

# Probiotyki – panaceum czy placebo?

## Probiotics – panacea or placebo?

Aleksandra Dąbrowska<sup>1</sup>, Robert Słotwiński<sup>1,2</sup>, Sylwia Kędziora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Immunologii i Żywności Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Zespół Badawczo-Lecznicy Chirurgii Transplantacyjnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (6): 321–328

DOI: 10.5114/pg.2010.18475

**Słowa kluczowe:** probiotyki, prebiotyki.

**Key words:** probiotics, prebiotics.

---

**Adres do korespondencji:** mgr Aleksandra Dąbrowska, Zakład Immunologii i Żywności, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Pawińskiego 3, 02-106 Warszawa, tel. +48 22 572 02 47, e-mail: [aleksandra\\_dabrowska@op.pl](mailto:aleksandra_dabrowska@op.pl)

### Streszczenie

Korzystny wpływ organizmów probiotycznych na zdrowie i długość życia człowieka po raz pierwszy zaobserwowany został ponad 100 lat temu. Od tego momentu preparaty probiotyczne stosowane są w profilaktyce i terapii wielu różnych chorób, przede wszystkim dotyczących przewodu pokarmowego, ale także chorób związanych z zaburzeniami mechanizmów immunologicznych – alergii pokarmowych, wyprysków alergicznych, nawracających zakażeń dróg oddechowych. Pomimo istnienia szerokiego wachlarza wskazań do stosowania probiotyków, w wielu przypadkach brakuje odpowiednich badań potwierdzających ich właściwości lecznicze. W pracy dokonano przeglądu badań z randomizacją, metaanaliz zestawiających wyniki opublikowanych badań oraz literatury dotyczącej zastosowania probiotyków w różnych jednostkach chorobowych.

### Wprowadzenie

Na początku XX wieku rosyjski badacz, laureat Nagrody Nobla, Ilija Miecznikow zaobserwował korzystny wpływ bakterii kwasu mlekowego na zdrowie oraz długość życia człowieka [1]. Od tego momentu obserwuje się wzrost zainteresowania mikroflorą fizjologiczną kolonizującą układ pokarmowy człowieka oraz możliwościami jej modyfikacji. Termin „probiotyk”, oznaczający „dla życia”, został użyty po raz pierwszy w 1965 r. przez Lilly i Stillwell, którzy określili w ten sposób substancje wytwarzane przez mikroorganizmy, wykazujące działanie stymulujące na wzrost innych organizmów [2].

### Abstract

The beneficial impact of probiotic strains on human health and longevity was noticed over 100 years ago. Since then, microorganisms with probiotic properties have been used in prophylaxis and therapy of many medical conditions, mainly those affecting the gastrointestinal tract but also those caused by immunological disturbances, such as food allergies, atopic dermatitis and reoccurring upper respiratory tract infections. Despite the very wide range of recommendations for probiotic use, many of them are not supported by reliable research confirming medicinal properties of probiotics. The results of randomized trials, published meta-analyses and literature reviews regarding probiotic use in many medical conditions are surveyed in the present work.

### Probiotyki

Obowiązująca obecnie definicja probiotyków została sformułowana przez FAO/WHO w 2002 r. Określa ona probiotyki jako żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza [3]. Prawdopodobna jest jednakże modyfikacja tej definicji, jako że z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że efekt probiotyczny można uzyskać także poprzez podanie zabitych bakterii lub ich materiału genetycznego [4, 5].

W wytwarzaniu preparatów probiotycznych największe znaczenie mają bakterie produkujące kwas mlekowy – *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* – oraz drożdżaki

**Tabela I.** Mikroorganizmy stosowane jako probiotyki [7, 8]

**Table I.** *Microorganisms with probiotic properties* [7, 8]

Rodzaj	Gatunek
<i>Lactobacillus</i> sps.	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsoni</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. bulgaricus</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Streptococcus</i> sps.	<i>S. thermophilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>
inne	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Bacillus cereus</i>

**Tabela II.** Mechanizm działania probiotyków na organizm człowieka wg *World Gastroenterology Organization Practice Guideline* [13]

**Table II.** *Mechanism of action of probiotic strains on human organism according to World Gastroenterology Organization Practice Guideline* [13]

