

Úloha probiotík pri udržiavaní zdravého tráviaceho a imunitného systému

MUDr. Peter Minárik, PhD.^{1,2}, PharmDr. Daniela Mináriková, PhD.³

¹Ústav zdravotníckych disciplín, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

²Gastroenterologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

³Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Mikroflóra gastrointestinálneho traktu (GIT) je významný faktor, ktorý vplyva nielen na procesy zdravého trávenia, ale rôznymi imuno-modulačnými mechanizmami ovplyvňuje aj imunitu vzdialených orgánov a celého organizmu. Narušený mikrobióm tráviacich orgánov často sprevádza poruchy a choroby GIT. Zmeny mikrobiómu GIT sa pozorujú nielen pri črevných chorobách s príznakmi hnačiek, ale takisto pri chorobných stavoch horného tráviaceho traktu. Viacero mechanizmov, pomocou ktorých probiotické mikroorganizmy priaznivo ovplyvňujú zdravie GIT, je dnes už známych a dokonale preskúmaných. Aj keď výskum klinického využitia probiotických kmeňov stále ešte prebieha, výsledky doterajších štúdií oprávňujú už v súčasnosti využívať kvalitné probiotické prípravky na podporu prevencie a liečbu viacerých ochorení a porúch tráviaceho traktu, a taktiež sú osožné pri udržiavaní správnych imunitných funkcií extraintestinálnych orgánov.

Kľúčové slová: probiotiká, prebiotiká, mikrobióm, GIT, imunita

The role of probiotics in maintaining a healthy gastrointestinal and immune system

Microflora of the gastrointestinal (GI) tract is a significant factor that affects not only processes of healthy digestion, but through various immunomodulatory mechanisms it has also influence on the immunity of the organs that are outside of the GI tract, and on the whole body itself. Disturbed microbiome of the digestive organs often accompanies disorders and diseases of the GI tract. Changes of the GI tract microbiome have been observed not only in the intestinal diseases with diarrhea, but also in medical conditions of the upper gastrointestinal tract. Several mechanisms by which probiotic microorganisms positively affect gastrointestinal health, have been already well-known and thoroughly examined. Although studies on the clinical use of probiotic strains are still ongoing, the results of existing studies already justify the use of quality probiotic products to promote the prevention and treatment of several diseases and disorders of the digestive tract and they can be also useful in maintaining correct immune functions of the extra intestinal organs.

Key words: probiotics, prebiotics, microbiome, GI tract, immunity

Prakt. lekár., 2017; 7(2): 66–70

Úvod

Positívne účinky kyslých mliečnych výrobkov na zdravie človeka boli známe už v staroveku. Za začiatok vedeckého prístupu k štúdiu zdraviu prospešných baktérií, prítomných vo fermentovaných kyslých produktoch mlieka, možno symbolicky pokladať až rok 1908. V tomto roku ruský vedec Ilja Mečnikov získal Nobelovu cenu za epidemiologické a mikrobiologické práce, ktoré položili základ využitia probiotických baktérií pri podpore zdravia. Mečnikov dokázal ako prvý rozpoznať význam priateľských črevných mikrobiálnych kultúr, ktorých absencia vyvolá tráviacu poruchu, tzv. *dysmikrobiu*. V priebehu 20. storočia nastal pokrok v teoretických aj praktických znalostiach o živých mikroorganizmoch s priaznivým účinkom na ľudské zdravie. Dnes sa všeobecne uznáva preventívny význam prirodzenej bakteriálnej populácie v celom GIT.

Definícia

Termín **probiotiká** sa objavil v roku 1965 a použili ho autori Lilly a Stillwell pri opise látok vy-

lučovaných mikroorganizmami, ktoré sú schopné stimulovať rast iných mikroorganizmov. Jazykový pôvod slova *probiotiká* (angl. probiotics) pochádza z gréckeho výrazu *pro bios*, čo v slovenskom preklade znamená *pre život*. Moderná **definícia probiotiká** FAO/WHO (FAO – Food and Agriculture Organization; WHO – World Health Organization) uvádza, že: „*Probiotiká sú živé mikroorganizmy, ktoré, ak sa podávajú v dostatočných množstvách, majú dokázateľne pozitívne účinky na zdravie hostiteľa/prijemcu.*“

