

Zastosowanie probiotyków w leczeniu chorób o podłożu alergicznym

Use of probiotic in treatment of allergy disease

dr n. med. Agnieszka Woźniak Kosek¹, lek. med. Jarosław Kosek²

1. Zakład Dietetyki i Żywienia Szpitalnego z Kliniką Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii, Pracownia Probiotyków, Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie
Kierownik Zakładu i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mirosław Jarosz
2. Klinika Otolaryngologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Streszczenie: W pracy omówiono definicje probiotyku, prebiotyku i synbiotyku. Przedstawiono charakterystykę bakterii probiotycznych. Omówiono korzyści, jakie wynikają dla organizmu ludzkiego ze stosowania bakterii probiotycznych. Podkreślono, że probiotyki są coraz częściej stosowane w profilaktyce i terapii chorób alergicznych.

Abstract: In this paper definitions of probiotic, prebiotic and symbiotic are presented. Characterization of probiotic bacteria is described. Profits for human organism by usage of probiotic bacteria. Necessities of probiotics are more frequent used in the management of allergic diseases.

Słowa kluczowe: bakterie probiotyczne, alergia, immunomodulacja, żywność probiotyczna, bezpieczeństwo

Key words: probiotic bacteria, allergy, immunomodulation, probiotic foods, safety

Zainteresowanie stosowaniem żywych bakterii w celu utrzymania zdrowia, zapobiegania chorobom bądź ich leczenia nie jest zjawiskiem nowym. Nasze środowisko jest nadmiernie sterylne, szczególnie jeśli chodzi o pożywienie, co może warunkować ostatecznie szkodliwe następstwa. Wiadomo, że produkcja żywności na masową skalę, nie tylko ze względów ekonomicznych, musi być tak prowadzona, aby zabezpieczyć ją przed przedwczesnym psuciem, jednak z drugiej strony człowiek na swojej skórze, w jamie ustnej, w świetle jelit ma więcej organizmów prokariotycznych niż eukariotycznych. Naruszenie tej kruchej symbiotycznej zależności człowiek – bakterie poprzez zmiany w pożywieniu, w środowisku bądź z powodu stosowania zbyt częstych kuracji antybiotykowych może doprowadzić do szkodliwych następstw zdrowotnych. W ostatnich latach znacznie wzrasta zainteresowanie bakteriami probiotycznymi i możli-

wością ich wykorzystywania również w zapobieganiu chorobom o podłożu alergicznym.

Probiotyki – wiadomości ogólne

W dobie narastającej oporności bakterii patogennych na znane antybiotyki oraz zmniejszających się możliwości eradykacji patogenów wydaje się, że przyjmowanie probiotyków może dać obiecujące efekty [1]. Powszechnie akceptowaną i obowiązującą definicję opracowała grupa ekspertów WHO/FAO. Mianem *probiotyków* określa się żywe drobnoustroje, które podane w odpowiednich ilościach, wywołują korzystny efekt zdrowotny [2, 3]. Korzystny wpływ probiotyków jest głównie efektem modyfikacji mikroflory gospodarza, hamowania rozwoju gatunków niekorzystnych dla zdrowia, zapewnienia tzw. bariery przed kolonizacją przez mikroorganizmy patogenne, czy przenikaniem szkodliwych substancji chemicz-

nych; mogą one również stymulować system immunologiczny człowieka [4]. Wymagania wobec szczepów bakterii probiotycznych z uwzględnieniem ich oddziaływania na organizm człowieka są następujące: łatwość kolonizowania przewodu pokarmowego, trwałość w warunkach niskiego pH i kontaktu z żółcią, niska możliwość kolonizacji innych obszarów pozajelitowych, adhezja do komórek nabłonka jelitowego, brak toksycznych metabolitów i zdolności wywoływania reakcji alergicznych, brak działania mutagennego i kancerogennego bakterii i ich metabolitów. Ze względów bezpieczeństwa zdrowotnego probiotyki powinny również spełniać określone warunki. Wszystkie szczepy powinny zostać przebadane, a analizy te winny być właściwie udokumentowane. Badania prowadzi się w sposób zbliżony z badaniami leków z udziałem placebo i w warunkach podwójnej ślepej próby, gatunek i szczep bakteryjny muszą być dobrze zdefiniowane (stabilne). W tabeli 1 przedstawiono wybrane przykłady szczepów probiotycznych i ich potwierdzonych korzyści zdrowotnych.

