

SLIZNIČNÍ IMUNITNÍ SYSTÉM, MATEŘSKÉ MLÉKO A PRE(O)BIOTIKA

doc. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

Dětská klinika FN, Olomouc

Vývoj imunitního slizničního systému je výsledkem interakce s vnějším prostředím. Kojení pozitivně ovlivňuje kolonizaci GIT. Prebiotika ovlivňují pozitivně mikroflóru střevního ústrojí a mohou ovlivnit i abnormální imunologickou reaktivitu u dětí.

Klíčová slova: slizniční imunita, prebiotika, dítě, kojení.

THE MUCOSAL IMMUNE SYSTEM OF DIGESTIVE TRACT, BREAST MILK AND PREBIOTICS

The development of mucosal immune system of digestive tract is by determined environment influences. The colonisation of digestive tract is positively regulated by breast feeding. The gut microflora is positively modulated by prebiotics. It is possible to influence the development of immunopathological reactivity in children.

Key words: mucosal immunity, prebiotics, child, breast feeding.

Pediatr. prax, 2008; 6: 318–321

Vývoj imunitního systému

Na nejnižších vývojových stupních převažovaly tlaky zevního prostředí – mikroorganizmy. U prokaryontů můžeme prokázat základy protivirové obrany, u jednobuněčných fagocytózu, jež sloužila jak k výživě, tak i obraně. Pohlcování a likvidace nebezpečných zárodků se později stalo hlavním úkolem makrofágů a granulocytů.

Potřeba zdokonalovat systém vnitřní kontroly a sebeobrany vedla ke vzniku T lymfocytů a lymfokinů. Nutnost efektivního rozpoznávání a odstranění volných choroboplodných zárodků a toxinů spustila rozvoj B-lymfocytů a tvorbu protilátek.

Většina mechanismů obrany a kontroly vyvíjejících se v dlouhém období nebyla u člověka zavrhnuta. Tyto mechanismy zůstaly zapsány v genetické paměti buněk a představují základ jejich obrany a sebekontroly.

Mezi matkou a plodem panuje tzv. imunologická tolerance – to znamená, že imunita matky nechápe plod jako něco cizího. Při narušení této tolerance dochází k potratu. Ve 3.–6. měsíci se začíná vyvíjet brzlík spolu s buněčnou imunitou, ve kterém se první diferencují T lymfocyty. Po narození dítě nedovede tvořit vlastní protilátky. Před narozením je plod chráněn protilátkami, jež procházejí placentou, a i v mateřském mléce dostává určité množství protilátek.

Rozpoznání mikrobu hostitelem je založeno na rozpoznání konzervovaných molekulových znaků mikroorganismů, nazývaných znaky charakteristické pro mikroby (Microbe Associated Molecular Patterns – MAMPs). Na buňkách hostitele je rodina receptorů rozpoznávajících tyto opakující se motivy na mikroorganizmech (Pattern Recognition Receptor – PPR), a to zprostředkovává odezvu hostitelských imunitních buněk. Mezi tyto receptory zahrnujeme rodinu receptorů skupiny Toll (Toll Like

Receptors-TLR). Mikroby rozpoznané PPRs hostitelských buněk mohou být schopné ovlivnit hostitelův imunitní systém, fyziologii i metabolismus. Dle hygienické hypotézy by například alergie a autoimunitní onemocnění mohly být u části pacientů způsobeny mimo jiné i nedostatkem mikrobiální stimulace imunitního systému během jeho vývoje.

Kolonizace slizničního imunitního systému

Na většinu podnětů, které nepředstavují jednoznačně nebezpečné signály, je ve slizničním imunitním systému nastavena tolerance, ale stimulace slizniční imunity ovlivňuje centrální mechanismy imunity. Rozhodující období pro funkci slizničního imunitního systému je období těsně po narození. Embrya jsou až do chvíle porodu sterilní, primární kolonizace se objevuje hned po porodu a je z velké části závislá na matce.