Ako **prebiotiká** sa označujú *nestráviteľné diétne substancie, ktoré podporujú rast a aktivujú metabolismus prospešných baktérií GIT, a tak sú schopné priniesť úžitok pre hostiteľa*. Prebiotiká teda slúžia ako „potrava“ (nutričný substrát) pre probiotiká. Chemicky ide o nestráviteľné a neresorbovateľné cukry, oligosacharidy a cukorné alkoholy. Osobitnú pozornosť pútajú najmä oligosacharidy, čo sú polysacharidy s krátkym reťazcom, ktoré vznikli pospájaním 3 – 10 molekúl jednoduchých cukrov. Zdrojom prírodných prebiotík sú najmä semená a korene niektorých rastlín (napríklad

čakanka, cibuľa, cesnak, špargľa, jačmeň, raž, strukovinové bôby a mnoho ďalších).

Symbiotiká sú prípravky s kombináciou probiotických kultúr a prebiotických substancií. Môžu sa pritom použiť kombinácie 1 alebo viacerých probiotík s 1 alebo viacerými prebiotikami. Symbiotiká sú účelnou kombináciou probiotík a prebiotík. Niektoré symbiotické prípravky okrem probiotík a prebiotík obsahujú navyše ešte aj ďalšie **mikronutrienty**, pri ktorých sú známe pozitívne imunomodulačné účinky. Sú to predovšetkým vybrané vo vode alebo v tukoch rozpustné vitamíny (napríklad vitamíny B6, B12, C, A, D, E, kyselina listová) a stopové prvky (napríklad zinok, selén, meď). Pri týchto látkach sa potvrdili údaje, že podporujú humorálne alebo celulárne imunitné reakcie a podporujú epitelové bariéry slizníc. Zoznam týchto mikronutrientov prináša tabuľka 1 (1).

Prebiotiká pôsobia synergicky s probiotikami, a ich účinky sa preto vzájomne potencujú. Ako **postbiotiká** sa niekedy nazývajú biologicky aktívne produkty probiotickej mikroflóry.

Koncept **ľudského mikrobiómu** prvýkrát predstavil vedeckej komunite Joshua Lederberg, ktorý ho definoval ako ekologickú komunitu komenzálnych, symbiotických a patogénnych mikroorganizmov, ktoré zdieľajú s človekom jeho telesné priestory a ovplyvňujú jeho zdravie aj choroby (2).

Vlastnosti

Jednou z nevyhnutných vlastností probiotických baktérií je **A. schopnosť prežiť v kyslom žalúdočnom prostredí**. Rezistentné pritom musia byť nielen voči žalúdočnej kyseline, ale takisto aj voči soliam žľazových kyselín. Ich ďalšou významnou vlastnosťou je **B. schopnosť adherovať** k epitelu črevnej sliznice. To sú základné vlastnosti, ktoré umožňujú probiotickým baktériám dočasne **C. kolonizovať** črevný trakt. Vybrané probiotické kmene s klinicky dokázaným účinkom patria do rodov: **Lactobacillus**, **Bifidobacterium**. Patria sem však aj ďalšie nepatogénne baktérie okrem iného zastúpené v rodoch **Streptococcus**, **Bacillus**, **Escherichia** (nepatogénna **Escherichia coli**), **Enterococcus** alebo **kvasinky (Saccharomyces)**. Niektoré konkrétne probiotické mikroorganizmy sú uvedené v tabuľke 2 (3, 4).

Medzi komenzálnymi mikroorganizmami GIT a probiotikami existujú rozdiely, ktoré vyplývajú zo samotnej definície probiotik. Aj napriek tomu, že komenzálne mikroorganizmy v GIT sú často zdrojom probiotických kmeňov až dovtedy, kým sa takéto kmene z nich neizolujú, nepotvrďa a na dôveryhodných prípadoch sa neprezentujú ich zdravotné účinky, nemôžu sa nazývať probiotiká (5).