<b>Mechanizmy immunologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywacja lokalnych makrofagów do prezentacji przeciwciał limfocytom B</li> <li>• wzmacnianie aktywności fagocytarnej granulocytów i makrofagów oraz ich aktywności cytotatycznej</li> <li>• indukcja syntezy cytokin</li> <li>• pobudzenie syntezy przeciwciał sIgA</li> </ul>
<b>Mechanizmy nieimmunologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonkowych uniemożliwiająca dostęp patogenów do nabłonka jelitowego</li> <li>• wytwarzanie związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym</li> <li>• współzawodnictwo z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze</li> <li>• zakwaszanie treści jelitowej hamujące wzrost niektórych bakterii chorobotwórczych</li> <li>• zmiatanie wolnych rodników</li> </ul>

z rodzaju *Saccharomyces*. Ponadto stosuje się bakterie z rodzaju *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*. Mikroorganizmy najczęściej stosowane jako probiotyki przedstawiono w tabeli I.

Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie drobnoustroje należące do wyżej wymienionych rodzajów wywołują jednakowo nasilony efekt prozdrowotny. Właściwości probiotyczne związane są bowiem z przynależnością do szczepu, a nie rodzaju [6]. Pociąga to za sobą konieczność prowadzenia badań dotyczących poszczególnych szczepów drobnoustrojów i dokładnego opisu ich przynależności taksonomicznej w publikacjach naukowych.

Obiecującym kierunkiem badań jest stosowanie bakterii kwasu mlekowego genetycznie modyfikowanych w kierunku sekrecji związków immunologicznie czynnych, tj. interleukiny 10 [9, 10], oraz enzymów hydrolitycznych, tj.  $\alpha$ -galaktozydazy [11].

## Prebiotyki

Prebiotyki definiowane są jako składniki żywności nieulegające trawieniu w przewodzie pokarmowym człowieka, mające zdolność selektywnego promowania wzrostu bakterii korzystnych dla zdrowia [12]. Substancje wykazujące działanie prebiotyczne to m.in.: oligofruktoza, inulina, galaktooligosacharydy, laktuloza.

Skutki fermentacji oligofruktozy w jelicie grubym obejmują zwiększenie liczby bifidobakterii, poprawę absorpcji wapnia, skrócenie czasu pasażu jelitowego oraz prawdopodobnie obniżenie stężenia lipidów we krwi [13].

Preparaty łączące w funkcjonalną całość probiotyk z prebiotykiem noszą nazwę synbiotyków.

## Mechanizm działania probiotyków

Mechanizm działania probiotyków nie został ostatecznie wyjaśniony i stanowi przedmiot badań. Przyjmuje się, że działanie probiotyków obejmuje dwa mechanizmy:

- immunologiczny, związany m.in. ze stymulacją układu immunologicznego poprzez przyczynienie się do rozwoju tkanki limfoidalnej (*gut-associated lymphoid tissue* – GALT),

- nieimmunologiczny, związany m.in. z hamowaniem rozwoju drobnoustrojów patogennych.

Mechanizmy działania probiotyków przedstawiono w tabeli II.

## Dawka terapeutyczna

Probiotyki mogą być dostarczane w postaci fermentowanych produktów mlecznych lub preparatów farmaceutycznych. Skuteczność ich działania zależy od tego, czy dotrą w miejsce swego działania w nienaruszonym stanie, unikając destrukcji przez kwas żołądkowy lub

sole kwasów żółciowych. Z tego powodu preparaty farmaceutyczne zawierające mikroorganizmy probiotyczne są kapsułkowane oraz powlekane.

Powszechnie przyjmuje się, że minimalna dzienna dawka probiotyku wywołująca efekt terapeutyczny wynosi  $10^6$ – $10^9$  CFU (*colony forming units*) [14], jednakże zależy ona od szczepu probiotycznego oraz planowanego efektu terapeutycznego. Na podstawie badań klinicznych dla każdego ze schorzeń ustala się optymalne dawkowanie. Przeciętna dawka bakterii z rodzaju *Lactobacillus* stosowana w badaniach wynosi  $1$ – $20 \times 10^9$  CFU, natomiast bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* 250–500 g [15].

## Kliniczne zastosowanie probiotyków

Zakłócenie homeostazy mikrobiologicznej jelit może leżeć u podstaw ostrych infekcji, wielu chorób przewlekłych – alergii, reakcji autoimmunologicznych, a także chorób zapalnych. Przywrócenie równowagi biocenozy jelitowej jest podstawowym założeniem terapii, w której stosowane są probiotyki [16].

