

Probiotiká, prebiotiká, fekálna mikrobiálna terapia a nešpecifické črevné zápaly

PharmDr. Monika Fedorová¹, prof. MVDr. Juraj Pistl, PhD.²

¹Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie UVLF, Košice

²Katedra mikrobiológie a imunológie UVLF, Košice

V súčasnosti sa do popredia dostávajú probiotiká, pričom je opisované ich vhodné použitie pri najrôznejších ochoreniach, čoho následkom je aj neustále zvyšujúci sa počet takýchto prípravkov (najmä výživových doplnkov) v lekárňach. Práca sa zameriava na použitie probiotík a prebiotík pri nešpecifických črevných zápalových ochoreniach, ako je Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, respektíve pouchitída, ako aj na konkrétne probiotické kmene, ktoré boli skúmané v tejto oblasti.

Kľúčové slová: probiotiká, prebiotiká, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, pouchitída, výživové doplnky.

Probiotics, prebiotics, fecal microbiota therapy and inflammatory bowel disease

Nowadays, the probiotics are coming to the fore. Their convenient use has been described in various types of diseases. That leads to constantly increasing number of such products – especially dietary supplements – in pharmacies. This thesis is focused on the use of probiotics and prebiotics in treatment of non specific inflammatory bowel disease, such as Crohn's disease, ulcerative colitis, pouchitis, as well as on the specific probiotic strains which have been studied in this area.

Key words: probiotics, prebiotics, Crohn's disease, ulcerative colitis, pouchitis, nutritional supplements.

Prakt. lekár., 2014; 4(4): 103–105

Úvod

Medzi ochorenia označované ako nešpecifické (idiopatické) črevné zápaly (IBD – *Inflammatory bowel disease*) radíme najmä dve chorobné jednotky: Crohnovu chorobu (CD – Crohn's disease) a ulceróznú kolitídu (UC – Ulcerative colitis) (1). Niektorí autori k IBD zaraďujú aj pouchitídu. Tieto ochorenia sú charakterizované posunom od prísne regulovanej črevnej imunitnej reakcie na nekontrolovanú aktiváciu imunitných buniek a produkciu prozápalových cytokínov (2).

Z pohľadu praktického využitia v lekární (kódy diagnóz na lekárske predpisoch v Slovenskej republike) je zaujímavé zatriedenie týchto ochorení podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH), kde rozlišujeme Crohnovu chorobu tenkého čreva, hrubého čreva, žalúdka, pažeráka, viacerých častí tráviacej trubice, inú a bližšie neurčenú. UC je podľa MKCH delená na ulceróznú (chronickú) pankolitídu, ileokolitídu, proktitídu, rektosigmoiditídu, zápalové polypy hrubého čreva, ľavostrannú kolitídu, inú a bližšie neurčenú (tabuľka 1) (3).

CD je chronický granulomatózny zápal, ktorý postihuje všetky vrstvy steny tráviacej trubice (najčastejšie je lokalizovaný v oblasti ileo-cekálnej) a vyskytuje sa ako „skip“ lézie v akejkolvek oblasti tráviaceho traktu. CD je teda charakterizovaná segmentálnymi zápalovými zmenami s postihnutím jedného alebo viacerých úsekov tenkého a/alebo hrubého

Tabuľka 1. Crohnova choroba a ulcerózna kolitída – triedenie diagnóz podľa MKCH

Kód	Názov	Kód	Názov
K50.0	Crohnova choroba tenkého čreva	K51.0	Ulcerózna (chronická) pankolitída
K50.1	Crohnova choroba hrubého čreva	K51.1	Ulcerózna (chronická) ileokolitída
K50.80	Crohnova choroba žalúdka	K51.2	Ulcerózna (chronická) proktitída
K50.81	Crohnova choroba pažeráka	K51.3	Ulcerózna (chronická) rektosigmoiditída
K50.82	Crohnova choroba viacerých častí tráviacej trubice	K51.4	Zápalové polypy hrubého čreva
K50.88	Iná Crohnova choroba	K51.5	Ľavostranná kolitída
K50.9	Crohnova choroba bližšie neurčená	K51.8	Iná ulcerózna kolitída
		K51.9	Ulcerózna kolitída bližšie neurčená

