

VYUŽITÍ PROBIOTIK V PEDIATRII

MUDr. Petr Tláškal, CSc.

Dětská poliklinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Autor shrnuje problematiku probiotik ze současného pohledu znalostí jejich účinku a používání v pediatrické praxi. Zvláště uvádí jejich použití v léčbě nemocí trávicího traktu a v prevenci rozvoje některých onemocnění.

Klíčová slova: střevní mikroflóra, definice, účinek a použití probiotik v dětském věku.

UTILIZATION OF PROBIOTICS IN THE PEDIATRIC PRACTICE

The author summarizes questions concerning probiotics in the view of present knowledge of their effectivity and efficiency in the pediatric practice. Particularly he presents their utilization in the treatment of gastroenterological diseases and prevention of progress of some other disorders.

Key words: gut microbiota, definition, action and application of probiotics in the childhood.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(5): 288–292

Úvod

Probiotika se stále více dostávají do povědomí odborné i laické veřejnosti. V překladu z řeckého jazyka se jedná o látky, které jsou příznivé „pro život“. V názvu tak symbolizují opak antibiotik, nicméně ve svém účinku se často s nimi vzájemně doplňují. Jak víme, antibiotika se v účinku liší podle svého chemického složení. Jak je to s probiotiky? Jaké jsou přednosti, výhody použití probiotik, jakým způsobem působí, jaká se skrývají nebezpečí při jejich podání? Kdy bychom měli probiotika podávat, jaké jsou zkušenosti s jejich používáním v pediatrické praxi?

Definice probiotik

V roce 1965 Lilly a Stilwell poprvé definovali probiotika jako faktory, které jsou produkovány mikroorganismy a které mají příznivý účinek na podporu růstu zvířat. Zvířata živěná zakysanými mléčnými výrobky, které tyto faktory obsahovaly, byla celkově zdravější a lépe rostla. V roce 1974 Parker použil termín probiotika pro organismy a substance, které mají příznivý účinek na střevní mikroflóru.

V současnosti můžeme probiotika definovat jako mono či polykultury živých mikroorganismů, které mají příznivý účinek na mikroflóru zvířete nebo člověka a pokud jsou podána v adekvátním množství mají pozitivní zdravotní účinek na svého hostitele (1).

Mezi probiotika patří především některé mléčné bakterie, zvláště jsou to tři jejich skupiny: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*. *Lactobacillus* byla první skupina bakterií definovaných jako probiotikum. Později to byla skupina *Bifidobacterium*. V každé skupině jsou dále specifikovány různé druhy bakterií, například *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. animalis* a podobně. Uvedené kmeny probiotických bakterií se vzájemně potencují. Například po podání kmene bakterií *Lactobacillus* se v trávicím traktu nejen zvýší počet těchto bakterií, ale zvýší se i bakterie ve skupině

Streptococcus. Kromě výše uvedených bakterií patří mezi probiotika i jiné mikroorganismy. Jsou to například: *B. cereus*, *Clostridium butyricum*, některé nepatogenní druhy *E. coli*, kvasinka *Sacharomyces boulardii* a podobně.

Střevní mikroflóra

K prvnímu osídlení trávicího traktu mikroorganismy dochází při porodu dítěte, v době průchodu jeho hlavičky porodními cestami matky. V dalších fázích života se mikroorganismy dostávají do trávicího traktu běžně s potravou. Mikroorganismy se v trávicím traktu postupně usídlují a stávají se významnou částí lidského organismu. V trávicím traktu musí mikroorganismy překonat bariéru, kterou tvoří kyselé prostředí žaludku. Za žaludkem se usídlují v postupně se zvyšujícím množství od proximální k distální části trávicího traktu, vytváří tzv. střevní mikroflóru. Uvádí se, že střevní mikroflóru tvoří více než 500 různých druhů bakterií. Předpokládá se, že mnohé ještě neznáme. Střevní mikroflóra se mění s věkem i dalšími momenty života, významně ji ovlivňuje výživa. V případě, že je dítě kojené, usídlují se v trávicím traktu dítěte především bifidobakterie. Ne-li dítě kojené, je jeho střevní mikroflóra chudá na probiotické mikroorganismy. Právě to je jeden z momentů, který vysvětluje význam kojení pro zdravý vývoj dítěte až do dospělosti. Je zajímavé, že porod dítěte císařským řezem postrádá impuls kolonizace trávicího traktu dítěte probiotickými bakteriemi a tak se střevní mikroflóra novorozence, později kojence, osídluje jinými než probiotickými kmeny střevních bakterií.

