

Střevní dysmikrobie a alergie u dětí: role probiotik a vitaminů v léčbě a prevenci

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.¹, PharmDr. Lucie Kotlářová², PharmDr. Zdeněk Procházka¹

¹Edukafarm, Jesenice u Prahy

²InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

Článek se zabývá dvěma okruhy zdravotních problémů, které se často vyskytují u dětí v letním období. První část článku se zabývá problémem střevního diskomfortu, který často doprovází poruchu střevní mikrobioty (střevní dysmikrobii). Věnuje se roli střevní mikrobioty v lidském organismu, probiotikům a možnosti jejich použití u dětí v léčbě gastrointestinálních, ale i dalších zdravotních obtíží. Výhodné jsou kombinované přípravky, které kromě samotného probiotika obsahují i prebiotika a další složky jako jsou vitaminy, jejichž produkce mikrobiotou je při dysmikrobii narušena. Druhá část článku pojednává o příčinách zvýšené míry exacerbace alergických obtíží v letní sezóně, dále o úloze oxidačního stresu v etiopatogenezi alergií. Rozebírá roli vitamínu C, jehož suplementace může jako doplněk standardní protialergické léčby svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem, ale i působením na antiinfekční imunitu a na hladinu histaminu přispět ke snížení závažnosti alergických příznaků. Vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu C u onemocnění spojených s oxidačním stresem, jako jsou právě alergie, je vhodné zajistit dostatečný příjem tohoto vitamínu jak v rámci prevence, tak i komplementární léčby. Výhodné je podávání lékové formy s liposomálním vstřebáváním, která umožňuje optimální biologickou dostupnost kyseliny askorbové v organismu.

Klíčová slova: střevní dysmikrobie, mikrobiota, probiotika, alergie, oxidační stres, vitamin C.

Intestinal dysmicrobia and allergy in children: the role of probiotics and vitamins in treatment and prevention

The article deals with two areas of health problems that often occur in children during the summer. The first part of the article deals with the problem of intestinal discomfort, which often accompanies a disorder of the intestinal microbiota (intestinal dysmicrobia). It deals with the role of intestinal microbiota in the human organism, probiotics and the possibility of their use in children in the treatment of gastrointestinal and other health problems. Combined preparations are advantageous, which, in addition to the probiotic itself, also contain prebiotics and other components such as vitamins, the production of which by the microbiota is impaired during dysmicrobia. The second part of the article draws attention to the causes of the increased rate of exacerbation of allergic problems in the summer season, as well as the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of allergies. It discusses the role of vitamin C, the supplementation of which can, as a supplement to standard anti-allergic treatment, contribute to reducing the severity of allergic symptoms through its antioxidant and anti-inflammatory effects, but also through its effect on anti-infective immunity and histamine levels. Due to the frequent occurrence of vitamin C deficiency in diseases associated with oxidative stress such as allergies, it is advisable to administer this vitamin both as part of the prevention and complementary treatment. It is advantageous to administer the form with liposomal absorption, which enables optimal bioavailability of ascorbic acid in the body.

Key words: intestinal dysmicrobia, microbiota, probiotics, allergy, oxidative stress, vitamin C.

Úvod

Střevní diskomfort a exacerbace alergií patří k častým zdravotním obtížím dětí v letní sezóně. Jakou roli hraje porucha střevní mikrobioty v gastrointestinálních obtížích a co víme o úloze probiotik v léčbě? Jaká je úloha deficitu vitamínu C při vzniku alergických stavů a co z toho plyne pro jejich léčbu? Těmto vybraným problémům se budeme věnovat v tomto článku.

Střevní dysmikrobie a role probiotik

Střevní mikrobiota a její funkce

Střevní mikrobiota je komplexní systém mikroorganismů osidlující tenké a tlusté střevo. Její složení je individuální. Obsahuje 500 až 2000 různých bakteriálních druhů. Jejich množství roste od duodena distálně k tlusté-

mu střevu. Obecně lze říci, že vyšší diverzita mikrobioty je pro lidské zdraví prospěšná. Pokud jde o vývoj mikrobioty, mikrobiální kolonizace začíná již v děloze polykáním plodové vody plodem. Pokračuje během vaginálního porodu, kdy dítě polyká mikroorganismy z matčiných porodních cest. Proto děti narozené přirozeným porodem mají zaživací trakt osídlen především druhy

Lactobacillus a Bifidobacterium. Děti narozené císařským řezem mají podstatně méně druhů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a více bakterií druhu *Clostridium difficile* a rodů *Staphylococcus* a *Corynebacterium*. Později se do jisté míry tyto rozdíly zmenšují. Přibližně do tří až pěti let věku dosahuje mikrobiota dětí složení odpovídající mikrobiotě dospělých a během dětského věku se za fyziologických okolností už zásadněji nemění. Na složení individuální mikrobioty však působí řada vlivů, například charakter stravy, hygienické podmínky, pohlaví, věk, stres a různá onemocnění. Významným faktorem je antibiotická léčba (1).

