

Adriana Roży, Paulina Jaguś, Joanna Chorostowska-Wynimko

Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: dr hab. n. med. prof. nadzw. Joanna Chorostowska-Wynimko

Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych

Probiotics in the prevention and treatment of allergic diseases

Abstract

Physiological gastrointestinal microflora dominated by lactic acid bacteria is crucial for the maturation and proper functioning of human immune system. Thus, lactic acid bacteria eradication followed by intestinal colonization by other anaerobes seems to play an important role in the pathogenesis of numerous diseases, including allergy.

This paper discusses the effect of physiological intestinal microflora on the physiological immune reactivity as well as its immunomodulatory potential. The critical review of current research on the effectiveness of probiotic dietary supplementation in the prevention and treatment of allergic diseases is provided.

Key words: probiotics, lactic acid bacteria, atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic asthma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 1: 65–76

Streszczenie

Fizjologiczna mikroflora przewodu pokarmowego zdominowana przez pałeczki kwasu mlekowego ma istotne znaczenie dla prawidłowego dojrzewania i pełnej sprawności układu odpornościowego człowieka. Z kolei eradykacja bakterii mlekowych na rzecz innych beztlenowców w mikrośrodkowisku jelit wydaje się odgrywać istotną rolę w patomechanizmie wielu chorób, w tym rozwoju alergii.

W pracy zaprezentowano rolę fizjologicznej mikroflory w procesach kształtowania reaktywności immunologicznej organizmu oraz jej potencjalne działania immunomodulacyjne. Stanowi również krytyczny przegląd badań oceniających przydatność suplementacji preparatami probiotycznymi, zawierającymi drobnoustroje wyselekcjonowane z flory jelitowej człowieka w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych.

Słowa kluczowe: probiotyki, bakterie kwasu mlekowego, atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 1: 65–76

Wstęp

Choroby alergiczne stanowią obecnie jeden z najbardziej powszechnych problemów zdrowotnych, z ich powodu cierpi aż 30–40% populacji na świecie. Według aktualnych prognoz dynamika zapadalności na te schorzenia będzie miała nadal charakter rosnący, z chorobowością przekraczającą połowę społeczeństwa. Polska znajduje się w grupie państw z wysokim odsetkiem alergików w populacji. Szacuje się, że około 40% Polaków cierpi

na choroby alergiczne, w tym na alergiczny nieżyt nosa (> 25%), atopowe zapalenie skóry (ok. 9%) i alergię pokarmową (ok. 10%) [1]. Interesująca i zapewne kluczowa dla poznania przyczyn tak niepokojącej sytuacji epidemiologicznej jest prawie dwukrotnie wyższa liczba alergików, dzieci i dorosłych w miastach w porównaniu z mieszkańcami wsi. Wielu badaczy łączy ten fakt z tak zwaną „hipotezą higieniczną”, według której lawinowy wzrost zapadalności na schorzenia alergiczne obserwowany głównie w krajach wysoko uprzemysł-

Adres do korespondencji: mgr inż. Paulina Jaguś, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 21 05, faks: (22) 431 23 58, e-mail: myosotic@a2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.05.2011 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

słowionych wynika z cywilizacyjnego ograniczenia ekspozycji na antygeny występujące w środowisku, między innymi na skutek powszechnego stosowania antybiotyków, również w produkcji żywności oraz zbyt „sterylnego” trybu życia [2].

Tymczasem już 100 lat temu rosyjski uczony Ilija Miecznikow zwrócił uwagę na istotne znaczenie bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, zasiedlających przewód pokarmowy człowieka, dla zachowania dobrego stanu zdrowia [3]. Jednak znaczący wzrost zainteresowania rolą flory bakteryjnej w homeostazie ustroju, a zwłaszcza układu immunologicznego rozpoczął się dopiero w ostatniej dekadzie.

Przewód pokarmowy dorosłego człowieka jest zasiedlony przez około 10^{14} bakterii (10 razy więcej niż całkowita liczba komórek tworzących organizm człowieka), reprezentujących około 500 szczepów, należących do 40–50 rodzin. W tym ekosystemie bytują zarówno drobnoustroje potencjalnie patogenne, jak i korzystne dla gospodarza. Fizjologicznie w jelicie dominują jednak te ostatnie, a zwłaszcza drobnoustroje produkujące kwas mlekowy należące do rodzajów *Bacteroidetes* (23%), *Fermicutes* (64%), *Proteobacteria* (8%) i *Actinobacteria* (3%) [4–7]. Warto zaznaczyć, że skład flory bakteryjnej jest również zależny od wieku, regulacji hormonalnej, środowiska, nawyków żywieniowych oraz stanu zdrowia gospodarza [8].

Bakterie kwasu mlekowego, do których zalicza się *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* i *Streptococcus* wykazują wielokierunkową, korzystną dla gospodarza aktywność biologiczną obejmującą utrzymanie prawidłowej flory i regulację motoryki jelit, poprawę przyswajalności niektórych składników pokarmowych, zmniejszenie powstawania toksycznych metabolitów, zapobieganie zakażeniom przewodu pokarmowego między innymi przez *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* i *Clostridium difficile* [9]. Swoją liczebną dominację w przewodzie pokarmowym, dostęp do składników odżywczych oraz odpowiedniej powierzchni nabłonka jelit zapewniają, produkując szkodliwe dla innych beztlenowców substancje, do których zaliczane są kwasy organiczne (kwas mlekowy, kwas octowy), nadtlenek wodoru, CO_2 oraz bakteriocyny. Szczególną aktywność w produkcji substancji antibakteryjnych w stosunku do szczepów bakterii wywołujących zatrucia pokarmowe wykazuje *Lactobacillus acidophilus*, wytwarzając: acidolinę, acidofilinę, laktacynę i laktocydynę [9].

Stale rośnie liczba doniesień naukowych, które dosyć jednoznacznie wskazują, że fizjologiczna mikroflora jelitowa zdominowana przez pałeczki kwasu mlekowego pełni kluczową rolę w dojrze-

waniu i prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego człowieka. Z kolei zmiany w jej składzie, a zwłaszcza eradykacja bakterii mlekowych na rzecz innych beztlenowców wydają się odgrywać istotną rolę w patomechanizmie wielu chorób, w tym alergii [10]. Dlatego też intensywnie badana jest przydatność suplementacji preparatami zawierającymi probiotyki, czyli drobnoustroje wyselekcjonowane z flory jelitowej człowieka w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych [11].

Probiotykami są głównie bakterie pochodzące z przewodu pokarmowego człowieka, najczęściej gram-dodatnie, beztlenowe pałeczki kwasu mlekowego *Lactobacillus* (np. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*) i *Bifidobacterium* (np. *B. bifidum*, *B. lactis*), należące do mikroflory komensalnej okrężnicy zdrowych ludzi [12]. Są one dostępne jako preparaty farmaceutyczne, żywność probiotyczna czy suplementy diety, zawierające określoną liczbę wyselekcjonowanych, żywych drobnoustrojów. Ich zasadnicze działanie polega na normalizacji składu mikroflory w przewodzie pokarmowym gospodarza. Inne potencjalne działania zdrowotne mają charakter wtórny [13, 14].

