

Wpływ modyfikacji mikrobiomu na układ odpornościowy dziecka – przegląd wybranych substancji i obserwacje własne polskich pacjentów

Influence of microbiome modification on the child's immune system – a review of selected substances and own observations of Polish patients

dr n. med. Tatiana Jamer

specjalista chorób dzieci, medycyny rodzinnej
(w trakcie specjalizacji z gastroenterologii dziecięcej)
II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

WPROWADZENIE

Rok 2020 zapisze się na kartach historii jako rok pandemii COVID-19. Wysoka śmiertelność i nieprzewidywalność przebiegu choroby skłaniają nas do poszukiwania substancji, które wspomogą naszą odporność. Mówiąc o odporności, intuicyjnie myślimy o układzie oddechowym, ponieważ infekcji przeziębieniowych jest najwięcej. A jednak zasadniczym ogniwem układu immunologicznego jest nie układ oddechowy, ale pokarmowy i nierozzerwalnie związana z nim mikrobiota jelitowa – mikrobiom. Szacuje się, że **ok. 70% komórek zaangażowanych w procesy odpornościowe jest powiązane z przewodem pokarmowym, a liczba limfocytów zlokalizowanych szczególnie w obrębie jelita przewyższa ich populację w szpiku kostnym.**

ROLA FLORY JELITOWEJ

Istotną rolę w dojrzewaniu i prawidłowym działaniu układu immunologicznego niemowląt i dzieci odgrywa flora jelitowa. Zaburzenia jej składu mogą mieć znaczenie w patomechanizmie różnych chorób, zwłaszcza alergicznych i zakaźnych. Podłożem tej hipotezy jest obserwacja, że dzieci, u których rozwija się choroba alergiczna, w pierwszych miesiącach życia wykazują różnice w składzie mikrobioty jelitowej w porównaniu z dziećmi zdrowymi. **Mikroorganizmy jelitowe, poza indukcją odpowiedzi nieswoistej (przeciwciała wydzielnicze i krążące), są także odpowiedzialne za utrzymanie równowagi limfocytów Th1/Th2 przez całe życie człowieka.** Mikrobiota jelitowa oddziałuje na tę równowagę za pomocą limfocytów regulatorowych (Treg), które wpływają na produkcję cytokin przez limfocyty T i odpowiadają za rozwój tolerancji immunologicznej (np. alergeny). U płodu przeważa odpowiedź limfocytów Th2. Bezpośrednio po porodzie mikrobiota jelitowa noworodka jest odpowiedzialna za indukcję równowagi cytokinowej poprzez aktywację limfocytów Th1. Nieprawidłowa kolonizacja, a co za tym idzie – nieodpowiednia stymulacja immunologiczna i utrzymywanie się przewagi limfocytów Th2, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem atopii i alergii w dalszych latach życia. Skład mikrobioty stabilizuje się ok. 2. r.ż. pod wpływem wielu czynników, takich jak: droga porodu (naturalna czy cięcie cesarskie), sposób karmienia (naturalne vs sztuczne) czy przyjmowane antybiotyki.

Uznanie roli mikrobioty w utrzymaniu zdrowia oraz w patogenezie wielu chorób sprawia, że modyfikacje mikrobioty cieszą się ogromnym zainteresowaniem. Na skład mikrobioty wywierają wpływ:

- probiotyki – żywe, niepatogenne bakterie, które, kolonizując przewód pokarmowy człowieka, modyfikują jego mikroflorę i korzystnie oddziałują na organizm gospodarza
- prebiotyki – niepodlegające trawieniu składniki żywności, np. fruktooligosacharydy i inulina, które selektywnie stymulują rozwój i/lub aktywność jednego albo ograniczonej liczby szczepów bakterii w jelicie grubym i w ten sposób korzystnie wpływają na stan zdrowia człowieka [1–3]
- synbiotyki – probiotyki i prebiotyki stosowane łącznie.

