

Probiotyki – zastosowanie w różnych sytuacjach klinicznych u dzieci

The use of probiotics in various clinical situations among children

dr n. med. Robert Kuthan^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

Oddano do publikacji: 20.11.2014 **PDF TEXT** www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Flora fizjologiczna przewodu pokarmowego człowieka pełni liczne funkcje wpływające na prawidłową pracę nie tylko jelit, ale także systemu odpornościowego. Bakterie komensalne rozkładają niestrawione resztki pokarmowe, wzmagają absorpcję wapnia, magnezu i żelaza oraz syntetyzują witaminę K. Ich bliski kontakt z tkanką chłoną przewodu pokarmowego (GALT) powoduje, iż pełnią ważną rolę immunostymulacyjną – pobudzają rozwój komórek układu chłonnego oraz działają przeciwzapalnie. Z tego powodu zaburzenia składu flory fizjologicznej mogą skutkować zaburzeniami ogólnoustrojowych procesów odpornościowych, prowadząc do rozwoju alergii bądź chorób autoimmunologicznych. W związku z tym prowadzone są liczne badania dotyczące zastosowania probiotyków w leczeniu i profilaktyce nie tylko chorób przewodu pokarmowego, ale także atopowego zapalenia skóry, nieswoistych zapaleń jelit, nawrotowych infekcji dróg oddechowych. **Słowa kluczowe:** probiotyki, flora fizjologiczna, GALT, immunostymulacja.

■ **Abstract:** The physiological bacterial flora of the gastrointestinal tract plays several important parts in affecting the proper work of the intestine and of the immune system. Commensal bacteria decompose undigested food, increase absorption of calcium, magnesium and iron and also synthesize vitamin K. Bacterial interactions with the gut associated lymphoid tissue (GALT) plays an important immunostimulatory role – stimulation of the development of cells of the lymphatic system and reveal anti-inflammatory activity. For this reason, abnormal composition of the physiological flora can result in systemic disorders of immune processes leading to the development of allergies or autoimmune diseases. Thus, there are number of researches on applying probiotics for treatment and prophylaxis not only of gastrointestinal tract diseases but also of atopic dermatitis, inflammatory bowel disease, and recurrent respiratory tract infections. **Key words:** probiotics, gut bacteria, GALT, immunostimulation.

Wprowadzenie

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które przyjęte w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie człowieka. Po raz pierwszy wpływ obecności konkretnych mikroorganizmów w przewodzie pokarmowym na stan zdrowia człowieka opisał w XX w. rosyjski mikrobiolog Ilja Miecznikow (1845-1916; laureat Nagrody Nobla w dziedzinie

medycyny w 1908 r.), który zwrócił szczególną uwagę na bakterie spożywane w produktach mlecznych. Jego porównanie populacji kaukaskiej i bałkańskiej stało się podstawą teorii o roli spożycia jogurtu – jako istotnym elemencie wpływającym na długość życia członków badanych populacji.

Obecnie wśród probiotyków wyróżnia się żywność funkcjonalną oraz probiotyki farma-

ceutyczne. Do żywności funkcjonalnej zalicza się produkty mleczne zawierające specyficzne gatunki bakterii mlekowych oraz drożdży. Probiotyki farmaceutyczne są wyrobami medycznymi o wystandaryzowanym składzie oraz potwierdzonej skuteczności klinicznej. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele produktów dla dzieci i osób dorosłych, zawierających różne gatunki bakterii probiotycznych. Znajdują one zastosowanie zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu pomocniczym wielu chorób.

W warunkach fizjologicznych przewód pokarmowy człowieka jest skolonizowany przez mikroorganizmy komensalne. Największa ich ilość występuje w jelicie grubym, gdzie osiąga liczbę ok. 10^{14} i tym samym stanowi 10-krotność wszystkich komórek organizmu człowieka. Proces kolonizacji przewodu pokarmowego rozpoczyna się tuż po narodzinach i jest zależny od sposobu porodu. U noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego początkowo dominują gatunki z rodzajów *Staphylococcus* oraz *Propionibacterium*, pochodzące ze skóry matki, natomiast w wyniku porodu naturalnego dochodzi do kolonizacji i rozwoju bakterii z rodzajów *Lactobacillus* i *Prevotella*, które wchodzi w skład flory fizjologicznej pochwy. Różnice w składzie flory fizjologicznej przewodu pokarmowego zanikają ok. 2.-3. r.ż. dziecka, wraz z przejściem na dietę stałą [1].