Oprócz probiotyków wyróżnia się jeszcze prebiotyki i synbiotyki. Pojęciem *prebiotyki* określa się odporne na trawienie składniki pożywienia, które selektywnie stymulują wzrost bądź zwiększenie aktywności jednego lub ograniczonej liczby szczepów bakterii w jelicie grubym. Dzięki tym działaniom wywierają

korzystny wpływ zdrowotny na organizm gospodarza [5]. Aby uznać dany składnik żywności za prebiotyk, musi on spełniać szereg wymagań: być odporny na działanie enzymów trawiennych w górnym odcinku przewodu pokarmowego, powinien być podatny na hydrolizę i fermentację w jelicie grubym oraz stymulować rozwój bakterii probiotycznych. Najczęściej stosowanymi probiotykami są: oligo- i polisacharydy, z których za najbardziej efektywne uważa się: galaktooligosacharydy, fruktooligosacharydy, ksyloooligosacharydy. Powszechnie stosowanym probiotykiem jest też inulina. Jest to wielocukier zawarty w karczochach, szparagach, orzeszkach ziemnych, porach, cebuli, pomidorach, cykorii itp.

Produkty zawierające jednocześnie probiotyki i prebiotyki nazywa się *synbiotykami*. Dzięki takiemu zestawieniu możliwe jest dostarczenie z pożywieniem zarówno bakterii probiotycznych, jak i swoistej potrzebnej do ich rozwoju pożywki w postaci prebiotyku.

Prawdopodobne przyczyny części schorzeń alergicznych sięgają przewodu pokarmowego, w tym zaburzeń trawienia i przyswajania pokarmów oraz dysbiozy [6]. U człowieka dorosłego powierzchnia jelit przekracza 300 m² i jest bardzo ważnym miejscem kontaktu ze światem zewnętrznym. To właśnie tam inicjowane są pierwsze zaburzenia reakcji układu odpornościowego, których konsekwencją może być alergia pokarmowa. Może ona doprowadzić do dys-

Tabela 1. Wybrane przykłady probiotyków i ich ewentualnych korzyści prozdrowotnych.

Probiotyk	Efekt prozdrowotny potwierdzony badaniami klinicznymi
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Profilaktyka zaburzeń jelitowych, korzystny wpływ w przypadku leczenia biegunek rotawirusowych, równoważenie składu mikroflory jelitowej.
<i>Lactobacillus casei</i> DN 114001	Zmniejszenie liczby i czasu trwania ostrych biegunek u dzieci, wysoka przeżywalność w żołądku i dwunastnicy, korzystny wpływ w przypadku leczenia infekcji jelitowych, stymulacja układu immunologicznego.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC53013)	Zasiedlanie przewodu pokarmowego, zapobieganie biegunkom po antybiotykoterapii, działanie antagonistyczne względem bakterii wywołujących próchnicę zębów, korzystny wpływ na przywracanie równowagi mikrobiologicznej pochwy.
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFB 1748	Profilaktyka biegunek popromiennych, korzystny wpływ w przypadku leczenia zapań, zmniejszenie efektywności enzymów kałowych.
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La 1 (NCC533)	Stymulacja układu immunologicznego, efekt ochronny w postaci przylegania do nabłonka jelit, korzystny wpływ na leczenie nieżytów przewodu pokarmowego.
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Korzystny wpływ na leczenie biegunek rotawirusowych, równoważenie składu mikroflory jelitowej.
<i>Bifidobacterium breve</i>	Profilaktyka biegunek, ochrona przed mutagenami pokarmowymi, równoważenie składu mikroflory jelitowej.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Przeciwdziałanie biegunkom podróżnych oraz korzystny wpływ na leczenie zakażeń wywołanych przez <i>Clostridium difficile</i> .

biozy w jelitach, czyli do rozwoju niekorzystnej flory w obrębie jelit. Leczenie dysbiozy nie jest trudne, ale wymaga zabiegów o charakterze długofalowym. Polegają one na właściwym żywieniu, stosowaniu leków roślinnych oraz podawaniu probiotyków, prebiotyków i synbiotyków.