### Biegunki

Infekcje układu pokarmowego stanowią poważny problem o globalnym zasięgu. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) biegunki dotyczą rocznie 4 mld ludzi, powodując śmierć ok. 2 mln z nich [17]. Uważa się, że probiotyki mogą być skutecznym środkiem zarówno zapobiegającym, jak i leczącym biegunki.

### Biegunki infekcyjne

Najbardziej powszechną przyczyną występowania biegunek infekcyjnych jest zakażenie rotawirusowe. Leczenie biegunki infekcyjnej ma na celu zapobieżenie skutkom odwodnienia oraz skrócenie czasu choroby. Allen i wsp. [18] dokonali przeglądu 23 badań nad skutecznością probiotyków w leczeniu biegunek infekcyjnych. Choć badania różniły się między sobą rodzajem użytych szczepów, dawką probiotyków, przyjętą definicją biegunki oraz rezultatem badań, z dokonanej przez autorów analizy wynika, że probiotyki skracają czas trwania biegunki o ok. 30 godz., zmniejszają ryzyko utrzymania się choroby powyżej 3 dni oraz zmniejszają średnią liczbę stolców w trakcie jej trwania. Autorzy tej pracy konkludują, że probiotyki stanowią użyteczne dopełnienie terapii rehydracyjnej u dorosłych oraz dzieci.

### Biegunka poantybiotykowa

Biegunka występuje u 5–62% pacjentów poddanych terapii antybiotykami [19]. W populacji pediatrycznej odsetek pacjentów dotkniętych biegunką poantybioty-

kową wynosi 11–40% [20]. Wyniki badań oceniających profilaktyczny wpływ mikroorganizmów probiotycznych na występowanie biegunek poantybiotykowych są niejednoznaczne. Po analizie wyników 10 opublikowanych badań obejmujących 1986 pacjentów w wieku do 18 lat Johnston i wsp. [21] wnioskuje, że probiotyki (szczególnie szczepy *Lactobacillus GG* oraz *Saccharomyces boulardii*) stanowią obiecujący środek zapobiegający biegunkom poantybiotykowym u dzieci, z zastrzeżeniem, że konieczne są dalsze badania. Metaanaliza wyników 34 badań oceniających wpływ probiotyków na profilaktykę biegunek przeprowadzona przez Szawal i wsp. [22] wskazuje, że stosowanie probiotyków zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej o 52%. Z kolei badania Lewis i wsp. [23] wskazują na brak skuteczności *Saccharomyces boulardii* w zapobieganiu biegunkom poantybiotykowym u osób starszych.

### Biegunka podróży

Biegunka występująca u podróżnych jest skutkiem kontaktu organizmu z nieznanymi patogenami. Jest zjawiskiem częstym wśród osób podróżujących do Ameryki Południowej, Afryki oraz krajów południowo-wschodniej Azji. Skuteczność probiotyków jako środków zapobiegających występowaniu biegunki podróży ocenili McFarland i wsp. [24], analizując wyniki 12 opublikowanych badań. Z analizy tej wynika, że probiotyki są skuteczne w zapobieganiu tym biegunkom, jakkolwiek doprecyzowania wymaga informacja, który szczep probiotyczny i w jakiej dawce wykazuje największą skuteczność.

### Choroby zapalne jelit

Etiologia zapalnych chorób jelit jest nieznaną, jednakże postuluje się udział w ich rozwoju czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych. Ponieważ w przebiegu zapalnych chorób jelit dochodzi do zaburzenia równowagi komensalnej flory przewodu pokarmowego oraz nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej w obrębie jelit, próbuje się stosować probiotyki jako środki przywracające równowagę mikrobiologiczną oraz normalizujące odpowiedź immunologiczną.

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

W niewielkim badaniu, obejmującym 11 osób, Schultz i wsp. [25] badali wpływ probiotyków na wywołanie remisji choroby Leśniowskiego-Crohna. Liczba chorych, u których udało się uzyskać remisję, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą przyjmującą probiotyk a grupą przyjmującą placebo. Autorzy uważają, że potrzebne są dalsze badania, obejmujące większą grupę pacjentów, w celu oceny zdolności probiotyków do wywołania remisji choroby.