čreva (vzácné môžu byť postihnuté aj iné úseky – žalúdok a duodenum). Vždy ide o transmúrny zápal s charakteristickým nálezom granulómov a takzvaných epiteloidných buniek a s proliferáciou lymfatického tkaniva v mikroskopickom obraze (4, 2).

UC je chronický katarálny zápal primárne postihujúci sliznicu hrubého čreva a/alebo konečníka. Postihnuté úseky hrubého čreva vykazujú kontinuálne zápalové zmeny, tie sú obmedzené na sliznicu a submukózu a nedochádza k poškodeniu svaloviny ani serózy (4, 2).

Pouchitída je chronický nešpecifický zápal ileálneho vaku a je pomerne častou komplikáciou po chirurgickom vytvorení pouchu u pacientov s UC. Príčina pouchitídy nie je známa, ale bol dokázaný redukovaný počet laktobacilov a bifidobaktérií v pouchi, čo by mohlo vysvetliť vznik pouchitídy (následkom porušenej luminálnej mikroflóry) (5, 6).

Etiopatogenéza IBD

Dodnes sa nepodarilo nájsť jednoduché vysvetlenie príčiny vzniku IBD (5). Boli skúmané rôzne mikróby, ako napríklad *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli* a ďalšie baktérie, ktoré by sa mohli podieľať v etiopatogenéze IBD, no táto hypotéza sa nepotvrdila (7). Pravdepodobne ide o interakciu medzi geneticky predisponujúcimi faktormi, exogénnymi a endogénnymi spúšťačmi choroby a modifikujúcimi činiteľmi, výsledkom ktorej je spontánne sa opakujúci a remitujúci zápalový proces, v ktorom je poškodenie tkaniva sprostredkované imunitným systémom (5).

Faktory ovplyvňujúce IBD možno rozdeliť na základe 4 základných hľadísk: **genetika, imunitná dysregulácia, bariérová dysfunkcia** a úloha **mikrobiálnej flóry**. Súhra črevných mikróbov a slizničného prostredia spúšťajú (u citlivých jedincov) kaskádu reakcií, ktoré začínajú interak-

ciou mikróbov a ich komponentov s črevnými epiteliálnymi bunkami a dendritickými bunkami prostredníctvom receptorov, nasledujú interakcie antigén-prezentujúcich buniek a slizničných lymfocytov, lymfocytov a vaskulárnych endotelových buniek, lymfocytov a granulocytov, dochádza k produkcii zápalových mediátorov, a to vedie k poškodeniu sliznice (7). V srdci zápalového procesu pri IBD je „dysbióza“ črevného mikrobiómu, ktorá môže byť poháňaná genetikou hostiteľa a faktormi životného prostredia, ako je strava (8).