Mikrobiota zajišťuje v organismu celou řadu funkcí. Interferuje s patogenními mikroorganismy, blokuje jejich růst a adhezi ke střevní stěně. Vede k eliminaci škodlivých metabolitů a spotřeby živin patogenními bakteriemi. Ovlivňuje vstřebávání živin a dalších látek, má schopnost měnit strukturu a propustnost střevní stěny, potlačovat absorpci patogenů a toxinů, ovlivňovat imunitní funkci. Mikrobiota má dále schopnost produkovat neurotransmitery (například serotonin, noradrenalin, dopamin, oxytocin) a enzymy. Důležitou schopností mikrobioty je produkce vitaminů skupiny B a vitamínu K. Střevní mikrobiota dále produkuje butyrát, významný svou schopností udržovat integritu střevního epitelu. Fyziologická mikrobiota má důležitost i pro regulaci zánětlivých procesů tím, že snižuje produkci prozánětlivých a podporuje tvorbu protizánětlivých cytokinů. Existuje vzájemný obousměrný vztah střeva, mikrobioty a dalších tělesných systémů, které tvoří různé systémové osy, například osu střeva-mikrobiota-mozek, střeva-mikrobiota-játra, střeva-mikrobiota-kůže, střeva-mikrobiota-ledviny a osu střeva-mikrobiota-plíce (2).

Střevní dysmikrobie

Střevní dysmikrobie (dysbióza) je definována jako nerovnováha ve složení, diverzitě a funkci mikrobioty, při které dochází k narušení střevní homeostázy, ke zvýšení výskytu potenciálně patogenních bakterií a snížení podílu komenzálních, prospěšných bakterií, což přispívá ke vzniku onemocnění, které nemusí být omezeno na gastrointestinální trakt. Rovnováha složení střevní mikrobioty je relativně křehká. Přispívají k tomu i změny ve

složení a úpravě stravy v průběhu posledních přibližně 150 let, jež nejsou zharmonizovány s genetickou výbavou, která vznikala během nesrovnatelně delší doby v procesu adaptace na zcela odlišné životní podmínky. K dalším příčinám ohrožení rovnováhy mikrobioty již v časném období vývoje patří zvýšená hygienická opatření při přípravě stravy pro novorozence a kojence a časté podávání širokospektrých antibiotik. Stav, při kterém je trávicí ústrojí nedostatečně zásobeno fyziologickou flórou, umožňuje snadnější osídlení patogenními mikroorganismy. Vzhledem k tomu, že nepatogenní bakterie se ve střevě podílejí na trávení substrátů, může následkem jejich nedostatku dojít k poruchám trávicí funkce a vzniku řady patologických stavů, z nichž nejčastější jsou průjemová a zánětlivá onemocnění.

Střevní dysbióza se projevuje především různými gastrointestinálními příznaky (bolestmi břicha, průjemem, někdy střídavě s obtipací) označovanými souhrnně jako střevní diskomfort. Tyto potíže jsou v dětském i dospělém věku relativně časté a jejich příčinou (pokud vyloučíme specifické stavy typu intolerance některých složek potravin, například laktózy či lepku, nebo reakce na potravinové alergenů) může být například dietní chyba; pak mají problémy obvykle přechodný charakter a lze je zvládnout úpravou diety (důležitý je dostatečný přísun tekutin, aby nedošlo k dehydrataci), případně střevními adsorbenty. Pokud se ale rozvíjí infekční typ průjmu (akutní gastroenteritida obvykle virového původu), dochází k dalšímu úbytku fyziologické střevní mikroflóry, což vede k prohloubení závažnosti příznaků a vzniká nebezpečné zacyklení stavu.

Porucha mikrobioty je nalézána nejen u akutní gastroenteritidy, ale i u chronických gastrointestinálních onemocnění jako je syndrom dráždivého tračníku, střevní zánětlivá onemocnění, u metabolických chorob jako je obezita, diabetes mellitus, ale například také u poruch autistického spektra. Významná je souvislost střevní dysbiózy s alergiemi, především potravinovými a respiračními (3). To je způsobeno tím, že střeva je významně propojeno s jinými systémy, především s imunitním systémem, a to morfoloogicky i funkčně. Střeva představuje největší imunitní orgán,

kteřý obsahuje i rezidentní imunitní buňky, významnou roli hraje jejich propojení s mikrobiotou. Mikrobiální metabolity, zejména mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) produkované mikrobiální fermentací vlákniny, hrají roli při udržování integrity epitelu a při stimulaci imunitní tolerance. Řada studií ukázala souvislost mezi dysbiózou, nízkými hladinami SCFA a rizikem rozvoje alergické senzibilizace (4).

Střevní dysbióza je také rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Mechanismem tohoto rizika je produkce lipopolysacharidu (LPS) patogenními bakteriemi. LPS stimuluje toll-like receptory (TLRs) k produkci prozánětlivých cytokinů, které vedou k systémovému zánětu, jenž může poškodit myokard, působit proaterogenně. Aktivace transkripce proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) snižuje eliminaci cholesterolu, což vede k hypercholesterolemii, vzniku inzulinové rezistence a rozvoji kardiometabolického syndromu (5). Ovlivnění mikrobioty proto představuje perspektivní přístup pro nové preventivní a terapeutické strategie proti onemocněním spojeným s dysbiózou mikrobioty. Racionálním opatřením při střevní dysbióze je suplementace probiotik.