Anaerobní bakterie, kterým se daří v nepřítomnosti kyslíku, jsou pravděpodobně přeneseny na dítě již během přirozeného porodu. První kolonizaci představují především fekální mikroorganizmy z rodu *Enterobacter*, *Streptococcus* a *Staphylococcus*. Původ mají v mateřské vaginální a fekální bakteriální flóře. Zástupci uvedených bakteriálních rodů jsou schopni spotřebovávat kyslík. Obligátní anaeroby se však nemohou rozmnožovat ve střevech novorozence, dokud není kyslík spotřebován fakultativními anaeroby – mikroby, které mohou růst jak v přítomnosti, tak i nepřítomnosti kyslíku. Po spotřebování kyslíku se mohou objevit obligátní anaerobní mikrobi z rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Porod císařským řezem ovlivňuje posloupnost bakteriální kolonizace. U takto porozených dětí pozorujeme opožděné osídlování hlavně u *E. coli* a rodu *Bacteroides*. Naproti tomu ostatní druhy včetně rodu *Clostridium* se nacházejí

ve větším množství ve srovnání s dětmi rozenými přirozenou cestou.

Počáteční kolonizace ovlivňuje rozvoj slizniční imunity, ale i biologickou aktivitu epitelových buněk. Po odstavení kojence a přechodu na pevnou stravu převládá striktně slizniční anaerobní mikroflóra. Na konci druhého roku života obligátní mikroby převyšují fakultativní 1 000 : 1. Mikroflóra dospělého člověka je tvořena zhruba 40 dominantními mikrobiálními druhy (celkem 500–1000 mikrobiálních druhů) a zahrnuje asi 10^{14} mikroorganismů, jejichž celková hmotnost je odhadována na více než 1 kg.

Experimenty na bezmikrobních zvířatech bylo prokázáno, že mikrobiální kolonizace je nutná pro vyzrání střevní sliznice, angiogenezu a vytvoření pevných slizničních bariér. Střevní mikroflóra určuje kvantitativní a kvalitativní parametry slizniční imunity i úroveň vztahů mezi mikroorganizmy a sliznicí. Přítomnost fyziologické mikroflóry omezuje schopnost patogenních mikroorganismů adherovat na epitelové struktury. Prostřednictvím potravní kompetice a tvorbou bakteriocinů přirozená mikroflóra potlačuje rozvoj patogenní mikroflóry.

Opakovaná expozice sliznic antigenním podnětům nevede obvykle k zesílení odpovědi, ale naopak k utlumení imunitní reakce tzv. indukce slizniční tolerance.

V průběhu poslední dekády bylo opakovaně prokázáno, že ve střevní mikrobiální mikroflóře alergických dětí je nižší zastoupení bakterií rodu *Bifidobacterium* a *Enterococcus*. Naopak jsou u nich ve zvýšené míře zastoupené bakterie z rodu *Clostridium* a *Staphylococcus*.

Paradoxně zásadní pozitivní změny při zpracování surovin k výrobě potravin vedly ke změně regulace imunitní reaktivity. Průmyslově vyráběné

potraviny jsou v průběhu celého výrobního procesu „debacilovány“. Člověk je tak zbaven expozice živými mikroorganizmy.

Probiotika, prebiotika

A tak se vynořila otázka – můžeme ovlivnit vývoj střevní mikrobiální flóry zvláště v časných obdobích jejího vývoje? Pozornost se obrátila na nové skupiny probiotika a prebiotika.

Probiotikum je preparát nebo produkt, který obsahuje živé, přesně definované mikroorganizmy v dostatečném množství. Tyto organizmy pozitivně ovlivňují mikroflóru hostitele a mají pozitivní účinky na zdraví člověka.