Rozwój flory jelitowej człowieka

Układ pokarmowy płodu jest jałowy. Jednak natychmiast po urodzeniu liczba mikroorganizmów w jelitach noworodka wzrasta szybko i regularnie, osiągając wartość 10^9 komórek/ml treści jelitowej już w pierwszym tygodniu życia. Szczepami dominującymi w tym okresie są bakterie zdolne do wzrostu w warunkach tlenowych (*Staphylococcus* [*S. aureus* — 4%, *S. epidermidis* — 20%], *Streptococcus* [*S. faecalis* — 30%, *S. faecium* — 10%]), niehemolityczne *Streptococcus* — 10%, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* — 20%, *Klebsiella aerogenes* — 5%, *Proteus mirabilis* — 2%, *Enterobacter cloacae* — 1%, *Serratia sp.* — 1%) oraz *Pseudomonas aeruginosa* (0,5%). Dopiero po obniżeniu przez nie potencjału oksydo-redukcyjnego, jelita są zasiedlane przez bakterie beztlenowe (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*) [15].

Przebieg porodu ma znaczący wpływ na skład pierwotnej mikroflory. U dzieci urodzonych fizjologicznie — siłami natury — skład mikroflory przewodu pokarmowego noworodka jest bardzo zbliżony do obserwowanego w drogach rodnych i przewodu pokarmowego matki (głównie bakterie beztlenowe). W przewodzie pokarmowym dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie dominują bakterie *Klebsiella*, *Clostridium* i *Enterobacteriaceae* (inne niż *E. coli*). Później ich

jelita zasiedlane są przez *E. coli* (ok. 7. dnia), *Bacteroides*, *Bifidobacterium* (≤ 12 . mż.) [16]. Skład mikroflory 2-letniego dziecka już w znacznym stopniu przypomina florę jelitową zdrowego, dorosłego człowieka. Warto jednak zaznaczyć, że flora jelitowa dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie ulega ciągłym zmianom nawet do 6. roku życia, a ich ryzyko zachorowania na atopowe zapalenie skóry, alergiczny katar czy astmę jest znacznie większe niż dzieci przychodzących na świat drogami naturalnymi [15].

Na kształtowanie mikroflory przewodu pokarmowego dzieci wpływa również sposób karmienia noworodka i środowisko, w którym przebywa. Przewód pokarmowy niemowląt karmionych piersią jest zasiedlany znacznie szybciej przez mikroorganizmy pochodzące zarówno ze skóry, jak i mleka matki, dominują w nim *Bifidobacterium* (*B. bifidum*), natomiast karmienie sztuczne sprzyja rozwojowi *C. perfringens*. Wynika to ze składu i właściwości mleka matki, które zawiera wysokie stężenia laktozy i kazeiny oraz ma niską zawartość fosforanu wapnia, a co za tym idzie, obniżoną pojemność buforową. Wykazano, że obniżenie pH w świetle jelita hamuje wzrost *Bacteroides*, *Clostridium* i *E. coli*, natomiast nie ma wpływu na podziały *Bifidobacterium*. Te ostatnie dodatkowo produkują kwas octowy, wzmacniając hamowanie rozwoju *E. coli* i *Clostridium* [15].

Hospitalizacja i przedterminowy poród są związane ze zwiększoną liczbą *C. difficile* (podobną do tych występujących u dzieci po porodzie z cesarskim cięciem). Ponadto zaobserwowano, że przyjmowanie antybiotyków w pierwszym miesiącu życia powodowało zmniejszenie liczby bakterii anaerobowych (bifidobakterie, *Bacteroides*) w stosunku do enterokoków, *Enterobacteriaceae* i kolagulazo-ujemnych *Staphylococcus* [17].

Noworodki urodzone w krajach rozwijających się mają bardziej zróżnicowaną mikroflorę jelitową niż noworodki z krajów Europy Zachodniej, a w ich jelitach znacznie wcześniej pojawiają się bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* [18]. Jest to fakt o istotnym znaczeniu. Wykazano, że na rozwój i utrzymanie prawidłowej odpowiedzi immunologicznej większy wpływ niż liczebność flory jelitowej ma jej różnorodność, a także ekspozycja na patogeny wirusowe (np. wirus żółtaczkowy typu A) i pasożyty (np. *Toxoplasma gondii*). Uważa się, że to właśnie mała różnorodność antygenów stymulujących tkankę limfatyczną jelit do odpowiedzi immunologicznej może być związana z większą zapadalnością na choroby alergiczne [19, 20].

Rola fizjologicznej flory jelitowej w rozwoju układu odpornościowego i zachowaniu homeostazy immunologicznej

Flora jelitowa odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu układu immunologicznego, zapewnieniu jego fizjologicznej gotowości do wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej i utrzymaniu jej na odpowiednim poziomie [21].

Układ GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), a więc tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego, dojrzewa dopiero po narodzinach dziecka, a kluczową rolę w tych procesach odgrywają bodźce dostarczane przez florę bakteryjną, kolonizującą przewód pokarmowy, zwłaszcza jej interakcja z komórkami nabłonka oraz komórkami dendrytycznymi jelit. Korzystne działanie bakterii komensalnych, jakimi są pałeczki kwasu mlekowego, wynika w istotnym stopniu ze specyfiki mechanizmów uruchamianych w efekcie pobudzenia receptorów PPPR (*pattern-recognition receptors*), zwłaszcza receptorów toll-podobnych (TLR, *toll like receptors*), znajdujących się na powierzchni enterocytów i komórek dendrytycznych. Receptory te rozpoznają swoiste dla drobnoustrojów probiotycznych wzorce molekularne, MAMP (*microbial-associated molecular patterns*), a ich aktywacja uruchamia wiele kaskad przekazywania wewnątrzkomórkowego, w pierwszej kolejności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, co prowadzi do produkcji endogennych czynników przeciwbakteryjnych, defensyn, prozapalnych cytokin oraz chemokin [22]. W ten sposób są uruchamiane mechanizmy warunkujące szczelność bariery jelitowej i ograniczające obecność drobnoustrojów w świetle jelita. Równocześnie jednak czynniki produkowane przez bakterie probiotyczne, na przykład wolne rodniki tlenowe lub lipopolisacharydy, przeciwdziałają ubikwitylizacji i degradacji czynnika inhibitora NF- κ B (I κ B), mają zdolność ograniczania aktywności tego szlaku. Co więcej, w odpowiedzi na aktywację TLR przez MAMP probiotyków indukowany jest również receptor PPAR- γ , który ogranicza oddziaływanie NF- κ B na jądro komórkowe oraz stymuluje syntezę defensyn, ograniczając w ten sposób rozwój procesów prozapalnych [23].