Probiotika v prevenci a léčbě v dětském věku

Termín probiotika zavedli Stillwell a Lilly v roce 1965. Existuje řada různých definic; jedna z nich charakterizuje probiotika jako skupinu živých mikroorganismů převážně lidského původu, které v adekvátním množství příznivě ovlivňují lidský organismus. Nejznámějšími a nejčastěji studovanými probiotickými bakteriemi jsou zástupci rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, užívají se i jiné probiotické mikroorganismy. Probiotika zlepšují mikrobiální rovnováhu ve střevě různými mechanismy, včetně produkce látek s antimikrobiálním působením a ovlivňováním procesů probíhajících na střevní sliznici. Hrají důležitou úlohu při udržování imunologické rovnováhy v gastrointestinálním traktu přímou interakcí s imunitními buňkami, tlumí zánět a působí i jinak prospěšně.

Obecně je účinnost probiotik udávána v několika oblastech. Především je to normalizace střevní flóry a zvýšení odolnosti

k patogenům. Další funkcí probiotik je imunomodulace, vliv na snížení alergických projevů, například potravinové alergie a atopické dermatitidy, a obecná podpora fyziologické imunity. Jinou oblastí působení probiotik jsou metabolické účinky: produkce enzymu laktázy některými kmeny a tím zlepšení tolerance mléčných výrobků, snižování koncentrace cholesterolu, produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem a vitaminů, snížení toxických a mutagenních reakcí v tlustém střevě. Preventivní nebo léčebný účinek probiotik byl v současnosti prokázán u řady onemocnění. Nejširší uplatnění probiotik zatím nacházejí v gastroenterologii. V dnešní době jsou dlouhodobě používaným a osvědčeným způsobem, jak zvládnout akutní průjmy, trávící obtíže či postantibiotické průjmy nejen u dospělých, ale především u dětí (6).

Akutní gastroenteritida

Na principech medicíny založené na důkazech je v dětském věku vysoce hodnocena účinnost probiotik v prevenci a terapii akutních průjmových onemocnění, především virové etiologie (například rotavirové), respektive akutní gastroenteritidy. Tato účinnost byla prokázána v klinických studiích (7), které prokázaly jejich vliv na zkrácení trvání průjmu. Účinek je vyšší, pokud je probiotikum podáno na začátku choroby. Podávání probiotik je součástí doporučení pro léčbu akutní gastroenteritidy Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) (8). Preventivní účinek je výraznější u dětí v rozvinutých zemích v porovnání se zeměmi rozvojovými (9).

Postantibiotický průjem

Užívání antibiotik je častou příčinou průjmů u dětí. Studie prokázaly, že probiotika mají příznivý účinek na redukci postantibiotického průjmu. Probiotika podávaná během antibiotické terapie ovlivňují výskyt, intenzitu i trvání průjmového onemocnění. Suplementace probiotik (především bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*) se doporučuje jako doplněk antibiotické léčby. Existuje i supresivní účinek některých probiotik na *Helicobacter pylori*, optimálně jako součást eradikační kombinované léčby (10, 11, 12).

Salmonelový průjem

Další oblastí terapeutického uplatnění probiotik je jejich užívání jako součásti léčby salmonelových průjmů. Účinnost antibiotik v léčbě těchto průjmů se v současnosti snižuje a probiotika se považují za vhodnou součást terapie. Týká se to především opět probiotických bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* (6, 13).

Cestovatelský průjem

Cestovatelské průjmy bývají většinou způsobeny bakteriemi, v menší míře viry. Nejčastější příčinou je patogenní *Escherichia coli*. Jako prevence tohoto typu průjmů se doporučuje suplementace probiotik, osvědčily se probiotické bakterie druhu *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus* a jiné laktobacily (6, 13).

Další možnosti uplatnění probiotik

Předmětem klinických studií je použití probiotik u dětí se syndromem dráždivého tračníku. Metaanalýza studií u dětí s tímto syndromem ukázala, že probiotika zvyšují účinnost léčby a zmírňují gastrointestinální příznaky (10). Mezi další stavy, kde lze použít probiotika, patří funkční obstipace, která je také často doprovázena střevní dysbiózou. K dispozici je několik metaanalýz, které potvrzují jejich účinnost, pokud se nasadí co nejdříve po začátku příznaků (10).

Z oblastí účinnosti probiotik v léčbě onemocnění dalších systémů (mimo gastrointestinální trakt) nejpersvědčivěji vyznívá aplikace probiotik u alergických stavů. Souvislost mezi mikrobiotou a projevy alergických onemocnění je opakovaně potvrzována (14, 15). Klinické studie ukázaly, že například modulace imunitního systému v kojeneckém věku probiotiky snižuje významně riziko proalergického nastavení imunity. Preventivní podání probiotik (například *Lactobacillus rhamnosus*) u dětí s rodinnou alergickou zátěží vedlo ke snížení incidence rozvoje atopické dermatitidy. Léčebné podání probiotik dětem s atopickou dermatitidou vedlo ke zmírnění projevů ekzému. Pozitivní vliv suplementace probiotik u dětí s tímto onemocněním se zdá být průkazný (6, 9). Probiotika se obecně považují za bezpečný typ léčby, pokud jsou indikovaně a vhodně použita (2).