Mechanizmus pôsobenia probiotík pri nešpecifických črevných zápaloch

Probiotiká sú definované Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) ako „živé mikroorganizmy, ktoré ak sú podávané v primeranom množstve, udeľujú zdravotné výhody hostiteľovi“ (9). Počas posledných rokov došlo k významnému pokroku v pochopení mechanizmu účinku jednotlivých druhov, ktorý následne viedol k bližšej špecifikácii jednotlivých „klinických indikácií“. Probiotiká môžu pôsobiť nielen vytesňovaním patogénov z receptorov na črevnom epiteli (5), ale aj imunomodulačnými mechanizmami. Vrstva črevných epitelových buniek (IECs – *Intestinal Epithelial Cells*) oddeľuje hostiteľa od vonkajšieho životného prostredia. Okrem toho, že vykonávajú bariérovú funkciu, IECs zohrávajú dôležitú úlohu pri regulácii vrodenej a získanej imunitnej odpovede v gastrointestinálnom trakte. Majú schopnosť rozpoznať a reagovať na rôzne baktérie a ich produkty rôznym spôsobom. To znamená, že stav aktivácie a regulačné funkcie IECs závisia od povahy prijatých bakteriálnych podnetov (2). Niekoľko *in vitro* štúdií preukázalo, že probiotická stimulácia EICs vedie k uvoľneniu rôznych pro- a/alebo protizápalových cytokínov v závislosti od použitého probiotického kmeňa. Napríklad IL-8 (interleukín 8) bol hlavný cytokín produkovaný enterocytmi po vystavení *Lactobacillus GG* (10), *L. casei* (11) a *L. plantarum* 299v (12). Na rozdiel od *L. reuteri* (13), ktorý inhiboval produkciu IL-8 (2).

Imunomodulačné mechanizmy probiotík zahŕňajú:

- indukciu produkcie mucínu (zvýraznenie sekrécie črevného hlienu, ktorý posilňuje slizničnú obranu),
- aktiváciu makrofágov,
- stimuláciu IgA (imunoglobulín A) a neutrofilov,
- inhibíciu uvoľňovania prozápalových cytokínov,
- stimuláciu periférnych imunoglobulínov,
- moduláciu povrchových fenotypov dendritových buniek (14).

Netreba zabúdať, že existujú významné rozdiely medzi probiotickými bakteriálnymi druhmi a rodmi (5). Primárny mechanizmus, ktorým probiotiká sprostredkovávajú ochranu proti IBD, sa javí prostredníctvom posilnenia črevnej slizničnej bariérovej funkcie a obnovení imunologickej homeostázy („nevyrovnanej domovskej“ mikroflóry) cez up-reguláciu imunoregulačných ciest a down-reguláciu prozápalových odpovedí. Štyri hlavné mechanizmy vysvetľujúce komplexný vzťah medzi komenzálnou mikroflórou a IBD sú: 1) dysbióza konvenčnej mikroflóry; 2) indukcia črevného zápalu patogénmi a funkčne modifikovanými komenzálnymi baktériami; 3) genetické poruchy hostiteľa s komenzálnou mikroflórou; 4) chybná imunoregulácia hostiteľa. Tieto mechanizmy majú spoločný znak: všetky zvyšujú expozíciu bakteriálnych antigénov na efektorových T-lymfocytoch a na bunkách vrodenej imunitného systému rezidentmi v črevnej sliznici a/alebo vyvolávajú zmenu imunitnej odpovede hostiteľa na symbiotické baktérie (2).

IBD sú ovplyvňované prostredníctvom T-buniek a sú spojené so zvýšenou produkciou prozápalových cytokínov, ako je napríklad TNF- α (tumor nekrotizujúci faktor alfa) a IFN- γ (interferón gama). Predpokladá sa, že UC je spojená s prevahou odpovede typu Th2 (T pomocné bunky typu 2), zatiaľ čo CD je spojená s Th1. Boli opísané rozdiely v zložení črevnej mikroflóry u zdravých ľudí oproti pacientom s IBD a taktiež rozdiely v aktívnych a neaktívnych fázach IBD u rovnakých pacientov. Vzhľadom na to, že probiotiká majú schopnosť obnoviť črevnú mikrobiálnu rovnováhu, stabilizovať črevnú slizničnú bariéru a správne polarizovať Th1/Th2 imunitné reakcie, ich účinnosť pri IBD bola predmetom niekoľkých štúdií, avšak iba niektoré z týchto štúdií boli randomizované. Taktiež väčšina z týchto štúdií bola vykonaná s relatívne malým počtom pacientov užívajúcich rôzne kmene probiotík (2).

