

ŽARNYNO MIKROFLORA SVEIKAME ORGANIZME IR LIGOS METU, JOS PRITAIKYMAS GYDYMUI

Neringa SKURKIENĖ

VUL Santariškių klinikos, Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras

ĮVADAS

Pastaruoju metu labai išaugo susidomėjimas žarnyno mikroflora ir jos įtaka žmogaus organizmo sveikatai. Didelį postūmį šiam susidomėjimui kilti lėmė pripažinimas, kad kai kurių virškinimo trakto ligų, tokių kaip Krono ligos, opinio kolito, kolorektalinio vėžio, patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka žarnyno bakterijos (1). Pakanka vien prisiminti kokią revoliuciją peptinių opų gydyme sukėlė *Helicobacter pylori* atradimas ir išnaikinimas. Šis faktas nurimdė daugelį skeptikų abejojančių žarnyno bakterijų potencialia galimybe sukelti lėtinę ligą. Manoma, jog žarnyno bakterijoms tenka svarbus vaidmuo nealkoholinio ir alkoholinio steatohepatito bei alkoholinės kepenų cirozės (2), atopinių ligų (3), lėtinės obstipacijos (4) patogenezėje. Be to kepenų cirozės metu žarnyno bakterijos ar jų toksinai migruodami per žarnų sienelę (fenomenas apibūdinamas bakterijų translokacija) lemia spontaninių infekcijų komplikacijų tokių kaip spontaninis bakterinis peritonitas, šlapimo takų infekcija, taip pat hepatoreninio sindromo ir hepatinės encefalopatijos pasireiškimą (5). Didėjantis dėmesys žarnyno bakterijoms pagrįstas dar ir tuo, jog bandymais probiotinėmis bakterijomis keisti žarnyno mikrofloros sudėtį pasiekiami geri gydymo rezultatai.

NORMALI ŽARNYNO MIKROFLORA

Kiekvieno žmogaus žarnyno mikrofloros sudėtis yra individuali ir pastovi. Bakterijos yra pasiskirsčiusios visame virškinimo trakte, tačiau didžiausias jų kiekis ir metabolinis aktyvumas aptinkamas storojoje žarnoje (1). Viršutiniame virškinimo trakte (skrandyje, dvylikapirštėje ir tuščiojoje žarnoje) mikroflora yra palyginti negausi ir siekia 10^3 - 10^5 kolonijas formuojančių vienetų/ml (KFV/ml); čia bakterijų skaičius žymiai sumažėja dėl skrandžio rūgšties baktericidinio poveikio (6). Klubinėje žarnoje bakterijų skaičius laipsniškai didėja, o didžiausias bakterijų tankio gradientas nustatomas per ileocekalinį vožtuvą - nuo 10^8 KFV/ml klubinėje žarnoje iki 10^{12} KFV/ml bakterijų gaubtinėje žarnoje (1). Nustatyta, kad virškinimo trakte egzistuoja daugiau kaip 500 skirtingų mikrobų rūšių, nors, kiekybine prasme, sveiko žmogaus žarnyne tarp jų dominuoja gal 10-20 rūšių, tokių kaip *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia* ir *Veillonella* (3).

Kiekvieno žmogaus žarnyno mikrofloros sudėtis yra individuali ir pastovi. Ankstyvą žmogaus žarnyno kolonizaciją bakterijomis skatina aplinkos faktoriai, tokie kaip higiena ir mityba, tuo tarpu individuali žarnyno mikrofloros sudėtis formuojasi veikiant šeimininko organizmo genetiniams veiksniams. Mitybos pokyčiai greičiau gali suaktyvinti bakterijų fermentus ir metabolinį aktyvumą nei paskatinti mikrofloros skaičiaus ir proporcijų poslinkius (1). Virškinimo trakto kolonizacija bakterijomis prasideda tuoj pat po gimimo, o pagrindiniu bakterijų kolonizuojančių naujagimio virškinimo traktą šaltiniu tampa motinos makštis ir žarnyno flora (3,6). Manoma, kad krūtimi maitinamų kūdikių žarnyne vyrauja bifidobakterijos, tuo tarpu pieno mišiniais maitinamų kūdikių flora yra sudėtinė ir labiau panaši į suaugusiųjų (3). Nutraukus maitinimą krūtimi kūdikių žarnyno flora palaipsniui tampa panaši į suaugusiųjų.

