's milk allergy and the development of atopic diseases into adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:727-733.
- Moriki D, Francino MP, Koumpagiotti D i wsp. The Role of the Gut Microbiome in Cow's Milk Allergy: A Clinical Approach. *Nutrients* 2022;14:4537.
- Smulders T, Van Der Schee MP, Maitland-Van Der Zee AH i wsp. Influence of the gut and airway microbiome on asthma development and disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2024;35:e14095.
- Iweala OI, Nagler CR. The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol* 2019;37:377-403.

-
- ²⁷ Savova MV, Zhu P, Harms AC i wsp. Current insights into cow's milk allergy in children: Microbiome, metabolome, and immune response - A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2024;35:e14084.
- ²⁸ Hubbard GP, Atwal K, Graham L i wsp. Synbiotic containing extensively hydrolyzed formulam improves gastrointestinal and atopic symptom severity, growth, caregiver quality of life, and hospital-related healthcare use in infants with cow's milk allergy. *Immun Inflamm Dis* 2022;10:e636.
- ²⁹ Sorensen K, Meyer R, Grimshaw KE i wsp. The clinical burden of cow's milk allergy in early childhood: A retrospective cohort study. *Immun Inflamm Dis* 2022;10:e572.
- ³⁰ Alhamwe BA, Lopez JF, Zhernov Y i wsp. Impact of local human microbiota on the allergic diseases: Organ-organ interaction. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34:e13976.
- ³¹ Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiącek M i wsp. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78:2851-2874.
- ³² Fox A, Bird A, Fiocchi A i wsp. The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Org J* 2019;12:100034.
- ³³ Lay C, Chu CW, Purbojati RW i wsp. A synbiotic intervention modulates metaomics signatures of gut redox potential and acidity in elective caesarean born infants. *BMC Microbiology* 2021;21:191.
- ³⁴ Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol* 2020;11:1907.
- ³⁵ Augustine T, Kumar M, Khodor S i wsp. Microbial Dysbiosis Tunes the Immune Response Towards Allergic Disease Outcomes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;65:43-71.

SKUTECZNA I NAJBARDZIEJ INNOWACYJNA* FORMUŁA

DLA NIEMOWLĄT I DZIECI Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ABMK

REFUNDOWANY
DLA PACJENTÓW Z ABMK
OD URODZENIA
DO UKOŃCZENIA
18. ROKU ŻYCIA¹



SZYBKA REDUKCJA OBJAWÓW ABMK JUŻ OD 3 DNI PO ZASTOSOWANIU²

Jedyna mieszanka aminokwasowa z synbiotykiem SYNEO
o działaniu udowodnionym naukowo:

- ✓ **ULGA W OBJAWACH SKÓRNYCH³⁻⁵:** AZS, świąd, pokrzywka
- ✓ **ULGA W OBJAWACH ŻOŁĄDKOWO-JELITOWYCH³⁻⁵:** wymioty, kolka, ulewianie, zaparcie, biegunka, krew w stolcu
- ✓ **ULGA W OBJAWACH ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO³⁻⁵:** świszczący oddech, trudności w oddychaniu

* Wśród mieszanek aminokwasowych dostępnych w Polsce z uwagi na zawartość synbiotyku Syneo.

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

2. De Boissieu D, et al. J Pediatr. 1997; 131(5): 744-7. Potwierdza działanie mieszanki aminokwasowej. 3. Burks AW, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2015; 26(4): 316-322.

4. Fox AT, et al. Clin Transl Allergy. 2019; 9(1): 5. 5. Candy DCA, et al. Pediatric research. 2018; 83(3): 677-686.

Neocate Syneo to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna. Do stosowania pod nadzorem lekarza, po rozważeniu wszystkich możliwych sposobów żywienia, w tym karmienia piersią.

Nutricia Polska Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 8, 00-728 Warszawa

Więcej informacji dla lekarzy: www.akademianutricia.pl; portal dla rodziców: www.alergianamlekokrowie.pl

Materiał przeznaczony dla osób mających kwalifikacje w dziedzinie medycyny, żywienia lub farmacji.

ALLG/NEO/09/08/2024_BL538