Koncepce komplexních probiotických přípravků

Účinné probiotické mikroorganismy

Publikované údaje ukazují, že kvalita probiotik je často nedostatečná. Pouze některé přípravky splňují všechna kritéria pro probiotika (obsahují živé, definované mikroby v dostatečném množství). Příkladem osvědčeného probiotického mikroorganismu jsou bakterie rodu *Lactobacillus*. Laktobacily tvoří složku fyziologické střevní mikroflóry, jejíž přítomnost ve střevě je důležitá pro správný průběh trávení. Zabraňují vzniku a prohlubování projevů střevní dysmikrobie včetně růstu hnilobných a patogenních mikroorganismů. Předpokládá se několik mechanismů působení. Jedním z nich je produkce antimikrobiálních metabolitů, které působí snížením počtu patogenních bakterií a jejich toxicky působících produktů. Laktobacily mají schopnost konvertovat laktózu a jiné sacharidy na kyselinu mléčnou, jež brání růstu patogenních a hnilobných mikrobů a podporuje ionizaci vápníku a železa z potravy. Produkují specifická antibiotika, například acidophilin, laktocidin, laktobacilin, bakteriální pektidy, nisin. Snižují adhezenci a množení patogenních mikroorganismů ve střevě. Účinnost podání laktobacilů je dána jejich vlastní schopností přilnout na sliznici trávicího ústrojí. Kolonizují střevní mukózu a chrání ji proti invazi a aktivitě patogenních bakterií. Důležitá je kompetice laktobacilů o adhezivní receptory enterocytů. Kmeny laktobacilů adhezerují k epiteliím střeva a blokují tak adhezi patogenů. Inhibice množení patogenních bakterií je zapříčiněna účinkem organických kyselin, které laktobacily produkují v inhibičních koncentracích. K těmto metabolickým produktům patří kyselina mléčná a peroxid vodíku. Dalším mechanismem působení laktobacilů ve střevě je kompetice s patogenními bakteriemi o živiny. Snížení koncentrace látky, která je pro patogenní bakterii esenciální živinou, vede k potlačení jejího růstu. Významné je působení laktobacilů jako stimulatorů imunitního systému. Rekolonizace střevního traktu laktobacily vede ke zvýšení produkce imunoglobulinů a interferonu, ke zvýšení aktivity makrofágů, počtu T-lymfocytů a NK buněk. Laktobacily také produkují některé vitaminy skupiny B

a digestivní enzymy. Navíc hydrolyzují laktózu prostřednictvím beta-galaktosidázy, působí proti intoleranci laktózy a podporují střevní peristaltiku.

Sporulující kmeny: zvýšená odolnost

Abyste perorálně podané probiotické bakterie dostaly neporušené do střeva v dostatečném množství, je vhodné, aby byly chráněny před působením žaludeční kyseliny. U dospělých je obvyklým řešením použití kapsle, která se rozpustí až po průchodu kyselým prostředím žaludku. U dětí je optimálním řešením tekutá forma a použití takových probiotických bakterií, které jsou chráněny přirozeným způsobem tím, že vytvářejí spóry odolné vůči kyselinám, tedy i proti destruktivnímu působení žaludeční šťávy. K takovým probiotikům patří bakterie druhu *Lactobacillus sporogenes*, nověji označované jako *Bacillus coagulans*. Účinnost kmene *Bacillus coagulans* při prevenci dětských postantibiotických průjmů byla ověřena v klinické studii u 120 dětí s aktivní infekcí léčenou antibiotiky (16). Kromě pediatrické oblasti nachází *Bacillus coagulans* dále uplatnění například při nadměrné plynatosti (17), u pacientů se syndromem dráždivého tračníku s průjmy (18) nebo bolestmi břicha a nadýmáním (19).

Doplňkové složky rozšiřují spektrum účinků

Výhodou probiotického přípravku je, pokud svým složením zohledňuje i další funkce mikrobioty, které jsou při dysbióze narušeny. Snížené množství prospěšných bakterií při dysbióze vede k poklesu produkce některých vitamínů ve střevě (především jde o vitaminy skupiny B a vitamin K). Proto je prospěšné, když probiotický přípravek přispívá také k suplementaci těchto chybějících vitamínů. Důležitou složkou takového optimálního přípravku je i prebiotikum, zpravidla vhodně zvolený oligosacharid, který představuje substrát pro růst probiotických bakterií. Pro dětské pacienty je důležité, aby přípravek měl vhodnou formu, optimální je forma tekutá.