Šeimininko organizmo sąveika su žarnyno bakterijomis pirmiausia prasideda gleivinės paviršiuje. Virškinimo trakto gleivinė sudaro didžiausią kūno paviršiaus plotą (apytikriai 400 m²), kuri iškloja tik vienas sluoksnis epitelio ląstelių, skiriančių žarnų spindžio turinį nuo vidinės organizmo terpės (1). Vadinasi, žarnų gleivinė atlieka svarbią barjero funkciją, saugodamas organizmą nuo bakterijų ir jų toksinų invazijos. Virškinimo trakto gleivinės barjero vientisumas priklauso nuo daugelio faktorių, veikiančių tiek žarnos spindyje, tiek pačioje žarnos gleivinėje. Šie faktoriai saugo žarnos gleivinę nuo kolonizacijos patogeninėmis bakterijomis, eliminuoja į gleivinę patekusius svetimus antigenus ir reguliuoja antigenui specifinio imuninio atsako pasireiškimą (3). Žarnos spindyje bakterijų dauginimasi slopina skrandžio sultys, kasos fermentai bei tulžies rūgštys (7). Kasos fermentai eliminuoja bakterijas pažeisdami jų sienelę, todėl sumažėjus kasos fermentų sekrecijai, pavyzdžiui, sergant lėtiniu pankreatitu, dažniau nustatomas bakterijų perteklius plonojoje žarnoje (7). Tulžies rūgštys slopina bakterijų dauginimasi, trofiškai veikia žarnos gleivinę, turi dezinfekuojančių savybių, slopina bakterijų adheziją ir penetraciją į epitelį, be to suriša ir neutralizuoja endotoksinius. Sumažėjus tulžies kiekiui žarnyne skatinama bakterijų ir jų toksinų translokacija (5).

Virškinimo traktas yra didžiausias žmogaus imuninis organas, kurio gleivinės imuninę sistemą formuoja su žarna susijęs limfoidinis audinys (*gut-associated lymphoid tissue, GALT*): pasaito limfiniai mazgai, Pejerio plokštelės, izoliuoti limfiniai folikulai, izoliuoti intraepiteliniai ir *lamina propria* esantys T limfocitai, žarnos gleivinėje sekretuojami IgA antikūnai. Šie IgA ne tik neleidžia bakterijoms penetruoti gleivinę, bet ir neutralizuoja toksinus ir mikroorganizmus patekusius į *lamina propria* ir aktyviai transportuoja šiuos imunoglobulino-antigeno kompleksus atgal į žarnos spindį (7). Imuninę žarnyno sistemą sudaro net 80% visų organizmo imunocitų (8). Sėkminga sudėtingos žarnyno mikrofloros ir imuninės sistemos koegzistencija yra nemenkas iššūkis šeimininko imuninei sistemai. Iš vienos pusės, šeimininkas turi vengti per daug agresyvaus atsako į mikroorganizmų populiaciją, kad išvengtų naudingų organizmų eliminacijos ir nepaskatintų uždegiminio proceso kilimo, lydimo audinių pažeidimo. Kita vertus, turi būti apribota bakterijų translokacijos iš žarnos spindžio į gilesnius audinius galimybė ir užtikrintas veiksmingas atsakas į žarnyno patogenines bakterijas. Generalizuotas žarnyno hiporeaktyvumas darytų organizmą labai pažeidžiamą daugybei žarnyno patogenų (6). Imuninės sistemos ir žarnyno mikrofloros sąveikoje lemiamas vaidmuo tenka taip vadinamai oralinei tolerancijai, kuri apibūdinama imuninės sistemos areaktyvumu į oraliniu keliu į virškinamąjį traktą patekusį antigeną (3). Oralinė tolerancija išsivysto ne tik maisto antigenams, bet ir normaliai žarnyno florai.

Kai kurių uždegiminių žarnos ligų (pvz., Krono ligos) metu pakinta imuninės sistemos ir mikroorganizmų sąveika, tuomet sutrinka imuninė tolerancija normaliai žarnyno florai. Pakitusi žarnyno mikroflora nustatoma reumatoidinio artrito, alerginių ligų atveju (3). Vadinasi, normali žarnyno mikroflora yra ekosistema, kuri reaguoja į uždegimą ne tik virškinamajame trakte, bet ir kitose organizmo sistemose. Probiotinės bakterijos gali atkurti žarnos mikroekologinę pusiausvyrą, sumažinti padidėjusį žarnos gleivinės pralaidumą bei pagerinti žarnyno imuninio barjero funkcijas, ir tokiu būdu slopinti uždegiminiuosius procesus žarnoje.