Rolfe i wsp. [26] przeprowadzili analizę badań oceniających skuteczność probiotyków w utrzymywaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna. Uwzględnili 7 badań różniących się rodzajem zastosowanego probiotyku (*Escherichia coli Nissle*, *Lactobacillus GG*). Z analizy wynika, że korzyści ze stosowania probiotyków nie są większe niż z placebo. Autorzy konkludują, że nie ma przesłanek do stosowania probiotyków w celu utrzymania remisji choroby Crohna. Jednocześnie podkreślają konieczność wykonania badań w większej grupie chorych.

#### **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Analiza 4 opublikowanych badań oceniających wpływ probiotyków na indukcję remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przeprowadzona przez Mallona i wsp. [27] wskazuje, że standardowa terapia w skojarzeniu z probiotykami nie przewyższa pod względem efektywności terapii bez probiotyków. Badania przeprowadzono u pacjentów z łagodną lub średnio nasiloną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, dlatego autorzy postulują przeprowadzenie prób u pacjentów z ostrą postacią choroby.

O skuteczności szczepu *Escherichia coli* w utrzymywaniu stanu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego donosi badanie, które przeprowadzili Kruis i wsp. [28]. W badaniu tym probiotyk okazał się równie skuteczny jak mesalazyna.

#### **Martwicze zapalenie jelit**

Martwicze zapalenie jelit jest najbardziej powszechną nabytą chorobą układu pokarmowego wśród wcześniaków. Charakteryzuje je występowanie zlokalizowanych bądź wieloogniskowych zmian martwiczych w ścianie jelita, w skrajnych przypadkach obejmujących pełną grubość ściany. AlFaleh i Bassler [29] przeprowadzili metaanalizę 9 badań z randomizacją obejmujących 1425 noworodków, oceniających wpływ probiotyków na zapobieganie martwiczemu zapaleniu jelit. Analiza jednoznacznie wykazała, że probiotyki zapobiegają martwiczemu zapaleniu jelit u wcześniaków oraz wpływają na zmniejszenie śmiertelności. Ponieważ badania dotyczyły noworodków z masą urodzeniową > 1000 g, należy przeprowadzić badania dotyczące skuteczności działania probiotyków wśród wcześniaków ze skrajnie niską masą urodzeniową (< 1000 g).

#### **Zaparcia czynnościowe**

Czynnościowe zaparcia stolca są szczególnie częste wśród dzieci oraz osób starszych. Chmielewska i Szajewska dokonały analizy badań z randomizacją oceniających bezpieczeństwo i skuteczność probiotyków w leczeniu czynnościowego zaparcia stolca [30]. Po ocenie wyników 5 badań z randomizacją autorki wnoszą, że

opublikowane do tej pory doniesienia nie dostarczają wystarczających dowodów uzasadniających zalecanie probiotyków w leczeniu czynnościowego zaparcia stolca.

#### **Zespół jelita drażliwego**

Zespół jelita drażliwego jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób układu pokarmowego. Występuje u 15% mieszkańców krajów zachodnich, przy czym jest dwukrotnie częstszy u kobiet niż mężczyzn [31]. Objawy towarzyszące zespołowi jelita drażliwego obejmują bóle brzucha oraz zmiany częstości oddawania i konsystencji kału [32]. Według II Kryteriów Rzymskich objawy powinny utrzymywać się co najmniej 3 mies. [16]. Etiopatogeneza zespołu jelita drażliwego nie jest poznana, jednakże wiadomo, że towarzyszą mu zmiany jakościowe i ilościowe mikroflory jelita [33]. Skuteczność terapeutyczną probiotyków w leczeniu zespołu jelita drażliwego ocenili Hoveyda i wsp. [34]. Z dokonanego przez nich przeglądu 14 badań z randomizacją wynika, że probiotyki mogą łagodzić niektóre objawy zespołu jelita drażliwego, jednakże konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań skupiających się na doborze odpowiedniego szczepu probiotycznego, najskuteczniejszej dawki oraz selekcji grupy pacjentów, u których terapia probiotykami przyniosłaby najlepsze efekty.

#### **Profilaktyka raka okrężnicy**

Mechanizm profilaktycznego działania bakterii kwasu mlekowego na rozwój nowotworu okrężnicy może obejmować zmianę aktywności metabolicznej mikroflory jelitowej, wiązanie i degradację potencjalnych kancerogenów, produkcję związków o działaniu przeciwnowotworowym i przeciwmutagennym oraz wzmacnianie odporności gospodarza [16]. Chociaż wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych są obiecujące, w badaniach dotyczących ludzi nie udało się do tej pory potwierdzić działania probiotyków w zakresie profilaktyki nowotworu okrężnicy [35].