Příkladem racionálně sestaveného přípravku vhodného též pro malé děti je přípravek Enterina (InPharm). Enterina je doplněk stravy s obsahem probiotického kmene *Bacillus coagulans* (dříve označovaného pro

svou schopnost tvořit spóry jako *Lactobacillus sporogenes*), prebiotika arabinogalaktanu, vitamínu K a vitamínů skupiny B (B1, B2, B3, B6, B12, kyseliny pantothenové), které přispívají například k udržení fyziologického stavu sliznic (B2), normálnímu energetickému metabolismu (B6, B12) a ke snížení míry únavy a vyčerpání (B2, B6, B12). Obsah vitamínu K v přípravku má svoje opodstatnění, protože při střevní dysmikrobii produkuje mikrobiota méně vitamínu K, což zvyšuje riziko krvácení ze sliznice gastrointestinálního traktu. Studie potvrdily vliv podávání vitamínu K na délku trvání průjmu a gastrointestinálního krvácení (20). Přípravek Enterina obsahuje rovněž složku přispívající k potlačení symptomů dysbiózy, především průjmu: šťávu z brusnice borůvky (*Vaccinium myrtillus*), která díky obsažené tříslovině působí na střevní sliznici adstringentně. Přípravek Enterina se k použití upraví smíšením obsahu uzávěru (obsahuje *Bacillus coagulans*, výše uvedené vitaminy a extrakt z plodů borůvky) s obsahem lahvičky (obsahuje vodu, koncentrovanou šťávu z plodů borůvek a prebiotikum arabinogalaktan). Při smíchání obsahu víčka s tekutinou v jednorázové lahvičce vzniká tekutá forma vhodná pro dětské pacienty.

Alergie a role vitamínu C

Léto a alergie

Letní období je pro pacienty s alergiemi, především s polinózou, velmi obtížné. Následkem zvýšeného obsahu pylů ve vzduchu dochází k exacerbacím alergických potíží nejen u dětí se sennou rýmou, ale i u astmatiků, alergických na pyly. V červnu se souběžně vyskytují pyly stromů a keřů, například černého bezu, lípy a pajasanu. Hlavně černý bez je velmi rozšířeným keřem, který je zdrojem alergizujícího pylu. Roste podíl pylu alergizujících trav, například bojínku, jílku, kostřavy, lipnice, medyňku, psárky, pýru a srhy. Významně roste podíl žita a bylin (roste jich více, například heřmánek, jetel, jitrocel, drnavec, kopřivovité, merlíkovité, pampeliška, šťovík, vojtěška). V červenci sice klesá ve vzduchu obsah pylů stromů, ale ještě dokvétá černý bez a lípa. Trávy stále kvetou (složení je obdobné jako v červnu – alergické příznaky může způsobit bojínek, drnavec,

jílek, kostřava, kukuřice, lipnice, medyněk, psárka, pýr, srha a žito). Alergizující byliny přibývají: mezi červencové alergenů patří například pyly ambrózie, heřmánku, chmele, jetele, jitrocele, kopřivovitých, merlíkovitých, pampelišky, pelyňku a šťovíku. Nejčastější je u nás kopřiva dvoudomá, která kvete od května do října a její pyl dosahuje v ovzduší maxima uprostřed prázdnin. V srpnu mohou alergiky trápit pyly celé řady trav – bojínku, jílku, kostřavy, kukuřice, lipnice, medyňku, pýru a srhy, z bylin jde zejména o pelyněk, jehož květ může setrávat až do října. Mezi další srpnové alergizující byliny patří ambrózie, heřmánek, chmel, jetel, jitrocel, kopřivovité, merlíkovité, pampeliška a šťovík. V České republice jsou nejčastější a nejvýznamnější příčinou pylových potíží pyly trav. Z tohoto přehledu je vidět, že léto je pro alergiky velmi problematickým obdobím (21).

Alergie a oxidační stres

Výskyt alergických onemocnění a jejich léčba představují i přes současné terapeutické možnosti stále velký problém. Běžně používaná léčiva působí na různé články etiopatogenetického řetězce, ale výsledky nebývají ani přes individuálně správně indikovanou léčbu vždy zcela uspokojivé. Z poměrně nedávno objevené role oxidačního stresu, tedy nadprodukce reaktivních sloučenin kyslíku (ROS), jako významného faktoru, který působí při vzniku a rozvoji alergických onemocnění, vyplývá i vhodnost doplnění léčby o antioxidantně působící látky, které mohou ovlivnit alergický zánět (22, 23, 24). Významným antioxidantem, který má schopnost potlačit oxidační stres, je vitamin C (kyselina askorbová). Použití tohoto vitamínu u alergiků je výhodné i vzhledem k jeho schopnosti působit prospěšně na imunitní systém a snižovat hladinu histaminu, který je příčinou řady alergických příznaků.

Produkce ROS v imunitních buňkách působením enzymu NADPH oxidázy má za fyziologických podmínek prospěšnou roli – například destruktivní účinek na patogenní mikroorganismy. Role nadprodukce ROS, pokud není antioxidačním působením neutralizována, je však škodlivá: vzniká oxidační stres, který působí prozánětlivě a podporuje rozvoj alergií. Navíc NADPH oxidáza je obsažena i v pylových zrnech; i tato skutečnost přispívá ke zvýšené

produkcí ROS a prohloubení alergického zánětu, především u pacientů s polinózou (25, 26).