Obecność bakterii probiotycznych w jelicie ma krytyczne znaczenie dla kształtowania prawidłowego charakteru i prawidłowej dynamiki aktywności komórek układu immunologicznego, zwłaszcza limfocytów T i B. Pozwala ona stworzyć i utrzymać homeostazę układu odpornościowego dziecka, między innymi poprzez zrównoważenie aktywności subpopulacji limfocytów — Th1 i Th2, a więc

regulację uwalniania mediatorów/cytokin pro- i przeciwzapalnych. Tuż po urodzeniu układ odpornościowy noworodka charakteryzuje się fizjologiczną nadreaktywnością limfocytów Th2. Jednymi z głównych mechanizmów prowadzących do ukształtowania fizjologicznej równowagi Th1–Th2 są zarówno pro- i przeciwzapalne efekty działania MAMP probiotyków *via* TLR (m.in. wzmożona produkcja interferonu γ [IFN- γ , *interferone gamma*] i IL-12 [*interleukin 12*]). Istotne znaczenie ma również fakt, że obecność prawidłowej flory w środowisku jelit promuje rozwój i aktywność subpopulacji komórek T regulatorowych (Treg) [24–26]. Udowodniono, że pałeczki kwasu mlekowego mają zdolność do bezpośredniej bardzo specyficznej aktywacji komórek dendrytycznych za pośrednictwem między innymi lektynowego receptora TLR, DN-SIGN (*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin*), co skutkuje wzmożoną aktywnością komórek Treg i zwiększonym uwalnianiem IL-10 oraz transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor*) [27]. Warto zauważyć, że obie te cytokiny są odpowiedzialne za rozwój względnej tolerancji w populacji komórek dendrytycznych, co warunkuje adekwatną aktywność układu odpornościowego przewodu pokarmowego stale stymulowanego przez obce antygeny znajdujące się w treści jelitowej.

Równoległe probiotyki stymulują prawidłowy rozwój odporności humoralnej, mając wpływ na kształtowanie się optymalnego stężenia przeciwciał, zwłaszcza immunoglobulin klasy A (IgA) i IgM, zarówno krążących, jak i sekrecyjnych (sIgA, *secretin IgA*) [28].

Probiotyki wspomagają też procesy gwarantujące zachowanie miejscowej homeostazy jelit, przede wszystkim w obrębie błony śluzowej (naprawa i utrzymanie integralności bariery jelitowej, zwiększenie produkcji śluzu). Stymulują enterocyty do produkcji TGF- β i prostaglandyn E2 (PGE2), limfocyty B do lokalnego wydzielania IgA, a poprzez oddziaływanie na lokalne komórki dendrytyczne wzmacniają efektywność mechanizmów obronnych przy zachowaniu pro- i przeciwzapalnej równowagi [29].

Warto podkreślić, że tkanka limfatyczna błony śluzowej jelit pełni ważną funkcję nie tylko w odporności miejscowej, ale ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania obrony immunologicznej w innych narządach. Przykładem mogą być limfoblasty IgA⁺ powstające licznie w grudkach kępek Peyera, które są prekursorami plazmacytów wytwarzających przeciwciała klasy IgA między innymi w drogach oddechowych [30]. W piśmiennictwie przytaczane są liczne dane

wskazujące na ogólnoustrojowe efekty działania probiotyków, w tym wzrost liczby krążących monocytów, wspieranie różnicowania limfocytów T w kierunku Th1 oraz wzrost stężenia przeciwciał klasy IgA również w innych narządach [31].

Wpływ probiotyków na układ immunologiczny

Badania *in vivo* na modelach zwierzęcych

Wyniki licznych badań z udziałem zwierząt potwierdzają modulujący wpływ doustnych preparatów probiotycznych na odpowiedź immunologiczną. Matsuzaki i Chin [32] analizowali wpływ suplementacji podawania *L. casei* szczepu Shirota (LcS) na elementy odporności nieswoistej. Zarówno u nowonarodzonych, jak i dorosłych myszy stwierdzili znaczący wzrost aktywności komórek NK śledziony. Z kolei u zwierząt immunizowanych owoalbuminą (OVA), podawanie probiotyków skutkowało istotnie niższym stężeniem swoistych przeciwciał klasy IgE i cytokin Th2: IL-4, IL-5 i IL-6 w surowicy oraz, co bardzo istotne, wzrostem stężenia cytokin Th1 — IFN- γ i IL-2 we krwi obwodowej [32].

Podobne wyniki opublikowali Feleszko i wsp. [33], analizując efekt wzbogacenia diety nowonarodzonych myszy *L. rhamnosus GG* (LGG) lub *B. lactis* (szczep *Bb-12*). Autorzy badali również wpływ tej suplementacji na objawy astmy doświadczalnej, wywołanej dootrzewnową i wziewną immunizacją OVA. Podawanie *Bb-12* lub LGG skutkowało istotnym obniżeniem stężenia IgE oraz odsetka eozynofili we krwi obwodowej, znacząco niższą całkowitą liczbą komórek w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALf, *bronchoalveolar fluid*), a także spadkiem reaktywności oskrzeli o około 60%, ocenianej w teście prowokacyjnym z metacholiną. Stwierdzili także istotnie niższą produkcję cytokin Th2 (IL-4, IL-5 i IL-10) w hodowlach komórek jednojądrzastych izolowanych z węzłów chłonnych krezki myszy karmionych LGG, przy niezmienionym podwyższonym stężeniu TGF- β [34].

Korzystny wpływ probiotyków potwierdzają także badania Forsythe i wsp. na mysim modelu astmy, w których zaobserwowano, że regularne podawanie żywych pałeczek *L. reuteri* osłabiało nasilenie odpowiedzi astmatycznej, a w materiale pozyskanym z BALf skutkowało obniżeniem stężenia niektórych cytokin: czynnika martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor*), chemotaktycznego białka makrofagów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractic protein 1*), IL-5 i IL-13, charakteryzujących się silnym działaniem prozapalnym i odpowiadających za migrację komórek z naczyń do miejsca

reakcji alergicznej: eozynofików, limfocytów, monocytów, bazofików i neutrofilów [34].