#### **Nietolerancja laktozy**

Nietolerancja laktozy jest zjawiskiem szeroko rozpoznanym, w niektórych społeczeństwach dotyczącym 90% ludzi [16]. W trakcie fermentacji bakterie (w tym *Lactobacillus bulgaricus* oraz *Streptococcus thermophilus*) wytwarzają laktazę – enzym hydrolizujący laktozę do glukozy i galaktozy. W licznych badaniach udowodniono korzystny wpływ mlecznych produktów fermentowanych na proces trawienia laktozy [36, 37] wyrażony brakiem wzrostu stężenia wodoru w wydychanym powietrzu po spożyciu laktozy. Przegląd badań z randomizacją przeprowadzony przez Levri i wsp. [38] wskazuje jednak, że nie wszystkie preparaty zawierające bakterie probiotyczne łagodzą objawy nietolerancji

cji laktozy. Właściwość tę mogą wykazywać jedynie niektóre szczepy, podane w odpowiedniej dawce.

### Zakażenie *Helicobacter pylori*

Zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) występuje u 70–90% ludzi zamieszkujących kraje rozwijające się oraz u 25–50% mieszkańców krajów rozwiniętych [39] i może być przyczyną takich chorób, jak przewlekłe zapalenie żołądka, choroba wrzodowa, rak i chłoniak żołądka. Tong i wsp. [40] przeprowadzili metaanalizę badań oceniających wpływ dodania probiotyków do terapii eradykacyjnej *H. pylori* na skuteczność eradykacji oraz występowanie działań niepożądanych związanych z tą terapią. Analiza obejmowała 14 badań z randomizacją, w których wzięło udział 1671 pacjentów. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej autorzy konkludują, iż dodanie probiotyku do terapii eradykacyjnej zwiększa skuteczność eradykacji *H. pylori* i wykazuje pozytywny wpływ na działania niepożądane związane z tą terapią.

### Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Termin „niealkoholowe stłuszczenie wątroby” oznacza obecność wielkokropekowego stłuszczenia hepatocytów u osób spożywających mniej niż 20 g alkoholu dziennie [41]. Schorzenie to dotyczy 3–25% populacji. Ponieważ badania ostatnich lat donoszą o potencjalnym udziale niektórych szczepów bakteryjnych występujących w przewodzie pokarmowym w etiopatogenezie niealkoholowego stłuszczenia wątroby, podejmuje się próby leczenia go probiotykami. Wyniki badań przeprowadzonych do 2007 r. podsumowali Lirussi i wsp. [42]. Ocenili wyniki dwóch badań bez randomizacji, z których wynika, że probiotyki są dobrze tolerowane, mogą polepszać wyniki badań wątroby oraz obniżają poziom markerów peroksydacji lipidów. Autorzy analizy zwracają jednak uwagę, że brak badań klinicznych z randomizacją uniemożliwia jednoznaczną rekomendację stosowania probiotyków w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby.

### Ostre zapalenie trzustki

Liczba przypadków ostrego zapalenia trzustki w Europie i Stanach Zjednoczonych systematycznie wzrasta [43]. Śmiertelność związana z tą chorobą wynosi 2,1–7,8%, a w przypadku zaostrzonego przebiegu choroby, występującego u 10–20% pacjentów, wzrasta do 14–25% [44]. Badanie przeprowadzone przez Olah i wsp. [45] wskazywało na korzystny wpływ synbiotyku na przebieg ostrego zapalenia trzustki poprzez zmniejszenie ryzyka powikłań zapalnych oraz zapobieganie niewydolności narządowej. Opublikowane ostatnio wyniki badań PROPATRIA (*Probiotics In Pancreatitis*) [46] były

jednak zupełnie odmienne. Besselink i wsp. [46] wykazali, że zastosowanie probiotyku nie tylko nie zmniejszyło liczby powikłań zapalnych, ale wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością. Wyniki tych badań wywołały szeroką dyskusję na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów probiotycznych. Obecnie probiotyki nie są zalecane w leczeniu chorych z ostrym zapaleniem trzustki.