Możliwości zastosowania probiotyków w leczeniu chorób alergicznych

W latach 80. ubiegłego wieku występowanie alergii pokarmowej wiązano przede wszystkim z nieprawidłową mikroflorą jelit [7]. Loscutova zaobserwowała, że podanie mieszaniny bakterii *Propionibacterium* i *Lactobacillus acidophilus* przyspiesza ustępowanie objawów alergii pokarmowej [8]. Tę tezę potwierdziły badania prowadzone przez Trappa i wsp., w których wykazano, że ochotnicy spożywający jogurt mieli niższe stężenia IgE w surowicy oraz znacznie mniejszą częstotliwość występowania alergii [9]. Oceniono również wpływ podawania jogurtu na odpowiedź komórkową, humoralną i funkcję fagocytów u dorosłych z alergią atopową. Konsumpcja jogurtu z dodatkiem *Lactobacillus bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus* nie powodowała zmian w zakresie przytoczonych powyżej parametrów immunologicznych. Uzyskano natomiast pozytywne wyniki u niemowląt z atopowym zapaleniem skóry i alergią na białko mleka krowiego, którym podawano hydrolizowane preparaty serwatkowe wzbogacone probiotykiem *Lactobacillus rhamnosus*, szczepu GG (ATCC 53103), w porównaniu z grupą kontrolną grupa badana wykazywała znaczną poprawę objawów klinicznych i złagodzenie zapalenia błony śluzowej jelit związanych z alergią pokarmową [10]. Zmniejszenie odpowiedzi zapalnej w alergii pokarmowej po zastosowaniu probiotyków jest prawdopodobnie związane ze zwiększeniem immunologicznej i nieimmunologicznej bariery obronnej przewodu pokarmowego oraz modyfikacją degradacji alergenów pokarmowych [10]. W przypadku niewłaściwej równowagi flory jelit dochodzi do nadmiernego rozwoju drobnoustrojów chorobotwórczych i powstania w odpowiedzi reakcji zapalnej [11]. Organizmy probiotyczne, dzięki wytwarzaniu czynników przeciwbakteryjnych i wiązaniu się z patogenami [11] sprzyjają przywracaniu właściwej flory fizjologicznej w jelitach, a w ten sposób zmniejszeniu zapalenia, przywracając właściwą przepuszczalność błony śluzowej jelita oraz zmniejszając przenikanie alergenów pokarmowych u osób uczulonych. Probiotyki mają zdolność aktywowania komórek układu limfatycznego występującego w błasce właściwej błony śluzowej i tkance podśluzowej czy komórkach nabłonka [12]. Przeciwwzpal-

ne właściwości probiotyków analizowano z użyciem homogenatów komórek *Lactobacillus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium animalis* Bb12, *L. acidophilus* NCFB-L61748, *L. bulgaricus* ATCC 11842, *Streptococcus thermophilus* T101 i *Propionibacterium freudenreichii* *Shermani* szczepu JS [13]. W badaniach użyto homogenatów, które nie zawierały elementów bakteryjnych ścian komórkowych oraz nie wykazywały aktywności enzymatycznej, mimo to posiadały właściwości pozytywnego hamowania indukowanej in vitro proliferacji limfocytów. Badania te sugerują, że probiotyki mają ważne, zależne od szczepu, właściwości antyproliferacyjne.

Ponadto prawdopodobnie probiotyki mają zdolność modulowania fagocytozy w inny sposób u osób zdrowych i inny u chorych z alergią [14]. Wykazano, że *Lactobacillus* GG może zmniejszyć reakcję fagocytową występującą po prowokacji mlekiem krowim u osób uczulonych. Stwierdzono to poprzez obserwację zmniejszenia ekspresji receptorów powierzchniowych dla fagocytozy na neutrofilach i monocytach. U osób zdrowych natomiast zaobserwowano zwiększoną ekspresję receptorów na tych komórkach po podaniu mleka z analizowanym probiotykiem w porównaniu z mlekiem niewzbogaconym.

