

Prebiotika a probiotika v pediatrii

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Probiotikům je v posledních letech věnována zvýšená pozornost. Existuje velké množství prací, které hodnotí jejich účinek u různých onemocnění, ale jen poměrně málo studií je skutečně kvalitních. Probiotika účinkují několika mechanismy, jako je snížení pH ve střevě, snížená kolonizace patogenními mikroorganismy a modifikace imunitní odpovědi. Pozitivní účinek jednoho probiotika v určité situaci nemusí však být nutně patrný při použití jiného probiotika. Bylo zjištěno, že probiotika jsou prokazatelně účinná při léčbě gastrointestinálních onemocnění, jako jsou akutní virové gastroenteritidy, průjemy při léčbě antibiotiky, průjemová onemocnění cestovatelů a pouchitis. Studie rovněž doložily jejich účinnost při udržování remise v léčbě idiopatické proktokolitidy a terapii dráždivého tračníku. Ze závěrů studií vyplynulo, že podávání probiotik významným způsobem omezuje riziko těžké nekrotizující enterokolitidy a tím i mortality nedonošených dětí. Obohacování kojeneckých mlék o probiotika je bezpečné, ale dosud chybí údaje o jejich dlouhodobém pozitivním účinku na zdraví dětí. Existují některé údaje o tom, že obohacování kojeneckých mlék prebiotiky vede k nižší nemocnosti a menšímu výskytu atopických onemocnění u jinak zdravých kojenců. Jejich dlouhodobý pozitivní vliv na vyvíjející se imunitní systém však musí být teprve prokázán. Hodnocen je význam probiotik v primární prevenci alergií, existují některé studie prokazující pozitivní vliv probiotik na časnou manifestaci atopického ekzému, jiné podobné studie však byly bez efektu. Studium léčebného použití probiotik vyžaduje randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie, jen tak lze dobře posoudit účinnost a bezpečnost jednotlivých probiotik. Současné znalosti ukazují, že perorální podávání probiotik může být prokazatelně léčebně užitečné u některých onemocnění.

Klíčová slova: probiotika, prebiotika, oligosacharidy, mikrobiom.

Prebiotics and probiotics in paediatrics

Probiotics have received increased attention in recent years. There are a large number of papers evaluating their effect in various diseases, but only relatively few studies are of a really high quality. Probiotics act by several mechanisms, such as intestinal pH reduction, decreased colonization by pathogenic microorganisms, and modulation of immune response. A positive effect of one probiotic in a certain situation may not necessarily be apparent with the use of another probiotic. Probiotics have been clearly shown to be effective in treating gastrointestinal diseases, such as acute viral gastroenteritis, antibiotic-associated diarrhoea, traveller's diarrhoea, and pouchitis. Studies have also demonstrated their efficacy in maintaining remission in the treatment of idiopathic proctocolitis and irritable bowel syndrome. Study findings imply that administration of probiotics significantly reduces the risk of severe necrotizing enterocolitis and, thus, that of mortality in premature infants. Enrichment of infant milk formulas with probiotics is safe, but data on their long-term positive effect on the health of children are still lacking. There are certain data indicating that enrichment of infant milk formulas with probiotics results in lower morbidity rates and a lower incidence of atopic disease in otherwise healthy infants. However, their long-term positive effect on the developing immune system is yet to be proved. The importance of probiotics in the primary prevention of allergies has been evaluated, with some studies having shown a positive effect of probiotics on early manifestation of atopic eczema; however, other similar studies have shown no effect. The study of therapeutic use of probiotics requires randomized, double-blind, placebo-controlled studies, which is the only way to adequately assess the efficacy and safety of individual probiotics. Current knowledge suggests that oral administration of probiotics may clearly be of therapeutic benefit in some diseases.

Key words: probiotics, prebiotics, oligosaccharides, microbiome.

Pediatr. praxi 2012; 13(3): 167–173

Fyziologická funkce střevního mikrobiomu je součástí obranného mechanismu, který spočívá v kompetitivní inhibici bakteriální adheze patogenních bakterií na sliznici trávicího ústrojí, v syntéze sloučenin, které inhibují a ničí patogenní bakterie, v kompetitivní konzumaci živin potřebných pro růst patogenních mikroorganismů.