### Zakażenia dróg oddechowych

Zakażenia dróg oddechowych, obejmujące m.in. przeziębienie, zapalenie zatok, gardła, nagłośni, migdałków, ucha środkowego, oskrzeli oraz płuc, są jednymi z najczęstszych chorób, szczególnie wśród dzieci i osób starszych. Czynnikiem wywołującym mogą być zarówno infekcje wirusowe, jak i bakteryjne. W związku z immunomodulującym działaniem probiotyków, przejawiającym się m.in. zwiększaniem aktywności fagocytarnej leukocytów [47], zwiększoną produkcją specyficznych przeciwciał [48] oraz wzmocnieniem bariery jelitowej [49], rozważa się ich stosowanie w profilaktyce zakażeń górnych dróg oddechowych. Przegląd 14 badań z randomizacją oceniających wpływ probiotyków na częstość infekcji dróg oddechowych przeprowadzony został przez Vouloumanou i wsp. [50]. Autorzy odnotowali mniejszą liczbę zachorowań w 4 analizowanych badaniach, łagodniejszy przebieg infekcji w 5 na 6 badań oraz skrócenie czasu trwania choroby w 3 na 9 prób. Ponadto, w 4 spośród 10 analizowanych badań stwierdzono działania niepożądane związane ze stosowaniem probiotyków. Autorzy przeglądu konkludują, że probiotyki mogą łagodzić przebieg i skracać czas trwania choroby, ale nie mają wpływu na częstość jej występowania.

### Alergia i nadwrażliwość pokarmowa

W ostatnich latach notuje się coraz większą zapadalność na choroby alergiczne. Szacuje się, że mogą one występować nawet u 30% społeczeństwa. Kliniczny obraz alergii zależy od wieku. U niemowląt manifestuje się ona występowaniem wyprysku atopowego, zaburzeń układu pokarmowego lub świszczącego oddechu. W późniejszym dzieciństwie dominuje astma bądź nieżyt nosa i spojówek. Alergia pokarmowa jest objawem nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na antygeny pokarmowe [51]. Bakterie probiotyczne mają zdolność modyfikacji struktury antygenów, redukcji ich immunogenności oraz zmniejszenia przepuszczalności bariery jelitowej. Ponadto probiotyki wykazują właściwości przeciwzapalne, poprzez zmiany profilu ekspresji cytokin promują odpowiedź związaną z limfocytami Th1 [52]. Osborn i Sinn [53] dokonali przeglądu i analizy badań, które oceniały wpływ probiotyków na zapobieganie alergii oraz nadwrażliwości pokarmowej u nie-

**Tabela III.** Wpływ preparatów zawierających probiotyki na częstość występowania infekcji u chorych po zabiegach chirurgicznych [54]

**Table III.** Impact of probiotic treatment on infection frequency among patients after surgical trauma [54]

Rodzaj operacji i liczba ocenianych badań	Wpływ probiotyku na liczbę infekcji
różne zabiegi operacyjne w obrębie jamy brzusznej (n = 3) [55, 56, 57]	brak wpływu
resekcja trzustki (n = 2) [58, 59]	mniej liczba infekcji wśród pacjentów przyjmujących probiotyki [58, 59], krótszy czas hospitalizacji
resekcja wątroby (n = 2) [60, 61]	mniej liczba infekcji wśród pacjentów przyjmujących probiotyki w obu badaniach
transplantacja wątroby (n = 2) [62, 63]	mniej liczba infekcji wśród pacjentów przyjmujących synbiotyki w obu badaniach
uraz (n = 2) [64, 65]	mniej liczba infekcji, niższy wskaźnik zachorowań na sepsę, krótszy czas pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz wentylacji mechanicznej wśród pacjentów przyjmujących synbiotyki [64] mniej liczba infekcji wśród pacjentów przyjmujących synbiotyki [65]

mowląt. Jak wykazała analiza, mimo że niektóre badania potwierdzały korzystny wpływ probiotyków na redukcję wyprysku atopowego, nadal nie ma wystarczających dowodów, że suplementacja diety probiotykami zapobiega występowaniu alergii u niemowląt.

#### Infekcje związane z zabiegami chirurgicznymi

Rayes i wsp. [54] ocenili przydatność probiotyków w zapobieganiu infekcjom szpitalnym u chorych po zabiegach chirurgicznych. Analizie poddali 15 opublikowanych do tej pory badań z randomizacją. W tabeli III przedstawiono w skrócie wyniki omawianych przez nich badań.