Kvantitativně tvoří střevní mikroflóra několika násobně větší počet buněk, než je vlastních buněk organismu. Metabolické procesy mikroorganismů střevní mikroflóry tak zákonitě zasahují do metabolických procesů lidského organismu. Tak jak u člověka hovoříme o tzv. geonomu, který tvoří genetickou

výstavu našeho organismu, hovoří se v souvislosti s mikroorganismy žijícími v našem organismu o tzv. mikrobiomu (13). Střevní mikroflóra ovlivňuje procesy trávení, zasahuje do metabolismu a využitelnosti různých látek, které přicházejí do trávicího traktu s potravou. Ovlivňuje tak třeba motilitu střevní nebo účinkem na žlučové kyseliny lipidový metabolismus. Střevní mikroflóra se podílí na reparaci nebo naopak na poškození střevní bariéry, významně ovlivňuje imunitní systém člověka a má řadu dalších významných účinků.

Střevní mikroflóra se udržuje v určité rovnováze mikroorganismů, které jsou organismu potenciálně škodlivé a nebo prospěšné. V průběhu života se střevní flóra mění fyziologicky s věkem a výživou, kdy ve stáří přibývá potenciálně škodlivých mikroorganismů. Střevní mikroflóra se rovněž mění s výskytem některých onemocnění. Například průjem je doprovázen snížením počtu probiotických bakterií a naopak zvyšováním počtu fakultativních anaerobních bakterií. Zánět tlustého střeva je často spojován s větším výskytem bakterií *Clostridium difficile*, které vytvářejí toxické látky. U Crohnovy nemoci se snižuje počet bakterií ze skupiny *Enterococci* a zvyšují se počty *Streptococci*. Při zácpě se snižují počty všech skupin bakterií mléčného kysání a podobně (7). Střevní mikroflóra se rovněž mění při léčbě antibiotiky, ve stresových i jinak hormonálně podmíněných reakcích organismu.

Účinek probiotik

Pozitivní účinek probiotických mikroorganismů v mikrobiálním ekosystému člověka se vysvětluje tím, že probiotika iniciují aktivaci určitých genů lokalizovaných v buňkách a tak příznivě ovlivňují široké spektrum střevních funkcí (15).

Usídlení probiotických mikroorganismů v trávicím traktu dítěte již krátce po narození je významným momentem:

- a) jeho ochrany před některými negativními vlivy zevního prostředí
- b) příznivé stimulace jeho imunitního systému
- c) lepšího využití nutričních látek z potravy
- d) příznivé aktivace některých dalších funkcí trávicího traktu.

Výše uvedené údaje jsou obecně platné pro probiotika. Zajisté jsou však v účinku jednotlivých z nich rozdíly tak, jak je běžné u živých mikroorganismů. Nejlépe jsou tyto rozdíly uvedeny na příkladu účinku aktivace imunitního systému různými druhy probiotických mikroorganismů.