Prebiotika jsou definována jako nestravitelné složky potravy, které nepřímo pozitivně působí na hostitele tím, že selektivně stimulují růst a aktivitu přirozené střevní mikroflóry člověka. Látky s prebiotickými vlastnostmi jsou součástí tzv. funkčních potravin i umělé mléčné výživy, např. oligosacharidy (galaktooligosacharidy, maltooligosacharidy).

Jedinou potravou, která respektuje fyziologické zvláštnosti a potřeby nezralého zažívacího ústrojí, ledvin i imunitního systému a zároveň poskytuje dostatek látek pro optimální růst a vývoj dítěte, je mateřské mléko (MM). Rozdíly složení mlék jednotlivých druhů savců jsou tak významné, že jejich náhrada je

téměř nemožná. Přestup živin a bioaktivních látek od matky k dítěti před narozením uskutečňuje placenta. Náhrada MM umělou výživou tak připravuje dítě nejen o živiny, ale i o velké množství biologicky a imunologicky aktivních látek namířených proti patogenům, které se nacházejí ve vnějším prostředí.

Složení mateřského mléka

MM obsahuje nejvíce laktózy 7 g/100 ml ze všech savců, např. kravské mléko (KM) jí obsahuje jen 68%. Laktóza je zdrojem energie, kromě jiného je důležitá pro rozvoj CNS, jako součást galaktolipidů, je substrátem pro detoxifikaci v játrech a tvorbu kyselého prostředí, v GIT stimuluje růst *Lactobacillus acidophilus bifidus*. Kyselé prostředí ulehčuje i vstřebávání železa a vápníku.

MM obsahuje 0,9 g/100 ml bílkovin a jeho hlavní složkou je alfa laktalbumin, který je v KM jen ve stopovém množství. Většina mléčných bílkovin se podílí na imunitní a neimunitní ochraně novorozence před infekcí – imunoglobuliny, lysozym, laktoferin ad. MM obsahuje dále i volné aminokyseliny, důležitý je vysoký obsah taurinu, neurotransmitter v CNS a je důležitý při vstřebávání tuků. V MM je přítomný cystein v poměru k metioninu 2 : 1.

Tuky v MM se nacházejí ve formě lehce stravitelných mikroglobul triacycerolů, které jsou obalené

fosfolipidy a cholesterolem. Obsahují mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (LCFA), 42% jsou nasycené, sloužící jako zdroj energie, a 57% tvoří nenasycené mastné kyseliny, esenciální pro růst, vývoj mozku a sítnice. Přibližně 30–40% vstřebaných tuků je trávených lipázou obsaženou v MM.

Polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (LC-PUFA) jsou nepostradatelné pro normální růst a vývoj. Jde o dvě skupiny LC-PUFA – kyselinu dokohexaenovou (DHA), důležitou pro vývoj mozku a sítnice, a kyselinu arachidonovou (AA), ze které se tvoří prostaglandiny a leukotrieny. Tyto LC-PUFA ovlivňují funkci buněčných membrán, jejich polarizaci, permeabilitu i vzájemnou interakci lipidů a bílkovin, a tím i funkci receptorů, aktivitu enzymů a přenos signálů. Novorozenec je schopen tvořit LC-PUFA z jejich prekurzorů, ale tato jejich tvorba není dostatečná. Zdrojem DHA po narození je MM, které poskytuje dítěti 0,2–0,4% MK ve formě DHA. Suplementace DHA (v množství srovnatelném s MM) pozitivně ovlivňuje neurologický vývoj i funkce.

MM obsahuje ochranné látky, které mají přímý a nepřímý antimikrobiální účinek, ale též stimulují vývoj imunitního systému, mají protizánětlivý účinek a ovlivňují i imunologické funkce organismu. MM obsahuje živé leukocyty – kolostrum přibližně $4 \times 10^9/l$ a zralé mléko $4 \times 10^8/l$, které stimulují imunologickou