Fyziologický mikrobiom moduluje rovněž imunitní systém, když působí efektivní stimulaci mikrobiálními antigeny. Ovlivňuje humorální, buněčnou i nespecifickou imunitu, může mít vliv na produkci cytokinů a genovou transkripci. Mikrobiom má též nutriční význam jako pomoc při trávení (mastné kyseliny s krátkým řetězcem) a při odstraňování nebo inaktivaci škodlivých látek.

Dospělý typ střevního mikrobiomu je dosažen ve věku 1–2 let. O rozdílech ve složení střevního mikrobiomu mezi kojenými dětmi a uměle živěnými v dnešní době není pochyb. Ovlivnit střevní mikrobiom lze pomocí prebiotik, probiotik a kombinací obou, tj. synbiotikem.

Použití prebiotik a probiotik v prevenci a léčbě onemocnění ve světle medicíny založené na důkazech přineslo v poslední době některé novější poznatky o jejich účinnosti. Na druhé straně je nutné zdůraznit, že současný nedostatek důkazů jejich účinnosti v některých situacích neznamená, že v budoucnosti takové důkazy nebudou podány v kvalitních studiích.

Prebiotika

Prebiotika jsou nestravitelné látky obsažené v potravinách, které selektivně podporují růst nebo aktivitu jedné bakterie nebo omezeného počtu střevních bakterií a tím pozitivně ovlivňují složení střevního mikrobiomu, čímž mají celkově pozitivní vliv na zdraví příslušného jedince. Požadavky na prebiotika jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1. Prebiotickou funkci v mateřském mléce mají oligosacharidy, které tvoří třetí kvantitativně největší složku mateřského mléka, jejich koncentrace kolísá od 6–12 g/l. Po dlouhou dobu nebyla oligosacharidům v mateřském mléce věnována žádná pozornost. Ty však mohou chránit kojenče před bakteriálními a virovými infekcemi,

Tabulka 1. Vlastnosti prebiotik

- Procházejí horní částí trávicího ústrojí v nezměněné formě, nehydrolyzují se ani nevstřebávají.
- Slouží selektivně určitým bakteriím tlustého střeva jako substrát, který zvyšuje metabolickou aktivitu těchto bakterií nebo podporuje jejich růst.
- Pozitivně ovlivňují složení střevní mikroflóry tlustého střeva.
- Mají celkově pozitivní vliv na zdraví jedince.

toxiny a plísňemi. Tyto rozpustné sacharidy jsou schopné blokovat vazebná místa pro patogenní mikroorganismy na epiteliálních buňkách hostitele. Existují rovněž pozorování, že oligosacharidy v mateřském mléce podporují růst bifidobakterií a omezují růst nevhodných bakterií, hovoříme o jejich bifidogenním účinku.

Intenzivně byl proto studován bifidogenní účinek různých směsí oligosacharidů a v této souvislosti byla největší pozornost věnována derivátům inulinu – frukto-oligosacharidům (FOS), galakto-oligosacharidům (GOS), laktulóze a sojovým oligosacharidům. Byla sestavena směs, která obsahuje 90 % GOS nízké molekulové hmotnosti a 10 % FOS o velké molekulové hmotnosti. Donošené děti živěné obohaceným přípravkem měly potom ve stolici vysoce významně vyšší množství bifidobakterií a laktobacilů ve srovnání s placebem. Podobné pozorování bylo učiněno u nedonošených dětí. Konzistence stolic a jejich četnost byla podobná jako u kojených dětí. Obohacení kojeneckých přípravků směsí oligosacharidů může proto přispět k dosažení střevního mikrobiomu, který se svým složením blíží střevnímu mikrobiomu kojených dětí.

Oligosacharidy přidávané do stravy nedonošeným dětem snižují počet závažných infekcí (1). Prebiotika vedla též ke sníženímu výskytu atopické dermatitidy u kojenců a tento efekt byl spatřován ve větším množství bifidobakterií ve stolici kojenců (2). V další studii podávání prebiotik vedlo k menšímu výskytu alergických onemocnění a infekci v prvních dvou letech života (3). Jiná skupina autorů prokázala stejný příznivý efekt do věku 12 měsíců. Děti živěné kojeneckou mléčnou výživou obohacenou o GOS/FOS měly vyšší koncentrace sekrečního IgA ve stolici (4). Nicméně nebyly nalezeny rozdílné imunologické parametry dětí v 8 a 26 měsících, které byly živěny mlékem s GOS/FOS, a dětí, které prebiotiky živěny nebyly.