Probiotiká a tráviaci trakt

Probiotiká sú živé mikroorganizmy, ktoré po požití kolonizujú tráviaci trakt človeka, úspešne v ňom prežívajú a priaznivo vplyvajú na mikrobiálnu rovnováhu GIT. Probiotické mikroorganizmy s dokázaným benefitom pre zdravie a s dobrým bezpečnostným profilom pre ľudský organizmus sa používajú na podporu prevencie a terapie rôznych chorôb tak u detí, ako aj u dospelých. Stručný súbor pozitívnych vlastností probiotických mikroorganizmov a prehľad ich potvrdených a potenciálnych užitočných účinkov pre človeka sú uvedené v tabuľke 3 (3).

Aj keď probiotiká majú široké uplatnenie, v prvom rade sa využívajú na podporu prevencie a liečby porúch GIT. Ich priaznivý účinok pri hnačkách v súvislosti s užívaním antibiotík, ako aj pri vírusových gastroenteritídach je dobre zdokumentovaný výsledkami viacerých klinických štúdií. Probiotiká sú v týchto prípadoch často jedinou dostupnou modalitou. Medzičasom sa publikovalo

Tabuľka 1. Vybrané vitamíny a stopové prvky podporujú funkciu slizničnej epitelovej bariéry, celulórnú imunitu a tvorbu protilátok (1)

Epitelové bariéry	Celulórna imunita	Tvorba protilátok
Vitamín A	Vitamín A	Vitamín A
Vitamín C	Vitamín B6	Vitamín B6
Vitamín E	Vitamín B12	Vitamín B12
Zinok	Vitamín C	Vitamín D
	Vitamín D	Vitamín E
	Vitamín E	Kyselina listová
	Kyselina listová	Zinok
	Železo	Meď
	Zinok	Selén
	Meď	
	Selén	

Tabuľka 2. Mikrobiálne rody a vybrané mikrobiálne druhy s probiotickým účinkom (voľne spracované podľa 3, 4)

Mikrobiálne rody	Niektoré mikrobiálne druhy s probiotickým účinkom	Poznámky
Lactobacillus	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. GG</i>	Baktérie mliečného kvasenia. Použitie v probiotických prípravkoch.
Bifidobacterium	<i>B. animalis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. thermophilum</i>	
Lactococcus		Baktérie mliečného kvasenia.
Streptococcus	<i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. diacetylactis</i> , <i>S. cremoris</i>	Baktérie mliečného kvasenia.
Enterococcus	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Súčasť prirodzenej mikroflóry človeka.
Bacillus	<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i>	
Escherichia	<i>E. coli</i> (Nissle, 1917)	Účinná pri liečbe IBD.
Saccharomyces	<i>S. boulardi</i> , <i>S. cerevisiae</i>	Kvasinka úspešná pri liečbe hnačiek po ATB.

ATB – antibiotiká, IBD – Inflammatory Bowel Disease (nešpecifický črevný zápal) – ulcerózna kolitída, Crohnova choroba

Tabuľka 3. Niektoré prospešné vlastnosti probiotických mikroorganizmov (voľne spracované podľa 3)

Mechanizmus účinku probiotik	Dokázané a predpokladané pozitívne zdravotné účinky probiotik	Mechanizmus účinku
Normalizácia črevnej mikroflóry	Podpora pri liečbe IBS Podpora pri liečbe IBD Potlačenie patogénov pri hnačkách po ATB liečbe Potlačenie patogénov pri hnačkách cestovateľov	Kolonizácia čreva a kompetitívna inhibícia s patogénnou mikroflórou
Stimulácia črevnej imunity	Zlepšenie prejavov potravinovej alergie Posilnenie imunity novorodencov Antialergický účinok (atopický ekzém) Podpora pri liečbe IBD	Imunomodulácia – zlepšenie endogénnej bariéry; slizničná degradácia alergizujúcich proteínov a alergénov; produkcia protizápalových cytokínov (IL-10)
Metabolické účinky	Zníženie rizika KRK Zlepšenie tolerancie laktózy Znižuje plazmatický cholesterol Podpora prevencie a liečby infekcie <i>H. pylori</i> Zlepšenie príznakov hepatálnej encefalopatie	Zníženie koncentrácie črevných mutagénov Potlačenie rastu baktérií konvertujúcich prekarcinogény na karcinogény Produkcia SCFA a vitamínov (kyselina listová)
		Hydrolyza laktózy Dekonjugácia žľazových kyselín Priama degradácia cholesterolu
		Inhibícia rastu HP produkciou kyseliny mliečnej