PROBIOTIKAI IR PREBIOTIKAI, JŲ PRIEINAMUMAS

Probiotikai – tai gyvi mikroorganizmai, kurie, skiriami adekvačiomis dozėmis, sukelia teigiamą fiziologinį poveikį šeimininko organizmui (4). Probiotikai dažniausiai yra sveiko žmogaus žarnyno mikrofloros bakterijos, kurios prisitaikiusios gerai išgyventi

žarnoje, yra atsparios rūgščių ir tulžies poveikiui bei sugeba laikinai kolonizuoti virškinimo trakto gleivinę. Dažniausiai naudojamos ir šiuos kriterijus išpildančios bakterijų rūšys yra laktobacilos ir bifidobakterijos (3).

Pieno rūgštį gaminančios bakterijos (PRB) buvo naudojamos šimtmečiais maisto, pavyzdžiui, raugintų kopūstų, konservavimui. XX amžiaus pradžioje Metchnikoff'as pirmasis bandė pritaikyti šias bakterijas sveikatos tikslais. Jis teigė, jog organizmo senėjimo procesą iš dalies lemia puviną skatinančių žarnyno bakterijų (o tai ne PRB) išskiriami toksinai, todėl pieno rūgštį gaminančios bakterijos gali tapti senėjimo proceso antidotais. Pradžioje kilęs susidomėjimas idėja ilgainiui išblėso. Visuomenės susidomėjimas probiotikais ėmė didėti tik XX a. paskutinėje dekadaje kilus funkcinių maisto papildų („maisto, kurio teikiamas fiziologinis poveikis pranoksta jo bazinę maistinę vertę ir/ar sumažina riziką sirgti lėtinėmis ligomis“) idėjai (4). Šiandien probiotikai yra gerai žinomi ir plačiai vartojami visuomenėje biojogurtų ar maisto papildų pavidale. Vien 1997 metais probiotikais praturintiems pieno produktams įsigyti europiečiai išleido beveik 900 milijonų JAV dolerių, ir jų pardavimas turi tendenciją didėti (4).

Prebiotikų sąvoka yra palyginti nesena, pirmą kartą jie buvo paminėti prieš 10 metų. Dažniausiai tai oligosacharidai, kurie veikia kaip specifiniai substratai šeimininko žarnyno floros probiotinėms bakterijoms, ir taip skatina pastarųjų augimą. Prebiotikai nemetabolizuojami ir nerezorbuojami viršutinėje virškinimo trakto dalyje, jų neskaido neprobiotiniai žarnyno mikroorganizmai, tokie kaip *Bacteroides* ir *Escherichia coli*. Natūralūs prebiotikai aptinkami motinos piene bei kai kuriose daržovėse (Jeruzalės artiškuose ar svogūnuose). Nerezorbuojami sintetiniai oligosacharidai – tai fruktozės ar galaktozės pagrindu pagaminti disacharidai. Sintetinių oligosacharidų derinys su probiotikais vadinamas **sinbiotiku** (1,4).

Vienas lengviausiai prieinamų probiotikų šaltinių yra jogurtas. Standartinis jogurtas gaminamas iš pieno (dažniausiai karvės, bet gali būti naudojamas ir ožkos ar avies), kuriame esančią laktozę bakterijos suskaldo iki pieno rūgšties. Pieno rūgštis jogurtui suteikia būdingą rūgštų skonį (jis gali būti keičiamas saldikliais ir įvairiais pagardais), be to denatūruoja ir precipituoja kazeiną, - taip išgaunama pusiau standi jogurto konsistencija. Bio-jogurtų gamyboje naudojami skirtingi probiotinių bakterijų štamai, dažniausiai *Lactobacillus acidophilus*. Probiotinių bakterijų turintys gėrimai ruošiami fermentuotą pieną maišant su vaisių sultimis. Kitas probiotinių bakterijų šaltinis – tai liofilizuotos bakterijos patalpintos kapsulėse, tabletėse ar miltelių forma. Kai kurie probiotikų produktai yra išleidžiami derinyje su prebiotikais, tokiais kaip fruktozės ar galaktozės oligosacharidai, tačiau pastarųjų kiekis tikriausiai yra per mažas, kad sukeltų ryškesnį poveikį organizmui. Geriausi natūralūs prebiotikų šaltiniai yra daržovės, pavyzdžiui, artiškai, cikorijos, svogūnai (4).