Obohacování vysoce hydrolyzovaných přípravků kojenecké výživy prebiotiky vedlo k významnému zvýšení počtu bifidobakterií ve stolici dětí, k mírnému zvýšení počtu stolic a jejich změkčení, byl snížen výskyt alergických reakcí a některých infekcí. Nicméně jsou nutné další studie.

Suplementace přípravků kojenecké mléčné výživy prebiotiky je bezpečná s ohledem na růst

dítěte a s ohledem na nežádoucí vedlejší účinky. Podávání specifických prebiotik je schopno snížit výskyt běžných infekčních onemocnění a atopických onemocnění u jinak zdravých dětí. Kravské mléko žádné oligosacharidy neobsahuje, obohacování kojeneckých mlék prebiotiky se proto jeví jako logické. Dlouhodobý příznivý efekt na vyvíjející se imunitní systém v dalších letech života dítěte však musí být teprve prokázán.

Probiotika

Probiotika jsou mono- nebo směsné kultury živých mikroorganismů, které po aplikaci prospěšně ovlivňují hostitele zlepšením vlastností jeho vlastního mikrobiomu. Nejčastěji se jedná o laktobacily a bifidobakterie. Mezi probiotika jsou v současné době řazeny laktobacily, bifidobakterie, streptokoky, enterobakterie a *Saccharomyces boulardii* (tabulka 2). Pro zařazení mezi probiotika musí jednotlivé bakteriální kmeny splňovat několik základních požadavků, které jsou uvedeny v tabulce 3. Souhrnně je mechanismus působení probiotik uveden v tabulce 4.

Použití probiotik v prevenci a léčbě onemocnění ve světle medicíny založené na důkazech přineslo v poslední době některé novější poznatky o jejich účinnosti. Na druhé straně je nutné zdůraznit, že současný nedostatek důkazů jejich účinnosti v některých situacích neznamená, že v budoucnosti takové důkazy nebudou podány v kvalitních studiích.

Tabulka 3. Nejdůležitější charakteristiky probiotik

Prospěšnost pro zdraví
■ Schopnost kolonizace a adherence
■ Antagonistický vliv na patogenní flóru
■ Schopnost tvorby antimikrobiálních substancí
■ Schopnost imunomodulace
■ Měřitelná a klinicky dokumentovatelná užitečnost pro zdraví příjemce
Mikrobiologické bezpečnostní požadavky
■ Možnost přesného taxonomického zařazení
■ Humánní původ
■ Netoxické a nepatogenní
■ Geneticky stabilní
■ Schopnost přežívat růst a být metabolicky aktivní v trávicím ústrojí příjemce
■ Potencionálně rezistentní proti antimikrobiálním substancím původní mikroflóry příjemce
■ Rezistentní proti žaludeční kyselině a žlučovým kyselinám
Průmyslové parametry
■ Stabilita žádaných vlastností během výroby, transportu a skladování
■ Příznivé organoleptické vlastnosti

Tabulka 2. Nejčastěji používaná probiotika

Lactobacily
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. casei, spec. rhamnosus</i> (<i>Lactobacillus</i> GG)
<i>L. casei Shirota</i>
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>
<i>L. reuteri</i>
<i>L. brevis</i>
<i>L. cellobiosus</i>
<i>L. curvatus</i>
<i>L. fermentum</i>
<i>L. plantarum</i> 299v
Grampozitivní koky
<i>Lactococcus lactis subsp. cremoris</i>
<i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>S. diacetylactis</i>
<i>S. intermedius</i>
Enterobakterie
<i>E. coli</i> (sérotyp O83:K24:H1)
<i>E. coli Nissle</i> 1917 (sérotyp O6:K5:H1)
Bifidobakterie
<i>B. bifidum</i>
<i>B. adolescentis</i>
<i>B. animalis</i>
<i>B. infantis</i>
<i>B. longum</i>
<i>B. thermophilum</i>
Kvasinky
<i>Saccharomyces boulardii</i>