Terapia probiotikami u pacientov s IBD

Nakoľko príčina vzniku IBD nie je dodnes plne objasnená, neexistuje ani špecifická kauzálna liečba. Ciele liečby pacientov s UC a CD sú v súčasnosti nasledovné (5):

- 1) eliminácia alebo oslabenie ťažkostí a symptómov;
- 2) prevencia alebo redukcia vzplanutia ochorenia, respektíve udržanie remisie.

V uplynulom desaťročí došlo k stanoveniu zreteľných zmien v črevnej mikroflóre u pacientov s IBD (8). Ovplyvňovanie črevnej mikroflóry predstavuje perspektívne oblasti nových tera-

peutických stratégií pri zápalových ochoreniach čriev (7). Do budúcnosti sa očakáva, že pribudnú aj nové ciele, ako napríklad „slizničné vyhojenie zápalu“ alebo samotná kauzálna terapia (5).

Najviac skúmané probiotiká vhodné pre pacientov s IBD boli *Lactobacillus* sp, *Bifidobacterium* sp, *Saccharomyces bouladrii*, *E. coli* Nissle 1917 a probiotická zmes VSL#3 (8). VSL#3 je probiotický prípravok skladajúci sa zo štyroch kmeňov laktobacilov (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*), troch kmeňov bifidobaktérií (*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*) a *Streptococcus thermophilus*, ktoré sú bežnou súčasťou črevnej mikroflóry ľudí (7). Tento prípravok bol testovaný v mnohých experimentoch i skúškach a výsledky sa javia veľmi sľubne. U nás zatiaľ nie je dostupný.

Najsilnejšou indikáciou na použitie probiotík pri IBD sa javí liečba pouchitidy v pooperačnom období u pacientov s UC (15). *E. coli* Nissle 1917 a VSL#3 boli účinné pri prevencii relapsu a navodení remisie pri UC, ale dáta o úlohe probiotík pri zachovaní remisie pri UC nie sú dostatočné, dokonca Cochrane Database System Review neodporúča ich užívanie (8, 16). Prínos probiotík u pacientov s CD nebol preukázaný (17, 18). Boli navrhnuté rôzne potravinové doplnky ako alternatívne možnosti terapie na indukciu a na udržanie remisie tohto ochorenia. Použitie potravinových doplnkov s obsahom probiotík nepreukázal žiadny pozitívny vplyv u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou a ani súčasné výsledky neprinášajú solídne dôkazy o účinnosti probiotickej terapie u týchto pacientov. U pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou bolo však pozorované zvýšenie *Proteobacteria* a zníženie *Firmicutes* (19).

Boli preukázané protizápalové vlastnosti rôznych kmeňov probiotík, čo súvisí s ich potenciálnym použitím pri niektorých chronických zápalových ochoreniach, ako sú napríklad zápalové ochorenie čriev. *Lactobacillus casei* DN-114-001 znižuje pro-zápalový cytokín TNF α u pacientov s Crohnovou chorobou (20); *Bifidobacterium breve* Yakult a *B. bifidum* Yakult indukovali produkciu IL-10 v ľudských periférnych krvných mononukleárných bunkách u pacientov s ulceróznou kolitídou a inhibovali produkciu zápalových cytokínov IL-8 v HT-29 bunkových línii (21); VSL#3 zvyšuje produkciu protizápalového cytokínu IL-10 pomocou dendritických buniek (22); *L. casei* (23) vykazoval protizápalový účinok na *Shigella* -infikovaných ľudských črevných epiteliálnych bunkách prostredníctvom inhibície aktivácie NF κ B (nukleárny faktor kappa B) (2). Ďalej je opísaná súvislosť medzi expresiou IL-10 a prevenciou recidívy chronickej UC po

užívání probiotík (24). *Saccharomyces boulardii* v kombinácii s mesalazínom vyvolal významné predĺženie remisie u pacientov s CD (25) a dobré výsledky boli pozorované aj u pacientov s aktívnou UC (26).