GYDYMAS PROBIOTIKAIS

Ūminis gastroenteritas. Daugiausiai klinikinių tyrimų atlikta vertinant probiotikų poveikį ūminių kūdikių viduriavimų metu. Dėl ūminio rotaviruso sukulto viduriavimo stacionare gydytiems kūdikiams fermentuoto pieno ar pieno miltelių pagrindu skirtas *Lactobacillus GG* žymiai sumažino viduriavimo trukmę palyginti su placebo grupe. Šiuos rezultatus patvirtino klinikiniai tyrimai atlikti tiek panašiose, tiek skirtingose pacientų populiacijose (3,6). Manoma, kad probiotikai gali subalansuoti žmogaus žarnyno mikroflorą, sumažinti rotaviruso nešiojimo laiką bei virusinės infekcijos padidintą žarnos gleivinės pralaidumą, o taip pat kaip atsaką į virusą padidinti IgA sekretuojančių ląstelių

skaičių (3). Dvigubai aklo placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo patvirtinta, kad probiotikai (*Bifidobacterium lactis* ir *Streptococcus thermophilus*) skiriami stacionare gydomiems kūdikiams apsaugo nuo ūminės kūdikių diarėjos išsivystymo (viduriuojančių kūdikių tarpe placebo palyginti su probiotikais gydytais kūdikiais atitinkamai 31% vs 7%). Įrodyta, kad *Lactobacillus GG* taip pat veiksmingai apsaugo kūdikius nuo viduriavimo išsivystymo stacionare (3,6).

Alerginės ligos. Vakarų Europoje atopinių ligų paplitimas didėja. Higienos hipotezė alergijos ligų kilmę aiškina sumažėjusiu kontaktu su mikroorganizmais ankstyvame organizmo vystymosi etape. Vienoje prospektinėje klinikinėje studijoje buvo nustatyta, kad atopinėmis ligomis sirgti linkusių kūdikių išmatose randamas didesnis klostridijų ir mažesnis bifidobakterijų kiekis palyginti su atopija nesergančiais kūdikiais. Gali būti, kad naujagimių žarnyno mikrofloros skirtumai skatina atopijos išsivystymą, o subalansuota normali žarnyno mikroflora lemia žmogaus neatopinio imuniteto formavimąsi. Klinikiniai tyrimai patvirtino, kad probiotikai veiksmingai gydo atopinę egzemą, suaugusiųjų alergiją pieno produktams (3).

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL). Žarnyno mikroflora neabejotinai įtakoja UŽL vystymąsi. Tai patvirtina i) didelė bakterijų koncentracija nustatoma dažniausiai UŽD pažeidžiamose žarnyno vietose, ii) geras terapinis poveikis pasiekiamas nukreipiant žarnų turinio srautą ir vėliau stebimas uždegimo paūmėjimas atstačius žarnų turinio tranzitą, iii) išnykusi imuninė tolerancija žarnyno florai, iv) kai kurių antibiotikų veiksmingumas, ypač Krono ligos atveju. Galima teigti, kad genetiškai predisponuotuose individuose su pakitusia imuninės sistemos reguliacija bakterijos tampa pagrindiniu uždegimo trigeriu. Kadangi žarnyno bakterijoms UŽL metu tenka svarbus patogenezinis vaidmuo, gydymas probiotikais yra prasmingas siekiant atstatyti žarnyno floros pusiausvyrą, užkirsti kelią žarnyno patogenų pašaliniam poveikiui, slopinti uždegimą didinant žarnyno antigeninių struktūrų degradaciją ir mažinant uždegiminių mediatorių sekreciją, o taip pat stiprinti imuninio žarnos gleivinės barjero funkciją. Klinikinės placebo kontroliuojamos studijos, tyrusios probiotikų poveikį UŽL metu, yra palyginti negausios. Neseniai publikuotoje apžvalgoje išvardijamos šešios klinikinės studijos, kuriose dalyvavo 219 opiniu kolitu sirgę pacientai ir septynios studijos, tyrusios 199 Krono liga sirgusių ligonius. Remisijos palaikymui probiotikai buvo skiriami vieni arba kartu su įprastiniais medikamentais. Tyrimų rezultatai dažnai buvo pozityvūs, bet neviseiškai išsamūs (10,14). Yra duomenų, kad nepatogeninis *Escherichia coli* štamai gali vienodai veiksmingai kaip ir mesalazinas palaikyti opinio kolito remisiją. Keleta placebo kontroliuojamų klinikinų tyrimų nustatė, kad aštuonių skirtingų probiotinių bakterijų (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium* ir *Streptococcus*) mišinys veiksmingai apsaugo tiek nuo ūminio pooperacinio paučito išsivystymo, tiek nuo lėtinio paučito recidyvų (10,14,17,20). *Saccharomyces boulardii* ir mesalazino derinys palyginti su gydymu vienu mesalazinu žymiai veiksmingiau palaiko neaktyvios Krono ligos remisiją (10,20).