Akutní infekční průjemová onemocnění

Prevence akutního infekčního průjemového onemocnění

Výsledky randomizovaných studií prokazují mírný pozitivní vliv podávání probiotik v prevenci akutních infekčních gastrointestinálních onemocnění u jinak zdravých dětí. Nejčastější příčinou

onemocnění byly rotaviry. Většina studií byla provedena v dětských kolektivních zařízeních. Jako probiotika byly použity *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus casei* DN 114 001, *Bifidobacterium lactis* a *Lactobacillus reuteri* v mléce, jogurtech nebo jako potravinový doplněk. Výsledky metaanalytických studií ukazují, že přibližně 7 dětí musí dostávat *Lactobacillus rhamnosus* GG, aby jedno bylo uchráněno před rotavirovou infekcí. V současné době však tyto dosud dostupné pozitivní informace nejsou považovány za dostatečné k obecnému doporučení rutinního podávání probiotik k prevenci průjemových onemocnění. Nicméně za určitých okolností preventivní použití probiotik v zařízeních s dlouhodobým pobytem může být užitečné. Z výše uvedeného vyplývá potřeba velkých kvalitních studií.

Léčba akutních průjemových onemocnění

Existuje řada kvalitních velmi dobře dokumentovaných randomizovaných studií, které ukazují, že probiotika snižují počet průjemových stolic a zkracují dobu trvání onemocnění přibližně o jeden den. Účinek je závislý na použitém probiotiku a dávce. Dávka probiotika nemá být menší než 10^{10} CFU. Probiotika jsou účinnější, jsou-li podána brzy na počátku onemocnění, a mají být podávána po dobu 5 dní. Podávání probiotik je účinné u vodnatých průjmů způsobených virovými onemocněními, není ale účinné u invazivních bakteriálních průjmů. Terapie probiotiky může být proto vhodným doplňkem v léčbě akutních průjemových onemocnění (5). Protože neexistuje důkaz o účinnosti všech probiotik, je doporučeno používat jen ta s prokázaným účinkem, jako je např. *Lactobacillus rhamnosus* GG a *Saccharomyces boulardii*.

Průjemová onemocnění spojená s léčbou antibiotiky

Prevence průjemových onemocnění při léčbě antibiotiky

Metaanalýza randomizovaných kvalitních studií ukázala, že probiotika jsou významně

účinná v prevenci průjemového onemocnění při léčbě antibiotiky. Nejčastěji byly použity kmeny *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*. Laktobacily a bifidobakterie je potřeba podávat s antibiotiky v intervalu dvou hodin (6).

Léčba průjemového onemocnění při terapii antibiotiky

Není známa studie zkoumající účinnost probiotik v léčbě průjemového onemocnění při podávání antibiotik, a proto jejich podávání v této indikaci nelze v současné době doporučit. Podobně není známa u dětí studie podávání probiotik u průjemového onemocnění způsobeného infekcí *Clostridium difficile* při terapii antibiotiky.

Atopické onemocnění

Prevence atopického onemocnění

Ve velké randomizované, placebem kontrolované finské studii bylo prokázáno, že podávání probiotika *Lactobacillus rhamnosus* GG matce 4 týdny před porodem a 6 měsíců dítěti po porodu významně snižuje výskyt atopického ekzému ve 2, 4 a 7 letech (7). Tyto výsledky bohužel nebyly potvrzeny v jiných klinických studiích, takže v současné době není indikováno rutinní podávání probiotik těhotným ženám a kojencům jako prevence alergických onemocnění. Vysvětlení rozdílných výsledků v různých studiích lze hledat ve skutečnostech, že studie jsou prováděny s různými probiotiky, v různých obdobích a režimech podávání různě definovaným rizikovým skupinám. Nejsou rovněž definovány podmínky podávání, které kmeny jsou nejvhodnější, zda podávat jeden nebo více kmenů a jak dlouho. Výsledky může ovlivnit také geneticky podmíněná vnímavost, geografická oblast a strava.

Léčba atopického onemocnění

V jedné studii kojenců s atopickým mírným až těžkým atopickým ekzémem byl podáván po dobu 8 týdnů *Lactobacillus fermentum*. Při

hodnocení v 16. týdnu se u dětí, kterým bylo podáváno probiotikum, významně zlepšil kožní nález. Tyto výsledky jsou povzbuzující, nicméně metaanalýza 12 randomizovaných kontrolovaných studií na dětech neprokázala účinnost probiotik v léčbě atopického ekzému. Je proto potřeba dalších studií s novými probiotiky.