Podobnie w badaniach analizujących oddziaływanie probiotyków na procesy towarzyszące alergii pokarmowej, wykazano korzystny efekt profilaktycznego zastosowania probiotyków *L. acidophilus AD031* i/lub *B. lactis AD011* na parametry immunologiczne i objawy po alergizacji myszy doustnie podawaną OVA i toksyną cholery (CT, *cholera toxin*). W grupie zwierząt przyjmujących probiotyki Kim i wsp. [35] odnotowali niższe stężenie swoistych przeciwciał anty-OVO klasy IgE i IgG1 w surowicy oraz IgA w kale. Stężenie IL-4 w surowicy był istotnie obniżone, a stężenia INF- γ i IL-10 — wyższe. Niższy był też odsetek mastocytów oraz eozynofików w preparatach histologicznych pobranych z jelita cienkiego. Łagodniejsze były również objawy alergii pokarmowej, podczas gdy u zwierząt z grupy kontrolnej obserwowano ciężkie uszkodzenia ogona [35]. Podobne efekty uzupełnienia diety o *Bifidobacterium*, a więc zahamowanie nadmiernej odpowiedzi Th2, wzrost liczby komórek Treg oraz komórek wydzielających IL-10 uzyskali Zhang i wsp. [36] na modelu zwierzęcym alergicznego zapalenia jelit. Szczególnie istotny wydaje się wzrost produkcji IL-10 wykazany przez oba zespoły. Cytokina ta uczestniczy w indukcji fizjologicznej tolerancji antygenów pokarmowych poprzez aktywację regulatorowych komórek T (Treg), ma również istotne znaczenie w tłumieniu odpowiedzi IgE-zależnej, w tym anafilaksji.

Badania kliniczne

Profilaktyka chorób alergicznych (tab. 1)

Autorzy skandynawscy jako pierwsi podjęli badania nad zależnością pomiędzy składem flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, a ryzykiem wystąpienia chorób alergicznych. Porównując profil drobnoustrojów jelitowych u niemowląt ze Szwecji i z Estonii, udowodnili, że szwedzkie dzieci, u których przeważały pałeczki *Clostridium*, głównie *C. difficile*, znamienne częściej zapadały na choroby alergiczne niż ich estońscy rówieśnicy, u których dominowały szczepy pałeczek *Lactobacillus* i *Eubacteria* [37]. Kontynuując to badanie u dwulatków, potwierdzili następnie, że przewaga bakterii tlenowych typu *E. coli* i *S. aureus* oraz obniżona liczba *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Bacteroides* łączyła się z częstszym występowaniem objawów alergii [38]. Kalliomaki i wsp. [39] wykazali, że u noworodków (n = 76) z obniżonym stosunkiem *Bifidobacterium* do *Clostridium* w kale, ryzyko wystąpienia alergii w pierwszym roku życia było znacząco wyższe [39]. Podobne wnioski wy-

nikają z badania, którym objęto 957 duńskich dzieci. Dzieci, u których w okresie noworodkowy stwierdzono podwyższoną liczbę pałeczek *C. difficile* w jelitach, badane w wieku 2 lat znacząco częściej prezentowały objawy chorób alergicznych, między innymi atopowe zapalenie skóry czy też astmy oskrzelowej [40]. Konsekwentnie analizując to zjawisko, ci sami autorzy podjęli próbę kompleksowej oceny wpływu przewlekłego podawania probiotyków na ryzyko rozwoju i przebieg kliniczny alergii u dzieci. Suplementację diety *L. rhamnosus GG* rozpoczynano u matek z rodzinnym obciążeniem alergią już na 2–4 tygodnie przed rozwiązaniem, po czym kontynuowano ją u potomstwa (n = 132) przez kolejnych 6 miesięcy. Następnie dzieci badano w 2., 4. i 7. roku życia. W grupie przyjmującej probiotyki istotnie rzadziej (o ok. 50%) występował wyprysk alergiczny, nie odnotowano natomiast różnic w częstości alergii wziewnej, innych objawów atopii, czy też istotnych zmian w surowiczym poziomie przeciwciał klasy IgE [41–43]. Podobne obserwacje opublikowali inni autorzy. Kukkonen i wsp. [44] wykazali zmniejszenie nasilenia objawów wyprysku atopowego wśród 2-letnich dzieci przyjmujących preparaty probiotyczne (4 szczepy probiotyczne, w tym 2 *Lactobacillus* wraz z galaktooligosacharydami — prebiotyk) [44]. Podobnie Abrahamsson i wsp. [45] obserwowali znacząco późniejsze wystąpienie objawów alergicznego zapalenia skóry oraz istotnie niższą częstość wyprysku IgE-zależnego (8% v. 20%) u 2-latków z grupy ryzyka regularnie przyjmujących probiotyk ATCC 55730. Co ciekawe, w pierwszym roku życia odsetek alergików był w tej grupie zbliżony do grupy kontrolnej (36% v. 34%). Z kolei Niers i wsp. [46] odnotowali zmniejszenie objawów wyprysku już w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia u dzieci przyjmujących mieszanę *B. bifidum*, *B. lactis* i *Lactococcus lactis*, w porównaniu z placebo (6/50 v. 15/52). Jednak podobnych różnic między grupami nie odnotowano w kolejnych latach obserwacji (w 1. r. 23/50 v. 31/48 oraz w 2. r. 27 v. 34) [46].

Należy podkreślić, że nie wszystkie badania analizujące prewencyjny wpływ suplementacji probiotykami na rozwój chorób alergicznych były tak optymistyczne. Taylor i wsp. [47] nie tylko nie zaobserwowali korzystnego wpływu półrocznej suplementacji *L. acidophilus* (LAVRI-A1) na częstość występowania alergicznego zapalenia skóry, ale wręcz przeciwnie — wykazali wzrost ryzyka alergizacji. Ponowna ocena badanych dzieci w wieku 2 lat nie potwierdziła wprawdzie istnienia różnic w częstości występowania objawów alergii, jednak cytowane badanie wzbudziło ożywioną dyskusję na temat możliwych różnic w immuno-

Tabela 1. Efektywność stosowania preparatów probiotycznych w profilaktyce atopowego zapalenia skóry u dzieci z grup wysokiego ryzyka

Table 1. The effectiveness of probiotic preparations in selected clinical trials involving patients with bronchial asthma