Zaburzona kolonizacja przewodu pokarmowego może być przyczyną nieprawidłowej aktywacji układu odpornościowego i zwiększonej zachorowalności w wieku późniejszym. Mikrobiota jelitowa jest pewnego rodzaju programatorem dalszego rozwoju i zdrowia człowieka. Niezmiernie ważnym okresem w tym mechanizmie jest kilka pierwszych lat życia dziecka. Dowiedziono, że nieprawidłowy profil mikrobioty jelit, z obniżeniem liczby *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* oraz *Bacteroides* i jednoczesną przewagą bakterii z rodzaju *Clostridium* oraz *Staphylococcus aureus* **wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, co z kolei może powodować infekcje czy ryzyko rozwoju alergii u dzieci.** Ważne jest, by uświadomić sobie, że zaburzenia w profilu mikrobioty jelitowej na wczesnym etapie kolonizacji nie muszą manifestować się klinicznie. Stany chorobowe związane z dysbiozą jelitową mogą ujawniać się w wieku późniejszym. U 5-latków z alergią obniżenie liczebności *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. casei* i *L. paracasei*) oraz *Bifidobacterium* odnotowano już w 2 pierwszych miesiącach życia.

W wielu badaniach oceniano wpływ różnych probiotyków na występowanie chorób alergicznych i infekcyjnych [4, 5]. Od lat podejmowano próbę odpowiedzi na pytanie, czy można wpływać na układ immunologiczny małych dzieci poprzez podawanie im różnych probiotyków lub oligosacharydów prebiotycznych (występujących w pokarmie kobiecym i stymulujących wzrost bakterii jelitowych produkujących kwas mlekowy z rodzajów *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*, szczególnie *B. breve*). Wyniki metaanaliz wskazują, że profilaktyczne **podawanie *L. rhamnosus* GG (LGG) dzieciom uczęszczającym do żłobka lub przedszkola ma wpływ na zmniejszenie częstości występowania i skrócenie czasu trwania zakażeń układu oddechowego [1, 6].** Ze względu na ograniczone dane przedstawiona metaanaliza nie daje podstaw do wyciągnięcia wniosków na temat skuteczności innych szczepów.

WPŁYW PROBIOTYKÓW

Na żywotność probiotyków wpływają: temperatura, wilgotność i utlenianie. Dodatkowo po spożyciu probiotyki są poddawane działaniu soków, zwłaszcza soku żołądkowego, i enzymów trawiennych. Niskie pH w żołądku ma znaczenie ochronne i jest jednym z mechanizmów walki ustroju z patogenami. W przypadku przyjmowania probiotyków działanie niskiego pH może być jednak niekorzystne. Przeżywalność większości probiotyków ulega – wraz z pasażem przez przewód pokarmowy – znacznemu zmniejszeniu [4].

Jedną z metod ochrony probiotyków przed działaniem czynników środowiskowych, a zwłaszcza zapewnienia ich żywotności w przewodzie pokarmowym, jest mikroenkapsulacja – umieszczenie ich w otoczce (mikrokapsułce), która zwiększa ich stabilność w czasie transportu i magazynowania oraz chroni drobnoustroje probiotyczne przed destrukcyjnym działaniem kwasu żołądkowego, żółci i enzymów trawiennych. W założeniu lepsza przeżywalność drobnoustrojów probiotycznych w wyniku zastosowania mikroenkapsulacji powinna zapewniać korzystniejszy efekt kliniczny. Badanie del Piano i wsp. pokazuje, że technologia mikroenkapsulacji zapewnia 5 razy wyższą kolonizację jelit [7].

Obiecujące wydaje się stymulowanie rozwoju mikrobioty oraz układu odpornościowego poprzez różne aktywne biologicznie, wpływające dobroczynnie na rozwój bakterii dodatki, takie jak witamina D₃, lub prebiotyki czy β-glukan; zwiększają one również przeżywalność bakterii probiotycznych.