Perdigón (9) hodnotil **aktivaci imunitního systému po požití různých typů mléčných bakterií** – *Lactobacillus (Lb) casei*, *Lb. bulgaricus*, *Lb. acidophilus*, *Lb. plantarum*, *Lb. rhamnosus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*. Účinek *Lb. casei* a *Lb. plantarum* se projevil v interakci s lymfatickými centry střevní stěny, což vedlo k stimulaci humorální i celulární imunity organismu (vzestup IgA, CD4 + buněk). *Lactobacillus acidophilus* aktivoval střevní sliznici bez jiné imunitní odpovědi. *Lactobacillus rhamnosus* a *Str. thermophilus* působil na epitelové buňky, ale neaktivoval další imunitní odpověď. *Lactococcus lactis* a *Lactobacillus bulgaricus* indukoval produkci IgA, ale nepůsobil na CD4 bb.

Je zřejmé, že účinek probiotických mikroorganismů je pevně spojen s jejich metabolismem. Toho se využívá například v přípravě látek, které tvoří bezzárodkové koncentráty probiotických bakterií. Rozdíly v účinku probiotických mikroorganismů nebo jejich metabolitů jsou předmětem různých studií. V naší studii (12) jsme prokázali přednost účinku živých mikroorganismů před podáním koncentrátu metabolitů probiotik. Výsledky těchto studií však mohou být různé a vyžadují další hodnocení.

V obecném principu je známo, že například v ochraně trávicího traktu před přerůstáním patogenní střevní flóry působí probiotické mikroorganismy tím, že produkují látky, které inhibují některé grampozitivní a gramnegativní bakterie, konkurují výživovým substrátům těchto mikroorganismů a tím tlumí jejich růst, inhibují adhezi patogenních mikroorganismů ke sliznici střevní, modifikují toxiny, případně receptory toxinů ve střevní sliznici (11). Probiotické mikroorganismy účinkem na některé enzymy v trávicím traktu například zlepšují trávení bílkovin a štěpení laktózy, příznivě regulují hladinu cholesterolu ovlivněním tvorby kyseliny orotové a hydroxymethylglutamatové, pomáhají v syntéze některých vitaminů, zvláště skupiny B, snižují tvorbu toxických a karcinogeních aminů potlačením aktivity enzymů nitroreduktázy, azoreduktázy a beta glukuronidázy. Zajisté nejsou všechny účinky probiotických mikroorganismů ještě dobře známy, nicméně mnohých z nich se využívá v běžné i klinické pediatrické praxi.

Probiotika v pediatrické praxi

V pediatrii, v rámci časové posloupnosti, jsou uváděny informace o významu probiotik v prevenci rozvoje **nekrotizující enterokolitidy** novorozenců, časté příčiny chirurgické intervence a následných dalších problémů těchto dětí, včetně nebezpečí syndromu krátkého střeva a nutnosti dlouhodobé klinické nutriční péče. Rozvoj nekrotizující enterokolitidy souvisí především s nezralostí dítěte, se stresem a dalšími faktory, které v důsledku nezralosti organismus dítěte postihují. Ukazuje se, že trávicí trakt těchto dětí je osídlen střevní mikroflórou velmi chudou na probiotické mikroorganismy. Metaanalytická studie (3) prokázala, že probiotika snižují riziko rozvoje nekrotizující enterokolitidy u dětí narozených před 33. týdnem těhotenství, nepřinesla však jasno ve výběru probiotických mikroorganismů, jejich případné kombinaci, dávky, doby podávání a podobně. Doporučení výboru Evropské společnosti pro gastroenterologii a výživu (4) z roku 2004 jsou velmi opatrná, uvádí se, že dostupná data o bezpečí podání probiotických mikroorganismů nedonošeným dětem, dětem s nezralým imunitním systémem, dětem s imunokomprimovaným systémem a dětem s vrozenou srdeční vadou nejsou dostatečná.