Riziko pouchitídy znižujú probiotiká, ako je *L. rhamnosus* GG a *L. acidophilus* vzhľadom na pokles zápalu sliznice (6). Sledovaná bola účinnosť preparátu VSL#3 v pooperačnej prevencii pouchitídy, pričom VSL#3 bol schopný udržať až u 90 % pacientov pouch bez zápalu (5). Ďalšia štúdia s preparátom VSL#3 u pacientov s pouchitídou opisuje zvýšenie počtu slizničných regulačných T-buniek (27). Iní autori uvádzajú zníženie pro-zápalových cytokínov (TNF- α , IL-1 β , a IFN- γ) a zvýšenie IL-10 v črevnom tkanive u pacientov s pouchitídou po liečbe probiotikami (2).

Prebiotiká a IBD

Prebiotiká sú nestrávitelné oligosacharidy, ktoré sú v hrubom čreve selektívne fermentované na mastné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFAs, Short-Chain Fatty Acids), ktoré môžu meniť zloženie a mikrobiálnu aktivitu a tým poskytnúť prínos pre hostiteľa (28). Príkladom sú inulín, fruktooligosacharidy (FOS), galaktooligosacharidy (GOS) a laktulóza (8). Prebiotiká môžu selektívne stimulovať rast niektorých probiotík, ako je *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, znižovať intraluminálne pH a zvýšiť produkciu SCFAs (7, 29), pri ktorých bol preukázaný protizápalový účinok (30). Ako sľubné prebiotikum sa ukázal inulín v randomizovanej kontrolovanej štúdii u pacientov s UC (31). V inej štúdii inulín znižoval zápal u pacientov s pouchitídou (32). Prebiotiká ako potravinové zložky pôsobia najmä zvýšením populácie niektorých baktérií a tým kvantitatívnou zmenou mikrobioty. Pri dosiahnutí hrubého čreva sú fermentované anaeróbnymi baktériami na mastné kyseliny s krátkym reťazcom (7).

Fekálna mikrobiálna terapia (FMT)

Fekálna mikrobiálna terapia (FMT) alebo fekálna transplantácia je technika, v ktorej je stolica odobraná zdravému človeku a daná pacientovi s kuratívnym zámerom (33). Počiatky fekálnej transplantácie ako spôsobu liečby črevnej patológie možno vysledovať pred viac ako dvoma tisícročiami (používaná v tradičnej čínskej medicíne na liečbu hnačky) (34). FMT je známa napríklad pre jej potenciálnu úlohu v liečbe infekčných hnačiek vyvolaných *Clostridium difficile* (35). Manipulácia črevnej mikrobioty môže mať obrovský liečebný potenciál a FMT bude pravdepodobne v budúcnosti hrať dôležitú úlohu v tejto oblasti (8).

Záver

Mnohé probiotiká a prebiotiká boli testované či už v experimentálnych modeloch, alebo klinických štúdiách. Experimentálne štúdie *in vitro* a *in vivo* poskytli dôkaz, že baktérie a ich produkty sú zapojené do patogénnych mechanizmov črevnej patofyziológie a že črevná mikrobiota je jeden z faktorov zohrávajúcich úlohu v patogenéze IBD. Aj napriek veľkému množstvu nezodpovedaných otázok v oblasti probiotík by bolo v praxi vhodné pri výbere probiotického prípravku pre pacientov s IBD prejsť od všeobecného pojmu „probiotikum“ ku konkrétnym bakteriálnym kmeňom či prípravkom s potvrdenými pozitívnymi účinkami u týchto pacientov. Preto je potrebné realizovať kontrolované štúdie s dobrým dizajnom, ktoré by priniesli v budúcnosti odpovede na otázky ohľadom účinnosti, dávkovania, trvania podávania alebo používania jednotlivých kultúr alebo mixtúr.