Literatura	Rodzaj badań	Liczba osób badanych	Czas przyjmowania probiotyku (mies.)	Rodzaj przyjmowanych probiotyków	Efekty stosowania probiotyków
Kalliomaki i wsp. 2001 [41]	R, PC, DB	n = 132	1 miesiąc przed porodem (matka) i przez 6 miesięcy po urodzeniu	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Częstość występowania wyprysku zmniejszona o połowę w ciągu pierwszych 2 lat życia
Kalliomaki i wsp. 2007 [43]	R, PC, DB	n = 116	1 miesiąc przed porodem (matka) i przez 6 miesięcy po urodzeniu	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Zmniejszona częstość występowania atopowego zapalenia skóry w ciągu pierwszych 7 lat życia
Taylor i wsp. 2007 [47]	R, PC, DB	n = 178	Pierwsze 6 miesięcy życia	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (LAVRI-A1)	Brak wpływu na ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry, istotnie wyższy odsetek dzieci z alergią, w tym na białka mleka krowiego, w grupie leczonej
Soh i wsp. 2008 [67]	R, PC, DB	n = 353	0–6 mż.	<i>Bifidobacterium longum</i> (BL999) + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LPR)	Brak wpływu na ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry, alergizację w pierwszym roku życia, stężenie całkowitego IgE w surowicy
West i wsp. 2009 [68]	R, PC, DB	n = 179	4–13 mż. w okresie odstawienia od piersi	<i>Lactobacillus paracasei</i> F19	Niższa częstość objawów atopowego zapalenia skóry w grupie leczonej Wyższy wskaźnik IFN- γ /IL4 mRNA w komórkach izolowanych z krwi grupy leczonej po stymulacji
Niers i wsp. 2009 [46]	R, PC, DB	n = 102	6 tygodni przed (matka) i 12 miesięcy po porodzie	Mieszanka <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 + <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 + <i>Lactococcus lactis</i> W58	Zmniejszona częstość występowania atopowego zapalenia skóry w pierwszych trzech miesiącach życia, efekt ochronny utrzymywał się w 1. i 2. roku życia; spadek stężenia IL-5 w hodowlach komórek jednojądrzastych krwi w grupie leczonej w 3. miesiącu życia
Kuitunen i wsp. 2009 [69]	R, PC, DB	n = 925	1 miesiąc przed porodem (matka) i przez 6 miesięcy po urodzeniu	Mieszanka 4 probiotyków (2 szczepy <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> i <i>Propionibacteria</i>) + galaktooligosacharyd (prebiotyk)	Zmniejszona częstość występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie
Boyle i wsp. 2011 [70]	R, PC, DB	Kobiety w ciąży (n = 250)	Od 36. tyg. ciąży do porodu (matka)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	Brak wpływu na ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry, stężenie IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , TGF- β oraz odsetek komórek dendrytycznych i Treg w krwi pępowinowej, spadek stężenia IgA oraz sCD14 w mleku matki

R — badanie randomizowane, PC — badanie kontrolowane placebo, DB — badanie z podwójnie ślełą próbą, CO — badanie naprzemienne; mRNA (messenger ribonucleic acid) — matrycowy rodzaj kwasu rybonukleinowego; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

modulacyjnym efekcie poszczególnych szczepów bakterii probiotycznych [48]. Faktycznie, Wickens i wsp. [49], porównując wpływ 2-letniej suplementacji *B. lactis subsp. animalis* szczep *HN019* oraz *L. rhamnosus* szczep *HN001* na ryzyko rozwoju alergicznego zapalenia skóry u dzieci stwierdzili odpowiednio, całkowity brak efektu i bardzo znaczący spadek odsetka dzieci ze zmianami skórnymi (HR = 0,51) przy podobnej częstości atopii w obu grupach. Z kolei Kim i wsp. [50] udowodnili, że dla uzyskania korzystnego efektu klinicznego — istotnego spadku odsetka rocznych dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry — wystarczyło podawanie mieszanki bakterii (*B. bifidum* BGN4, *B. lactis* AD011, i *L. acidophilus* AD031) jedynie do 6. miesiąca po porodzie. Powyższe doniesienia potwierdzają niepełny i obserwacyjny charakter aktualnej wiedzy na temat modulacyjnego wpływu pałeczek kwasu mlekowego na rozwój układu immunologicznego u dzieci, a także mechanizmu i efektywności ich potencjalnego działania prewencyjnego na rozwój objawów alergii. Warto podkreślić, że w większości wzmiankowanych powyżej badań, suplementacja nie miała znaczącego wpływu na ryzyko rozwoju atopii i stężenie IgE w surowicy.

Leczenie chorób alergicznych (tab. 2)

Atopowe zapalenie skóry

Stosunkowo wcześniej, bo już w latach 90. XX wieku, kilka niezależnych zespołów badawczych potwierdziło korzyści ze stosowania preparatów probiotycznych u karmionych sztucznie niemowląt. Isolauri i wsp. [51] wykazali, że po 3 miesiącach suplementacji *L. rhamnosus* szczep *GG (LGG)* lub *B. lactis* B-12 dodanych do mieszanki mlekozastępczej, obserwowano istotne ograniczenie wyprysku atopowego, spadek wartości wskaźnika *The SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) z poziomu 16 punktów do 0 (*B. lactis*) lub 1 (*LGG*). Po 6 miesiącach w obu grupach uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych (SCORAD 0). Zbliżone wyniki uzyskali Weston i wsp. [52], którzy, stosując *L. fermentum* VRI-003 PCC, odnotowali znaczącą poprawę i obniżenie wartości SCORAD u 92% leczonych dzieci z objawami skórnymi. Podobnie jak w przypadku suplementacji prewencyjnej kliniczne efekty stosowania poszczególnych szczepów probiotyków u dzieci z objawami alergii wydaje się być różna. Viljanen i wsp. [53] porównali skuteczność miesięcznej kuracji pałeczkami *LGG* lub zestawem bakterii probiotycznych (*LGG*, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* Bbi99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS) 230

niemowląt z umiarkowanym/ciężkim atopowym zapaleniem skóry. W grupie otrzymującej *LGG* widoczna była znamienna poprawa obrazu klinicznego (grupa kontrolna SCORAD = 26,1 v. grupa *LGG* SCORAD = 19,8). Nie odnotowano natomiast korzystnych efektów u dzieci otrzymujących mieszankę probiotyków, co zdaniem autorów mogło wynikać z niekorzystnych interakcji pomiędzy poszczególnymi drobnoustrojami probiotycznymi [53].

Podjęto próby wyjaśnienia mechanizmu w którym pałeczki kwasu mlekowego oddziałują na procesy immunologiczne u chorych z atopowym zapaleniem skóry. Majamaa i Isolauri [54] stwierdzili, że poprawie parametrów klinicznych towarzyszyło obniżenie stężenia TNF- α i α_1 -antytrypsyny w kale, nie odnotowali natomiast istotnych zmian stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP, *eosinophil cationic protein*) [54]. Z kolei Rosenfeldt i wsp. [55] zaobserwowali istotny spadek stężenia ECP, uważanego za marker aktywacji granulocytów kwasochłonnych, przy stabilnym stężeniu cytokin odpowiedzialnych za kształtowanie odpowiedzi typu TH1 (IL-2, IFN- γ) oraz TH2 (IL-4, IL-10). Jeszcze inna grupa wykazała wzrost stężenia IL-10 i stabilne stężenie cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α) oraz typu TH1 (IL-12, IFN- γ) w surowicy oraz stężenia sIgA i TNF- α w kale [56].

Choroby alergiczne dróg oddechowych

— alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa (tab. 3)

Wielu autorów podjęło również próbę przeanalizowania wpływu suplementacji diety probiotykami na obraz kliniczny i profil immunologiczny chorych z objawami alergii układu oddechowego. Miesięczna terapia *B. clausi* powodowała u chorych z alergicznym nieżytem nosa istotne obniżenie stężenia IL-4 i znamienny wzrost stężenia IFN- γ , TGF- β i IL-10 mierzonych w popłuczynach z nosa [57]. Podobnie Ivory i wsp. [58] udowodnili, że wzbogacenie diety pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa o *L. casei* Shirota (*LcS*) już po 5 miesiącach skutkowało znamiennym obniżeniem stężenia IL-5, IL-6 i IFN- γ w surowicy, a także spadkiem stężenia przeciwciał klasy IgE i wzrostem IgG.