Vždy bližšie nutričnému a fyziologickému účinku materského mlieka

NOVÁ hypoalergénna BEBA

Účinná ochrana už od narodenia

- Prospešné baktérie Bifidus BL zabezpečujú rozvoj zdravej črevnej flóry a posilňujú obranyschopnosť
- LC-PUFA podporujú vývoj mozgu a zraku
- Znížený obsah bielkovín pomáha redukovať metabolickú záťaž na ešte nevzreté orgány¹

Materské mléko je najvhodnejším zdrojom výživy dojčata, pretože ho chráni pred alergiami a črevnými infekciami, rovnako ako moduluje jeho imunitný systém v prvom roku života. Pokiaľ nie je dojčenie možné, je potrebné dieťaťu podať výživu, ktorá sa so svojimi nutričnými a fyziologickými vlastnosťami čo najviac podobá účinku materského mlieka.

Nestlé predstavuje úplne unikátnu hypoalergénnu dojčenskú výživu, ktorá dojča účinne chráni už od narodenia.²

Nová rada Nestlé BEBA H.A. má unikátne zloženie živín, ktoré v celej rade kombinujú obsah aktívnych probiotických kultúr **Bifidus B**, **znížený obsah bielkoviny**, ktorá je čiastočne hydrolyzovaná. Ďalej LC-PUFA v pomere **DHA/ARA 1:1**, rovnako ako je tomu v materskom mlieku^{3, 4} a **nukleotidy**, a tým vytvára účinnú ochranu v prvom roku života dieťaťa.

Nová Nestlé BEBA 1 H.A. je vôbec prvá hypoalergénna počiatočná dojčenská výživa, ktorá ako jediná získala uznanie EFSA pre svoj **nizký obsah bielkovín (1,9 g / 100 kcal)**⁵ bližšie materskému mlieku.

Vďaka tejto úprave môže zaistiť nielen optimálny rast a zdravý fyzický a intelektuálny vývoj dieťaťa, ale tiež môže **znižovať riziko vzniku obezity v neskoršom období**.^{6, 7}

Tak majú zdravé deti možnosť stať sa zdravými dospelými.

BEBA HA je v súlade s novou smernicou EU⁸



Informácia určená len pre pracovníkov v zdravotníctve

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Dojčenie je v priebehu prvých mesiacov života dieťaťa najlepší spôsob výživy, preto mu dávame prednosť pred výrobkami kojeneckej výživy. Potravina určená pre zvláštnu výživu. Viac info na www.nestle-nutrition.sk alebo www.dojckenskavyziva.sk

1. Raiha NCR, F. azzalari-Nessi A, Cajozzo C et al. Protein quality in infant formula: closer to the reference. Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program. Nestlé Ltd/Lippcott Williams and Wilkins 2002; 47. 2. Von Berg, A., Koletzko, S., Filipiak-Pittroff, B. et al.: Certain hydrolysed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. J Allergy Clin Immunol 119 (3), 2007, S. 718-725. 3. Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentially and the balance between n-6 and n-3. Lipids 2003; 38: 323-41. 4. Lauritzen L, Hansen HS et al. The essentiality of long-chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. Prog Lipid Res 2001; 40 (1-2): 1-94. 5. EFSA approval for NAN HA (BEBA HA) low protein – Request No EFSA-Q-2005-040 adopted on 5 October 2005. 6. Ziegler E, Jeter JM et al. Formula with reduced content of improved, partially hydrolysed protein and probiotics: infant growth and health. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151 (suppl 1): 569-71. 7. Steenhout P, Haschke F, Ziegler E. Partially hydrolyzed whey formula with reduced protein content: Impact on IGF-1 and leptin levels. Pediatric American Society Meeting (PAS), Washington 2005; 33: 4902. 8. smernice Komise 2006/141/ES o počáteční a pokračovací kojenecké výživě, implementovaná ve Sbírce zákonů, ve vyhlášce MZ č. 157/2008 ze dne 24. dubna 2008, kterou se mění vyhláška č. 54/2004 Sb. o potravinách



odpověď novorozence. Většinu z nich představují makrofágy (55–60%) a neutrofilie (30–40%), lymfocyty jsou přítomné jen v malém množství (5–10%, T-lymfocyty >80%). MM dodává dítěti především sekreční IgA, v menší míře IgM a IgG, které váží specifické antigeny mikroorganismů, stimulují fagocytózu a stimulují rozvoj imunitního systému dítěte.