Prevence nekrotizující enterokolitidy u novorozenců s nízkou porodní hmotností

Nekrotizující enterokolitida (NEC) je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou nedonošených dětí. Na vzniku onemocnění se podílí nedonošenost, enterální výživa a bakteriální kolonizace. Metaanalýza 11 randomizovaných studií ukázala, že preventivní podávání probiotik významným způsobem snižuje riziko těžké nekrotizující enterokolitidy a mortality u nedonošených dětí s hmotností vyšší než 1 000 g (8). Ve studiích byla použita různá probiotika jako *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* a *Bifidobacterium infantis*. U nedonošených dětí s nižší hmotností než 1 000 g studie chybí. Podávání probiotik nedonošeným dětem však neovlivnilo výskyt nozokomiálních sepsí. Před rutinním používáním probiotik u nedonošených dětí je však třeba zjistit, které probiotikum je nejvhodnější, v jaké dávce a jak dlouho ho podávat. V současné době lze nejspíše považovat za rozumné rodiče informovat o aktuálních znalostech v použití probiotik u nedonošených dětí a nechat je rozhodnout, zda budou u jejich dítěte probiotika použita v prevenci NEC.

Nespecifické střevní záněty

Příčina onemocnění je neznámá. Za nejpravděpodobnější se považuje teorie o dysregulaci imunitní odpovědi na běžné bakteriální antigeny. Předpoklad je, že modulování komensální střevní mikroflóry může zmenšit zánětlivou odpověď.

Léčba ulcerózní kolitidy

Výsledky velké studie na dospělých ukazují, že probiotika (VSL#3) jsou účinná v indukci remise mírné kolitidy (9). Přípravek VSL#3, což je kombinace *Streptococcus thermophilus*, bifidobakterií a laktobacilů, byl také s úspěchem vyzkoušen u dětí (10). Výsledky metaanalytických studií na dospělých pacientech ukazují, že probiotika jsou efektivní v udržování remise ulcerózní kolitidy a jejich účinek v prevenci relapsů onemocnění je srovnatelný s mesalazinem.

Tabulka 4. Mechanizmy možného působení probiotik

- Stabilizace mikrobiomu kompeticí s patogenními mikroorganismy o vazebná místa na receptorech a o živiny
- Produkce mastných kyselin s krátkými řetězci (zvl. kyselina máselná)
- Pokles pH střevního obsahu
- Zvýšení rozpustnosti minerálních látek
- Omezení zpětné resorpce žlučových kyselin
- Stabilizace střevní slizniční bariéry, úprava střevní permeability
- Produkce antimikrobiálních substancí
- Modifikace toxinů a toxinových receptorů
- Stimulace imunitní odpovědi na patogeny (zvýšená produkce sekrečního IgA, IgG, IgM, protizánětlivé působících cytokinů IL-10, TGF-β; snížená produkce prozánětlivých cytokinů TNF-α, interferonu-γ stejně jako mediátorů zánětu, např. matrixmetalloproteináz).

Použito bylo probiotikum *E. coli* Nissle 1917 (11). Nicméně další studie jsou nutné.

Probiotika ve srovnání s placebem rovněž významným způsobem snížila počet relapsů chronické pouchitis u pacientů po kolektomii pro ulcerózní kolitidu. Použit byl preparát VSL#3. Probiotika jsou v současné době považována za účinný prostředek k prevenci a udržování remise u pacientů s chronickou pouchitis, i když další studie jsou nutné.

Léčba Crohnovy nemoci

O použití probiotik v indukci remise Crohnovy nemoci neexistuje v posledních letech žádná nová studie. V udržování remise Crohnovy nemoci všechna dosud zkoušená probiotika neprokázala účinnost. Pouze jedna starší malá studie ukazovala pozitivní vliv *Saccharomyces boulardii*. V novější studii *Saccharomyces boulardii* také zlepšovalo střevní permeabilitu a přispívalo k udržování remise (12). Je proto naléhavá potřeba nových dobrých studií, neboť v současné době není přesvědčivý důkaz o tom, že probiotika jsou účinná v udržování remise Crohnovy nemoci u dětí i dospělých.

Léčba dráždivého tračníku a zácpy

Metaanalýza studií u dospělých prokázala zlepšení symptomů při podávání probiotik ve srovnání s placebem (13). Jedna studie u dětí ukázala při použití probiotik menší diskomfort a omezila abdominální distenzi. U dětí s recidivujícími bolestmi břicha suplementace s *Lactobacillus reuteri* snižovala intenzitu bolesti.