W przeciwieństwie do chorych z nieżytem nosa, kliniczny efekt suplementacji probiotykami jest u astmatyków raczej mierny. Giovannini i wsp. [59], porównując w obu grupach chorych efekty podawania *L. casei* (obecny m.in. w sfermentowanym mleku), wykazali wprawdzie korzystny wpływ na nasilenie objawów alergicznego zapalenia nosa, jednak nie astmy atopowej. Nie potwierdzono również skuteczności 6-miesięcznej kuracji *L. rhamnosus* u chorych z astmą uczulonych na pyłek brzozy [60]. Podobnie spożywanie jogurtów

Tabela 2. Efektywność stosowania preparatów probiotycznych w wybranych badaniach klinicznych z udziałem chorych na atopowe zapalenie skóry

Table 2. The effectiveness of probiotic preparations in selected clinical trials involving patients with atopic dermatitis

Literatura	Rodzaj badania	Wiek osób badanych (mies.)	Czas przyjmowania probiotyków (mies.)	Charakterystyka badanej grupy	Rodzaj przyjmowanych probiotyków	Efekty stosowania probiotyków
Majamaa i wsp. 1997 [54]	R, PC, DB	2,5–15,7	1	Dzieci na diecie eliminacyjnej z powodu alergii na białka mleka krowiego (n = 14)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (5 × 10 ⁸ CFU/d.)	Zmniejszenie dolegliwości skórnych (istotny spadek wartości SCORAD) Istotny spadek stężenia α1-antytrypsyny i TNF-α w kale
Isolauri i wsp. 2000 [51]	R, PC, DB	Średnia 4, 6 miesięcy	2	Atopowe zapalenie skóry o wczesnym początku (1,3–2 mż.) w trakcie karmienia piersią U 50% dzieci objawy ze strony przewodu pokarmowego Niemowlęta w okresie odstawiania od piersi (n = 27)	1 grupa: <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12, 2 grupa: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	Istotne zmniejszenie zmian skórnych (znamienny spadek wartości SCORAD) Spadek stężenia sCD4 w surowicy, TGF-β spadek (grupa 1) i wzrost (grupa 2) w surowicy, brak wpływu na stężenie antagonisty receptora IL-1, TNF-α, GM-CSF RANTES, ICAM-1, MCP-1α w surowicy Spadek stężenia eozynofilowego białka X w moczu
Rosenfeldt i wsp. 2003 [55]	R, PC, DB	1–13 lat	1,5	Umiarkowane i ciężkie atopowe zapalenie skóry n = 43	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 19070-2 + <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 122460	Istotnie mniejsze dolegliwości w subiektywnej ocenie 56% leczonych Istotna redukcja obiektywnego wskaźnika SCORAD w podgrupie chorych z pozaskórnymi objawami alergii i podwyższonym stężeniem całkowitego IgE w surowicy Spadek stężenia ECP w surowicy w grupie leczonej Brak wpływu komórek jednojądrzastych krwi na produkcję IL-2, IL-4, IL-10 i IFN-γ w hodowlach
Viljanen i wsp. 2005 [53]	R, PC, DB	1,4–11,9	1	Dzieci na diecie eliminacyjnej z powodu podejrzenia alergii na białka mleka krowiego (n = 230)	1 grupa: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, 2 grupa: mieszanka 4 probiotyków	Istotna redukcja wskaźnika SCORAD u dzieci z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgE leczonych <i>L. rhamnosus</i> utrzymująca się 4 miesiące po zaprzestaniu leczenia
Weston i wsp. 2005 [52]	R, PC, DB	6–18	2	Umiarkowane i ciężkie atopowe zapalenie skóry (n = 53)	<i>Lactobacillus fermentum</i> VRI-033 PCC (1 × 10 ⁹ CFU/2 × dzień)	Istotna redukcja wskaźnika SCORAD utrzymująca się 2 miesiące po zaprzestaniu leczenia, wzrost odsetka dzieci z łagodną postacią atopowego zapalenia skóry w grupie leczonej
Sistek i wsp. 2006 [63]	R, PC, DB	1–10 lat	4,5	Objawowe atopowe zapalenie skóry (n = 59)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Bifidobacteria lactis</i> (2 × 10 ¹⁰ CFU/g)	Istotna redukcja wskaźnika SCORAD jedynie w grupie z alergią na antygeny pokarmowe, obserwowana jedynie w trakcie leczenia
Brouwer i wsp. 2006 [64]	R, PC, DB	Poniżej 5. miesiąca		Dzieci na diecie eliminacyjnej z powodu podejrzenia alergii (n = 50)	1 grupa: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , 2 grupa: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Brak wpływu na poziom wskaźnika SCORAD, stężenie całkowitego IgE w surowicy, stężenie EPX w moczu, α1-antytrypsyny w kale oraz produkcję IL-4, IL-5, IFN-γ w hodowlach komórek jednojądrzastych krwi
Folster-Holst i wsp. 2006 [65]	R, PC, DB	1–55	2	Umiarkowane i ciężkie atopowe zapalenie skóry (n = 54)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG (10 × 10 ⁹ CFU/dzień)	Brak wpływu na poziom wskaźnika SCORAD, nasilenie świądu, zaburzeń snu, intensywność stosowanego leczenia, jakość życia rodziców Brak wpływu na stężenie eozynofilii obwodowej, stężenie całkowite IgE, swoistych IgE przeciw wybranym alergenom gl. pokarmowym i wziewnym ECP, sCD30 w surowicy, α1-antytrypsyny, kalprotektyny i ECP w kale
Grüber i wsp. 2007 [66]	R, PC, DB	3–12	3	Łagodne i umiarkowane atopowe zapalenie skóry niewymagające kortykoterapii (n = 102)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG (5 × 10 ⁹ CFU/dzień)	Brak istotnego wpływu na nasilenie objawów, stosowane leczenie, stężenie całkowitego IgE w surowicy

R — badanie randomizowane, PC — badanie kontrolowane placebo, DB — badanie z podwójnie ślepą próbą, CO — badanie naprzemiennie; CFU (*colony forming unit*) — jednostka tworząca kolonię; GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) — chemokina β syntetyzowana przez limfocyty T, wykazujące działanie prozapalne przez aktywację, chemotaksję, adhezję limfocytów T oraz ich migrację; ICAM-1 (*inter-cellular adhesion molecule 1*) — wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna, MCP-1a (*monocyte chemoattractant protein 1*) — białko chemotaktyczne monocytów 1; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

Tabela 3. Efektywność stosowania preparatów probiotycznych w wybranych badaniach klinicznych z udziałem chorych na astmę oskrzelową

Table 3 The effectiveness of probiotic preparations in the prevention of atopic dermatitis in children from high-risk group