Prebiotyki po spożyciu nie ulegają strawieniu w jelicie cienkim, tylko w niezmienionej postaci są transportowane do jelita grubego, gdzie podlegają fermentacji bakteryjnej i bezpośrednio stymulują wzrost fermentujących węglowodany bakterii *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*.

β-glukan również należy do prebiotyków, jest polisacharydem występującym w ścianie komórkowej drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*), grzybów i niektórych bakterii.

W zależności od pochodzenia β-glukany różnią się właściwościami pobudzającymi układ odpornościowy. Im wyższy stopień złożoności β-glukanów, tym lepsze właściwości immunostymulujące i antynowotworowe.

Od wielu lat wiadomo, że glukany wykazują właściwości immunomodulacyjne, nie było jednak jasne, w jaki sposób wywierają swoje działanie, w związku z czym uznawano je za immunomodulatory niespecyficzne. Obecnie wiadomo, że po podaniu doustnym β -glukany są wprowadzane do jelita i wychwytywane przez makrofagi. Rozdrobnione są transportowane do szpiku i układu siateczkowo-śródbłonkowego. Małe fragmenty β -glukanów są następnie wychwytywane przez granulocyty, monocyty i komórki dendrytyczne, co rozpoczyna odpowiedź immunologiczną. Makrofagi pozostają w stanie aktywnym przez 72 h, zatem nieregularne przyjmowanie preparatów β -glukanu nie ma sensu [8]. Meng w swoim badaniu obejmującym ponad 150 dzieci w wieku 12–48 miesięcy wykazała, że **regularne stosowanie immunoglukanu zmniejszyło liczbę zakażeń górnych dróg oddechowych, dając w efekcie o 6 dni z infekcją mniej w ciągu 12 tygodni, o 62% wzrosła zaś liczba dni w zdrowiu** [9].

W ostatnich latach poznano inne oblicze witaminy D_3 , która tradycyjnie jest uważana za modulator gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wykazano, że witamina D_3 ma duży potencjał immunomodulujący. Wydaje się, że nie tylko reguluje odpowiedź ze strony limfocytów z przewodu pokarmowego na antygeny mikroorganizmów jelitowych, lecz także modyfikuje ich skład. Wykazano wiele zależności pomiędzy przyjmowaniem witaminy D_3 przez kobiety w ciąży a składem mikrobioty jelitowej u dzieci. Komórki układu immunologicznego są nie tylko celem działania $1,25(OH)_2D_3$, lecz także mogą same aktywować witaminę D_3 , działając miejscowo auto- i parakrynnie [10]. Dowiedziono, że **witamina D_3 wzmacnia układ odpornościowy, zatem zasadne wydaje się określenie dawki witaminy D_3 potrzebnej do zoptymalizowania działania układu odpornościowego i zmniejszenia ryzyka rozwoju infekcji oraz chorób na tle autoimmunologicznym.**

Podczas sezonu infekcyjnego miałam okazję obserwować dość dużą **grupę sześćdziesięciu chorowitych dzieci** (takich, u których obserwowano przynajmniej trzy niegroźne infekcje dróg oddechowych), zarówno małych (do 3. r.ż.), jak i tych starszych. W ramach próby wsparcia odporności podawano **preparat złożony odpowiednio w kapsułkach lub kroplach. W składzie produktu były:**

dzienna dawka witaminy D₃, szczep bakterii *L. rhamnosus* GG oraz prebiotyki. Dodatkowo w leku przeznaczonym dla młodszej grupy zawarto szczep *Bifidobacterium*, a dla starszej – β -glukan.

OBSERWACJA – DZIECI MAŁE, DO 3. R.Ż.