Probiotika byla použita také jako doplněk v terapii funkční zácpy u dospělých i dětí. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 měl u dětí pozitivní účinek, bez účinku byl *Lactobacillus rhamnosus* GG. Pro omezené množství dat je třeba však výsledky posuzovat s opatrností.

Kojenecké koliky

U dětí s kojeneckými kolikami je ve střevním traktu přítomno méně laktobacilů a více koliformních bakterií než u dětí zdravých. Laktobacily ovlivňují motilitu a vnímání bolesti. Ve studii porovnávající účinek *Lactobacillus reuteri* se simethiconem bylo účinnější probiotikum. Podobně v jiné recentní studii *Lactobacillus reuteri* zlepšil významně koliky u kojeneckých dětí. Probiotikum může mít pozitivní vliv u kojeneckých kolik, i zde jsou však požadovány další kontrolované studie (14).

Terapie infekce *Helicobacter pylori*

Existují randomizované studie, ve kterých je patrný pozitivní efekt probiotik jako přídat-

né terapie. Podávání fermentovaného mléka s probiotikem *L. casei* DN-114 001 signifikantně zlepšovalo eradikaci *Helicobacter pylori* u dětí s gastritidou, které byly léčeny obvyklou terapeutickou trojkombinací (15). V roce 2008 byla publikována studie, která hodnotila efekt přidání *Saccharomyces boulardii* k tradiční trojkombinaci u 90 dětí. Nežádoucí účinky antibiotické léčby byly pozorovány u 31 % pacientů ve skupině bez probiotika a jen u 8 % ve skupině s probiotikem (16). Byl tak prokázán příznivý efekt přidání *Saccharomyces boulardii* do schématu terapie *Helicobacter pylori* při zachování účinnosti tradiční antibiotické léčby.

Podávání probiotik při léčbě infekce *H. pylori* zvyšuje procento eradikace, snižuje procento nežádoucích vedlejších účinků a zlepšuje compliance k léčbě, což je i jedním z vysvětlení lepší eradikace infekce.

Mimostřevní onemocnění

Prevence akutních infekcí

Imunomodulační efekt probiotik byl intenzivně studován in vitro a na zvířecích modelech. Otázkou zůstává, jaký je klinický dopad takové imunomodulace. Ve finské studii kojenci dostávali od prvních dvou měsíců života do jednoho roku *Lactobacillus* GG s *B. lactis* Bb12 nebo placebo. V prvních měsících života nebyl mezi oběma skupinami žádný rozdíl ve výskytu gastrointestinálních infekcí a respiračních infekcí. Významně nižší byl však počet dětí s akutními otitidami v probiotické skupině. Významný byl rovněž rozdíl v menším používání antibiotik ve skupině s probiotiky. Při sledování do jednoho roku života byl i významně nižší výskyt respiračních onemocnění v probiotické skupině (17).

Do jiné studie bylo zahrnuto 1 018 kojenců s vysokým rizikem alergického onemocnění. Jejich matky dostávaly v posledním měsíci těhotenství směs probiotik (*Lactobacillus rhamnosus* GG a LC705, *Bifidobacterium breve* Bb 99 a *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermanii*) nebo placebo. Jejich kojenci dostávali stejnou směs probiotik společně s prebiotickými oligosacharidy denně po dobu 6 měsíců. Děti byly sledovány po dobu dvou let. Nebyly nalezeny rozdíly v neonatální nemoci, výskytu kojeneckých kolik nebo vedlejších účinků. V prvních 6 měsících byla méně často předepisována antibiotika v intervenční skupině a po celou dobu sledování byl ve skupině se synbiotiky menší výskyt respiračních onemocnění (18). Závěrem je možno říci, že určitá probiotika mají potenciál snižovat riziko respiračních onemocnění,

nicméně v současné době dostupné výsledky nestačí ke klinickému doporučení a je třeba dalších studií.

V izraelské studii kojenci živěnou mléčnou výživou obohacenou *Bifidobacterium lactis* (BB-12) a *Lactobacillus reuteri* měli méně často a kratší dobu trvající průjemová onemocnění, zatímco respirační onemocnění zůstala neovlivněna. V některých studiích na dospělých byla však pozorována snížená incidence respiračních onemocnění při podávání probiotika, v jiných studiích bylo zjištěno kratší trvání onemocnění.