Z bílkovin MM obsahuje laktoferin, lysozym, alfa-laktalbumin a kasein, které mají antimikrobní účinky. Oligosacharidy působí jako analogy receptorů a vazbou na mikroorganismy, viry a jejich toxiny zabraňují jejich vazbě na epitelové buňky. V nejvyšší koncentraci jsou v kolostru a jejich obsah ve zralém mléku klesá na 12–14 g/l. Volné mastné kyseliny mohou vyvolat lýzu virů, bakterií, plísní i parazitů. MM obsahuje i cytokiny a růstové faktory, jež ovlivňují vývoj ochranné funkce sliznice.

Oligosacharidy

V mateřském mléce jsou neutrální oligosacharidy důležitým faktorem, který podporuje vývoj intestinální flóry s převahou bifidobakterií a laktobacilů. U kojených dětí představuje probiotická mikroflóra 95% bakteriálního osídlení střeva, přičemž u dětí uměle živěných jen 40–60%. Na základě analýzy oligosacharidů MM byla vyvinuta prebiotická směs s 90% galaktooligosacharidů (GOS) s krátkým řetězcem a 10% fruktooligosacharidů (FOS) s dlouhým řetězcem. Provedené studie ukázaly, že přidání

GOS/FOS do umělé výživy ovlivnilo vývoj střevní mikroflóry, která se blíží mikroflóře kojených dětí. Oligosacharidy mateřského mléka ovlivňují reaktivitu imunitního systému i přímou interakcí s imunitními buňkami i tvorbou cytokinů, a mají tak protizánětlivé účinky. Prebiotické účinky mají i různé peptidy (kasein, laktoferin, alfa-laktalbumin) a nukleotidy. Dochází ke snížení pH stolice a statisticky významným změnám zastoupení mastných kyselin s krátkým řetězcem – zvýšení obsahu propion acetátu ze 77,2% na 85,2% a poklesu propion propionátu ze 17,8% na 12,0% ve stolici po podávání mléka s přidáním GOS/FOS v poměru 9:1.

Prebiotické směsi obsahují oligosacharidy, nukleotidy i LC-PUFA mastné kyseliny, a proto přirozeně posilují imunitní systém novorozence – zvyšují biologickou, chemickou, mechanickou a imunologickou obranu zažívacího ústrojí. Zvyšují množství prospěšných bakterií ve střevní mikroflóře, zabraňují kolonizaci patogenními bakteriemi, snižují výskyt infekcí u dětí a ovlivňují i průběh atopické dermatitidy.

Různorodí mikrobi mají schopnost narušit kolonizaci a bylo objeveno, že bakteriální zástupci mikroflóry jednak obecně soutěží mezi sebou, ale také obecně brání v invazi bakteriím patřícím do stejného rodu či čeledi.

Ve srovnání s léčbou probiotiky má léčba prebiotiky (karbohydráty, které umožňují růst specifických fermentujících probiotických organismů v tlustém

střevě) často větší dopad na původní mikroflóru jednotlivce. Prebiotický inulin zvětšuje velikost populace anaerobních bifidobakterií.

Kojení, používání látek s prebiotickými vlastnostmi a probiotických mikroorganismů by mohly snížit prevalenci imunopatologických nemocí.

Závěr

V praxi mohou prebiotika pozměňovat mikroflóru nebo imunitu hostitele, což může mít prospěšný efekt ovlivněním:

- anti-infekční rezistence,
- imunomodulačního účinku,
- zesílením bariérové funkce sliznic a kůže,
- ovlivněním metabolických funkcí,
- pozměněním střevní mobility a funkce.