Podporené elektronickým systémom pre podporu vzdelávania matematických predmetov vo farmácii 008UUVL-4/2014.

Literatúra

- Hrubisko M, et al. *Probiotiká ako súčasť imunitného systému človeka*. Bratislava: Vydavateľstvo Bonus, 2012. 215.
- Lactic Acid Bacteria – Microbiological and Functional Aspects*. 4th edn, edited by S. Lahtinen, A.C. Ouwehand, S. Salminen and A. Von Wright. CRC Press (Taylor & Francis Group), Boca Raton: FL, USA, 2012. ISBN 0 978-1-4398-3677-4.
- Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou: *Systematický zoznam kódov diagnóz MKCH-10-SK-2013* [online]. Available from: <www: http://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/Medzinarodna-klasifikacia-chorob-MKCH-10.aspx>.
- Červený P, Lukáš M. Idiopatické střešní záněty. In: Vlček J, et al. *Klinická farmacie II*. Praha: 2014. 255.
- Kuzela L. Probiotiká a nešpecifické črevné zápal. In: Kuchta M, et al. *Probiotiká, ich miesto a využitie v medicíne* [online]. Bratislava. 2006. Available from: <www: http://www.thalion.sk/doc/odbornici/Probiotika%20lekarom.pdf>.
- Kongo MJ. *Lactic Acid Bacteria – R & D for Food, Health and Livestock Purposes*. 2013: 669.
- Damaskos D, Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora 'on the scope'. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:453–467.
- Hold GL, Smith M, et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(5).
- FAO/WHO (2002). *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. FAO/WHO, London, ON, Canada.
- Zhang LY, Li N, et al. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *Journal of Nutrition*. 2005;135(7):1752–1756.
- Haller D, Bode C, et al. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. *Gut*. 2000;47(1):79–87.
- McCracken VJ, Chun T, et al. TNF- α sensitizes HT-29 colonic epithelial cells to intestinal lactobacilli. *Experimental Biology and Medicine*. 2002;227(8):665–670.
- Ma DL, Forsythe P, Bienenstock J. Live *Lactobacillus reuteri* is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor α -induced interleukin-8 expression. *Infection and Immunity*. 2004;72(9):5308–5314.
- Pistl J, Novák M, et al. *Stále aktuálne zoonózy: prionózy, borelióza, salmonelóza a E. coli infekcie u ľudí a zvierat*. Košice: UVL; 2009. 206.

15. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5941–5950.

16. Mallon P, McKay D, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005573.

17. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006634.

18. Rolfe VE, Fortun PJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004826.

19. Pueyo B, Mach N. *INTESTINAL DYSBIOSIS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE*. *Nutricion Hospitalaria*. 2013;28(6).

20. Borrrel N, Carol M, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be down-regulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut*. 2002;51:659–664.

21. Imaoka A, Shima T, et al. Anti-inflammatory activity of probiotic *Bifidobacterium*: Enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2511–2516.

22. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun*. 2004;72:3299–3309.

23. Tien MT, Girardin SE, et al. Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on Shigella-infected human intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2006;176:1228–1237.

24. Cui HH, Chen CL, et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1521–1525.

25. Guslandi M, Mezzi G, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1462–4.

26. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:697–8.

27. Pronio A, Montesani C, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:662–668.

28. Langlands SJ, Hopkins MJ, et al. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut*. 2004;53:1610–1616.

29. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc*. 2007.

30. Viladomiu M, Hontecillas R, et al. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. *J Nutr Biochem*. 2013;24:929–939.

31. Casellas F, Borrrel N, et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1061–1067.

32. Welters CF, Heineman E, et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:621–627.

33. Bakken JS, Borody T, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1044–1049.

34. Zhang F, Luo W, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation?. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1756.

35. Kunde S, Pham A, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:597–601.

PharmDr. Monika Fedorová

Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie UVLF
Komenského 73, 041 81 Košice
monik.fedorova@gmail.com