Léčba extraintestinálních onemocnění

V současné době neexistuje studie, která by prokázala u dětí účinnost probiotik v léčbě mimostřevních onemocnění.

Vakcíny

Některá probiotika mohou měnit funkci monocytů a NK buněk a zvýšit protilátkovou odpověď na očkování. Probiotika se tak mohou stát novým adjuvantním prostředkem při očkování.

Nadváha a obezita

Existuje studie, která prokazuje, že ve vzorcích stolice kojenců s normální hmotností je více bifidobakterií než ve stolici dětí s nadváhou. U kojenců s nadváhou bylo také nalezeno zvýšené množství *Staphylococcus aureus* ve srovnání s dětmi s normální hmotností. Změněné složení mikrobiomu předcházelo vzniku nadváhy (19). V jiné studii perinatální intervence probiotiky zmírňovala excesivní růst hmotnosti dětí, zejména těch, které se později staly obézními. Potvrzení tohoto nového pozorování bude vyžadovat další epidemiologické a klinické studie.

Dutina ústní

Ve většině studií orální probiotika zlepšovala zdraví dutiny ústní a významně snižovala množství patogenů působících zubní kazy a periodontální onemocnění. Jedna studie byla provedena na dětech a prokazovala významně sníženou kazivost u předškolních dětí po 7měsíčním podávání mléka obohaceného o probiotika. Tato první zjištění vyžadují provedení dalších studií, než bude možno vytvořit klinické doporučení.

Infekce močových cest (IMC)

Recentní randomizovaná dvojité slepá studie u premenopauzálních žen s recidivující infekcí močových cest ukázala, že lokální aplikace *Lactobacillus crispatus* CTV-05 ve formě

vaginálních supositorií redukovala významně recidivy IMC asi o 50 %. Autoři uzavírají, že efekt je analogický podávání antimikrobní profylaxe. Podobná studie však dosud nebyla provedena na dětech, a proto i zde jsou žádány další kontrolované studie. Vzhledem k vysoké incidenci IMC by efekt probiotik představoval významnou změnu ve strategii prevence recidiv IMC.

Probiotika v kojenecké mléčné výživě u dětí do 4–6 měsíců života

Přípravky kojenecké mléčné výživy jsou v posledních letech ve stále větším měřítku obohacovány o probiotika, prebiotika a synbiotika. Do sušených mlék jsou přidávány *B. lactis*, *B. bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus helveticus*, *B. longum* BL 999 a *L. rhamnosus* LPR. Výbor pro výživu Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) konstatoval v roce 2011, že tato probiotika podporují růst zdravých donošených dětí a některá (LGG) zvyšují frekvenci stolic. Dosud však nebyl v této věkové skupině prokázán pozitivní vliv na výskyt gastrointestinálních onemocnění, respiračních onemocnění, na použití antibiotik, výskyt kojeneckých kolik a na alergická onemocnění. Výsledky jsou však ovlivněny velmi malým počtem dosud provedených studií a skutečností, že studie bývají příliš malé, a jejich výpovědní hodnota je proto slabá.

Probiotika v kojenecké mléčné výživě starších kojenců

Starší kojenci živení kojeneckou mléčnou výživou obohacenou o probiotika normálně rostou a probiotika nemají žádné vedlejší účinky. Některé výsledky ukazují, že kojenecká mléčná výživa obohacená o *B. lactis* samotný nebo v kombinaci se *Streptococcus thermophilus*, případně ještě s *Lactobacillus helveticus*, snižuje riziko nespecifických gastrointestinálních infekcí u dětí. Studie s ostatními probiotiky zatím nelze hodnotit. Dosud provedené studie s probiotiky v kojenecké výživě neprokázaly snížený výskyt respiračních onemocnění, pozitivní studie s *L. salivarius* je příliš malá, aby bylo možno z ní dělat závěry.

Existují omezená data, která udávají, že při suplementaci *B. lactis* a *S. thermophilus* nebo *L. rhamnosus* ATCC, 55730 bylo pozorováno méně časté použití antibiotik. Kombinace *B. lactis* a *Streptococcus thermophilus* vedla také ke sníženému počtu kolik. Údaje o tom, že probiotika v kojenecké mléčné výživě by mohla být

škodlivá, nejsou k dispozici, důkaz o jejich dlouhodobé prospěšnosti je však v současné době považován za nepostačující, a proto komise pro výživu ESPGHAN dosud nedoporučila jejich rutinní použití (20).