Z grupy 30 dzieci tylko dwoje pozostawało z mamą w domu, pozostałe uczęszczały do żłobka, pięcioro do żłobków państwowych, reszta do prywatnych. Wszystkie dzieci były już karmione mlekiem modyfikowanym, a dietę miały rozszerzoną odpowiednio do wieku. W grupie było sześciu alergików, z których każdy pozostawał na diecie bez mleka i jego przetworów, jeden z nich dodatkowo bez jaja kurzego i jeden bez glutenu.

Wszystkie dzieci były prawidłowo rozwinięte, mieściły się w siatce centylowej w granicach 25–75, z wyjątkiem jednego chłopca, którego masa ciała była w 10. centylu, przy wzroście w 50. centylu.

Objęcie ich obserwacją było spowodowane częstymi infekcjami górnych dróg oddechowych, przy czym tylko jedno dziecko trafiło z powodu zapalenia płuc do szpitala, ale we wczesnym niemowlęctwie. Rodzice chętnie w ramach terapii stosowali nebulizacje, syropy na kaszel, leki przeciwgorączkowe, rzadko antybiotyków. Dwoje dzieci według mamy bez antybiotyku „nie dawało rady”.

U wszystkich tych maluchów stosowano **preparat w kroplach przez 12 tygodni**, kontrolując ich stan w połowie tego okresu, czyli po 6 tygodniach. **Po pierwszych 6 tygodniach znakomita większość (20 dzieci) nie zachorowała w ogóle, w przypadku pozostałych: u pięciorga obserwowano nieżyt nosa, u dwojga dodatkowo zapalenie gardła, które wymagało podania leków miejscowych. Odnotowano także jedno zapalenie ucha, dwa zapalenia krtani i dwa przeziębienia: katar z kaszlem, z lekkim stanem podgorączkowym.** Rodzice byli bardzo zadowoleni z efektu osiągniętego podczas podawania preparatu i zgodnie deklarowali chęć dalszego jego stosowania w przyszłości. **Rodzice, których dzieci zachorowały, zaobserwowali skrócenie czasu występowania objawów do 4–5 dni w porównaniu z 6–8 dniami podczas poprzednich infekcji.**

Chłopiec z zapaleniem ucha trafił na wizytę lekarską osobistą, pozostałym wystarczyła teleporada. W przypadku trójki dzieci rodzice poradzili sobie sami dzięki zastosowaniu domowych sposobów.

Małuchy pozostawały w dobrej kondycji z dobrym samopoczuciem. Wszystkie dzieci bardzo chętnie przyjmowały preparat w kroplach, w pełni akceptując smak i konsystencję zawiesiny, a rodzice chwalili wygodę stosowania. W przypadku niemowląt i małych dzieci bardzo wygodny okazał się probiotyk podawany w kroplach – to bezpieczna forma, którą można podawać nawet małym dzieciom.

Po kolejnych 6 tygodniach nastąpiła dalsza poprawa, jedynie trójce dzieci dokuczały objawy nieżytu nosa. Wszyscy rodzice zadeklarowali chęć dalszego podawania preparatu.

OBSERWACJA – DZIECI PO 3. R.Ż.

Dla dzieci chodzących do przedszkola i starszych jest przeznaczony preparat złożony w kapsułkach. Jego podawanie jest szczególnie ważne u tych maluchów, które nie chodziły wcześniej do żłobka i nie przechorowały jeszcze przedszkolnych infekcji.

Obserwowałam w swojej praktyce **30 dzieci w wieku 3–9 lat** z częstymi infekcjami dróg oddechowych oraz z często nawracającym kaszlem. Wszystkie dzieci uczęszczały do przedszkola lub szkoły. Jedno dziecko pochodziło z rodziny wegetariańskiej, jedno było na diecie bez laktozy, pozostałe jadły wszystko. Cała grupa miała prawidłowy wzrost i masę ciała.

