

---

# Προβιοτικά και Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Μαρία Τζουβαλά

Ο όρος προβιοτικά ή πιο σωστά ευβιοτικά (probiotics) αναφέρεται «στους ζώντες εκείνους μικροοργανισμούς, που αν καταναλωθούν σε ορισμένες ποσότητες, ασκούν ευεργετική επίδραση στην υγεία του ανθρώπου, με όφελος μεγαλύτερο από αυτό της απλής θρεπτικής τους αξίας» (σύμφωνα με τον ορισμό της μικτής Επιτροπής του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, 2001). Στα ευβιοτικά ανήκουν βακτηρίδια, που παράγουν γαλακτικό οξύ (οξυγαλακτικά βακτήρια) όπως οι *Λακτοβάκιλλοι*, οι *εντερόκοκκοι* και τα *Bifidobacteria*, τα οποία αποτελούν σημαντικό τμήμα της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας, δεδομένου ότι καταναλώνονται μέσω των γαλακτοκομικών προϊόντων.<sup>1</sup> Στα ευβιοτικά ανήκουν επίσης και μη βακτηριακοί μικροοργανισμοί όπως ο ζυμομύκητας *Saccharomyces boulardii*, που δεν ανήκει στην ανθρώπινη χλωρίδα και αναφέρεται από ορισμένους ως βιοθεραπευτικό.<sup>2</sup>

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των ευβιοτικών σε διάφορα νοσήματα συμπεριλαμβανομένης και της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ).

## Ευβιοτικά και ΕΠ

Οι μηχανισμοί δράσης των ευβιοτικών, έναντι του ΕΠ βρίσκονται υπό διερεύνηση και διακρίνονται σε μη ανοσολογικούς και ανοσολογικούς μηχανισμούς<sup>3</sup>.

---

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής «Αγία Βαρβάρα»

### **Μη ανοσολογικοί μηχανισμοί**

Η γαστρική οξύτητα και ο γαστρικός βλεννογονικός φραγμός αποτελούν την α' γραμμή άμυνας στα παθογόνα βακτήρια. Θεωρείται ότι η χρήση των ευβιοτικών ενδυναμώνει το φραγμό αυτό: α) με την παραγωγή βακτηριοσινών με αντιμικροβιακές ιδιότητες έναντι του *EΠ* και των τελικών προϊόντων της αποδόμησης του γαλακτικού οξέος, β) με τον ανταγωνισμό τους σε σχέση με το *EΠ* στους υποδοχείς προσκόλλησης, γ) με τη διέγερση της έκκρισης βλέννης και δ) σταθεροποιώντας το γαστρικό βλεννογονικό φραγμό.

### **Ανοσολογικοί μηχανισμοί**

Η ανοσολογική απόκριση της λοίμωξης από το *EΠ* χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση διαφόρων χημοκινών και κυτταροκινών. Τα ευβιοτικά ενδεχομένως τροποποιούν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή μεταβάλλοντας την έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την ελάττωση της φλεγμονώδους διεργασίας.<sup>4</sup> In vitro μελέτες έδειξαν ότι ο *L. salivarius* αναστέλλει την εκ του *EΠ* προερχόμενη έκκριση IL-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ευβιοτική δράση των οξυγαλακτικών βακτηρίων δρομολογείται μέσα από την ισορροπία μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η ελάττωση των IGg αντισωμάτων έναντι του *EΠ* μετά τη λήψη ευβιοτικών, συνοδεύει την ελάττωση της γαστρικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Τέλος έχει επίσης δείχθει ότι τα ευβιοτικά ενδυναμώνουν το βλεννογονικό φραγμό διεγείροντας τις τοπικές IgA αντιδράσεις, με αποτέλεσμα τη σταθερότητα του βλεννογόνου. Εντούτοις, η δράση των ευβιοτικών στην ανοσιακή απόκριση δεν μπορεί να γενικευτεί για όλα τα ευβιοτικά. Διαφορετικά στελέχη μπορεί να διεγείρουν ετερογενείς ανοσολογικές απαντήσεις, οι οποίες εξαρτώνται επίσης από την ανοσιακή κατάσταση του ξενιστή.

### **Ευβιοτικά και *EΠ* γαστρίτιδα**

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση ευβιοτικών ελαττώνει τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από το *EΠ* και το *H. Felis*, αν και δεν οδηγεί στην εκρίζωσή τους, σε εγκατεστημένη λοίμωξη.<sup>5</sup> Ωστόσο, σε όλες τις μελέτες επιβεβαιώθηκε η ελάττωση της βαρύτητας και της δραστηριότητας της συνοδού γαστρίτιδας από το *EΠ*, στις ομάδες των πειραματόζωων που χορηγήθηκαν ευβιοτικά, και ιδιαίτερα παρατηρήθηκε απουσία διήθησης ουδετεροφίλων στο χόριο. Αυτή η δράση φαίνεται ότι σχετίζεται με σημαντική ελάττωση των επιπέδων MIP-2 και GroA/KC που αποτελούν χημειοτακτικούς παράγοντες των ουδετεροφίλων, ανάλογους με την IL8 στον άνθρωπο.<sup>6</sup> Σε μελέτη των Sgouras και συν. παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα

σημαντική αναστολή του συστήματος ουρεάσης, που αποτελεί ισχυρό παράγοντα επιβίωσης του *ΕΠ*, από τη δράση του γαλακτικού οξέος, το οποίο είναι το κύριο μεταβολικό προϊόν των οξυγαλακτικών βακτηρίων.<sup>7</sup> Σήμερα όμως έχει μελετηθεί και η επίδραση των ευβιοτικών στην *ΕΠ* γαστρίτιδα και σε ανθρώπους. Στις μελέτες αυτές το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο στέλεχος είναι ο *Lactobacillus johnsonii* La1, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και οι *L. casei*, *L. brevis* και *L. gasseri* OLL2716 σε γαλακτοκομικά προϊόντα με ζωντανά βακτήρια. Μειονέκτημα των μελετών αυτών όσον αφορά την επίδραση των ευβιοτικών στο *ΕΠ* είναι η χρησιμοποίηση του UBT, που με βάση τη μελέτη των Sgouras και συν. ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστο. Ωστόσο σε ιστολογικό επίπεδο φαίνεται ότι η χορήγηση των ευβιοτικών βελτιώνει την *ΕΠ* γαστρίτιδα και ελαττώνει την πυκνότητα του *ΕΠ* και στους ανθρώπους, αν και τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι στατιστικά σημαντικά.<sup>8,9</sup> Επίσης παρατηρήθηκε μικρότερη ελάττωση της παραγωγής βλέννης στους *ΕΠ*(+) ασθενείς που έλαβαν LC-1, επιβεβαιώνοντας την παρατήρηση *in vitro* μελετών στις οποίες ο *Lactobacillus johnsonii* La1 ανέστειλε την προσκόλληση του *ΕΠ* αυξάνοντας τη βλέννη,<sup>10</sup> που ελαττώνεται από τη λοίμωξη με *ΕΠ*.<sup>11</sup>

### Ευβιοτικά και εκρίζωση του *ΕΠ*

Οι μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες<sup>12</sup> που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης ευβιοτικών με αντιβιοτικά για την εκρίζωση του *ΕΠ* παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αξίζει δε να ληφθεί υπ' όψιν, ότι μελετώνται διαφορετικά ευβιοτικά και υπάρχουν περιορισμοί στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους λόγω έλλειψης σε ορισμένες ομάδες εικονικού φαρμάκου και σε άλλες λόγω μικρής διάρκειας χορήγησης του ευβιοτικού.

Κλινικές μελέτες επίσης ασχολήθηκαν με την ελάττωση των παρενεργειών της θεραπείας εκρίζωσης του *ΕΠ*, που ενδεχομένως θα εξασφάλιζε την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων μελετών<sup>13</sup> παρενέργειες παρατηρήθηκαν στο 24,7% στην ομάδα με συγχορήγηση ευβιοτικών έναντι 38,5% των ασθενών που έλαβαν μόνο θεραπεία εκρίζωσης *ΕΠ* ( $p=0,04$ ). Ειδικότερα για τη διάρροια το OR ήταν 0,44 (95% CI=0,30-0,66). Ωστόσο και εδώ οι μελέτες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στα χρησιμοποιηθέντα ευβιοτικά και αντιβιοτικά. Επίσης, αν και φαίνεται λογικό η χορήγηση των ευβιοτικών να ελαττώνει την εμφάνιση διάρροιας, που συχνά εμφανίζεται στο κλασικό τριπλό σχήμα, δεν υπάρχει λογική εξήγηση πως τα ευβιοτικά μπορούν να ελαττώσουν τη ναυτία, τον έμετο και τη διαταραχή της γεύσης.

Συμπερασματικά, τα ευβιοτικά αποτελούν σήμερα μια νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από *ΕΠ*. Η γνώση, που έχει αποκτηθεί μέχρι σήμερα είναι σημαντική, αλλά ελλιπής. Υπάρχει ακόμα η ανάγκη καλά σχεδιασμένων κλινικών

μελετών για την επιλογή του κατάλληλου ευβιοτικού ή του μείγματος ευβιοτικών, της κατάλληλης δοσολογίας και του χρονικού διαστήματος χορήγησης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv Exp Mod Biol* 2008;606:423-454.
2. Klein G, Pack A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol* 1998;41:103-125.
3. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin in Gastroenterol* 2007;23:679-692.
4. Gill HS. Probiotics to enhance antiinfective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:755-773.
5. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. Pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 2004;49:1095-1102.
6. Sgouras DN, Panayotopoulou EG, Martinez-Gonzalez B, Petraki K, Michopoulos S, Mentis A. *Lactobacillus johnsonii* La1 attenuates *Helicobacter pylori*-associated gastritis and reduces levels of proinflammatory chemokines in C57BL/6 mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1378-1386.
7. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:518-526.
8. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:25-29.
9. Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Dorta G, et al. Favourable effect of long term intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *H. pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:805-813.
10. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 2004;49:1095-1102.
11. Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. Coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999;276:G941-G50.
12. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and Probiotics. *J Nutr* 2007;137:812S-818S.
13. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-168.