W skład flory fizjologicznej przewodu pokarmowego wchodzi ok. 1000-1500 gatunków bakterii. Do najczęściej izolowanych typów należą: *Firmicutes* (rodzaje: *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Dorea*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Lactobacillus*) – 30,6-83%; *Bacteroidetes* (rodzaj: *Bacteroides*) – 8-48%; *Actinobacteria* (rodzaje: *Bifidobacterium*, *Proteobacteria*) – 0,7-16,7%. Występowanie konkretnych gatunków jest za-

leżne od czynników osobniczych organizmu gospodarza oraz ulega zmianie w trakcie jego życia [2].

Rola flory fizjologicznej

Flora fizjologiczna przewodu pokarmowego jest niezbędna do prawidłowego przebiegu procesu trawienia i wchłaniania substancji pokarmowych.

Bakterie komensalne odpowiadają za proces fermentacji niestrawionych resztek pokarmowych oraz śluzu produkowanego przez komórki nabłonka. W wyniku przemian beztlenowych węglowodanów powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które stanowią główne źródło energii dla kolonocytów. Obecnie coraz częściej podkreśla się rolę tych kwasów – octanu, maślanu i fumaranu – w przebiegu procesów różnicowania się komórek nabłonka przewodu pokarmowego. Wykazano, iż stymulują one proliferację oraz różnicowanie komórek w obrębie jelita cienkiego, jak też jelita grubego [3]. Maślan może ponadto zmieniać fenotyp komórek z neoplastycznego na nieneoplastyczny, hamuje również proliferację i stymuluje apoptozę komórek raka okrężnicy. Przeciwnowotworowe właściwości maślanu wyrażają się także w postaci ekspresji genów odpowiedzi stresowej oraz hamowania cyklooksygenazy-2 [2].

Mikroflora jest odpowiedzialna również za beztlenowe przemiany białek, w wyniku których dochodzi do powstawania kwasów tłuszczowych, amoniaku, fenoli, tioli oraz indoli.

W kątnicy bakterie komensalne biorą udział w syntezie witamin, przede wszystkim witaminy K, absorpcji wapnia, magnezu i żelaza.

Wykazano, iż w zależności od składu flory fizjologicznej przewodu pokarmowego występuje zmienna zdolność do absorpcji energii ze spożytego pokarmu.

Obserwowano, że podanie ludziom z zespołem metabolicznym flory fizjologicznej osobników szczupłych powodowało obniżenie poziomu trójglicerydów we krwi. Wynika to prawdopodobnie z mniejszej zdolności do odzyskiwania energii z pożywienia, co warunkowane jest innym składem bakteryjnym flory fizjologicznej u osób szczupłych [1]. Obecność flory fizjologicznej zapobiega ponadto rozwojowi zakażenia poprzez hamowanie zasiedlania przewodu pokarmowego przez bakterie patogenne.

Ze względu na obecność tkanki limficznej przewodu pokarmowego – GALT (ang. *gut associated lymphoid tissue*), flora fizjologiczna odgrywa znaczącą rolę w procesach immunologicznych. Pod wpływem bakterii komensalnych dochodzi do stymulacji komórek wchodzących w skład GALT, co umożliwia jej prawidłowy rozwój. Udowodniono, iż myszy pozbawione flory fizjologicznej wykazują niedorozwój węzłów chłonnych krezki, limfocytów śród nabłonkowych oraz grudek chłonnych jelita, a nawet centrów rozmnażania w śledzionie i obwodowych węzłach chłonnych. Prawidłowa flora jelitowa, poza stymulacją GALT, pobudza także syntezę sekretoryjnych IgA oraz wpływa na utrzymanie ścisłych połączeń między komórkami nabłonka jelitowego, co powoduje zmniejszenie przepuszczalności ścian jelita. Jak dotąd nieznanym jest dokładny mechanizm działania immunomodulującego bakterii komensalnych, jednak zidentyfikowano gatunki bakterii o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym [4]. Oprócz *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. takie właściwości mają także niepatogenne gatunki z rodzaju *Clostridium* oraz *Bacteroides fragilis*. Wykazano, iż dysbioza (nieprawidłowa flora jelitowa) u noworodków poprzedza powsta-