U kojenců a starších dětí probiotika pomáhají především v **ochraně, ale i léčbě trávicího traktu při infekci**, která vyvolává průjemové onemocnění. Infekční průjemové onemocnění vždy vede k nerovnováze střevní mikroflóry. Množí se buňky původce infekce a chybí, nebo jsou v nedostatečném množství přítomny probiotické mikroorganismy. V četných studiích se prokázalo, že pravidelné podávání probiotických přípravků snižuje výskyt průjmu v kolektivních dětských zařízeních. Tento **příznivý efekt je závislý na pravidelném podávání probiotik** stravou nebo medikamentózními výrobky. Probiotické mikroorganismy se jinak z organismu poměrně rychle ztrácejí. Že vše není však tak jednoduché, ukazují rozdíly v účinku použitých různých kultur probiotických mikroorganismů. Například multicentrická studie z Francie (8) prokázala sníženou incidenci k průjemovým onemocněním v mateřských školkách po podávání mléčných výrobků s obsahem kultur *Lactobacillus casei* ve srovnání se standardním výrobkem charakteru jogurtu, který obsahuje jiné mikroorganismy.

Podávání probiotik u dětí s průjemovým onemocněním se stalo již dnes běžnou záležitostí. Nejčastěji se v léčbě užívají *Lb. rhamnosus GG*, *Lb. acidophilus*, *Lb. reuteri*, *Str. thermophilus lactis*, *Lb. bulgaricus* a *Sach. boulardii*. Metaanalytické studie i naše praktické zkušenosti ukazují, že trvání obtíží pacientů se zkracuje, průjem dříve ustupuje po podání probiotik ve srovnání s placebem. U etiologie průjmu není podstatné, zda se jedná o bakteriálního nebo virového původce infekce.

Obdobné pozitivní zkušenosti s podáváním probiotik při průjemovém onemocnění, které je vyvoláno dismikrobií střevní při léčbě dítěte antibiotikem pro jiné systémové infekční onemocnění, tvoří další skupinu dětských pacientů, kterým se podávání probiotických mikroorganismů doporučuje (2), což prokazují četné studie.

Probiotika se dále užívají jako součást léčby infekce horní části trávicího traktu mikroorganismy *Helicobacter pylori*. Známa je v tomto například studie českého kolektivu autorů (10).

Významnou úlohu mají probiotické mikroorganismy v **prevenci rozvoje alergických onemocnění dětí**. Význam mateřského mléka v prevenci těchto onemocnění je dobře známý. Teprve koncem minulého století se začala věnovat větší pozornost oligosacharidům v mateřském mléce, které jako tzv. prebiotika podporují růst probiotické střevní mikroflóry kojeného dítěte. Ukazuje se, že zvyšující se rozvoj alergických onemocnění se odráží v nevyváženosti imunitního systému. Dětský věk, zvláště časný, se na těchto odchylkách významně podílí. Význam kolonizace trávicího traktu probiotickými mikroorganismy v **prevenci rozvoje alergických nemocí** uvádějí různé studie (6) a výsledkem je, že se změnila strategie výrobců formulí kojenecké výživy v jejich obohacování o prebiotika, případně probiotika. Studie ukazují, že střevní mikroflóra iniciuje střevní lymfatickou tkáň, zvláště IgA plasmocyty, v přední linii imunologické ochrany organismu. Probiotika pomáhají normalizovat střevní permeabilitu, zvyšují imunologickou funkci střevní bariéry, redukuje tvorbu prozánětlivých cytokinů, snižují střevní zánětlivou odpověď a navozují rovnováhu Th1 a Th2 buněk (14).

Změny střevní mikroflóry v trávicím traktu dětí s **nespecifickým střevním zánětem** podporují myšlenku k použití probiotické terapie u těchto onemocnění. Probiotika zde pomáhají inhibovat střevní patogeny, posilují epitelální a slizniční bariéru a upravují imunoregulaci (5). Ukazuje se, že probiotika podávaná pacientům s idiopatickou proktokolitidou nebo Crohnovou nemocí pomáhají lépe udržovat remisi onemocnění, případně umožňují snižovat klasickou léčbu těchto onemocnění. K dalším onemocněním trávicího traktu dítěte, kde lze s výhodou použít probiotika, patří syndrom dráždivého tračníku.