### Bezpieczeństwo stosowania probiotyków

Zanim mikroorganizm zostanie uznany za probiotyczny, musi przejść szereg badań określonych przez wytyczne FAO/WHO [66]. Pierwszym krokiem jest zidentyfikowanie mikroorganizmu oraz określenie jego cech genetycznych i fenotypowych, takich jak odporność na warunki panujące w układzie pokarmowym oraz zdolność adhezji do błony śluzowej jelita. W następnym

etapie ocenia się bezpieczeństwo danego szczepu, początkowo w badaniach *in vitro*, następnie na zwierzętach i w końcowym etapie w badaniach u ludzi. Kiedy szczep zostanie uznany za bezpieczny, dokonuje się weryfikacji jego skuteczności.

Produkty probiotyczne przyjmowane doustnie w tradycyjnych dawkach przez ogólnie zdrowe osoby uważane są za bezpieczne. Bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* oraz drożdże *Saccharomyces* należą do grupy organizmów „zasadniczo uznanych za bezpieczne” (*generally regarded as safe*) [67], jakkolwiek jako żywe mikroorganizmy mogą być odpowiedzialne za wywołanie infekcji u gospodarza.

Istnieje kilka potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem probiotyków, są to m.in.:

- translokacja poza układ pokarmowy i wywołanie infekcji układowej [68],
- transfer genów związanych z antybiotykoopornością na inne bakterie kolonizujące układ pokarmowy, w tym patogeny.

Ryzyko wystąpienia bakteriemii lub fungemii związanej z probiotykami jest niewielkie, aczkolwiek odnotowano kilka przypadków. Snydman [67] szacuje, że prawdopodobieństwo wystąpienia bakteriemii związanej z przyjmowaniem bakterii z rodzaju *Lactobacillus* wynosi 1 na 1 mln osób przyjmujących.

Boyle i wsp. [69] zidentyfikowali czynniki ryzyka wystąpienia sepsy u osób leczonych probiotykami. Jako główne czynniki ryzyka wymieniają stan immunosupresji oraz wcześniactwo niemowląt, wśród pozostałych – obecność wklucia centralnego, zaburzenia bariery jelitowej oraz choroby zastawek serca. Podawanie probiotyków pacjentom, u których występują wymienione czynniki ryzyka, należy dokładnie rozważyć, analizując stosunek ewentualnych korzyści z ich stosowania do ryzyka.

Liu i wsp. [70] zbadali 41 szczepów probiotycznych izolowanych z produktów fermentowanych oraz preparatów farmaceutycznych pod względem oporności na antybiotyki. Bakterie odporne na antybiotyki, tj. ciprofloksacynę, trimetoprim i sulfametoksazol, zidentyfikowano wśród różnych szczepów, co zdaniem autorów może nieść zagrożenie dla bezpieczeństwa konsumentów.

### Podsumowanie

Probiotyki stosowane są w leczeniu od dawna, ale ich potencjał terapeutyczny nie został do końca poznany. Intuicyjnie wiemy, w jakich schorzeniach mogą przynieść korzyść, stąd zalecane są pacjentom cierpiącym na biegunki o różnej etiologii. Badania wykazały, że fermentowane produkty mleczne są także skutecznym narzędziem w walce z nietolerancją laktozy, preparaty probiotyczne zwiększają skuteczność tera-

pii eradykacyjnej *H. pylori* oraz odporność na infekcje. Nie do przecenienia jest również fakt redukcji ryzyka wystąpienia infekcji u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w przypadku dołączenia probiotyku do żywienia. Interpretacja badań dotyczących probiotyków nastrocza jednak wiele trudności, które są związane z niejednorodnością badanej grupy – badania przeprowadzane są często z użyciem różnych rodzajów mikroorganizmów, stosowanych w różnych dawkach, przez różny okres. Do czasu opublikowania wyników badań programu PROPATRIA probiotyki uznawane były za środek bezpieczny. Co prawda pojawiały się pojedyncze doniesienia o działaniach niepożądanych związanych z terapią probiotykami, traktowane były jednak jak przypadki kazuistyczne. W świetle ostatnich doniesień przyjmuje się, że istnieją grupy pacjentów, u których stosowanie probiotyków jest ryzykowne. Nie umniejsza to jednak pozytywnej roli, jaką probiotykoterapia odgrywa we współczesnej medycynie.