wanie reakcji nadwrażliwości u dzieci, gdyż rozwój alergii w młodym wieku jest związany ze zmniejszonym poziomem *Lactobacillus* spp. oraz *Bifidobacterium* spp. w przewodzie pokarmowym [1].

■ Zastosowanie probiotyków

■ Probiotyki w schorzeniach przewodu pokarmowego

Probiotyki znajdują szerokie zastosowanie w terapii chorób przewodu pokarmowego. Szczególnie podkreśla się ich rolę w profilaktyce oraz leczeniu biegunki o etiologii wirusowej u dzieci.

Preparatem wykazującym znaczną skuteczność kliniczną w profilaktyce szpitalnej biegunki rotawirusowej są szczepy *Lactobacillus* GG, których działanie zostało potwierdzone także w niektórych przypadkach profilaktyki biegunek bakteryjnych. Niestety, jak dotąd nie udało się określić dokładnego mechanizmu działania *Lactobacillus* GG. Wśród hipotetycznych teorii rozważa się możliwość syntezy związków przeciwbakteryjnych przez te bakterie probiotyczne, kompetencyjną inhibicję adhezyn bakterii patogennych, konkurencję o związki niezbędne do wzrostu, modyfikację toksyn bakteryjnych oraz działanie stymulujące na układ odpornościowy. Mimo potwierdzonej skuteczności preparatów zawierających *Lactobacillus* GG, nie ma określonej, zalecanej dawki probiotyku, co powoduje, iż wyniki badań prowadzonych przez różne ośrodki są trudne do porównania. Jednak w sytuacji niskiej skuteczności szczepionek przeciw rotawirusom, terapia za pomocą probiotyków stanowi istotną alternatywę profilaktyki biegunki rotawirusowej. Ocenia się, iż szczepy *Lactobacillus* GG są skuteczne także w leczeniu biegunki poantybiotykowej, wynikającej z zaburzeń składu flory jelitowej [5].

Przeprowadzono również liczne badania nad zastosowaniem probiotyków w leczeniu zaparcí czynnościowych u dzieci. Jak dotąd nie uzyskano jednoznacznych wyników dotyczących skuteczności preparatów i sugeruje się przeprowadzenie dalszych badań w celu oceny działania konkretnych szczepów [6].

Jednocześnie zastosowanie terapii łączonej za pomocą laktulozy oraz probiotyków nie powodowało wystąpienia statystycznie istotnego zwiększenia częstości działań niepożądanych w porównaniu do grupy leczonej tylko za pomocą laktulozy [7].

Do częstych schorzeń autoimmunologicznych przewodu pokarmowego u dzieci zaliczane są nieswoiste zapalenia jelit (IBD). W obrębie IBD wyróżnia się chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*). Wykazują one znaczne odrębności zarówno w stosunku do miejsca występowania zmian zapalnych, jak i głębokości ich penetracji. Jednak w przypadku obu chorób dochodzi do zaburzeń składu flory jelitowej. W związku z tym sugeruje się korzystny wpływ probiotyków na przebieg choroby i potencjalne złagodzenie dolegliwości występujących u chorego. Uważa się, iż podanie probiotyków wpływających korzystnie na skład flory fizjologicznej jelita przyczynia się do leczenia IBD zarówno w postaci lekkiej, jak i w ciężkich przypadkach. [8].