Je dobře známo, že **střevní mikroflóra stimuluje střevní pasáž**. Mezi mechanismy, které se zde uplatňují, patří tvorba mastných kyselin s krátkým řetězcem a změny pH. Je dobře známo, že například bifidobakterie vytvářejí kyselinu octovou a kyselinu mléčnou v degradačních procesech metabolismu sacharidů a tak tuto střevní pasáž stimulují. Uvedený mechanismus se promítá do doporučení užívat některé zakysané mléčné výrobky při obstipaci.

V pediatrii lze užívat probiotika ještě ve dvou indikacích vyplývajících z jejich účinku na metabolismus nutrientů. U dětí samozřejmě stejně jako u dospělých lze s výhodou podat probiotikum při intoleranci laktózy. Zlepšuje se tak tolerance k výrobkům s obsahem mléčného cukru laktózy. Z našich pozorování velmi mírný, ale nicméně patrný je i účinek probiotik u dětských pacientů s hypercholesterolemií.

Závěr

Probiotika mají v pediatrické praxi široké použití. Otázkou současnosti je poznání odlišností jejich účinků v závislosti na původu a tím i metabolických aktivitách jednotlivých mikroor-

ganizmů. To je předmětem vědeckého bádání. Výsledkem by mělo být upřesnění strategie používání probiotik v prevenci rozvoje alergických nebo jiných závažných onemocnění, léčby nemocí trávicího traktu nebo i posilování celkové imunity dětského organismu. Probiotika podávejme podle doporučení, trvale však sledujme informace.

MUDr. Petr Tláškal, CSc.

Dětská poliklinika FN Motol a 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
e-mail: laspet@seznam.cz

Literatura

1. Codex alimentarius commission. Joint FAO/WHO Food standards programme. Codex committee on nutrition and foods for special dietary uses July 2002; CX/NFSDU 02/2.
2. Correa NB, Peret FLA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic associated diarrhoea in infants. *J. Clin. Gastroenterol* 2005; 39: 385–389.
3. Desphande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 1369(12): 1614–1620.
4. ESPGHAN Committee on Nutrition. Probiotic Bacteria in Dietetic Products for Infants: A Commentary by the Espghan Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 38: 365–374.
5. Frič P. Probiotika v terapii chorob trávicího ústrojí. *Interní Med.* 2005; 10: 434–435.
6. Kalliomäki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(1): 15–20.
7. Lewis SJ. The metabolite consequences of slow colonic transit. *Am. J. Gastroenterol* 1999; 94(8): 2010–2016.
8. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 568–571.
9. Perdigón G, Cinti E, Alvarez S, Medina M, Medici M. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci.* 1999; 82(6): 1108–1114.
10. Sýkora J, Valečková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, Varvařovská J, Stožický F, Pazdiora P, Schwarz J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(8): 692–698.
11. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in Gastrointestinal Diseases in Children: Hard and Not-So-Hard Evidence of Efficacy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 42: 454–475.
12. Tláškal P, Kokešová A, Schramlová J, Tláškalová-Hogenová H, Adamu J, Bubáková D, Kočnarová N, Kopecký K, Muclová M, Pacovská J, Sládková J. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* and metabolites of intestinal bacteria as therapeutic agents in acute diarrhoea in children. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, 2007; 2(1): 67–74.
13. Turnbaugh P, Ley RE, Hamady M. a kol. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–810.
14. Vandebulcke L, Bachert C, Van Cawenberghe P, Claeys S. The Innate Immune System and Its Role in Allergic Disorders *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 139: 159–165.
15. Walker WA, Goulet O, Morell L, Antoine JM. Progress in the science of probiotics. *Eur. J. Nutr.* 2006; 45, Suppl. 9: 1–18.