Společným etiopatogenetickým činitelem různých alergických onemocnění dýchacích cest, jako je bronchiální astma nebo senná rýma, je zánětlivé poškození sliznic respiračního traktu, v jehož vzniku hraje oxidační stres významnou roli; tímto zánětem je navíc oxidační stres dále prohlubován. Oxidační stres (tedy vysoká produkce ROS, které se nedaří organismu dostatečně neutralizovat) patří tedy nejen k příčinám, ale i následkům chronického alergického zánětu dýchacích cest, k posunu diferenciaci Th1/Th2 lymfocytů směrem k dominanci Th2 lymfocytů. Tyto buňky produkují prozánětlivé cytokiny a tím dále (za přispění eosinofilních lymfocytů) podporují rozvoj alergického zánětu, jenž přispívá ke vzniku alergických příznaků, například ke zvýšené citlivosti dýchacích cest, bronchokonstrukci a dušnosti u alergického astmatu (27). Sliznice astmatických pacientů vykazují (oproti normálním subjektům) zvýšená množství markerů oxidačního stresu (28).

Vitamin C jako antioxidant a jeho role u alergií

Oxidační stres v dýchacích cestách předchází rozvoji alergického zánětu a všech souvisejících příznaků. Ovlivnění intracelulárního oxidačního stresu proto může být efektivním nástrojem prevence a léčby senné rýmy, bronchiálního astmatu a dalších alergií. Na intracelulární antioxidantní ochraně buňky se podílí celá řada molekul; jejich aktivita u alergiků bývá snižena (29, 30). Nejvíce poznatků existuje pro kyselinu askorbovou. Je prokázána souvislost vyššího výskytu astmatu a deficitu vitamínu C (31). V řadě studií byla prokázána nižší antioxidantní kapacita a nižší hladiny antioxidantů u pacientů s alergickým astmatem nebo sennou rýmou. Chronický oxidační stres vede u nich k postupnému vyčerpání antioxidantní kapacity buněk. Výchozí stav dále zhoršují akutní exacerbace; například po akutním astmatickém záchvatu u dětí dochází k poklesu plazmatických hladin vitamínu C v závislosti na závažnosti záchvatu na 1/3 až 1/5 oproti hodnotám u normální populace.

Suplementace vyšších dávek vitamínu C je proto logickým opatřením k vyrovnání tohoto deficitu. Podávání relativně vysokých perorál-

ních dávek vitamínu C (1,5 g/den) vedlo v jedné studii ke zmenšení pozátěžové obstrukce dýchacích cest astmatických pacientů i k poklesu hodnot frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FeNO) a dále hladin leukotrienů a prostaglandinů v moči; vitamin C tedy snížil intenzitu probíhajícího alergického zánětu (32). Podávání 500 mg askorbátu astmatickým pacientům denně vedlo ke zlepšení průchodnosti bronchů a snížení koncentrace markerů oxidačního stresu (33). V jiné studii suplementace vitamínu C (1 g/den) vedla ke snížení spotřeby kortikosteroidů potřebných pro kontrolu příznaků bronchiálního astmatu (34).

Protože alergická onemocnění často doprovází deficit askorbátu, může vitamin C (ve vyšších dávkách a přiměřené formě, která zajistí dostatečnou biologickou dostupnost) díky svému antioxidantnímu a protizánětlivému působení přispět k léčbě exacerbací alergických onemocnění, respektive ke snížení příznakového skóre. Ukázala to multicentrická prospektivní studie publikovaná v roce 2018 (35), v níž byly pacientům s alergickými onemocněními dýchacích cest či kůže (bronchiálním astmatem, sennou rýmou, atopickým ekzémem) podávány dávky vitamínu C v řádu gramů. Vitamin C byl podáván jako komplementární léčba ke standardní antialergické terapii. U části pacientů byly k dispozici i údaje o plazmatické hladině askorbátu, které ukázaly, že na počátku studie před zahájením suplementace vitamínu C měly téměř tři čtvrtiny z nich výrazný deficit tohoto vitamínu: průměrné hodnoty se pohybovaly v pásmu subklinického deficitu, ale medián byl na hranici skorbutických hodnot. Příznakové skóre zařazených pacientů během studie v průměru významně klesalo a více než polovina pacientů mohla postupně vysadit standardní protialergickou terapii, kterou před začátkem podávání vitamínu C užívala (35).

Alergie, histamin a vitamin C

Histamin je látka, která je za normálních okolností přítomna v některých buňkách (bazofilních granulocytech a mastocytech). U alergických onemocnění se z těchto buněk uvolňuje (následkem navázání antigenu na imunoglobulin E, ale i vlivem alergického zánětu) do oběhu a výrazně přispívá k rozvoji alergických příznaků jako je dušnost u pacien-

tů s bronchiálním astmatem (kde způsobuje otok a zúžení dýchacích cest) nebo otok nosní sliznice a zvýšenou nosní sekreci u pacientů se sennou rýmou. Proti zvýšené hladině histaminu u alergiků lze působit podáváním dostatečných dávek vitamínu C, který má schopnost snížit celkovou koncentraci histaminu tím, že narušuje jeho strukturu a způsobuje její degradaci. Pozitivní vliv podávání vitamínu C na snížení hladiny histaminu u alergiků byl ověřen v klinických studiích (36, 37). Vitamin C působí především tam, kde je hladina histaminu patologicky zvýšená, což je obvyklý jev u alergiků. Z role, kterou hraje zvýšená hladina histaminu v rozvoji alergických příznaků, plyne přínosná role suplementace vitamínu C.