■ Probiotyki w profilaktyce zakażeń górnych dróg oddechowych

Skuteczność probiotyków w zapobieganiu zakażeń dróg oddechowych (GDO) oceniono w badaniu randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, na grupie w wieku przedszkolnym (3-6 lat), spośród której 57 dzieci otrzymywało przez okres 6 miesięcy preparat probiotyczny zawierający: $1,25 \times 10^{10}$

JTK (jednostki tworzące kolonie) szczepów *Lactobacillus acidophilus* CUL21 (NCIMB 30156), *L. acidophilus* CUL60 (NCIMB 30157), *Bifidobacterium bifidum* CUL20 (NCIMB 30153), *B. animalis* subsp. *lactis* CUL34 (NCIMB 30172), z dodatkiem witaminy C (50 mg). Stwierdzono wyraźny (33% $P=0,002$) spadek częstości występowania infekcji GDO w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zaobserwowano wyraźne skrócenie okresu objawowego, wartość MD (*mean difference*) wyniosła -21, 0, CI: -35,9, -6,0, ($P=0,006$), odnotowano także skrócenie okresu absencji w placówkach przedszkolnych – średnio o 30% ($P=0,007$). Okres, w którym konieczne było stosowanie antybiotyków, leków przeciwbólowych i/lub przeciwkaszlowych, a także medykamentów donosowych był również krótszy w grupie otrzymującej probiotyki (MD: -6.6, 95% CI: -12.9, -0.3, $P=0.040$) [9].

■ Probiotyki w profilaktyce chorób alergicznych

Schorzenia alergiczne układu oddechowego oraz skóry dotyczą rosnącej liczby pacjentów, w tym w szczególności dzieci. Stale podejmowane są próby poprawy stanu zdrowia poprzez zastosowanie m.in. bakterii probiotycznych.

Yang i wsp. opisali wyniki badań skuteczności probiotyków w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu uczestniczyło 100 dzieci, równomiernie alokowanych do grupy poddanej interwencji i grupy placebo. Badanie poprzedzono dwutygodniowym okresem, w którym pacjenci nie stosowali doustnych antyhistaminików, nie używali leków na skórę (inhibitory kalcyneuryny, glikokortykosteroidy), emolientów ani prepa-

ratów zawierających probiotyki. Badaniem objęto dzieci w wieku 2-9 lat, z łagodnym do umiarkowanego atopowym zapaleniem skóry. Okres interwencji wyniósł 6 tygodni, w którym pacjenci otrzymywali preparat zawierający 1×10^9 JTK mieszaniny probiotycznych szczepów bakterii o składzie: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* oraz *B. lactis*. Po zakończeniu okresu interwencji u pacjentów, którzy ukończyli protokół badania (37 osób w grupie poddanej interwencji, 34 osoby w grupie placebo) wykonano pomiary ilości bakterii probiotycznych poszczególnych gatunków w próbkach kału oraz poziom cytokin (IL-4, IL-10, TNF- α). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie cytokin w obrębie badanych grup. Badacze zauważyli istotny wzrost liczby bakterii probiotycznych w próbkach pacjentów otrzymujących probiotyki. Autorzy badania konkludują te wyniki stwierdzeniem, że zastosowanie bakterii probiotycznych nie wpłynęło istotnie na poziom cytokin prozapalnych ani na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry, przy jednoczesnej skutecznej kolonizacji przewodu pokarmowego przez bakterie probiotyczne, w szczególności przez *L. rhamnosus* (wzrost 514-krotny), a także *B. lactis* i *L. casei* (wzrost ~100-krotny) [10].

Wyniki tych badań są zbieżne z wynikami metaanaliz, które wskazują na brak lub nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy probiotyki wykazują działanie immunostymulacyjne, mające odzwierciedlenie w poprawie obrazu klinicznego pacjentów z AZS. Wynika to prawdopodobnie z kilku powodów – m.in. małej liczebności badanych grup, zróżnicowanego, zwykle krótkiego, czasu trwania interwencji, zastosowania różnych szczepów bakteryjnych, a także zróżnicowania protokołów badawczych [11,12].