Mitybos nepakankamumas. Nustatyta, kad beveik 30% planetos gyventojų kenčia dėl mitybos nepakankamumo. Ši problema ypač dažna ekonimiškai besivystančiose šalyse. Dėl nepakankamos mitybos pažeidžiamas žarnos gleivinės epitelis, sutrinka imuninė žarnos funkcija, mažėja pagrindinių maisto medžiagų absorbcija, žmogus netenka apetito. Padidėjus žarnos barjero pralaidumui, didėja bakterijų translokacijos, septicemijos ir atokių infekcijos židinių susiformavimo rizika (4). Kartu su jogurtais vartojami probiotikai, tokie kaip *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii* var *bulgaricus*, *Streptococcus salivarius* var *thermophilus*, taip pat *L. plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, gali pagerinti vaikų mitybos būklę. Pastebėta, kad

laktazės nepakankamumą turintys pacientai geriau toleruoja rūgusio pieno produktus nei šviežią pieną. Manoma, kad tai lemia jogurtui paruošimui naudojamų rūgimo bakterijų (*L. delbruecki* var *bulgaricus* ir *S. salivarius* var *thermophilus*) β -galaktozidazės gebėjimo fermentuoti pieno laktozę. Šis fermentas atpalaiduojamas plonojoje žarnoje po to, kai bakterijas lizuoja kasos fermentai. Tačiau bio-jogurtuose naudojamos *L. acidophilus* ir *B. bifidum* yra atsparios tulžies poveikiui, todėl yra mažiau veiksmingos laktazės nepakankamumo atveju. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad prebiotikai (laktuliozė, inulinas, fruktozės ar galaktozės oligosacharidai) vartojami didelėmis dozėmis (10-40 g paros dozė) pagerina kalcio absorbciją virškinamajame trakte. Tikėtina, kad ilgalaikis tam tikro prebiotiko vartojimas gali tapti veiksminga priemone osteoporozės prevencijai ir gydymui (4). Tai ypatingai svarbu moterims pomenopauziniame periode.

Dirglios žarnos sindromas (DŽS). Du trečdaliai pacientų sergančių DŽS simptomų atsiradimą sieja su maitinimusi. Dažnai šiems pacientams simptomai pablogėja po valgio, gali išryškėti vieno ar kelių maisto medžiagų netoleravimas. Tokių maisto medžiagų netoleravimą galima paaiškinti visceraline hiperalgezija, motorikos sutrikimais, sacharidų malabsorbcija, sutrikusiu dujų pašalinimu ar pakitusiu metabolizmu storiojoje žarnoje. Vieną ar kitą maisto produktą ribojančių dietų taikymas pateikia prieštarigus rezultatus (20). Szilagyi teigia, kad dėl DŽS ir laktozės malabsorbcijos sukeliama simptomų panašumo gali būti klaidingai diagnozuojama pati liga (9). Įdomu tai, jog probiotikai yra veiksmingi DŽS gydyme. Racionaliu teigiamo probiotikų poveikio paaiškinimu galėtų būti DŽS ir infekcinio enterito ryšys. Persirgus infekciniu enteritu, ypatingai po kelionių į tropinius kraštus, pacientą ilgus mėnesius gali varginti į DŽS panašūs simptomai. Net iki 30% pacientų po infekcinio viduriavimo epizodų gali išsivystyti DŽS. Šiems pacientams dažnai nustatoma uždegiminė žarnos gleivinės infiltracija. Probiotikų poveikis grindžiamas žarnos gleivinės pralaidumo mažinimu, žarnyno mikrofloros normalizavimu ir žarnos imuninio barjero sustiprinimu. Klinikiniais tyrimais buvo įrodyta, kad kai kurie probiotikai palengvina išsituštinimą vidurių užkietėjimo metu, sumažina funkcinį viduriavimą trukmę, tačiau prastai veikia DŽS simptomus (19,20). Tam tikros probiotikų rūšys, pvz., *Lactobacillus plantarum*, gali palengvinti DŽS simptomus, ypač pilvo pūtimą (19).

