

# 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. pro Praxi 2008; 9(6): 380–382

### 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 *Clostridii* 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 mikroorganismy.

## 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 mikroorganismy v dostatečném množství. Tyto organismy 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 patogénům, 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, důležité je vysoký obsah taurinu, neurotransmiter 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 – kyseliny 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. Novorozec 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 odpověď novorozence. Většinu z nich představují makrofágy (55–60 %) a neutrofilové (30–40 %), lymfocyty jsou přítomné jen v malém množství (5–10 %, T-lymfocyty >80 %). MM dodává dítěti především sekreční IgA, v menšině 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 antimikrobiální 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 kojenných 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 kojenných dětí.

Oligosacharidy mateřského mléka ovlivňují reaktivitu imunitního systému i přímou interakci s imunitními buňkami i tvorbu 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 prebiotických 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,
- imunomodulační 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 Kopriva, Ph.D.  
Dětská klinika FN a LF UP  
Puškinova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: koprivaf@fnol.cz