Wszystkie dzieci w ubiegłym sezonie były leczone z powodu infekcji, ok. 30% z nich otrzymywało antybiotyk, wszystkie korzystały z nebulizacji i środków przeciwgorączkowych, większość dostawała syropy z apteki, ale części z nich ordynowano domowe leczenie, takie jak: syrop z cebuli, sok z malin i miód.

Piątka dzieci miała stwierdzoną alergię, w tym trójka sezonową, a dwoje całoroczną. Dzieci z alergią całoroczną (na roztocze kurzu domowego) przyjmowały leki antyhistaminowe, dlatego objawy alergii u nich nie występowały.

Dzieciom tym podano **preparat, który dodatkowo zawiera m.in. znane z immunomodulujących właściwości probiotyki, β -glukan, prebiotyki i witaminę D₃.**

Dzieci przyjmowały preparat przez 6 tygodni. W tym czasie **obserwowano wyraźny spadek ogólnej liczby infekcji dróg oddechowych, nie podano ani razu antybiotyku, czwórka dzieci wymagała osobistego kontaktu z lekarzem z powodu utrzymującej się przez ponad 3 doby gorączki. Czwórka odbyła teleporady.** Podczas infekcji dzieci pozostawały w dobrym samopoczuciu i dobrej kondycji, miały chęć do zabawy i dobrze jadły. **Infekcje trwały krócej w porównaniu z poprzednimi. Objawy ustąpiły u 50% chorych w 3 dni, a u pozostałych – w ciągu 4–5 dni, podczas gdy wcześniejsze epizody utrzymywały się przez 7 dni.** Preparat był przyjmowany chętnie, wszystkie dzieci dobrze tolerowały jego smak. Wszyscy rodzice wyrazili chęć, aby ich dzieci stosowały go dalej.

Kolejna wizyta kontrolna odbyła się po następnych 6 tygodniach.

Jeden 6-letni chłopiec znalazł się w szpitalu z powodu pokrzywki po zażyciu antybiotyku, ale pozostałe **dzieci miały się dobrze. Piątka miała niezbyt nosa. U jednego z dzieci podczas tradycyjnej wizyty zdiagnozowano zapalenie krtani, ale bez duszności.**

Dzieci pozostawały w dobrej formie, miały dobre samopoczucie, jadły, spały, bawiły się i uczyły bez zakłóceń z powodu infekcji. Poprawa dotyczyła również dzieci z rozpoznaną alergią całoroczną.

Wszystkie dzieci chętnie przyjmowały preparat i nie skarżyły się na jego smak. Rodzice docenili wygodę stosowania i wszyscy zadeklarowali chęć dalszego podawania leku swoim dzieciom.

PODSUMOWANIE

Wyniki **obserwacji polskich pacjentów potwierdzają pozytywny wpływ stymulacji układu odpornościowego u dzieci.** Obserwacja wskazuje, że **przyjmowanie przez 12 tygodni preparatów złożonych w kroplach i kapsułkach zawierających szczep *L. rhamnosus* GG, witaminę D₃ oraz prebiotyki i dodatkowo bifidobakterie (w kroplach), a także β -glukan (w kapsułkach) wywołało zmniejszenie nasilenia objawów infekcji u 56% dzieci.**

Ponadto czas trwania infekcji skrócił się o 2,5 dnia. Przez cały okres obserwacji tylko jedno dziecko w starszej grupie wymagało antybiotykoterapii (3%) w porównaniu z 30% przed jego wprowadzeniem. W młodszej grupie ani razu nie był ordynowany antybiotyk. Dzięki zastosowaniu preparatów **przebieg przeziębienia był łagodniejszy. Wszystkie dzieci pozostawały w dobrej kondycji i miały dobre samopoczucie.** Chętnie przyjmowały opisywane preparaty, **w pełni akceptując smak, a rodzice chwalili wygodę ich stosowania.** W przypadku niemowląt i małych dzieci bardzo wygodny okazał się probiotyk w formie kropli – to bezpieczna forma, którą można podawać małym dzieciom. **Rodzice w 100% zadeklarowali chęć dalszego podawania preparatów.**