Přidání prebiotik do kojenecké výživy tak jednoznačně pozitivně ovlivňuje zdravý vývoj dětského organismu, jeho obranyschopnost a omezuje rozvoj imunopatologických mechanismů v prvním roce života.

Literatura u autora

doc. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

Dětská klinika FN a LF UP
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: koprivaf@fnol.cz

3. EURÓPSKY DEŇ CYSTICKEJ FIBRÓZY

tlačová správa

(Bratislava) – 21. november 2008 je 3. EURÓPSKYM DŇOM CYSTICKEJ FIBRÓZY a je jednou z aktivít CF Europe. CF Europe (CFE) je organizácia, ktorá združuje mimovládne CF organizácie zo všetkých krajín Európy a obhajuje záujmy všetkých jedincov s CF v Európe s mottom „*Smerujeme k rovnakým možnostiam primeranej liečby pacientov s Cystickou Fibrózou v Európe*“. Slovenská CF Asociácia bola v júni tohto roku prijatá za člena CFE.

Slovenská CF Asociácia zorganizovala pri príležitosti tohto dňa v spolupráci s poľskou „Nadáciou na pomoc deťom s CF a ich rodinám MATIO“ V4 CF konferenciu v poľskom Krakove, ktorej hlavným motívom bola implementácia dokumentu „Európsky konsenzus: Štandardy starostlivosti o pacientov s CF“ v krajinách V4. Dokument bol publikovaný na jar v roku 2005 v Journal of Cystic Fibrosis 4/2005. Konferencie sa zúčastnila i prezidentka CF Europe Karleen de Rijcke.

Cystická fibróza (CF) je dedičné multiorgánové ochorenie, ktoré skracuje dĺžku života a ovplyvňuje jeho kvalitu. Vyžaduje celoživotnú, každodennú liečbu a starostlivosť, vďaka ktorej je možné predĺžiť život jedincov s CF a zlepšiť jeho kvalitu. Podľa odporúčaní Európskej CF Spoločnosti ECFS majú byť CF pacienti liečení v Centrách CF – CF tímami odborníkov, ktorí majú mať potrebné znalosti o tomto ešte stále nevyliciteľnom dedičnom ochorení. Toto ochorenie je vďaka kvalitnej liečbe liečiteľné, avšak vyžaduje dobrú spoluprácu mnohých odborníkov – lekárov špecialistov aj lekárov v primárnej starostlivosti, fyzioterapeutov, sestier, sociálnych pracovníkov, rodičov...

Slovenská CF Asociácia vyzýva MZ SR, MPSVaR SR, vládu SR, parlament ako aj všetky kompetentné inštitúcie a organizácie na spoluprácu pri vytváraní primeraných podmienok na liečbu a starostlivosť o deti a dospelých s cystickou fibrózou. Pokúsme sa spoločne nájsť spôsob, ako implementovať odporúčenia menovaného dokumentu v slovenských podmienkach.

Plány Slovenskej CF Asociácie :

- podporovať implementáciu Európskeho konsenzu o štandardoch starostlivosti o CF pacientov na Slovensku;
- šíriť povedomie o CF doma aj v zahraničí, v krajinách, kde starostlivosť o CF je na nízkej úrovni;
- pracovať na výskumnom projekte: „Monitoring kvality života jedincov s CF na Slovensku“;
- bojovať proti diskriminácii ľudí s touto dedičnou chorobou a proti diskriminácii rodičov, ktorí sa rozhodli namiesto budovania svojej kariéry starať sa o svoje ťažko choré deti. *Vďaka ich nezištnej láske a dennodennej celoživotnej starostlivosti môžu ich deti s CF žiť a prežiť možno kratší, ale plnohodnotný život. Naša spoločnosť im môže pomôcť aj tým, že im poskytne dôstojné spoločenské postavenie.*

MUDr. Katarína Štěpánková, predsedkyňa CF Asociácie
www.cfassociacia.wordpress.com