ATB liečba – antibiotická liečba, IBD – Inflammatory Bowel Disease (nešpecifický črevný zápal), IBS – Irritable Bowel Syndrome (syndróm dráždivého čreva), KRK – kolorektálny karcinóm, HP – *Helicobacter pylori*, SCFA – Short Chain Fatty Acids (mastné kyseliny s krátkym reťazcom)

dostatočné množstvo presvedčivých vedeckých údajov na to, aby aj pri ulceróznych kolitídach, pouchitídach a syndróme dráždivého čreva zvažovali lekári u vybraných pacientov využitie vlastností probiotík. Rozhodnutie o podpornom využití probiotík v konkrétnych prípadoch vždy závisí od klinického stavu, pacientovho záujmu a predovšetkým od skúseností a preferencie lekára (6).

Priaznivé účinky probiotickej mikroflóry na GIT a ďalšie systémy

Už niekoľko dní po narodení sa začína u novorodencov ich GIT kolonizovať črevnou mikroflórou. Bakteriálne spektrum iniciálnej kolonizácie závisí od spôsobu pôrodu (prirodzený pôrod verus cisársky rez) a od typu prvotnej stravy a výživy novorodenca (materské mlieko verus náhradné dojčenské mlieko). Táto iniciálna intestinálna mikroflóra má nesporný vplyv na neskoršie osídlenie čreva u dospelých (7). Probiotiká sú komezálnou súčasťou črevnej mikroflóry (intestinálny mikrobióm), pričom GIT človeka môže osídľovať viac ako 500 bakteriálnych druhov. Odhaduje sa, že tieto baktérie tvoria 35 – 50 % objemu kolonického lumenu. Patria medzi sem napríklad rody *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia* a *Veillonella*. Medzi bakteriálne kmene s dokázanými zdravými prospešnými účinkami patria najmä niektoré druhy – rody *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* (8). Črevný mikrobióm môže dosahovať hmotnosť do 1 kg a počtom buniek prevyšujú baktérie počet buniek ľudského tela v pomere 10 : 1 (6). Priaznivých účinkov probiotickej mikroflóry na tráviaci trakt a sprostredkovane aj na celý ostatný organizmus je niekoľko. Tak napríklad probiotiká: **A) uľahčujú trávenie; B) produkujú živiny**, predovšetkým vitamíny skupiny B vrátane kyseliny listovej, vitamín K, ako aj masťné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA – Short Chain Fatty Acids); **C)** majú význam pre normálnu funkciu **imunitného systému; D)** fermentáciou nutričných substrátov vytvárajú látky, ktoré organizmu **odávajú energiu**. Črevný mikrobióm dokáže dodať až do 10 % z celodennej energetickej potreby individuálneho hostiteľa. Týmto však výpočet užitočných vlastností probiotík pre človeka nekončí. Probiotické baktérie **E)** modulujú **imunitné, neuromotorické a senzorické funkcie GIT, F)** podporujú funkciu **slizničnej bariéry GIT**, ako aj **G) ochranu voči črevným patogénom** (6). Črevné mikroorganizmy dokážu meniť génovú expresiu sliznice GIT u cicavcov, a vplyvajú tak na rôzne funkcie tráviaceho traktu. Dôležitú úlohu hrajú aj pri konverzii niektorých orálne skonzumovaných živín (histidín, kyselina glutamová, diétna vláknina)

na biologicky aktívne zlúčeniny – histamín, GABA (Gamma-Amino-Butyric Acid – kyselina gama-amino maslová), SCFA, ktoré ovplyvňujú zdravie hostiteľa, ako aj samotnej črevnej mikroflóry (2).