Literatura	Rodzaj badania	Wiek badanych	Okres leczenia (miesiące)	Charakterystyka kliniczna badanej grupy	Badany probiotyk	Efekty stosowania probiotyków
Wheeler i wsp. 1997 [61]	DB, CO	13–45 lat	1	Astma umiarkowana (n = 15)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> (1,4–1,5 × 10 ¹¹ CFU/dzień) + <i>Streptococcus thermophilus</i> (1,4–1,7 × 10 ¹¹ CFU/dzień) +/- <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3,4 × 10 ¹¹ CFU/dzień)	Brak istotnych zmian w obrazie klinicznym i parametrach wentylacyjnych (PEF, FEV ₁ , FVC) Bez wpływu na poziom leukocytozy, stężenie całkowitego IgE, IL-2, IL-4 w surowicy Tendencja do wzmożonej produkcji IFN- γ przez limfocyty po stymulacji konkanawaliną A (brak istotności statystycznej)
Giovanni i wsp. 2007 [59]	R, PC, DB	2–5 lat	12	Astma atopowa (n = 119) i/lub alergiczny nieżyt nosa (n = 131)	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 (1 × 10 ¹⁰ CFU/dzień) + <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (1 × 10 ⁹ CFU/dzień) + <i>Streptococcus thermophilus</i> (1 × 10 ¹⁰ CFU/dzień)	Bez wpływu na liczbę i częstotliwość epizodów duszności w grupie chorych na astmę Istotnie mniejsza liczba epizodów choroby i czas ich trwania w grupie chorych na alergiczny nieżyt nosa
Rose i wsp. 2010 [62]	R, PC, DB	6–24 miesiące	6	Co najmniej dwa epizody świszczącego oddechu w wywiadzie, rodzinne obciążenie atopią (n = 131)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LGG 10 ¹⁰ CFU/dzień)	Brak wpływu na nasilenie dolegliwości ze strony układu oddechowego i/lub skóry (m.in. liczba dni bez dolegliwości, leczenie doraźne) Brak wpływu na stężenie całkowitego IgE, ECP, TGF- β w surowicy Istotny spadek stężenia swoistych IgE przeciw aeroalergenom w grupie leczonej

R — badanie randomizowane, PC — badanie kontrolowane placebo, DB — badanie z podwójnie ślełą próbą, CO — badanie naprzemienne; PEF (*peak expiratory flow*) — szczytowy przepływ wydechowy, FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) — pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa, FVC (*forced vital capacity*) — natężona pojemność życiowa; CFU (*colony forming unit*) — jednostka tworząca kolonię; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

bogatych w żywe *L. acidophilus* przez chorych z umiarkowaną postacią astmy oskrzelowej nie wpływało w znaczącym stopniu na natężenie objawów choroby, a tym bardziej na parametry czynnościowe płuc. Równocześnie jednak obserwowano normalizację leukocytozy, stężenia IgE, IL-2 i IL-4 w surowicy oraz, co ciekawe, wzrost produkcji IFN- γ przez stymulowane limfocyty [61].

Tak znaczące rozbieżności w ocenie efektu klinicznego długotrwałego stosowania preparatów probiotycznych prowokują do spekulacji o możliwych różnicach pomiędzy poszczególnymi gatunkami i szczepami bakterii mlekowych. Jak wspomniano wcześniej dostępne są prace, w których wskazywano na różny potencjał immunomodulacyjny pałeczek. Dla przykładu, tylko niektóre szczepy *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mają zdolność stymulowania produkcji IL-10, wzmacniania tolerancji immunologicznej i równowagi TH1/TH2. Zmienne efekty działania probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych wskazują na duże zróżnicowanie mechanizmów ich działania, prawdopodobnie odmiennych na różnych etapach rozwoju odczynu alergicznego.

Warto również pamiętać, że poszczególne gatunki, szczepy, a nawet serie probiotyków mogą różnić się żywotnością, a w zasadzie przeżywalnością po podaniu doustnym. W efekcie czas bytowania tych drobnoustrojów w jelicie może być zbyt krótki, a liczba za mała, aby w sposób znamieny indukować odpowiedź immunologiczną. Probiotyki wchodzą też w interakcje z „zastaną” florą jelitową, co osłabia, a niekiedy całkowicie niweluje ich działanie.

Podsumowanie

Wpływ probiotyków na regulację wielu procesów w organizmie człowieka jest faktem niezaprzeczalnym. Niewątpliwie, korzystne efekty ich zastosowania w profilaktyce chorób alergicznych, zwłaszcza u dzieci z grup wysokiego ryzyka, są bezpośrednim następstwem odtworzenia homeostazy bakteriologicznej w jelitach, a więc normalizacji flory jelitowej, przywrócenia prawidłowej funkcji bariery jelitowej oraz modulującego wpływu na mechanizmy immunologiczne i zapalne — aktywność komórek prezentujących antygen (komórki dendrytyczne, monocyty), limfocytów B i stymulację wydzielania IgA, promowanie odpowiedzi typu Th1 oraz regulowanie równowagi pomiędzy cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi.

Przeprowadzono wiele badań dotyczących wpływu probiotyków na układ immunologiczny, jednak cechują się one znaczną heterogennością,

zarówno jeśli chodzi o populację badaną (różne grupy wiekowe, stan zdrowia, historia szczepień), jak i podawane dawki probiotyków, ich odmiany, czas trwania terapii probiotycznej oraz mierzone parametry układu immunologicznego. Dlatego ustalenie precyzyjnych wniosków dotyczących wpływu probiotyków na układ immunologiczny jest wciąż bardzo trudne. W większości prac autory wydają się jednak potwierdzać, że ich stosowanie w okresie perinatalnym i niemowlęcym ogranicza, jeśli nie zapobiega wystąpieniu objawów atopowego zapalenia skóry. Korzystne efekty suplementacji probiotycznej obserwowano również w wielu pracach z udziałem pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Nadal jednak niewiele wiadomo na temat indywidualnych właściwości immunomodulacyjnych poszczególnych rodzajów bakterii probiotycznych, wad i zalet ich łącznego podawania, jak również możliwych schematów dawkowania. Konieczne jest uzupełnienie stanu wiedzy w tym zakresie, dopiero wówczas możliwe będzie zaprojektowanie badań pozwalających rzetelnie ocenić wartość probiotyków w terapii wspomagającej chorób alergicznych.