Vedlejší účinky a bezpečnost probiotik

Dosud používaná probiotika jsou považována za bezpečná a většinou patří mezi nepatogenní komenzální mikroorganismy. Podávání probiotik může být někdy provázeno nadýmáním a flatulencí. Sepse způsobená bifidobakteriemi v souvislosti s podáváním probiotik nebyla pozorována. Riziko sepse vyvolané laktobacily je třeba porovnat s rizikem sepse způsobené patogenními bakteriemi a s rizikem onemocnění. Probiotika mohou vyvolat patologické infekce u imunosuprimovaných a kriticky nemocných pacientů. Laktobacily vyvolaly bakteriémii u pacientů s krátkým střevem. Pozitivní hemokultury byly pozorovány při aplikaci *Saccharomyces boulardii* pacientům s centrálním žilním katétre – u těchto pacientů je proto podávání *Saccharomyces boulardii* kontraindikováno. Fungémie však nebyla nikdy pozorována u ambulantních pacientů s normálně fungujícím imunitním systémem.

Pro možnou interakci se doporučuje podávat probiotika (laktobacily a bifidobakterie) a antibiotika v intervalu dvou hodin. *Saccharomyces boulardii* nemá být podáváno současně s antimykotickými léky. Opatrnost je třeba při imunomodulační léčbě (cyklosporin, tacrolimus, azathioprin, cytostatika). Teoretické riziko přenosu antibiotické rezistence nebylo dosud prokázáno.

Podávání laktobacilů je kontraindikováno u pacientů s alergií na bílkovinu kravského mléka, aplikace *Saccharomyces boulardii* je kontraindikována u pacientů s alergií na kvasinky.

Závěr

Určitá probiotika zkracují trvání infekčního průjemového onemocnění a působí preventivně u průjmů spojených s podáváním antibiotik. Specifická probiotika mají preventivní vliv na výskyt nekrotizující enterokolitidy u nedonošených dětí a jiná probiotika působí pozitivně při léčbě infekce *Helicobacter pylori* a kojeneckých kolik. Výsledky dosud provedených studií nedávají však oprávnění k rutinnímu doporučení probiotik k prevenci a léčbě atopické dermatitidy. Použití probiotik u zácpy, dráždivého tračníku, nespecifických zánětlivých střevních onemocnění a mimostřevních infekcí

vyžaduje kvalitní kontrolované, randomizované a dvojité slepé multicentrické studie, které budou brát rovněž zřetel na dobu podávání probiotik, jejich výběr a jejich dávkování. Neexistuje důkaz, že probiotika přidávaná do kojenecké mléčné výživy mohou být škodlivá, ale důkazy o jejich účinnosti nejsou v současné době natolik přesvědčivé, aby bylo možno je rutinně doporučovat. Zejména je třeba doložit jejich dlouhodobý pozitivní vliv na vyvíjející se imunitní systém. Neoprávněná zdravotní tvrzení uváděná na některých probiotických potravinových doplňcích potom diskreditují celý koncept probiotik. Uvedený přehled ukazuje, že v určitých indikacích mohou být probiotika užitečná v rámci prevence nebo již existujícího onemocnění.

Literatura

1. Westerbeek EA, van der Berg JP, Lafeber HN, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 679–686.
2. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first 6 months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814–819.
3. Arslanoglu S, Moro G, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008; 138: 1091–1095.
4. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J. Nutr* 2008; 138: 1141–1147.
5. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. ESPGHAN/ESOID Evidence based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 619–621.
6. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 955–963.
7. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019–1021.
8. Deshpande G, Rao S, Patole S, et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921–930.
9. Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation VSL#3 induces remission in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202–1209.
10. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of probiotic preparation on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J gastroenterol* 2009; 104: 437–443.
11. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
12. Vielä EG, Ferreri M, Torres HQ, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202–1209.

13. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 7;14(17): 2650–2661.

14. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics* 2010;126(3): e526–33. Epub 2010 Aug 16.

15. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, et al. 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.

16. Hurdic V, Plesca D, Dragomir D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 2009; 98: 127–131.

17. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 101(11): 1722–1726. Epub 2008 Nov 6.

18. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122(1): 8–12.

19. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(3): 534–538.

20. ESPGHAN Committee on Nutrition: Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238–250.

Článek doručen redakci: 26. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2012

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha
jiri.nevoral@seznam.cz