Protiinfekční imunita a askorbát

K akutním exacerbacím alergických onemocnění, především astmatu, významně přispívá výskyt infekcí respiračního traktu. Vitamin C je potřebný pro adekvátní funkci protiinfekční imunity, podporuje řadu jejích složek. Zlepšuje kožní a epitelální bariérovou funkci tvořící základ obrany před patogenními mikroorganismy. Akumuluje se ve fagocytujících buňkách a zvyšuje jejich schopnost chemotaxe a likvidace patogenních mikrobů. Vitamin C dále podporuje diferenciaci, proliferaci a funkci B-lymfocytů, T-lymfocytů a NK buněk. Deficit vitamínu C má za následek oslabení imunity a zvýšený sklon k infekcím. Navíc samotná infekční onemocnění zvyšují nároky organismu na přísun tohoto vitamínu. Jak ukázaly studie, suplementací vysokých dávek vitamínu C se protiinfekční imunita výrazně zlepšuje; to má svůj význam i v prevenci exacerbací u pacientů s alergickým onemocněním jako je bronchiální astma (38).

Výskyt deficitu vitamínu C

Pro funkčnost všech systémů organismu včetně imunitního systému (a jeho fyziologického nastavení) a pro zabránění oxidačnímu stresu je potřebná dostatečná hladina vitamínu C v plazmě. Tato hladina by měla dosahovat minimálně 50 mikromolů/l (39). Nižší koncentrace (mezi 10 a 50 mikromoly/l) se označuje za suboptimální a hladina pod 10 mikromolů/l se označuje jako deficit (může být spojen s příznaky skorbutu). Překvapivé bylo zjištění řady studií, které ukázaly, že sniže-

ná hladina vitamínu C se velmi často vyskytuje i v rozvinutých zemích, a to i u osob, které jsou zdánlivě zdravé. Příkladem může být kanadská studie (40), jejíž výsledky ukázaly, že téměř polovina populace měla nedostatečnou hladinu vitamínu C. Je to dáno především stravou chudou na vitaminy (důvody mohou být ekonomické, případně i chybné stravovací návyky, jak ukázala studie u populace v Evropě) (41), ale ke vzniku deficitu vitamínu C přispívá i kouření, prostředí znečištěné oxidanty a také nárůst incidence chronických onemocnění doprovázených oxidačním stresem a chronickým zánětem, která dále přispívají ke zvýšené spotřebě vitamínu C v organismu a poklesu jeho systémové hladiny. Mezi tato onemocnění, která přispívají k deficitu vitamínu C, patří rovněž alergie. K orientačnímu zjištění deficitu je výhodné použít například proužky pro detekci askorbátu v moči, dostupné na našem trhu (Uro C Kontrol, InPharm), které umožňují nepřímě stanovit saturaci organismu vitamínem C (tyto detekční proužky jsou součástí balení přípravků Lipo C Askor – viz níže).

Zásady suplementace

K preventivní suplementaci vitamínu C u zdravých osob bez deficitu mohou postačovat běžné perorální formy (v dávkách přibližně do 400 mg; vyšší per os podané dávky se následkem omezené kapacity střevních transportních molekul nevstřebávají a jsou z těla vyloučeny). Je však důležité si uvědomit, že při vyčerpání intracelulárních zásob oxidačním

stresem (jako je tomu například u alergických onemocnění) nemusí suplementace vitamínu C běžnými perorálními přípravky vzniklý deficit pokrýt. Zatímco fyziologická plazmatická hladina askorbátu u zdravých osob s dostatečným přísunem vitamínu C se pohybuje nad 50 mikromol/l, koncentrace v buňkách potřebné k zajištění jejich funkce jsou mnohonásobně vyšší, například u lymfocytů až 4000 mikromol/l (39). Při výraznějším oxidačním stresem je obnovení antioxidační kapacity těchto buněk podáváním běžných perorálních přípravků nemožné. Proto je pro kompenzaci tohoto deficitu vhodná forma zajišťující lipozomální vstřebávání, která umožňuje podstatně vyšší biologickou dostupnost askorbátu než běžné perorální přípravky (tato forma není vázána na střevní transportéry s omezenou kapacitou, vstřebává se prostřednictvím lymfatického systému). Přípravky s lipozomálním vstřebáváním představuje řada Lipo C Askor (InPharm; pro dospělé Lipo C Askor Forte kapsle a Lipo C Askor tekutá forma, pro děti Lipo C Askor Junior, který má též tekutou formu). Integrovaní součástí těchto přípravků jsou detekční proužky Uro C Kontrol, které umožňují individualizovat dávkování vitamínu C na základě zjištěné míry deficitu.