Wykazano także, że *Bifidobacteria* i *Lactobacilli* mogą zwiększać produkcję IgA w kępkach Peyera i zwiększać odpowiedź IgA na potencjalnie szkodliwe alergeny [14]. Zwiększenie odpowiedzi IgA prawdopodobnie chroni błonę śluzową przed wnikaniem potencjalnie alergizujących czynników z pokarmów i w konsekwencji w ten sposób łagodzi reakcję zapalną jelit i zmniejsza reakcję nadwrażliwości.

Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* mają zdolność indukowania wydzielania IL-2, IL-12, INF- γ oraz hamowania sekrecji cytokin produkowanych przez komórki Th2 [15]. Dodatkowo bakterie kwasu mlekowego mogą wpływać na modyfikację sekrecji wielu innych cytokin, które bezpośrednio wpływają na różnicowanie komórek Th, np. czynnika martwicy nowotworów (TNF- α).

Bezpieczeństwo stosowania probiotyków a leczenie alergii

Dane epidemiologiczne wskazują, że ryzyko dotyczące uszczerbku na zdrowiu spowodowane przez spożywanie bakterii probiotycznych jest znikome [16]. Jednak mimo że wykazano, iż bakterie tego typu mają korzystny wpływ na organizm ludzi z prawidłowym układem immunologicznym, to w pewnych przypadkach mogą stwarzać ryzyko infekcji oportunistycznych. Z badań Wagnera i wsp. [17] wynika, że po ko-

lonizacji przewodu pokarmowego myszy z niedoborami immunologicznymi bakteriami wyizolowanymi od ludzi (*L. reuteri*, *Lactobacillus* GG, *Bifidobacterium animalis* i *L. acidophilus*) odnotowywano zgony osobników młodych, kolonizowanych *L. reuteri* i *Lactobacillus* GG, natomiast bakterie nie były szkodliwe dla osobników dorosłych.

Wydaje się, że w ciężkich zaburzeniach odporności wprowadzenie dodatkowo do organizmu dużych ilości żywych bakterii może zwiększyć ryzyko infekcji. Opisano przypadek 73-letniego mężczyzny chorego na przewlekłą białaczkę limfatyczną, któremu podawano przez okres jednego miesiąca *Bacillus subtilis*. Przypuszczalna przyczyna zgonu spowodowana była najprawdopodobniej ogólnoustrojowym zakażeniem wywołanym przez tę bakterię [18]. Błona śluzowa jelita cienkiego u chorych z alergią pokarmową może być morfologicznie zmieniona i charakteryzować się zwiększoną przepuszczalnością z cechami bądź bez zapalenia. Wprowadzenie do jelit dużej ilości żywych drobnoustrojów z pokarmem u pacjentów w pewnych przypadkach może powodować osłabienie bariery obronnej jelit. Ma to szczególne znaczenie u niemowląt.

Istnieją też kontrowersje związane z podawaniem probiotyków prewencyjnie i w przebiegu chorób alergicznych układu oddechowego. *L. rhamnosus* GG nie redukuje objawów uczulenia na alergeny pyłku brzozy u ludzi dorosłych, natomiast daje poprawę w pyłkowicach drzew liściastych u dzieci. Podobną zależność – ustępowanie objawów po podaniu *L. acidophilus* L-92 – stwierdzono u pacjentów cierpiących na uczulenie na alergeny pyłku cedru [19–21].

Podsumowanie

Zainteresowanie stosowaniem mikroorganizmów w celu utrzymania dobrej kondycji zdrowotnej nie jest zjawiskiem nowym. Aforyzm pochodzący z czasów Hipokratesa („Niech żywność będzie twoim lekiem”) trafnie charakteryzuje korzyści płynące ze stosowania probiotyków. Prowadzone w ostatnich latach badania, połączone z analizą związku między dietą a zdrowiem człowieka, dostarczają informacji, że żywność, zwłaszcza probiotyczna, może wspomagać leczenie chorób o podłożu immunologicznym, chorób przewodu pokarmowego, wspomagać jego funkcje fizjologiczne oraz wzmacniać i zachowywać naturalną równowagę mikroflory jelitowej. Zapobieganie chorobom alergicznym stanowi istotny problem kliniczny. Istnieje możliwość wykorzystania stymulacji mikrobiologicznej w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju nadwrażliwości. Badania nad zastosowaniem probio-

tyków w prewencji i leczeniu chorób alergicznych są zaawansowane, ale nie dają wystarczających podstaw do upowszechnienia tej metody w leczeniu i profilaktyce na szeroką skalę. Konieczne jest ustalenie rodzaju bakterii, czasu ich podawania, dawki i schematu.