W Polsce dostępnych jest kilkadziesiąt preparatów probiotycznych, ale decyzja o ich zastosowaniu i wybór właściwego preparatu często są trudne. Nie wszystkie preparaty zostały poddane wiarygodnym badaniom, stąd wątpliwości dotyczące ich wyboru. Na uwagę zasługują **preparaty złożone, dostosowane formą (krople, kapsułki) i składem do wieku i potrzeb dziecka** [5, 11, 12]. Ważne jest dostarczenie w jednej porcji dziennej dawki witaminy D₃, która wspiera prawidłowe funkcjonowanie systemu odpornościowego u dzieci, oraz przebadanych szczepów probiotycznych i prebiotyków. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na preparaty, w których bakterie są **chronione w technologii mikroenkapsulacji**, co pozwala na efektywniejsze dotarcie do jelit [5].

STRESZCZENIE

Zaburzenia rozwoju flory jelitowej mogą mieć znaczenie w patomechanizmie chorób alergicznych i zakaźnych u dzieci. Dlatego ważne jest dostarczenie dzieciom przebadanych szczepów probiotycznych i prebiotyków oraz witaminy D₃, która wspiera prawidłowe funkcjonowanie systemu odpornościowego. Zastosowanie tego typu preparatu złożonego może zmniejszyć objawy infekcji i czas jej trwania nawet u połowy dzieci.

Słowa kluczowe: probiotyki, prebiotyki, witamina D₃, β-glukany, mikrobiota jelitowa, bifidobakterie, układ oddechowy, dzieci

ABSTRACT

Disturbances in the development of the intestinal flora may play a role in the pathomechanism of allergic and infectious diseases in children. Therefore, it is important providing children tested probiotic strains and prebiotics as well as vitamin D₃, which supports the proper functioning of the immune system. The use of this type of combined preparation can reduce symptoms and duration of infection in up to half of children.

Key words: probiotics, prebiotics, vitamin D₃, β-glucans, intestinal microbiota, bifidobacteria, respiratory tract, children

PIŚMIENNICTWO

1. Dziekiewicz M, Albrecht P, Czerwionka-Szaflarska M et al. Ocena wpływu witaminy D₃, szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103), laktoferyny i inuliny na mikrobiom jelitowy i układ odpornościowy u dzieci. *Standardy Medyczne/Pediatría*. 2018; 15: 575-83.
2. Closa-Monasterolo R, Gispert-Llaurado M, Luque V et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2013; 32(6): 918-27.
3. Kelly G. Inulin-type prebiotics – a review: part 1. *Altern Med Rev*. 2008; 13(4): 315-29.
4. Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3): 495-506.
5. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers – a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(7): 979-94.
6. Vandenas Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr*. 2015; 113(9): 1339-44.

7. Del Piano M, Carmagnola S, Andorno S et al. Evaluation of the intestinal colonization by microencapsulated probiotic bacteria in comparison with the same uncoated strains. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(suppl 1): S42-S6.
8. Brown GD, Herre J, Williams DL et al. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *J Exp Med*. 2003; 197(9): 1119-24.
9. Meng F. Baker's Yeast Beta-Glucan Decreases Episodes of Common Childhood Illness in 1 to 4 Year Old Children during Cold Season in China. *J Nutr Food Sci*. 2016; 6(4): 519.
10. Myszka M, Klinger M. Immunomodulacyjne działanie witaminy D. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014; 68: 865-78.
11. Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broek H et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infant formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(6): 763-71.
12. Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G. Prebiotics in infant formula. *Gut Microbes*. 2014; 5(6): 681-7.