Lėtinis vidurių užkietėjimas. Vidurių užkietėjimas kiek dažniau vargina vyresnio amžiaus žmones. Tai siejama su amžiumi ryškėjančiais išmatų floros pokyčiais. Ryškiausiai išmatose sumažėja bifidobakterijų koncentracija. Nėra aišku, ar tai yra obstipacijų priežastis, ar pasekmė, tačiau įrodyta, kad probiotinių bakterijų (ypatingai bifidobakterijų) išskiriamos trumpų grandžių riebalų rūgštys didele dalimi įtakoja tranzito laiką. Logiška būtų manyti, kad bifidobakterijų koncentracijos padidėjimas žarnyne palengvintų obstipacijų simptomus (4).

Cistinė fibrozė. Yra žinoma, kad uždegiminiai pokyčiai virškinimo trakte yra vienas didžiųjų cistinės fibrozės požymių. Uždegiminius procesus žarnyne gali indukuoti lėtinis egzokrininių kasos fermentų vartojimas, tačiau jie aptinkami ir nepriklausomai nuo kasos fermentų vartojimo ar jų dozės dydžio. Manoma, jog uždegiminių pokyčių atsiradimą žarnyne gali skatinti pakitusi žarnyno flora. Bruzzese ir bedraautorai (15) dviejų fazių atvejo kontrolės prospektinėje studijoje įrodė, kad cistine fibroze sergančių pacientų gydymas probiotiku *Lactobacillus GG* statistiškai patikimai sumažina žarnyno uždegimo žymenų kalprotektino ir azoto oksido koncentraciją išmatose.

Tam tikri probiotikų štamai, tokie kaip *Saccharomyces boulardii* ir *Lactobacillus*, gali būti veiksmingai taikomi **antibiotikų sukkelto viduriavimo** prevencijai ir gydymui

(13). Probiotikai taip pat gali sumažinti *Helicobacter pylori* eradikacijos schemose vartojamų antibiotikų pašalinių reakcijų intensyvumą (16).

Dar viena probiotikų terapinio pritaikymo galimybė – storosios žarnos vėžio profylaktika. Žarnyno mikroflora gali moduluoti karcinogenezės procesus: normalios žarnyno mikrofloros išskiriami fermentai prekarcinogenus gali paversti aktyvionis karcinogenų formomis, ir priešingai, transformuoti karcinogenus į neaktyvius metabolitus. Karcinogenus aktyvinantiems fermentams priskiriami glikozidazė, β-gliukuronidazė, azoreduktazė ir nitroreduktazė. Ypatingą terapinį potencialą turi bakterijų išskiriami metabolitai, tokie kaip riebalų rūgštys, ir ypač konjuguota linoleinė rūgštis (KLR). KLR gaunama su maistu, tačiau ją gali išskirti ir žarnyno komensalai bei probiotikai. KLR yra natūralus ligandas ir pasižymi priešuždegiminėmis bei antitumoroginėmis savybėmis (14). Yra duomenų, kad kai kurie probiotikai (*L. casei Shirota*) vyrų tarpe sumažina šlapimo pūslės vėžio recidyvų skaičių (4).

BAKTERINĖS INFEKCIJOS PROFILAKTIKA PROBIOTIKAIS SERGANT KEPENŲ CIROZE

Bakterinė infekcija sergant kepenų ciroze išsivysto 32-34% pacientų, t.y. žymiai dažniau palyginti su infekcijos išaiškinimu bendroje stacionarizuotų pacientų populiacijoje (5-7%) (21). Esant susiformavusiai, ir ypač dekompensuotai, kepenų cirozei, bakterijų translokacija tampa lemiamu veiksnio spontaninių infekcijų, hiperdinaminės cirkuliacijos patogenezėje, taip pat portinės hipertenzijos, ascito ir hepatoreninio sindromo išsivystyme.

Ekperimentiniuose tyrimuose, atliekamuose su žiurkėmis sergančiomis ūminiu kepenų nepakankamumu, skiriant *Lactobacillus* eliminuojamas bakterijų perteklius plonojoje žarnoje, stabilizuojama žarnų gleivinės barjero funkcija, taip pat stimuliuojamas šeimininko imuninis atsakas ir sumažėja bakterijų translokacija (BT). Tačiau gyvūnams, kuriems jau yra susiformavusi kepenų cirozė ir portinė hipertenzija, skiriami probiotinėmis bakterijomis fermentuoti pieno produktai, nesumažina BT pasireiškimo (21).