Ako vplyva strava a výživa na črevnú mikroflóru

Pokladáme za dostatočne vedecky preukázané, že **strava a výživa dokážu účinne vplyvať na črevnú mikroflóru** a jej prostredníctvom aj na biochemické reakcie, ku ktorým dochádza v črevnom lumene. Z nutrientov vo výžive človeka sú to predovšetkým vitamíny, aminokyseliny a diétna vláknina, ktoré po ich konzumácii hosťiteľom dokážu črevné mikroorganizmy asimilovať a meniť na iné metabolity a biologicky aktívne látky. Niektoré z týchto v črevnom trakte novovzniknutých látok, akými sú napríklad masťné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA), biogénne amíny (histamín) alebo ďalšie látky (sérotónin, GABA), môžu byť biologicky aktívne a ovplyvňovať lokálny stav v GIT v zdraví aj pri chorobách. Vznik týchto látok v čreve má spätný vplyv na mikrobiálne zloženie GIT. Sú to predovšetkým nestráviteľné prebiotické sacharidy (diétna vláknina), ktorých bakteriálnou fermentáciou vznikajú v čreve SCFA (kyselina mliečna, kyselina maslová a kyselina propiónová). Tieto masťné kyseliny okrem iného slúžia ako zdroj energie pre kolonocyty a zúčastňujú sa takisto na viacerých metabolických procesoch v GIT (2).

Využitie probiotík na podporu prevencie a liečby gastrointestinálnych porúch

Probiotiká sa môžu používať na podporu prevencie a liečbu niektorých gastrointestinálnych porúch a chorôb. Do súčasnosti je nahromadených dostatok vedeckých údajov o opodstatnenosti zaradenia probiotík do terapeutických algoritmov. Bežnými indikáciami použitia probiotík v gastroenterológii sú nasledujúce ochorenia:

Akútne infekčné hnačky a cestovné hnačky. Účinky probiotík sa sledovali predovšetkým u detí s hroziacimi alebo už rozvinutými akútnymi infekčnými hnačkami. Výsledky publikovaných štúdií väčšinou potvrdili iba mierny účinok pri podpore prevencie akútnych infekčných hnačkových chorobách, a to vrátane cestovných hnačiek. Podstatne presvedčivejšie sú výsledky o účinku probiotík pri podpore liečby akútnych infekčných hnačiek. Probiotiká dokázali zredukovať trvanie symptomatického obdobia a navodiť ústup ťažkostí (9).

Hnačky viazané na užívanie antibiotík. Hnačky viazané na užívanie antibiotík (ATB) sú pomerne časté. Podľa objektívnych údajov sa

môžu vyskytovať až v 20 % prípadov pacientov užívajúcich ATB. Analýzou viac ako 3 400 pacientov zo 16 klinických štúdií sa potvrdil ochranný účinok probiotík pri prevencii hnačiek asociovaných s užívaním ATB (10). Takéto priaznivé účinky sa pozorovali tak u detí, ako aj u dospelých. Najpresvedčivejší sa javil účinok pri použití *L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*, *B. lactis* a *Str. thermophilus* (11). Účinok probiotík bol závislý od podávanej dávky. V štúdií s *L. casei* a *L. acidophilus* sa potvrdilo, že pacienti s vyššou dávkou sledovaných probiotík mali nižší výskyt hnačkových komplikácií (12).

Hnačky následkom radiačnej terapie. Živé kultúry *Lactobacillus acidophilus* v kombinácii s *Bifidobacterium bifidum* dokázali v klinickom skúšaní znížiť incidenciu postradiačnej hnačky, významne zlepšiť konzistenciu stolice a zmenšiť potrebu podávania antidiarotík (13). Dôkazy o účinnosti zmesi probiotík VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* a *Streptococcus thermophilus*) pri liečbe radiáciou navodených hnačiek sa však zatiaľ nepokladajú za dostatočné (4).

Syndróm dráždivého čreva. Syndróm dráždivého čreva (Irritable Bowel Syndrome – IBS) sa vyznačuje opakovanými atakmi narušenej črevnej pasáže s urgentnou a zväčša bolestivou defekáciou. Táto porucha prebieha u rôznych pacientov pod rozličným klinickým obrazom. V typickom prípade ide u postihnutých jedincov o tzv. **debakle**, pri ktorých väčšinou v ranných hodinách po jedle dochádza k tzv. frakcionovanej defekácii. Pri opakovanej defekácii sa vyprázdňuje postupne stále redšia stolica, v typických prípadoch za prítomnosti abdominálnych kŕčovných bolestí. Pacienti s IBS tvoria medzi pacientmi s funkčnými črevnými poruchami viac ako 50 %. Etiopatogenéza IBS nie je dodnes presne známa. Výsledky viacerých štúdií však pri porovnaní s bežnou zdravou populáciou zistili u pacientov s IBS zmeny v črevnej mikroflóre. Neprekvapuje preto, že sa záujem mnohých autorov obrátil na zisťovanie vplyvu probiotík pri IBS. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných štúdií potvrdila priaznivý účinok viacerých probiotických kmeňov a druhov na niektoré nepríjemné príznaky u pacientov s IBS. Sledované probiotiká dokázali u pacientov predovšetkým účinne zmenšiť bolesť. Niektoré štúdie však potvrdili aj priaznivý efekt na nafukovanie a konzistenciu stolice. Tieto účinky boli významne priaznivejšie pri použití probiotík než pri použití placebo (15, 16).