Jednocześnie liczne gremia naukowe i klinicyści podają, że nie należy wątpić w skuteczność bakterii probiotycznych w leczeniu wspomagającym i/lub zapobieganiu różnym schorzeniom u dzieci, a także w ich pozytywne właściwości immunomodulacyjne [13,14,15].

Preparaty zawierające szczepy bakterii probiotycznych dostępne są w aptekach, punktach aptecznych oraz w sklepach zielarsko-medycznych. Wśród ich szerokiej gamy znajdują się preparaty zawierające jeden lub kilka gatunków mikroorganizmów, głównie bakterii, ale także grzybów jednokomórkowych, np. *Saccharomyces boulardii*. Na rynku dostępne są preparaty mające w składzie od 1 do nawet 10 gatunków bakterii.

■ Varia

Obecnie prowadzi się wiele badań oceniających wpływ probiotyków na proces detoksykacji organizmu. Zaobserwowano, iż bakterie i grzyby probiotyczne mają zdolność do akumulacji ksenobiotyków, takich jak mykotoksyny oraz metale ciężkie. Takie właściwości probiotyków wiążą się z ich potencjalnym szerokim zastosowaniem w leczeniu zatruc, a także w zapobieganiu akumulacji szkodliwych substancji pochodzących z wysokoprzetworzonego pożywienia, które jest powszechnie obecne na rynku [16,17].

■ Podsumowanie

Obecnie wiąże się duże nadzieje z zastosowaniem preparatów probiotycznych.

Potencjalnie wielokierunkowy mechanizm działania bakterii komensalnych powoduje, iż probiotyki znajdują zastosowanie nie tylko w leczeniu chorób przewodu pokarmowego, ale także alergicznych i autoimmunologicznych. Zmienne wyniki badań oceniających

skuteczność probiotyków wynikają w dużej mierze z różnorodności badanych szczepów bakteryjnych oraz znacznych różnic w podawanych dawkach.

Jednocześnie preparaty probiotyczne są wysoce bezpieczne i wiążą się z niewielką liczbą działań niepożądanych.

Piśmiennictwo:

20. Strzepa A, Szczepaniak M. Wpływ naturalnej flory jelitowej na odpowiedź immunologiczną. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 67: 908-920.
21. Serban DE. Gastrointestinal cancers: Influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett* 2014; 345: 258-270.
22. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 360 (9356): 512-519.
23. Dogia CA, Galdeano M, Perdigón G. Gut immune stimulation by non pathogenic Gram(+) and Gram(-) bacteria. Comparison with a probiotic strain. *Cytokine* 2008; 41 (3): 223-231.
24. Szajewska H, Kotowska M i wsp. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138 (3):361-365.
25. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (1): 69-75.
26. Sadeghzadeh M, Rabieefar A i wsp. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int J Pediatr* 2014; 2014: 937212. doi: 10.1155/2014/937212. Epub 2014 Apr 9.
27. Reiff C, Kelly D. Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 25-33.
28. Garaiova I, Muchová J i wsp. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Sep 10. doi: 10.1038/ejcn.2014.174. Epub ahead of print.
29. Yang HJ, Min TK i wsp. Efficacy of probiotic therapy on atopic dermatitis in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014, 6(3): 208-215.
30. van der Aa LB, Heymans HS i wsp. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21: e355-e367.
31. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116-121.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.043.
32. Caffarelli C, Santamaria F i wsp. Progress in pediatrics in 2013: choices in allergology, endocrinology, gastroenterology, hypertension, infectious diseases, neonatology, neurology, nutrition and respiratory tract illnesses. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 62. doi: 10.1186/1824-7288-40-62.
33. Nieto A, Wahn U i wsp. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; doi: 10.1111/pai.12272. Epub ahead of print.
34. Álvarez-Calatayud G, Pérez-Moreno J i wsp. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28 (3): 564-574.
35. Urban PL, Kuthan RT. Application of probiotics in the xenobiotic detoxification therapy; *Nukleonika* 2004; 49(Suppl. 1): S43 S45.
36. Bezirtzoglou E, Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe* 2011; 17 (6): 369-374.

dr n. med. Robert Kuthan
rkuthan@yahoo.com