Zhao ir bendr. (22) pademonstravo, kad kepenų ciroze sergančių pacientų žarnyno floros pusiausvyra yra sutrikusi: žymiai sumažėjęs yra anaerobinių bifidobakterijų skaičius ir padidėjęs aerobų *Enterobacter*, *Enterococcus* ir *Clostridium* patogeninių bakterijų skaičius, o ryškiausiai flora yra pakitusi sergančiųjų Child C klasės kepenų ciroze. Tyrėjų skiriamas probiotikas su *Bacillus subtilis* ir *Enterococcus faecium* kepenų ciroze sergantiems pacientams esant endotoksemijai statistiškai patikimai sumažino plazmos endotoksino koncentraciją ir padidino bifidobakterijų kiekį išmatose ($p < 0,05$). Keletas klinikinių tyrimų įrodė, kad peroraliai skiriami probiotikai, kurių sudėtyje yra *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacteria*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii bulgaricus*, *S. Faecium*, *L. casei*, mažindami plazmos endotoksino kiekį sumažina kraujospūdį vartų venoje, o tuo pačiu ir kraujavimo iš venų varikozijų riziką (23).

Atrodo efektyvus yra sinbiotiko, t.y. *Lactobacilli* ir skaidulų derinio skyrimas kepenų ligomis sergantiems pacientams. Rayes ir bendr. (24) atliktoje prospektinėje atsitiktinių imčių dvigubai akloje klinikinėje studijoje, kurioje dalyvavo 66 pacientai po kepenų transplantacijos, skiriant 4 pieno rūgštį gaminančias bakterijas (*Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 77:1, *Lactobacillus paracasei* ssp. *Paracasei* F19 ir *L. plantarum* 2362) ir 4 skaidulų derinį bakterinių infekcijų dažnį pavyko sumažinti iki 3% palyginti 48% pacientų gydytų vien skaidulomis. Kadangi tai pigi ir lengvai prieinama alternatyva selektyviai žarnyno dekontaminacijai antibiotikais,

kuri plačiai taikoma bakterinės infekcijos profilaktikai sergant kepenų ciroze, tikslingi papildomi tyrimai sinbiotiko efektyvumui patvirtinti.

GYDYMO PROBIOTIKAIS SAUGUMAS

Gyvų bakterijų didelio kiekio vartojimui būtini saugumo garantai. Kadangi probiotinės bakterijos pasižymi geromis adhezinėmis savybėmis, didesniu atsparumu skrandžio rūgšties poveikiui, tai gali padidinti šių bakterijų translokacijos riziką. Translokaciją gali skatinti ir uždegimo metu sutrikusi barjerinė žarnos funkcija. Manoma, kad veiksmingi probiotikai kaip tik turėtų atstatyti pažeisto epitelio vientisumą ir taip sumažinti translokacijos riziką. Tinkamu probiotiko šaltiniu laikoma sveiko žmogaus normali žarnyno mikroflora. Dauguma probiotinių bakterijų priklauso *Lactobacillus* ir *Bifidobacterium*, kurios yra normalios sveiko žmogaus žarnyno mikrofloros dalis ir ypatingai retai migruoja per žarnos sienelę bei sukelia ligą. Jos yra labai saugios vartojamos su fermentuoto pieno produktais, daržovėmis ar javiniais (3).

Genetiškai modifikuoti probiotikai šiuo metu nėra vartojami, neplanuojama jų įtraukti ir į maisto produktų sudėtį. Potenciali su jų vartojimu susijusi rizika yra genetiškai modifikuotų bakterijų štamų atsparumas antibiotikams ir šios floros augimo pranašumas, galintis sutrikdyti žarnos ekosistemos homeostazę (3,6).

TRILAC® – PROBIOTINIŲ BAKTERIJŲ DERINYS

Viena iš gydymo probiotinėmis bakterijomis alternatyvų yra Trilac. Šis funkcinis maisto papildas sudarytas iš trijų rūšių anaerobinių pieno rūgštį gaminančių bakterijų (PRB), t.y. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* bei *Lactobacillus bulgaricus*. Viena Trilac'o kapsulė talpina ne mažiau kaip $1,6 \times 10^9$ gyvų bakterijų ląstelių. Trilac terapinis pritaikymas yra pakankamai platus. Jis sušvelnina simptomus sergantiems dirglios žarnos sindromu, veiksmingai slopina viduriavimą ūminių gastroenteritų, antibiotikų sukulto viduriavimo atveju, šalina vidurių užkietėjimą, skiriamas esant laktazės nepakankamumui, sergant alerginėmis uždegiminėmis ligomis, preparate esančios PRB skatindamos vietinę IgA sintezę stiprina žarnos gleivinės imuninę sistemą. Trilac vartojamas valgio metu ar vieną valandą prieš valgį gausiai užgeriant skysčiu. Rekomenduojama dozė – 1-2 kapsulės išgeriamos tris kartus per dieną. Praėjus mėnesiui nuo vartojimo pradžios, dozė galima sumažinti iki dviejų kapsulių per dieną.