Nešpecifické zápaly čreva (Inflammatory Bowel Disease – IBD). Do dnešných dní sa nahromadilo dostatok dôkazov o tom, že mikrobióm vplyva na závažnosť zápalových ochorení v rôznych orgánových systémoch, t. j. že mikrobióm je významným faktorom, ktorý vplyva na nástup a udržiavanie zápalových procesov (17). Etiológia nešpecifických idiopatických črevných zápalov nie je takisto zatiaľ jednoznačne známa. Pri Crohnovej chorobe (CD) sa zistili poruchy vrodenej imunity voči komenzálnej intestinálnej bakteriálnej mikroflóre. Aj keď sa črevným baktériám pri patogenéze ulceróznej kolitídy (UC) pripisuje menší význam než pri CD, klinické skúsenosti potvrdzujú lepší účinok probiotík práve pri UC. Pri CD sa významné zlepšenie klinických príznakov, respektíve jednoznačné pozitívne účinky probiotík nepotvrdili. Naproti tomu pri liečbe UC sa použitie probiotík ukázalo byť užitočné vo viacerých situáciách. Viacero štúdií porovnávalo účinok probiotík, orálnych prípravkov mesalazínu a placebo pri indukcii a/alebo udržaní remisie pri UC. Súhrn doterajších klinických údajov poukazuje na mierny priaznivý účinok probiotík pri indukcii a udržaní remisie, porovnateľný s prípravkami mesalazínu. Sledované probiotiká mali pozitívny efekt pre-

dovšetkým na klinické príznaky, menej na endoskopické skóre pri UC. Vybrané probiotiká možno v týchto indikáciách použiť aj ako podporu pri liečbe mesalazínom (3, 18).

Chronické pečňové poruchy/hepatálna encefalopatia. Probiotiká (*Lactobacillus acidophilus*) spolu s laktulózou (prebiotikum) a s antibiotikami dokázali v klinických štúdiách znížiť aktivitu bakteriálnych ureáz, a prispieť tak k zníženiu hladiny amoniaku a k zlepšeniu prejavov hepatálnej encefalopatie. Úloha probiotík pri liečbe hepatálnej encefalopatie je predmetom kontinuálneho klinického skúšania.

Mikrobióm horného GIT. Vedecké práce zamerané na štúdium mikrobiómu horného GIT potvrdili, že mikrobiálne osídlenie sliznic pažeráka a žalúdka je u zdravých jedincov a u pacientov s chorobami proximálneho GIT odlišné. Navyše sa zistilo, že existujú selektované probiotické kmene, ktoré sa dokonale adaptovali na životné podmienky horného GIT, a sú preto schopné prežívať na slizniciach pažeráka, žalúdka a dvanástnika. Probiotické baktérie dokážu adherovať k slizniciam horného GIT a prechodne, respektíve potenciálne aj trvalo ich kolonizovať. Mnohé bunkové a molekuly-

lárne mechanizmy pozitívnych účinkov probiotík pri liečbe peptického vredu žalúdka sú dnes už dobre preštudované a známe. Tieto probiotiká produkujú a vylučujú antimikrobiálne látky schopné inhibovať rast patogénnych mikroorganizmov. Navyše, probiotiká disponujú vlastnosťami, ktoré zvyšujú toleranciu na žalúdočnú kyselinu a žlč. Probiotiká môžu tak byť užitočné pri prevencii a liečbe vybraných chorôb horného GIT. Výsledky doteraz publikovaných prác oprávňujú hľadiť na probiotiká ako na podpornú metódu prevencie a liečby refluxnej choroby pažeráka a peptickej vredovej choroby žalúdka a dvanástnika. *Lactobacillus* v podmienkach laboratórnych štúdií inhibuje rast *Helicobacter pylori* tým, že produkuje kyselinu mliečnu a ďalšie faktory, ktoré súťažia s gastrickou ureázou a znižujú virulenciu *H. pylori*. Niektoré kmene z rodu *Lactobacillus* navyše zvyšujú slizničnú integritu, zlepšujú hojenie žalúdočných vredov a používajú sa v súčasnosti ako súčasť manažmentu (eradikačnej liečby) infekcie *H. pylori*. Pred globálnou akceptáciou používania probiotík pri prevencii a liečbe chorôb horného GIT bude potrebné získať ďalšie konzistentné výsledky z randomizovaných kontrolných štúdií s vyšším stupňom sily dôkazov.