Závěr

Článek se zabývá dvěma okruhy zdravotních problémů, které se často vyskytují u dětí v letním období. První část článku je věnována problému střevního diskom-

fortu, souboru příznaků doprovázejících obvykle poruchu střevní mikrobioty, kdy ve střevě dominují patogenní mikroorganismy. U těchto stavů se osvědčuje podávání probiotik. Jak ukázala řada studií, indikované podávání probiotik se osvědčuje u řady patologických stavů v dětském věku, především v gastrointestinální, ale v některých případech i v dalších oblastech ovlivňovaných střevní mikrobiotou. Druhá část článku upozorňuje na zvýšený výskyt alergických obtíží v letní sezóně (především jde o polinózu) a na roli vitamínu C, jehož suplementace může jako doplněk standardní protialergické léčby přispět svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem k omezení závažnosti těchto příznaků. Oxidační stres je zásadním etiopatogenetickým faktorem alergických onemocnění a vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu C u chorob spojených s oxidačním stresem, jako jsou právě alergie, je vhodné v indikovaných případech suplementovat tento vitamin. Vitamin C navíc může snížit zvýšenou hladinu histaminu, a tím i zmírnit alergickou symptomatologii. Důležitý je také přínos vitamínu C pro antiinfekční imunitu, jejíž selhávání přispívá ke vzniku exacerbací. Suplementace vitamínu C má proto význam v rámci prevence i komplementární léčby, doplňující základní antialergickou terapii. Výhodné je podávání formy s lipozomálním vstřebáváním, která zlepšuje biologickou dostupnost kyseliny askorbové v organismu.

LITERATURA

- Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients*. 2018;10:274.
- Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, et al. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022;28:1875-1901.
- De Filippis F, Paparo L, Nocerino R, et al. Specific gut microbiome signatures and the associated pro-inflammatory functions are linked to pediatric allergy and acquisition of immune tolerance. *Nat Commun*. 2021;12:5958.
- Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:1638-1647.
- Mutalub YB, Abdulwahab M, Mohammed A, et al. Gut microbiota modulation as a novel therapeutic strategy in cardiometabolic diseases. *Foods*. 2022;11:2575.
- Vokounová K, Pešek P, Hromadníková I, et al. Probiotika – jejich úloha a vliv na lidské zdraví. *Alergie*. 2021;23:40-47.
- Islam S. Clinical uses of probiotics. *Medicine*. 2016;95:e2658.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/

- European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:619-621.
- Sýkora J, Schwarz J, Siala K. Probiotika a dětský věk. *Pediatr praxi*. 2006;5:264-270.
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96:170-178.
- Judkins TC, Archer DL, Kramer DC, et al. Probiotics, nutrition, and the small intestine. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:2.
- Islam S. Clinical uses of probiotics. *Medicine*. 2016;95:e2658.
- Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, et al. Salmonella infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*. 2018;164:1327-1344.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:605-616.
- Sidhu M, van den Porten M. The gut microbiome. *Am Fam Physician*. 2017;46:206-211.
- La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and

- fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr*. 2003;55:447-452.
- Kalman DS, Schwartz HI, Alvarez P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group dual site trial to evaluate the effects of a *Bacillus coagulans*-based product on functional intestinal gas symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:85.
- Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31:655-659.
- Hun L. *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS. *Postgrad Med*. 2009;121:119-124.
- Bay A, Oner AF, Celebi V, et al. Evaluation of vitamin K deficiency in children with acute and intractable diarrhea. *Adv Ther*. 2006;23:469-474.
- Kalabusová B. Alergie na pyly. *Med praxi*. 2014;11:104-105.
- Williams MS, Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:1144-1151.
- Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in pathogenesis of asthma. *Allegry Asthma Immunol Res*. 2010;2:183-187.

24. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:137-142.
25. Campbell EL, Colgan SP. Neutrophils and inflammatory metabolism in antimicrobial functions of the mucosa. *J Leukoc Biol.* 2015;98:517-522.
26. Boldogh I, Bacsí A, Choudhury BK, et al. ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation. *J Clin Invest.* 2005;115:2169-2179.
27. Murata Y, Shimamura T, Hamuro J. The polarization of T(h)1/T(h)2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int Immunol.* 2002;14:201-212.
28. Suzuki S, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Increase in reactive oxygen metabolite level in acute exacerbations of asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146 Suppl 1:67-72.
29. Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:78-85.
30. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:137-142.
31. Grievink L, Smit HA, Ocke MC, et al. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax.* 1998;53:166-171.
32. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, et al. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med.* 2007;101:1770-1778.
33. Marbut MM, Rahim SM, Abdulrahman MA. The effect of ascorbic acid on peak expiratory flow rate, lipid profile and oxidative stress of asthmatic patients. *Tikrit Medical Journal.* 2010;16:1-6.
34. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respir Med.* 2006;100:174-179.
35. Vollbracht C, Raithe M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Intern Med Res.* 2018;46:3640-3655.
36. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:172-176.
37. Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2013;386:789-793.
38. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
39. German Nutrition Society (DGE). New reference values for vitamin C intake. *Ann Nutr Metab.* 2015;67:13-20.
40. Cahill L, Corey PN, El-Sohehy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol.* 2009;170:464-471.
41. Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab.* 2011;59:84-95.