Piśmiennictwo

1. Steciwko A., Pokorna-Kałwak D., Muszyńska A. Znaczenie alergologii w medycynie rodzinnej. *Post. Dermatol. Alergol.* 2009; 5: 364–366.
2. Sheikh A., Strachan D.P. The hygiene theory: fact or fiction? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 12 (3): 232–236.
3. Metchnikoff E. *The prolongation of life.* London, UK: GP Putnam 1910; 109–116.
4. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., Hansson L., Falk P.G., Gordon J.I. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881–884.
5. Savage D.C., Ogra P.L., Mestecky J. i wsp. *Mucosal immunology.* Academic Press, San Diego 1998; 216–238.
6. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915–1920.
7. Hattori M., Taylor T.D. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009; 16: 1–12.
8. De Moreno de LeBlanc A., Dogi C.A., Galdeano C.M., Carmuega E., Weill R., Perdígón G. Effect of the administration of a fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN-114001 on intestinal microbiota and gut associated immune cells of nursing mice and after weaning until immune maturity. *BMC Immunology* 2008; 13: 9–27.
9. Servin A.L., Coconnier M.H. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003; 17 (5): 741–754.
10. Björkstén B. Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4 (5): 599–604.
11. Marticardi P.M. Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives. *Allergy* 2002; 57: 185–187.
12. O'May G.A., Macfarlane G.T. Probiotic efficacy: are the claims justified? *Probiotic Dairy Products, AY Tamine.* Londyn 2005, Blackwell Publishing; 138–166.
13. Furrer E. Probiotics and allergy. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 465–469.
14. FAO/WHO, Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk With Live Lactic Acid Bacteria. Argentina, Cordoba 2001.

15. Bezirtzoglou E. The Intestinal Microflora During the First Weeks of Life. *Anaerobe* 1997; 3: 173–177.
16. Adlerberth I., Strachan D.P., Matricardi P.M. i wsp. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J. All. Clin. Immunol.* 2007; 120(2): 343–350.
17. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511–521.
18. Adlerberth I., Carlsson B., de Man P. i wsp. Intestinal colonization of *Enterobacteriaceae* in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80: 602–610.
19. Matricardi P.M., Rosmini F., Riondino S. Exposure to foodborne and orofaecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412–417.
20. Matricardi P.M., Rosmini F., Panetta V. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 381–387.
21. Bręborowicz A. Probiotyki — znaczenie w chorobach alergicznych. *Przew. Lek.* 2003; 6 (5): 154–156.
22. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118 (2): 229–241.
23. Cerf-Bensussan N., Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (10): 735–744.
24. Lasek W. Nadwrażliwość. W: Gołąb J., Jakubisiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.). *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008; 343–375.
25. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Zourbas S., Sandra O., Martal J. Reproductive immunology 2003: reassessing the Th1/Th2 paradigm? *Immunology Letters* 2004; 92: 207–214.
26. Round J. L., Mazmanian S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (5): 313–323.
27. Smits H.H., Engering A., van der Kleij D. i wsp. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells *in vitro* by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (6): 1260–1267.
28. Cukrowska B., Kozáková H., Reháková Z., Sinkora J., Tlaskalová-Hogenová H. Specific antibody and immunoglobulin responses after intestinal colonization of germ-free piglets with non-pathogenic *Escherichia coli* O86. *Immunobiology*. 2001; 204 (4): 425–433.
29. Vanderpool C., Yan F., Brent Polk D. Mechanisms of Probiotic Action: Implications for Therapeutic Applications in Inflammatory Bowel Diseases. *In?amm. Bowel. Dis.* 2008; 14 (11): 1585–1596.
30. Roży A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants-mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76 (5): 353–359.
31. Prescott S., Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007; 120 (2): 255–262.
32. Matsuzaki T., Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and Cell Biology* 2000; 78: 67–73.
33. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D. i wsp. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37: 498–505.
34. Forsythe P., Inman M.D., Bienenstock J. Oral Treatment with Live *Lactobacillus reuteri* Inhibits the Allergic Airway Response in Mice. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2007; 175: 561–569.
35. Kim J.Y., Young O.C., Geun E.J. Effect of Oral Probiotics (Bifidobacterium lactis AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) Administration on Ovalbumin-Induced Food Allergy Mouse Model. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2008; 18 (8): 1393–1400.
36. Zhang L.L., Chen X., Zheng P.Y. i wsp. Oral Bifidobacterium modulates intestinal immune inflammation in mice with food allergy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25 (5): 928–934.
37. Sepp E., Julge K., Vasar M., Naaber P., Björkstén B., Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 956–961.
38. Björkstén B., Naaber P., Seep E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 342–346.
39. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 129–134.
40. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., Kummeling I., Snijders B., Stelma F. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661–667.
41. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076–1079.
42. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Arvilommi H., Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4 year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869–1871.
43. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E. 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.
44. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. Probiotics and prebiotics galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007; 119: 192–198.
45. Abrahamsson T., Jakobsson T., Böttcher M. i wsp. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1174–1180.
46. Niers L., Martín R., Rijkers G. i wsp. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy* 2009; 64 (9): 1349–1358.
47. Taylor A.L., Dunstan J.A., Prescott S.L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007; 119: 184–191.
48. Prescott S.L., Wiltschut J., Taylor A. i wsp. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy* 2008; 63: 1481–1490.
49. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V. i wsp. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 122 (4): 788–794.
50. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H. i wsp. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (2 Pt 2): 386–393.
51. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 1604–1610.
52. Weston S., Halbert A.R., Richmond P., Prescott S.L. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90: 892–897.
53. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494–500.
54. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997; 99 (2): 179–185.
55. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. i wsp. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 389–395.
56. Pessi T., Sütas Y., Hurme M., Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30 (12): 1804–1808.
57. Ciprandi G., Vizzaccaro A., Cirillo I., Tosca M.A. *Bacillus clausii* exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 37 (4): 129–134.
58. Ivory K., Chambers S.J., Pin C., Prieto E., Arqués J.L., Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 1282–1289.
59. Giovannini M., Agostoni C., Riva E. i wsp. A Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial on Effects of Long-Term Consumption of Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* in Pre-School Children With Allergic Asthma and/or Rhinitis. *Pediatric Research* 2007; 62 (2): 215–219.
60. Helin T., Haahtela S., Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002; 57: 243–246.

61. Wheeler J.G., Shema S.J., Bogle M.L. i wsp. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79 (3): 229–233.
62. Rose M.A., Stieglitz F., Koksai A., Schubert R., Schulze J. i Zielen S. Efficacy of probiotic *Lactobacillus GG* on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin. and Exp. Allergy* 2010; 40: 1398–1405.
63. Sistek D., Kelly R., Wickens K., Stanley T., Fitzharris P., Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin. and Exp. Allergy* 2006; 36: 629–633.
64. Brouwer M.L., Wolt-Plompen S.A., Dubois A.E. i wsp. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. and Exp. Allergy* 2006; 36: 899–906.
65. Folster-Holst R., Muller F., Schnopp N. i wsp. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155: 1256–1261.
66. Grüber C., Wendt M., Sulser C. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus GG* as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007; 62: 1270–1276.
67. Soh S.E., Aw M., Gerez I. i wsp. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants — effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 571–578.
68. West C.E., Hammarström M.L., Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 430–437.
69. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K. i wsp. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 335–341.
70. Boyle R.J., Ismail I.H., Kivivuori S. i wsp. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011; 66: 509–516.