#### Piśmiennictwo

- Miecznikow I. Prolongation of life. William Heinemann, Londyn 1907.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics. Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747-8.
- Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, ON, Canada, 2002.
- Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, et al. Amelioration of experimental colitis by probiotics is due to the immunostimulatory effect of its DNA. *Gastroenterology* 2002; 122 :1428-41.
- Maeda N, Nakamura R, Hirose Y, et al. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 1122-5.
- Libudzisz Z. Probiotyki i prebiotyki w fermentowanych napojach mlecznych. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywienie Dziecka* 2002; 4: 19-25.
- Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27: 202-9.
- Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 449-58.
- Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-5.
- Loos M, Remaut E, Rottiers P, et al. Genetically engineered *Lactococcus lactis* secreting murine IL-10 modulates the functions of bone marrow-derived dendritic cells in the presence of LPS. *Scand J Immunol* 2009; 69: 130-9.
- LeBlanc JG, Silvestroni A, Connes C, et al. Reduction of non-digestible oligosaccharides in soymilk: application of engineered lactic acid bacteria that produce alpha-galactosidase. *Genet Mol Res* 2004; 3: 432-40.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota, introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
- World Gastroenterology Organization Practice Guideline. Probiotics and prebiotics, 2008.
- Lee YK, Salminen S. The coming age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995; 6: 241-5.
- Kligler B, Cohn A. Probiotics. *Am Fam Physician* 2008; 78: 1073-8.
- Harish K, Varghese T. Probiotics in humans – evidence based review. *Calicut Medical Journal* 2006; 4: e3.
- The World Health Organization (WHO) website: <http://www.who.int>
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhea (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998; 16: 292-307.
- Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-6.
- Johnston BC, Supina AL, Ospina M, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-82.
- Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic related diarrhoea in elderly patients. *J Infect* 1998; 36: 171-4.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 97-105.
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5.
- Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
- Mallon PT, McKay D, Kirk SJ, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- Kruis W, Schütz E, Frick P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-8.
- AlFaleh KM, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 69-75.
- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120-37.
- Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 23.
- Ghoshal UC, Park H, Gwee KA. Bugs and irritable bowel syndrome: The good, the bad and the ugly. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 244-51.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15.
- Liong MT. Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: Postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci* 2008; 9: 854-63.

36. Onwulata CI, Rao DR, Vankineni P. Relative efficiency of yogurt, sweet acidophilus milk, hydrolyzed-lactose milk, and a commercial lactase tablet in alleviating lactose maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1233-7.
37. Rizkalla SW, Luo J, Kabir M, et al. Chronic consumption of fresh but not heated yoghurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1474-9.
38. Levri KM, Ketvertis K, Feramo M, et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract* 2005; 54: 613-20.
39. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 3-15.
40. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-68.
41. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
42. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S i wsp. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 1, 2007.
43. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323-30.
44. Sekimoto M, Shikata S, Takada T, et al. Changes in management of acute pancreatitis before and after the publication of evidence based practice guidelines in 2003. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 17-23.
45. Oláh A, Belágyi T, Pótó L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 590-4.
46. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-9.
47. Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant P, et al. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J Dairy Sci* 1998; 82: 863-9.
48. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; 10: 55-63.
49. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, et al. Immune system stimulation by probiotics. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1597-606.
50. Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 197.e1-10.
51. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
52. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.
53. Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev Issue 4*, 2007.
54. Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery – are they only trendy, truly effective or even dangerous? *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 547-55.
55. McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J, Mitchell CJ. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. *Gut* 2002; 51: 827-83.
56. Anderson ADG, McNaught CE, Jain PK, et al. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004; 53: 241-5.
57. Reddy BS, MacFie J, Gatt M, et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg* 2007; 94: 546-54.
58. Nomura T, Tsuchiya Y, Nashimoto A, et al. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 661-3.
59. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41.
60. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 104-13.
61. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006; 244: 706-14.
62. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 123-8.
63. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125-30.
64. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1848-55.
65. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *J Parent Enteral Nutr* 2007; 31: 119-26.
66. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Raport a Joint FAO/WHO Working Group. London, Ontario, Canada, 2002.
67. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S104-11.
68. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, et al. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000; 84: 197-215.
69. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-64.
70. Liu C, Zhang ZY, Dong K, et al. Antibiotic resistance of probiotic strains of lactic acid bacteria isolated from marketed foods and drugs. *Biomed Environ Sci* 2009; 22: 401-12.