Mikrobióm, GIT a imunita

Trávaci trakt (GIT) človeka je najväčším orgánom, ktorý je exponovaný externým antigénom. Ľudský GIT má mnoho funkcií. Medzi najdôležitejšie úlohy GIT patria:

- funkcia slizničnej bariéry,
- funkcia resorpčnej plochy,
- sídlo imunitných reakcií pre cudzorodé antigény.

GIT disponuje najväčším slizničným povrchom spomedzi všetkých telesných systémov a predstavuje približne 400 m² povrchovej plochy s unikátnou vrstvou buniek organizovaných do sústavy krýpt a klkov. Táto plocha sa neustále obnovuje z pluripotentného intestinálneho epitelálneho kmeňa buniek, ktoré sa nachádzajú na dne krýpt. Proliferácia, diferenciácia a funkčný potenciál predchodcov týchto epitelálnych buniek podlieha nepretržitej regulácii a dohľadu zo strany rôznych systémov vrátane (entero)endokrinných buniek (19, 20).

Slizničnú bariéru GIT zabezpečujú 1. celulárne mechanizmy (medzibunkové styčné spoje – tzv. „tight junctions“ a takisto aj príľnavé styčné spoje – tzv. „adherent junctions“, ako aj celý systém buniekových receptorov s diverznými funkciami). Zároveň ju zabezpečujú aj **2. extracelulárne mechanizmy** (hlien, mucín, antimikrobiálne peptidy). Trávaci trakt vyžaduje presnú reguláciu na to, aby dokázal udržiavať rovnováhu imunitných reakcií voči cudzím antigénom. Táto regulácia sa deje s aktívnou účasťou symbiotických a komenzálnych mikroorganizmov. Slizničný imunitný systém GIT sa dá rozdeliť na:

- **rozpoznávajúcu (indukčnú) časť:** sem sa zaraďujú organizované lymfatické štruktúry vrátane T lymfocytov, B lymfocytov a antigén prezentujúcich buniek a rôzne špecializované lymfatické bunky, tkanivá vrátane drénujúcich lymfatických uzlín;
- **výkonnú (efektorovú) časť:** sem sa zaraďujú predovšetkým fagocyty, ktoré pohlcujú a likvidujú mikroorganizmy, ďalej cytotoxické T lymfocyty, B lymfocyty a T „helper“ bunky. Funkcia niektorých imunokompetentných buniek v GIT nie je zatiaľ do detailov objasnená (napríklad funkcia eozinofilov u zdravého jedinca). Lymfatický systém GIT tvorí funkčný anatomický celok tzv. adaptívnej imunity a bežne sa označuje ako **GALT** (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Najznámejšou súčasťou GALT sú Peyerove plaky, ktoré sa vyskytujú najmä v ileu a vo forme izolovaných folikulov aj v apendixe a v kolone. **Humorálnu imunitu** sprostredkujú predovšetkým protilátky typu IgA, ktoré sa tvoria v GALT, kým **celulárnu imunitu** vytvárajú najmä T bunky a s T bunkami asociované imunitné procesy (21).