Manoma, jog anaerobinės bakterijos, tame tarpe ir aukščiau išvardintos, atlieka svarbų apsauginį vaidmenį ribodamos potencialiai invazyvių mikrobus aktyvų dauginimąsi ir žarnos gleivinės kolonizavimą jais. Įrodyta, kad selektyvus griežtų anaerobinių bakterijų išnaikinimas sąlygoja bakterijų perteklių plonojoje žarnoje ir sąlyginių anaerobų translokaciją (5). Viena klinikiname tyrime anaerobų translokaciją į pasaito limfmazgius pavyko nustatyti 13% (devyniems iš 69) pacientų (25). Galima prielaida, kad griežti anaerobai translokuoja per žarnos epitelį taip pat dažnai kaip ir sąlyginiai anaerobai, tačiau pirmieji greičiau žūsta deguonies prisotintoje aplinkoje, pavyzdžiui, pasaito limfmazgiuose ar kelyje į juos. Vadinasi, probiotinių bakterijų vartojimas nedidina bakterijų translokacijos rizikos. Be to, klinikiniai *in vitro* tyrimai įrodė, kad translokuojančios PRB, būtent *L. acidophilus*, *B. bifidum* bei *L. bulgaricus*, nesukelia stipraus imuninės sistemos atsako: jos silpnai stimuliuoja limfocitų proliferaciją bei prouždegiminių citokinų (IL-12, IFN- γ) sintezę, tačiau vyrauja ryškus priešuždeginis (IL-10) ir antimikrobinis (TNF- α) citokinų poveikis (26).

LITERATŪROS SARAŠAS

1. **F Shanahan.** The host-microbe interface within the gut. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol*, 2002;16(6):915-931.
2. **A J Wigg, I C Roberts-Thomson, R B Dymock et al.** The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxemia, and tumor necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2001;48:206-211.
3. **E Isolauri, P V Kirjavainen, S Salminen.** Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002; 50(Suppl III): iii54-iii59.
4. **J M T Hamilton-Miller.** Probiotics and prebiotics in elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80: 447-451.
5. **R Wiest, G Garsia-Tsao.** Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*, 41(3):422-433.
6. **A L Hart, A J Stagg, M Frame , et al.** Review article: the role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1383-1393.
7. **M T DeMeo, E A Mutlu, A Keshavarzian, M C Tobin.** Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol*, 2002; 34: 385-396.
8. **Lian-An Ding, Jie-Shou Li.** Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10(7): 930-933.
9. **A Szilagyi.** Review article: lactose – a potential prebiotic. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1591-1602.
10. **P Marteau, P Lepage, I Mangin, et al.** Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 4): 18-23.
11. **M Guslandi.** Probiotics for Chronic Intestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3): 520-521.
12. **W Kruijs.** Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 4): 75-78.
13. **F Cremonini, S di Caro, E C Nista, et al.** Meta analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-1467.
14. **F Shanahan.** Review article: colitis-associated cancer – time for new strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 2): 6-9.
15. **E Bruzzese, V Raia, G Gaudiello, et al.** Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 813-819.
16. **F Creminini, S di Caro, M Covino, et al.** Effects of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(11): 2744-2749.
17. **A Kornbluth, D B Sachar.** Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 1372-1383.
18. **S B Hanauer, W Sandborn and Practice Parameters Committee of Am Coll. of Gastroenterology.** Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 635-644.
19. **N J Talley.** Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4): 750-759.

20. **D L Pantoflickova, P Michetti, M Fried, et al.** Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1253-1269.
21. **G Garsia-Tsao.** Gut microflora in pathogenesis of complications of cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18 (2):353-372.
22. **H Y Zhao, H J Wang, Z Lu, S Z Xu.** Intestinal microflora in patients liver disease. *Chin J Dig Dis*, 2004; 5:64-67.
23. **A De Santis, G Famularo, C De Simone.** Probiotics for the hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2000;95(1):323-324.
24. **N Rayes, D Seehofer, T Theruvath, et al.** Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplantation*, 2004.
25. **C J O'Boyle, J MacFie, C J Mitchell et al.** Microbiology of bacterial translocation. *Gut* , 1998; 42:29-35.
26. **L Gackowska, J Michalkiewicz, M Krotkiewski, et al.** Combined effect of different lactic acid bacteria strains on the mode of cytokines pattern expression in human peripheral blood mononuclear cells. In press.