Adres autora:

dr n. med. Tatiana Jamer

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-369 Wrocław, ul. M. Curie-Skłodowskiej 50/52

Komentarz do artykułu „Wpływ modyfikacji mikrobiomu na układ odpornościowy dziecka – przegląd wybranych substancji i obserwacje własne” dr n. med. Tatiany Jamer

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski
Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych z Centrum
Alergologii i Dermatologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa
Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski

Wspomaganie układu odpornościowego u dzieci to jedno z najważniejszych działań profilaktycznych. Zmniejszenie częstości infekcji dróg oddechowych oraz złagodzenie ich przebiegu można osiągnąć, modyfikując mikrobiotę jelitową poprzez zastosowanie probiotyków i prebiotyków. W tym kontekście jest również podkreślana rola witaminy D₃ [1]. Suplementacja diety preparatami zawierającymi te elementy jest od wielu lat przedmiotem badań klinicznych.

Przedstawiona obserwacja grupy 60 dzieci, u których stosowano preparat złożony zawierający probiotyki, prebiotyki i witaminę D₃ oraz *Bifidobacterium* (dla dzieci młodszych) lub β-glukan (dla dzieci starszych), wpisuje się w ogólnoświatowe badania poświęcone wspomaganiu odporności. Wszystkie te składniki mają udowodnione działanie w profilaktyce infekcji dróg oddechowych i chorób alergicznych u dzieci.

Lactobacillus rhamnosus GG jest jednym z najlepiej przebadanych szczepów bakteryjnych w kontekście zapobiegania infekcjom. Prze-

gląd literatury i metaanalizy wyraźnie wskazują, że codzienne podawanie preparatów z tym probiotykiem skraca czas (średnio o ok. 1–2 dni) oraz częstość infekcji dróg oddechowych (OR = 0,89; 95% CI 0,82–0,96; $p = 0,004$), zmniejsza zużycie antybiotyków, a dzieci suplementowane *Lactobacillus rhamnosus GG* były rzadziej nieobecne w przedszkolu bądź w szkole (MD -0,94; 95% CI od -1,72 do -0,15; $p = 0,02$) [2–4]. Podobne wyniki, choć pochodzące z badań, którym poddano mniejsze grupy dzieci, uzyskano ze szczepami *Bifidobacterium* [5]. Te spostrzeżenia przyczyniły się do rekomendowania probiotyków jako profilaktyki infekcji dróg oddechowych u dzieci, zwłaszcza w kontekście panującej pandemii koronawirusa [6, 7].

W ostatnio opublikowanej metaanalizie obejmującej ponad 10 tys. uczestników, wykazano, że fruktooligosacharydy redukują częstość infekcji górnych dróg oddechowych u dzieci o 16% (95% CI 4–27%) [9]. Podobne wyniki otrzymano w badaniu porównującym probiotyki z synbiotykami i stwierdzono zmniejszenie skumulowanej zapadalności na infekcje dolnych dróg oddechowych u dzieci [8]. Inulina bezpośrednio wpływa na skład mikrobioty jelitowej, stymulując wzrost bakterii *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Jednocześnie jednym z produktów fermentacji bakteryjnej, której podlega inulina, są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – substancje o znacznym potencjale immunomodulującym [10]. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 156 zdrowych dzieci w wieku od 12. do 48. miesiąca życia podawanie preparatu z β -glukanem skracało czas infekcji o blisko 6 dni oraz powodowało o ponad 65% mniej przypadków zakażeń dróg oddechowych [11]. U pacjentów przyjmujących regularnie preparaty zawierające β -glukan stwierdzano redukcję objawów alergicznego nieżyty nosa o 57%, symptomów ocznych alergii o 25% oraz nasilenia chorób alergicznych o 52% [12]. Warty uwagi dodatkowym składnikiem ocenianych preparatów jest witamina D₃, która ma ogromny potencjał immunomodulacyjny [1]. W metaanalizie obejmującej 25 badań klinicznych na ponad 11 tys. osób jednoznacznie stwierdzono, że codzienna, regularna suplementacja witaminą D₃ zmniejsza częstość infekcji dróg oddechowych (aOR = 0,88; 95% CI 0,81–0,96; $p < 0,001$) [13]. Analogicz-

nie analiza 12 badań (n = 2279) wykazała, że u dzieci z infekcjami dolnych dróg oddechowych występuje znacznie niższe średnie stężenie witaminy D₃ w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie stwierdzono korelację między stężeniem witaminy D₃ a częstością występowania i ciężkością zakażenia [14].