Piśmiennictwo:

1. Woźniak-Kosek A., Jarosz M.: Probiotyki w żywieniu człowieka. *Żyw. Człow. Metab.* 2005, 1: 72-83.
2. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Raport a Joint FAO/WHO Working Group, London, Ontario, Canada 2002.*
3. *Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Raport of Joint FAO/WHO Expert Consultation. Cordoba, Argentina, 2001.*
4. Bielecka M.: Naukowe podstawy stosowania probiotyków. *Post. Mikrobiol.* 2004, 43(supl. 1): 11.
5. Jeznach M., Zegan M.: Stan i perspektywy rozwoju rynku żywności funkcjonalnej. Wydawnictwo SGGW 2003.
6. *Alergie pokarmowe – porady lekarzy i dietetyków. Jarosz M., Dzieniszewski J. (red.). PZWL, Warszawa 2004.*
7. Shaternikov V.A., Kuvaeva I.D., Ladodo K.S., Orlova N.G., Vesellova O.L.: *General and local humoral immunity and intestinal microflora in children with skin manifestations of food allergy. Vopr. Pitan.* 1982, 9: 51-56.
8. Loskutova I.E.: *Effectiveness of using Maliutka and Malyshev aspect propionic-acidophilus mixtures in the combined treatment of congenital hypotrophy. Vopr. Pitan.* 1985, 5: 17-20.
9. Trapp C.L., Chang C.C., Halpern G.M., Keen C.L., Gerschwin M.E.: *The influence of chronic yoghurt consumption on population of young and elderly adults. Int. J. Immunother* 1993, 9: 53-64.
10. Majamaa H., Isolauri E.: *Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, 99: 179-185.
11. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.: *Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br. J. Nutr.* 1998, 80: 147-171.
12. Madara J.L.: *The chameleon within: improving antigen delivery. Science* 1997, 277: 910-911.
13. Kankaanpää P., Sutas Y., Arvilommi H., Salminen S., Isolauri E.: *Comparison of antiproliferative effects of probiotic cell extracts and glucocorticoids. Gastroenterol. Int.* 1998, 11: 139-140.
14. Pelto L., Isolauri E., Lilius E.M., Nuutila J., Salminen S.: *Probiotic bacteria downregulate the milk-induced inflammatory*

- response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in health subjects. *Clin. Exp. Allergy*. 1998, 28: 1474-1479.
15. de Simone C., Ciardi A., Grassi A.: Effect of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* on gut mucosa and peripheral blood B lymphocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1991, 14: 331-340.
 16. Gasser F.: Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. *Bull. Inst. Pasteur* 1994, 92: 45-67.
 17. Wagner R.D., Warner T., Roberts L., Farmer J., Balish E.: Colonization of congenitally immunodeficient mice with probiotic bacteria. *Infect. Immun.* 1997, 65: 3345-3351.
 18. Oggioni M.R., Pozzi G., Valensin P.E., Galièni P., Bigazzi C.: Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36: 325-326.
 19. Fedorak R.N., Madsen K.L.: Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004, 20: 146-155.
 20. Sartor R.B.: Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005, 21: 44-50.
 21. Penner R., Fedorak R.N., Madsen K.L.: Probiotics and nutraceuticals: nonmedicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5: 596-603.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Woźniak Kosek

Zakład Dietetyki i Żywienia Szpitalnego z Kliniką Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii,
Pracownia Probiotyków, Instytut Żywności i Żywienia
02-903 Warszawa, ul. Powsińska 61/63
e-mail: akosek@izz.waw.pl