V celom systéme gastrointestinálnej imunity hrajú závažnú úlohu nutričné faktory a nezastupiteľnú rolu má predovšetkým mikrobióm tráviaceho traktu. Zo stravovacích a nutričných faktorov má imunomodulačný efekt najmä **vitamín D** (ktorý má vplyv na T lymfocyty, ako aj na B lymfocyty) a **fermentovateľná rastlinná vláknina** (ktorá ako nutričný substrát pre intestinálne baktérie vo forme prebiotických účinkov podporuje mikrobióm GIT). Základnou úlohou a funkciou mikrobioty je predovšetkým ochrana sliznic GIT pred infekciami. To však zďaleka nie je všetko. Mikroorganizmy GIT hrajú pozitívnu úlohu aj pri ochrane pred autoimunitnými zápalovými ochoreniami GIT (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) a veľmi pravdepodobne sa podieľajú aj na prevencii vzniku zhubných nádorov a prekanceróz GIT, a to tak horných častí GIT, ako aj tenkého čreva, hrubého čreva a konečníka. Nezastupiteľnú úlohu hrajú mikroorganizmy aj pri ďalších chorobách asociovaných s imunitou (celiakia, potravinové alergie). V neposlednom rade zdravý mikrobióm GIT podporuje aj správne fungovanie imunity extraintestinálnych orgánov a podporuje ich prevenciu pred infekčnými chorobami. Takéto imunomodulačné pôsobenie črevného mikrobiómu „na diaľku“ sa deje vďaka **bakteriálnym metabolitom** (mastné kyseliny s krátkym reťazcom, polyamíny a ďalšie) a **mikrobiálnym komponentom** (peptidy, polysacharidy) (20, 21). *Intaktný a dobre fungujúci mikrobióm tráviaceho traktu diverznými imunomodulačnými mechanizmami pomáha udržiavať imunitu GIT, ako aj imunitu ďalších (extraintestinálnych) orgánov v dobrej kondícii, a tak podporuje nielen ich odolnosť voči infekciám, ale aj ďalšie fyziologické funkcie.*

Záver

Dôkazy mnohých doterajších štúdií potvrdili pozitívny vplyv probiotík pri širokom spektre gastrointestinálnych porúch a oprávajú ich na použitie na podporu konvenčnej liečby v indikovaných prípadoch. Pri rozhodovaní o použití probiotík je dôležité zamerať sa na kvalitné a klinicky odskúšané bakteriálne kmene. Využitie podpornej úlohy probiotík pri prevencii a liečbe porúch GIT je predmetom ďalšieho klinického skúmania. Približne 80 % imunitného systému človeka je lokalizovaných v tráviacom trakte. GIT má preto nezastupiteľný význam pre zdravú a fungujúcu imunitu. Mikrobióm GIT ovplyvňuje imunitné procesy u zdravých i chorých jedincov.

Literatúra

1. Maggini S, et al. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British J Nutrition*. 2007; 98(Suppl 1): S29–S35.

2. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *The Adv Gastroenterol*. 2013; 6(1): 39–51.
3. Parvez S, et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Applied Microbiol*. 2006; 100: 1171–1185.
4. Fairclough AC. *Food Innovation Project. Investigation of a novel delivery system for probiotics*. Sheffield: Sheffield Hallam University; 2009: 1–28.
5. Hill C, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Expert Consensus Document. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 11: 506–514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66.
6. Ciorba MA. A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(9): 960–968.
7. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361: 512–519.
8. Collado MC, et al. The Impact of Probiotic on Gut Health. *Current Drug Metabolism*. 2009; 10: 68–78.
9. Thomas DW, et al. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126: 1217–1231.
10. Johnston BC, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 11: CD004827.
11. Szajewska H, et al. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006; 149: 367–372.
12. Gao XW, et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL 1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1636–1641.
13. Chitapanarux I, et al. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiation Oncology*. 2010; 31(5): 1–6.
14. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *Probiotics and prebiotics* [online]. 2011. Available from: <http://journals.lww.com/jcge/Citation/2012/07000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.9.aspx>. Accessed April, 2017.
15. O'Mahony L, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128: 541–551.
16. Whorwell, PJ et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1581–590.
17. Slingerland A. et al. Clinical evidence for the microbiome in inflammatory disease. *Front. Immunol*. 2017; 8: 400. doi:10.3389/fimmu.2017.00400.
18. Tursi A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 105: 2218–2227.
19. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013; 142: 24–31.
20. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat rev Immunol*. 2014; 14(3): 141–153. doi: 10.1038/nri3608.
21. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(11): 799–809. doi: 10.1038/nri2653.

MUDr. Peter Minárik, PhD.
 Ľubovníková 59, 841 07 Bratislava
gastro@dminarik.sk