Opisana **obserwacja preparatów zawierających probiotyki, prebiotyki z dodatkiem witaminy D₃ wyraźnie wykazała bezpieczeństwo i skuteczność składników w stymulowaniu układu odpornościowego u dzieci w różnym wieku**. Badania kliniczne na tych składnikach pokazują redukcję czasu i częstości infekcji dróg oddechowych. Obserwacja ta potwierdza wcześniejsze doniesienia tych badań. Bogaty skład suplementu zapewnia wspomaganie mikrobiomu i układu odpornościowego u dzieci. W czasie pandemii koronawirusa rodzice szczególnie troszczą się o odporność swoich dzieci, szukając efektywnych i pewnych preparatów. Istotne jest zastosowanie tych preparatów profilaktycznie, z wyprzedzeniem ewentualnych infekcji. **Moje doświadczenia wskazują, że wiele dzieci przyjmujących preparat złożony (zawierający probiotyk, prebiotyk i witaminę D₃) chorowało zdecydowanie łagodniej, uniknęło stosowania antybiotyków, a proces rekonwalescencji przebiegał szybciej**. Wszystkie dzieci dobrze tolerowały sposób podania i smak, co jest niezwykle ważne dla lekarza w prowadzeniu małego pacjenta. Moje doświadczenia oraz przedstawiona obserwacja jasno wskazują, że stosowanie preparatów złożonych w celu wsparcia odporności jest bardzo istotnym elementem w prawidłowej opiece nad dzieckiem w każdym wieku.

PIŚMIENNICTWO

1. Dziekiewicz M, Albrecht P, Czerwionka-Szaflarska M et al. Ocena wpływu witaminy D₃, szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103), laktoferyny i inuliny na mikrobiom jelitowy i układ odpornościowy u dzieci. *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2018; 15: 575-83.
2. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers – a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(7): 979-99.
3. Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31): e4509.

4. Quick M. Cochrane commentary: probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. *Explore (NY)*. 2015; 11(5): 418-20.
5. Li KL, Wang BZ, Li ZP et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World J Pediatr*. 2019; 15(3): 255-61.
6. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020; 20(7): 28.
7. Moazzen N, Imani B, Aelami MH et al. How to Boost our Immune System Against Coronavirus Infection? *Arch Bone Jt Surg*. 2020; 8(suppl 1): 220-5.
8. Szajewska H, Ruszczyński M, Szymański H et al. Effects of infant formula supplemented with prebiotics compared with synbiotics on growth up to the age of 12 mo: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2017; 81(5): 752-8.
9. Chan CKY, Tao J, Chan OS et al. Preventing Respiratory Tract Infections by Synbiotic Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020; 11(4): 979-88.
10. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010; 104(suppl 2): 1-63.
11. Meng F. Baker's Yeast Beta-Glucan Decreases Episodes of Common Childhood Illness in 1 to 4 Year Old Children during Cold Season in China. *J Nutr Food Sci*. 2016; 6(4): 519.
12. Talbott MS, Talbott JA, Talbott TL et al. β -Glucan supplementation, allergy symptoms, and quality of life in self-described ragweed allergy sufferers. *Food Sci Nutr*. 2013; 1(1): 90-101.
13. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019; 23(2): 1-44.
14. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017; 47(1): 77-84.

Adres autora:

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

II Klinika Pediatrii CMKP w Warszawie,

Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych

z Centrum Alergologii i Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie