Probiotikumok a légúti fertőzések KEZELÉSÉRE ÉS MEGELŐZÉSÉRE

Dr. Endre László
Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Az influenza gyakorisága

A felnőtt- és gyermekgyógyászati rendelőkben egyaránt a leggyakrabban valamilyen heveny légúti betegség miatt keresik fel az orvost a betegek. Ezek hátterében az esetek nagyobb részében valamilyen vírusfertőzés áll. 2011-ben a Lancetben jelent meg az a közlemény[1], melyben 27 különböző országban dolgozó 47 szerző azt mérte fel egy metaanalízisben, hogy csak az influenzavírus az 5 évesnél fiatalabb gyermekek között mekkora egészségügyi problémát jelent. Az általuk feldolgozott 43 tanulmány összesen mintegy 8 millió gyermek adatait elemezte. Kizárólag a vírusizolálással igazolt eseteket vették figyelembe. Ebből az derült ki, hogy egyetlen év (2008) során 90 millió új beteg jelentkezett orvosnál, közülük kb. 20 milliónak alsó légúti gyulladása volt, kb. 1 milliónak súlyos volt az alsó légúti gyulladása és mintegy 100 ezer 5 évesnél fiatalabb gyermek meghalt emiatt. A legszomorúbb megfigyelésük az volt, hogy a fejlődő országokban a halálozási gyakoriság 17× (!) magasabb volt, mint az iparilag fejlett, nagy jövedelmű országokban. Ez a különbség még nagyobb fokú is lehet, mert csak a kórházban elhunytakat vették figyelembe, a fejlődő országokban pedig egyáltalán nem biztos, hogy minden beteg gyermek kórházba került.

A fertőzések elleni védekezés lehetőségei

Az emberiség évezredek óta próbál védekezni a légúti fertőzések ellen. Amikor még fogalmuk sem volt arról, hogy mi a fertőzés, pláne nem tudták, hogy mi az az immunológia, már akkor ismerték a gyógynövényeket és használták is azokat[2]. Az Alpokban előkerült 4000 éves múmia hátizsákjában is találtak gyógynövényeket.

Fontos szerepe van a megelőzésben (és a kezelésben is) bizonyos nyomelemeknek (pl. Zn, Se) és vitaminoknak (pl. C és D)[3]. A cseppfertőzéssel terjedő légúti betegségek ritkábbá tételére egy elölt baktériumok sejtfalából készített szer is alkalmasnak bizonyult[4]. Több mint 50 éve közgyógyszertári forgalomban hozzáférhető egy szintetikus inozin származék is, ami a vírusos eredetű betegségek megelőzésére és részleges kezelésére is bevált[5]. Egészen biztos azonban, hogy a leghatékonyabb „kezelést" jelenleg a megelőzés, a védőoltások segítségével történő aktív immunizálás jelenti.

A legújabb felfedezés az, hogy bizonyos probiotikumokkal is megelőzhetőek, sőt kezelhetőek a vírusos eredetű légúti gyulladások.

A probiotikumok története

A probiotikumok olyan táplálékkiegészítők, amelyek élő baktériumokat tartalmaznak és általában a normál emberi bélflóra helyreállítá-

sát célozzák különböző betegségekben vagy antibiotikum kezelés után. Egyáltalán nem a 21. század felfedezése, hogy bizonyos baktériumok nem betegséget okoznak, hanem akár még hasznunkra is válhatnak.

Albert Siegmund Döderlein (1860–1941) müncheni szülészprofesszor már a 19. század végén felismerte, hogy a vaginában lévő *Lactobacillus acidophilus* (amit később az ő tiszteletére Döderlein-bacillusnak neveztek el) a megteremtett savas vegyhatás révén fontos védőszerepet játszik. Ezek a „kapuőrök", melyek védik a hüvelyt a fertőzésektől. Már 140 évvel ezelőtt rájött, hogy a mikrobiális partnereinkre szükségünk van, azok védik az egészségünket[6].

Ilja Iljics Mecsnyikov (1845–1916) sem csak a fagocitó-zissal és az immunológiával foglalkozott (bár a Nobel-díjat 1908-ban ezért kapta). Eleinte Ogyesszában volt bakteriológus és zoológus professzor, majd a párizsi Pasteur Intézet igazgatója lett. A fagocitózis lényegét, nevezetesen azt, hogy a leukocyták bekebelezik és vegyileg megsemmisítik az idegen anyagokat, 1883-ban egy ogyesszai kongresszuson ismertette. 1901-ben a „L' immunité dans les maladies infectienses" című könyvében pedig lerakta az immunológia alapjait. Mindez azonban nem lenne elegendő ahhoz, hogy a probiotikumok kapcsán is megemlékezzünk róla. Foglalkozott ugyanis az öregedés kérdésével is. Véleménye szerint (megfelelő életvitel esetén) akár 130–140 évig is elélhetnénk. 1903-ban erről könyvet is írt („Études sjur la nature humaine"). Mindezt (részben) arra a megfigyelésére alapozta, hogy az Orosz Birodalomban (főként a Kaukázusban) tömegesen találkozott olyan emberekkel, akiknek a kora 100 év fölött járt, jó egészségnek örvendtek és közös jellemzőjük volt, hogy egész életükben sok fermentált tejterméket fogyasztottak. Ennek alapján azt javasolta, hogy igyunk savanyú tejet és bolgár joghurtot. Tulajdonképpen jó 120 évvel előttünk rájött a probiotikumok leglényegesebb összetevőire…[7]

Ők ketten voltak a velünk élő kórokozók (nemcsak a baktériumok) áldásos szerepének felismerői, ebből nőttek ki a mai probiotikumok. Ma már tudjuk, hogy a probiotikumokat nemcsak hasmenés esetén érdemes használni, hanem eredményesen adhatók székrekedés, szív-érrendszeri betegségek, hyperlipidaemia, hyperglycaemia és hypertensio esetén is[8].

2014-ben *AlFaleh* és *Anabrees* leírta, hogy bizonyos probiotikumok nagyon korai adásával a kis súlyú koraszülöttek 6,6%-os enterocolitis necrotisans gyakoriságát 2,5%-ra lehetett csökkenteni[9].

2014-ben a National Institutes of Health két kutatója összefoglalta az emberi szervezetben élő baktériumok (mikrobiota) immunitásban és gyulladásokban játszott szerepét[10]. Megállapították, hogy a mikrobiota és az immunrendszer közti szoros kapcsolat megvéd bennünket a kórokozóktól, segít fenntartani az egyensúlyt és hozzájárul a veszélytelen tényezőkkel szembeni tolerancia kialakulásához. A magas jövedelmű országokban a túlzott antibiotikum használat és az étrend megváltozása kipusztította a mikrobiota egy részét, megszűnt annak biodiverzitása, ami az immunrendszer egyensúlyának elvesztéséhez vezetett, ennek következtében kialakulhattak az autoimmun és a krónikus gyulladásos betegségek[10].

A bél–tüdő tengely szerepe

A légúti fertőzések megelőzésére és kezelésére egy új lehetőség áll rendelkezésünkre. Néhány éve írták le a bél–tüdő tengelyt (gut-lung-axis, a továbbiakban rövidítve: GLA), vagyis azt a jelenséget, hogy bizonyos bélbaktériumok (a probiotikumok egy része) az általuk előállított anyagokkal nemcsak lokálisan a bélre, hanem az egész szervezet immunrendszerére tudnak hatni, ezáltal a légúti betegségek kezelésében és megelőzésében is részt vehetnek[11]. Jelen közlemény a probiotikumoknak a légúti betegségek kezelésében és megelőzésében játszott lehetséges szerepét foglalja össze.

Hogyan működik a GLA?

A bél és a tüdő szövettanában sok fontos hasonlóság van. Ausztrál kutatók egy 2016 januárjában megjelent közleményben összefog-

lalták a GLA-ról addig szerzett ismereteket[12]. Megállapították, hogy mindkét szerv (a bél és a tüdő) az endodermából származik, mindkettőnek a felszínét hengerhámsejtek alkotják, melyeken valamilyen „kefe" van (a bélben mikrovillusok, a légutakban ciliák). Emellett mindkét felszínen mucin és secretoros-IgA termelés zajlik. Mint érdekességet említik, hogy a gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő felnőttek felének, valamint az irritábilis bélszindrómában (IBS) szenvedők egyharmadának van valamilyen tüdőbetegsége is, továbbá a COPD-s felnőttek között 2-3× gyakoribb az IBD, mint az átlagnépességben.

A hasonlóság szembetűnő, csupán azt kell még tisztázni, hogy milyen módon hathatnak bizonyos bélbaktériumok az egész szervezet (ezen belül a tüdő) immunitására. Bizonyos bélbaktériumok, többek között a *Bacteroidaceae* családba tartozók, az elfogyasztott rostok oldható szénhidrát komponenseiből rövidszénláncú zsírsavakat (short chain fatty acid, a továbbiakban rövidítve: SCFA), acetátot, propionátot és butirátot tudnak előállítani. Ahhoz, hogy ezek hatást fejtsenek ki, az endogén receptorukhoz kell kötődniük. Ilyen receptor pl. a G proteinhez kapcsolódó 41-es és 43-as receptor (GPR-41, GPR-43). Immunológiai szempontból ezek közül a GPR-41 a fontosabb. Ilyen receptor található valamennyi fehérvérsejten, az epitheliális, a dendritikus és az NK sejteken, valamint a hízósejteken, azaz a velünk született (elsődleges) immunválasz valamennyi sejtféleségén. Ezek a speciális bélbaktériumok a baktérium-specifikus (másodlagos) immunválaszt is befolyásolják a T helper és a citotoxikus T sejtek, valamint a plazmasejtek immunglobulin-termelésének befolyásolása révén[11].

A Nature Medicine szerkesztősége 2014-ben egy rövid vezércikkben foglalta össze az SCFA-k tüdőre kifejtett hatásait. Az SCFA-k a csontvelőben fokozzák a dendritikus sejt prekurzorok haematopoesisét. Ezek az éretlen sejtek (éretlenek, mert nincs a felszínükön CD40, CD80 és PDL-2 molekula) aztán nem tudják előidézni az effektor Th2 sejtek proliferációját. A késleltetett aktivációjú CD4+ T sejtek (késleltetett aktivációjúak, mert csökkent a felszínükön a CD44 és a PD1, viszont nőtt a CD45 expresszió) nem vagy csak alig tudnak IL-4-et, IL-5-öt, IL-13-at, IL-10-et és IL-17A-t termelni, azaz nem alakul ki allergiás reakció[13]. Hogy ez valóban így van, azt *Trompette és mtsai.* állatkísérletben igazolták[14]. Az említett szerkesztőségi közlemény is az ő cikkük hatására született.

A probiotikumok más immunológiai hatásai

Fontos, hogy a bélbaktériumok falkomponensei és a rajtuk lévő flagellin a toll-like receptorokat stimulálja, ami elengedhetetlen például az influenza elleni hatékony immunválaszhoz[12]. Nagoyai kutatók 2014-ben kimutatták, hogy az acetát (ami egy SCFA) a tubulin-alfa acetilációja révén visszaszorítja a vastagbél hámsejtjeiben a flagellin által kiváltott IL-8 termelést. Ugyanők állapították meg, hogy az acetát az aktivált T sejtek általi IL-2 produkciót is gátolni tudja[15].

Az SCFA-k meggátolják, hogy a szervezetünk tartósan, indokolatlanul, gyulladt állapotban legyen (ennek pl. COPD esetében különös jelentősége van). 2021 márciusában egy kínai mezőgazdasági egyetem biotechnológus kutatói teljességre törekvő metaanalízist írtak a *Lactobacillus plantarum* (LP) immunológiai hatásairól[8]. Ez egy Gram-pozitív baktérium, számos probiotikus készítmény egyik összetevője. Az eredményeket összefoglalva megállapították, hogy az LP szignifikánsan növelte az IL-10 szintjét, viszont csökkentette az IL-4, az IFN-gamma és a TNF-alfa koncentrációját. Az IL-4 a 2-es típusú immunválaszban (azaz pl. az allergiás reakciókban) játszik fontos szerepet.

Az IL-10 (amelynek szintjét növeli az LP) életbevágó fontosságú a gazdaszervezet szöveti épségének megőrzésében az immunválasz akut fázisában. Az LP szignifikánsan csökkenti a TNF-alfa szintet. Ezt elsősorban a makrofágok termelik, pirogén, apoptózist okoz és gátolja a vírusreplikációt. Csökkenti az IFN-gamma termelést is. Ez a citokin arra készteti az antigén-prezentáló sejteket, hogy válasszanak ki a felszínükre minél több MHC I/II moleku-

lát, de emellett aktiválja a makrofágokat és monocitákat, növeli az immunsejtek litikus aktivitását és fokozza más citokinek (pl. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa) kiválasztását.

Az LP indirekt úton is javítja az immunitást, például úgy, hogy fokozza a neutrofil sejtek és a makrofágok életképességét. A baktérium-specifikus immunválaszt is javítani tudja az IgA, IgG és IgM termelés fokozásával. Megállapították, hogy az LP egyrészt visszaszorítja bizonyos pro-inflammatorikus faktorok aktivitását, másrészt pedig serkenti az anti-inflammatorikus faktorok működését[8].

Az SCFA a gombák növekedését is gátolja. Az ileumban élő speciális bélbaktériumok pedig a CD4+ T sejtek Th17 sejtekké történő polarizációját tudják szabályozni, nagymértékben befolyásolva ezáltal az autoimmun betegségek kialakulását.

A GLA működését a mezenteriális nyirokhálózat teszi lehetővé, amelyen keresztül nemcsak a baktériumok által termelt SCFA, hanem maguk az immunsejtek is közlekedhetnek a két szerv között. Például a szövetsérülések kijavításában részt vevő immunsejtek IL-25 hatására a bélből a tüdőbe tudnak vándorolni. A *Bifidobacterium lactis* (egy probiotikum) növeli a mononukleáris leukociták számát és fokozza a fagocitózist. A rostokban dús diéta vagy probiotikumok adása (az SCFA szint növelésével) javítja a tüdő immunválaszát, így hatással van egyes tüdőbetegségek progressziójára.

Nyilvánvaló, hogy mindezek következtében a GLA-nak fontos szerepe van a tüdőt érintő heveny és idült betegségek kialakulásában és lefolyásában[16].

A baktériumok flagellinje (de a többi felszíni jelzőmolekulájuk is) a veleszületett immunitás sejtjeiből gyulladásos választ vált ki. A bélben élő „jó" baktériumok viszont gyulladáscsökkentő anyagokat termelnek, és így jön létre a normális egyensúlyi állapot. Ilyen gyulladáscsökkentő termékek például a SCFA-k is, amelyeket a „jó" baktériumok szénhidrátok fermentálásával állítanak elő. Az acetát a vastagbél-nyálkahártya sejtjeinek a fő tápláléka.

Ishiguro és mtsai. 2004-ben megállapították, hogy az acetát gátolja az aktivált T sejtek IL-2 termelését (ez egy gyulladást fokozó mediátor). Azt is igazolták, hogy az acetát a vastagbél epitheliális sejtjeiben a tubulin-alfa acetilálása révén az IL-8 (ez is egy gyulladásos mediátor) termelést is vissza tudja szorítani. Ez a jelenség a vastagbél proximális részében a legkifejezettebb[15].

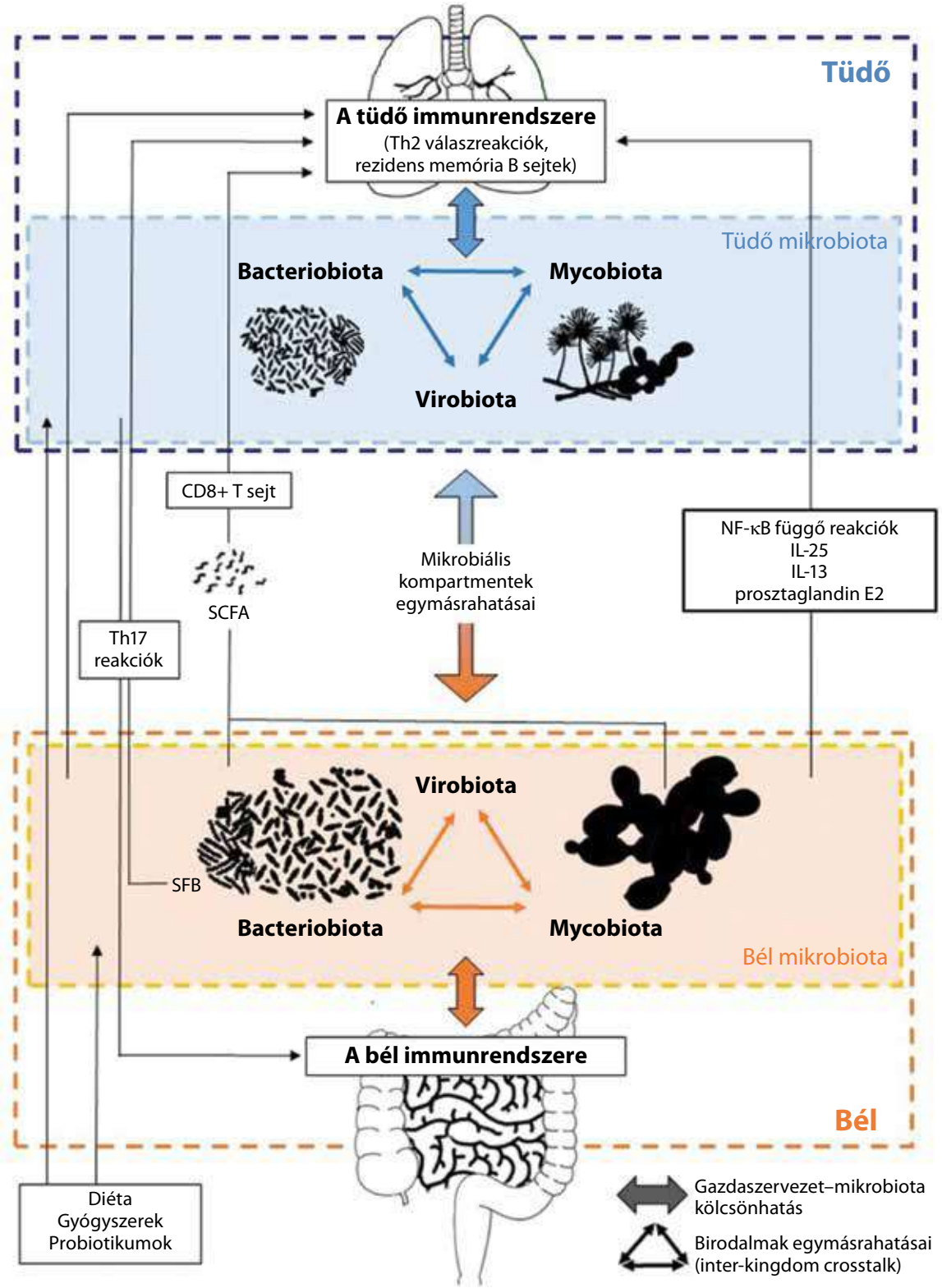
A probiotikumok és a bélhám épsége

Japán kutatók már 10 évvel ezelőtt elkezdték vizsgálni, hogyan hatnak a probiotikumok a gazdaszervezet immunrendszerére. A mikrobák és a gazdaszervezet közti interakciót különböző felszíni receptorok (pl. toll-like receptor, TLR) közvetítik. A TLR9 mediálja a bélhámsejtek és a normálisan benne élő baktériumok közti kölcsönhatást, a TLR2 pedig beindítja a gazdaszervezet veleszületett immunválaszát a kórokozókkal szemben.

2011-ben végzett kísérleteikkel igazolták, hogy a *Lactobacillus brevis* (egy probiotikumokban is szereplő bacillus) egy szervetlen foszfátot (ún. poly P) tud kiválasztani. A 2015-ben közölt vizsgálatukban azt igazolták, hogy a bélhámsejteken lévő integrin-béta-1 felismeri a poly P-t, a sejtek ezt követően a caveolin-1 segítségével bekebelezik, majd a citoplazmában és a sejtmembránban halmozódik fel. A bekebelezett poly P citoprotektív hatású. Tehát egy probiotikus bélbaktérium által kiválasztott anyagnak a bélhám épségét támogató hatása van[17].

A probiotikumok és az asztma

A légutakban élő nem patogén *Streptococcus pneumoniae* (valamilyen termékén vagy komponensén keresztül) vissza tudja szorítani a regulatorikus T sejteket és ezáltal az allergiás légúti betegségeket. Az régi megfigyelés, hogy a császármetszéssel született gyermekek között több lesz az allergiás, mint normál szülés esetén. A belükben élő baktériumflóra is más. Azt is megfigyelték, hogy akiknek a belében *Bifidobacterium longum* (ez egy „jó"



1. ábra: Kölcsönhatások a bél-tüdő tengelyen belül (ún. inter-kingdom és inter-compartment crosstalk). A bakteriobiota, a mycobiota és a virobiota közvetlen vagy közvetett mechanizmusok révén szoros kölcsönhatásban vannak egymással az egyes szerveken belül. A bél mikrobiota a bél és a tüdő immunrendszerét egyaránt befolyásolja lokális vagy távolra ható kölcsönhatásokon keresztül, amelyekben a CD8+ T sejtek, a Th17, az IL-25, az IL-13, a prosztaglandin E2 és/vagy a NF-κB-függő útvonalak egyaránt szerepet játszhatnak. A tüdő mikrobiota befolyásolja a mucosalis immunitást és hozzájárul az immuntolerancia kialakulásához a neutrofilek odavonzásával, a proinflammatorikus citokinek termelődésével, valamint a Th17 sejtek által stimulált antimikrobiális peptidek (pl. β-defenzin 2) felszabadulásával. A tüdő mikrobiota a bél immunrendszerére is hatással van, de a pontos mechanizmus még nem teljesen tisztázott. Számos tényező köztudottan befolyásolja a bél és/vagy a tüdő mikrobiota összetételét, ilyenek például az étrend, a gyógyszerek és a probiotikumok. (*Enaud R. és mtsai.* nyomán – *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009 – Creative Commons Attribution License CC BY)[16]

baktérium) él, azok között kevesebb az asztmás. A *Bacteroides fragilis* IL-10 termelést vált ki a T limfocitákból, ezáltal visszaszorítja egyrészt a gyulladásos bélbetegségeket, másrészt az allergiás légúti betegségeket. Néhány *Bacteroides* képes a regulatorikus T sejt populációt szaporítani, valamint az általuk előállított egyik metabolittal (SCFA) a gazdaszervezet gyulladásos válaszát csökkenteni. Az SCFA-k nemcsak a gyulladás visszaszorításában játszanak szerepet, hanem a gazdaszervezet zsírsav- és lipidszintézisét is befolyásolják. Felnőttkorban a bél baktériumflórájának diszbiózisa az egész szervezet szisztémás idült gyulladását és opportunista patogének túlszaporodását tudja előidézni[12].

Trompette és mtsai. 2014-ben leírták, hogy ha egereket háziporatka-szenzitizáció előtt propionáttal (ami egy SCFA) előkezeltek, akkor a szenzitizáció után 3-6 nappal megvizsgálva a tüdejüket, abban a kontrollokénál jóval alacsonyabb fokú lett az eozinofil sejtes infiltráció, és kisebb mérvű volt a gyulladás, a kehelysejt hyperplasia és a nyákszekréció. Ugyanígy szignifikánsan alacsonyabb volt a tüdőszövet IL-4, IL-5, IL-13 és IL-17A koncentrációja is. Az IL-4-et (ez az allergiás reakciók „karmestere") termelő Th2 sejtek száma és a sejtenkénti IL-4 termelése is jóval alacsonyabb fokú volt. Viszont ha a szenzitizáció napján ölték le őket, akkor a tüdőszövetük a kontrollokéval csaknem megegyező képet és értékeket mutatott, tehát a kedvező hatásért valóban az újonnan (az SCFA hatására) keletkező dendritikus sejtek a felelősek[14].

A probiotikumok és a COPD

A gyulladásos markerek (CRP, IL-6) tartósan magas szintje korrelál a COPD súlyosságával és mortalitásával. *Varraso és mtsai.* több mint 120 ezer egyén 16 évig tartó megfigyelése során azt tapasztalták, hogy a rostdús ételeket (a „jó" bélbaktériumok ezekből állítják elő az SCFA-kat) fogyasztók közül ezen időszak alatt 33%-kal kevesebben lettek COPD-sek. A rostdús étrend 20–30%-kal alacsonyabb kiindulási CRP szintet eredményezett. A COPD-s betegek háromféves utánkövetéséből kiderült, hogy azoknak a betegeknek volt a legrosszabb a klinikai állapota, volt több exacerbációja és magasabb mortalitása, akiknél folyamatosan magas volt a szisztémás gyulladásos markerek szintje. A rostdús étrend hatással van a veleszületett védekezésre és véd a COPD progressziója ellen[18].

Probiotikumok és a légúti vírusfertőzések

King és mtsai. 20 randomizált, kontrollcsoportot is tartalmazó felmérés metaanalízise alapján azt állapították meg, hogy a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzseket tartalmazó probiotikumokkal történő kezelés hatására a betegek szignifikánsan kevesebb napig voltak tünetesek, átlagosan egy nappal rövidebb ideig tartott a betegségük és kevesebb napot hiányoztak az iskolából és a munkából[19].

Brit kutatók egy kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban 110 obes (BMI > 30 kg/m^2) felnőttet kezeltek olyan probiotikummal, ami három különböző *Lactobacillust* és két különböző *Bifidobacteriumot* tartalmazott[20]. A kezelt csoport testsúlya átlagosan 1,3 kg-mal nagyobb mértékben csökkent, mint a 110 kontrollé. Ennél lényegesebb, hogy náluk a kezelést követő fél évben (amiben az influenzaszezon is benne volt) 27%-kal kevesebb felső légúti gyulladás alakult ki, mint a kontrolloknál ($p < 0{,}0001$).

Zhang és mtsai. 2018-ban azt írták le, hogy a probiotikumok megelőzhetik a légúti fertőzéseket, mert növelik a szérum interferon-gamma szintet, fokozzák a Th1 sejtek aktivációját, továbbá növelik a monociták, a T helper és a T killer sejtek számát[21].

A tüdő és a bél mikrobiota közti összefüggés

A tüdőről sokáig azt hittük, hogy egészséges állapotában steril, de találtak egészséges emberek tüdejében is mikrobákból származó DNS-t. Feltehetően a szájból, mikroaspiráció útján kerülhetnek ide baktériumok. A bélben és a tüdőben lévő nyálkahártya fizikai gátat képez a mikrobák számára. A normális flóra gátolja a patogének szaporodását, például bakteriocin termelése révén. Emellett a *Bifidobacteriumok*

és a vastagbélben élő *Bacteroides* antimikrobás peptidek, secretoros IgA és proinflammatorikus citokinek termelését idézik elő. A nem patogén *Salmonella* törzsek a bél hámsejtjeiben visszaszorítják a gyulladásos választ[12].

Francia szerzők a 2020 februárjában megjelent közleményüket azzal a megállapítással kezdik[16], hogy a mikrobiótánk nemcsak baktériumokat, hanem gombákat, vírusokat és férgeket is tartalmaz. Ezek azonos szervben előfordulva is kölcsönhatásban állnak, de például a bél és a tüdő között is hatnak egymásra, sőt az egész szervezet immunrendszerére is (1. ábra).

A bélben szoros együttműködés van a gombák és a baktériumok között. A gombákból származó béta-glucan gátolja néhány (bélben támadó) bakteriális kórokozó növekedését. A *Saccharomyces boulardii* (ami egy bélben élő gomba) proteázékat és foszfatázékat termel, amivel inaktiválja a *Clostridium*ból és az *Escherichia coli*ból felszabaduló toxinokat. Ha a bél baktérumflóráját valami (pl. antibiotikum) károsítja, akkor a gombák át tudják venni az immunmodulációban betöltött szerepüket, és ezzel megóvják a bélnyálkahártyát a károsodástól.

A tüdőben aránytalanul kevesebb baktérium van, mint a bélben, de mellettük gombák (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Candida*) is előfordulhatnak. Szinergista kapcsolat köztük is kialakul: például a *Candida* elősegíti a *Streptococcus* növekedését, a biofilm képződést, a *Streptococcus* pedig megnöveli a *Candida* patogenicitását. Ugyanígy az *Aspergillus* gyorsabban nő *Pseudomonas aeruginosa* jelenlétében.

Létezik bakteriológiai kapcsolat a bél és a tüdő között: például cysticus fibrosisban a tüdőben bélbaktériumok jelenhetnek meg, a bélben pedig légútiak. A légutak vírusfertőzése (influenza) megváltoztatja a bél baktériumflóráját: eltűnnek a *Lactobacillusok* és a *Lactococcusok*, eközben nő az *Enterobacteriaceae* mennyisége.

Úgy a bélben, mint a tüdőben élő mikrobák kedvező hatással lehetnek a helyi védelemre is. A bélbaktériumok SCFA-kat termelnek, ami nélkülözhetetlen a bélhámsejtek épségéhez, a tüdőben lévő „hasznos" baktériumok pedig csökkentik a Th2 citokinek termelését, visszaszorítva ezzel az allergiás légúti gyulladást[16].

Probiotikum a covid kezelés kiegészítésére

Három kutatócsoport is javasolta a covid kezelésének probiotikummal történő kiegészítését, de ők maguk még nem alkalmazták. Egy nemzetközi (svájci, angol és kanadai) kutatócsoport a 2020 májusában megjelent közleményében (az addig megjelent, egyéb vírusfertőzésekben tapasztalt kedvező eredmények alapján) már javasolta a probiotikumok adását a koronavírus-járvány megfékezésének elősegítésére[22]. *Peng és mtsai.* 2021-ben megjelent közleményükben összefoglalták az addigi ismereteiket a probiotikumok vírusfertőzésekkel szembeni védő szerepéről. Ebben kifejtik, hogy miután a probiotikum baktériumja megtapad a vastagbél falán, olyan anyagokat választ ki, amelyek gátolják a kórokozók növekedését és hatnak a bélfal permeabilitására. Javítják a bél barrierfunkcióját a mucin és a hámsejtek közti tapadást okozó anyag kiválasztásának fokozásával. Emellett baktériumölő anyagokat (defenzinek, bakteriocinek) is kiválasztanak. A szerzők megállapítják, hogy a tüdőben (makrofágok) is és a bélben (dendritikus sejtek) is vannak antigént bemutató sejtek, amelyek összegyűjtik és átadják az antigéneket a limfocitáknak. A limfociták ennek hatására különböző anyagokat termelnek, amelyek aztán a nyirok- és vérkeringésen át az egész szervezetbe eljutnak. Mindezek alapján javasolják a probiotikumok bevezetését a covid kezelésének kiegészítésére is[23]. *Mullish és mtsai.* 2021-ben vetették fel annak lehetőségét, hogy a koronavírus-fertőzések megelőzésére, esetleg kezelésére is érdemes lenne a probiotikumokat kipróbálni[20].

A súlyos covid kezelésének kiegészítése probiotikummal

A római Sapienza Egyetem infektológusai 2020-ban 200 súlyos állapotban lévő, 18 évesnél idősebb covid beteget kezeltek[24]. Abból indultak ki, hogy a tüdőben is és a bélben is vannak

ACE2 receptorok, melyeken keresztül a SARS-CoV-2 vírus be tud lépni a sejtbe. A 200 beteg közül 112 az abban az időben elérhető legjobb kezelést (BAT) kapta (ez hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir–ritonavir vagy darunavir–itonavir és kis molekulasúlyú heparin volt), 88 másik beteg pedig ezek mellé még probiotikumot is kapott. A két csoport életkora és társbetegség megoszlása hasonló volt és összességében 22%-uk vesztette életét. A probiotikumot is kapó csoport halálozása 11% volt a másik csoport 30%-ával szemben. A kettő közötti különbség erősen szignifikáns ($p < 0{,}001$)[24].

Ugyanezek az olasz infektológusok egy előzetes közleményt is publikáltak 2020 júliusában. Ebben azt írták le, hogy a 28 covidos beteg közül, akik a BAT mellé még probiotikumot is kaptak, egy sem halt meg, míg a másik („csak" BAT-tal kezelt) 48 közül négyen. Ennek alapján kezdték folytatni a probiotikummal kiegészített covid kezelést[25].

A covid kezelése kizárólag probiotikummal

Mexikói kutatóknak sikerült először (és tudomásom szerint eddig egyedül nekik) előre megtervezve, többszörösen „vak" módszerrel kivitelezve, randomizált, placeboval kontrollált klinikai vizsgálatot végezni covidos betegeken[26]. Mexico City-ben, egy helyszínen, 300 (specifikus IgM-mel és orr-garat váladék PCR-vizsgálatával) igazoltan koronavírus-fertőzésben szenvedő, 18–60 év közötti, hispán etnikumú ambuláns, átlagosan négy napja tünetes beteget két egyforma csoportra osztottak. Mindkét csoport SpO_2 értéke átlagosan 90 volt (azaz nem volt súlyos oxigénhiányuk), a gyulladás súlyosságát tükröző CRP szintjük sem volt magas (3,2, illetve 3,4), a D-dimer koncentráció mindkét csoportban egyformán átlagosan 2,0 volt (ez 0,5 felett kóros és a magas érték trombózisra hajlamosít). A kontrollként szereplő betegek csak tüneti kezelést kaptak (acetaminophen, max. 3×500 mg/nap), míg a másik csoport emellett reggeli előtt éhgyomorra egy kapszulában 30 napig probiotikumot is kapott, amiben három különböző *Lactobacillus plantarum* mellett *Pediococcus acidilactici* is volt, 2×10^9 összkoncentrációban. Mindenkinél készült mellkasi röntgenfelvétel, amelyet mesterséges intelligencia segítségével számítógéppel, pontszámmal értékeltek. Emellett a betegek naponta elektronikus tüneti naplót is vezettek. A tünetek közül a lázat, a köhögést, a fejfájást, a myalgiát, a dyspnoét, a hányingert, a hasmenést és a hasfájást figyelték. A kezelt csoportban összesen 147, a kontrollban 146 beteg fejezte be a vizsgálatot.

Örvendetes, hogy halálozás nem volt, sőt kórházi felvételre sem kényszerült senki. A 30 napos ciklus végén a kezeltek közül 78 (53,1%), a kontrollok közül 41 (28,1%) gyógyult teljesen (a klinikai tüneteik megszűntek és nem volt kimutatható vírus az orr-torok váladékukban). A különbség erősen szignifikáns ($p=0{,}001$). A kezeltek klinikai tünetei átlagosan 5 nappal gyorsabban szűntek meg, mint a kontrolloké ($p=0{,}001$), gyorsabban csökkent a vírusszámuk, gyorsabban és több ponttal javult a röntgenképük (a tüdő állapota) és ami lényeges, sokkal gyorsabban és nagyobb mértékben emelkedett az antigénspecifikus IgM és IgG szintjük. Talán nem véletlen, hogy minél gyorsabban és nagyobb mértékben emelkedett az IgM szintjük, annál gyorsabban szűntek meg a tüneteik. Ez a kedvező immunológiai hatás nagy valószínűség szerint a probiotikumban élő baktériumok direkt hatása lehetett (feltehetően valamely általuk termelt anyag, pl. SCFA keringésbe kerülésének hatására), mert nem változott a betegek székletének eredeti baktériumflórája.

A kezeléssel összefüggő mellékhatás nem volt, sőt a kontrollok számoltak be több mellékhatásról. Mindezek alapján megállapítható, hogy bizonyos probiotikumok alkalmasak lehetnek az enyhe és közepesen súlyos koronavírus-betegség kezelésére és a betegség súlyosabbá válásának megelőzésére[26].

Hangsúlyozni kell, hogy a probiotikumok immunológiai hatása kifejezetten baktériumtörzs specifikus, tehát egyáltalán nem mindegy, hogy milyen összetételű készítményt használunk.

Lehetséges mellékhatások

Mivel a probiotikumokban szereplő baktériumok a beleinkben normális körülmények között természetesen is megtalálhatóak és szájon át juttatjuk be azokat a bélrendszerünkbe, elvileg nem okozhatnak mellékhatást. Ennek ellenére nem szeretném azt a látszatot kelteni, hogy csak a jót látom és az esetleges kedvezőtlen tapasztalatokról tudomást sem veszek.

Nagyon ritkán előfordult, hogy egészen kis súlyú koraszülötteknél (az ő súlyuk 600 és 1090 gramm közötti volt) szepszis alakult ki a probiotikumban lévő *Bifidobacterium infanti*[27], *Bifidobacterium longum*[28] vagy az *Escherichia coli* NISSLE törzse[29] hatására, de valamennyi most ismertetett koraszülött gyógyultan az otthonába távozhatott.

Összefoglalás

A most ismertetett nemzetközi tapasztalatok alapján annyit biztonsággal megállapíthatunk, hogy léteznek olyan probiotikumok, melyek a légúti vírusfertőzések kezelésére eredményesen használhatóak, sőt a covid súlyosbodását is meggátolják, annak kezelését eredményesen egészítik ki.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom *Gyergyák Edinán*ak, a MHEK Tudományos Könyvtára könyvtárosának, aki a hivatkozott szakirodalmat számomra hozzáférhetővé tette.

IRODALOM

1. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1917-1930.

2. Endre L. Növényi kivonatok hatása az immunrendszerre. *Asszisztens Továbbképzés* 2019; 8(1): 5-7.

3. Endre L, Dolowschiák A. Nyomelemeket és vitaminokat tartalmazó készítmény hatása óvodába járó gyermekek betegségi tendenciájára. *Orv Hetil* 2001; 142: 283-287.

4. Endre L, Dolowschiák A. Óvodába járó gyermekek légúti betegségekkel szembeni ellenálló képességének fokozása baktérium kivonat készítménnyel. *Praxis* 2005; 14(9): 67-70.

5. Endre L. Ötven év után újra-felfedezett vírusellenes szer. *Amega* 2022; 29(3): 21-26.

6. Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. E. Basold, Leipzig, 1892.

7. Benedek I. Mecsnyikov (in: Hollán Zs: Orvosi Lexikon 3. Kötet. Akadémiai Kiadó 1972. pp: 390-391.)

8. Zhao W, Peng C, Sakandar HA, et al. Meta-analysis: randomized trials of Lactobacillus plantarum on immune regulation over the last decades. *Front Immunol* 2021; 12: 643420. doi: 10.3389/fimmu.2021.643420

9. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD005496.

10. Belkaid Y, Hand TW. Role of microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-141.

11. Endre L. A diétás rostok és a sztatinok hatása a krónikus légúti gyulladásra. *Amega* 2018; 25(3): 10-17.

12. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Rev/Microbiol* 2016; 15: 55-63.

13. Huffnagle GB. Increase in dietary fiber dampens allergic responses in the lung. *Nat Med* 2014; 20: 120-121.

14. Trompette A, Gollwitzer ES, Yudava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159-166.

15. Ishiguro K, Ando T, Maeda O, et al. Suppressive action of acetate on interleukin-8 production via tubulin-alfa acetilation. *Immunol Cell Biol* 2014; 92: 624-630.

16. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009

17. Tanaka K, Fujiya M, Konishi H, et al. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochem Biphys Res Comm* 2015; 467: 541-548.

18. Varraso R, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol* 2010; 171(7): 776-784.

19. King S, Glanville J, Sanders ME, et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014; 112: 41-54.

20. Mullish BH, Marchesi JR, McDonald JAK, et al. Probiotics reduce self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in overweight and obese adults: should we be considering probiotics during viral pandemics? *Gut Microbes* 2021; 13/1 doi: 10.1080/19490976.2021.1900997

21. Zhang H, Yeh C, JinZ, et al. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synt Syst Biotechnol* 2018; 3(2): 113-120.

22. Baud D, Agri VD, Gibson GR, et al. Using probiotics to flatten the curve of Coronavirus disease Covid-19 pandemic. *Front Public Health* 2020; 8 doi: 10.3389/fpubh.2020.00186

23. Peng J, Zhang M, Yao G, et al. Probiotics as adjunctive treatment for patients contracted Covid-19: current understanding and future needs. *Front Nutr* 2021; 8 doi:10.3389/fnut. 2021.669808

24. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, et al. Oral bacteriotherapy in patients with Covid-19: a retrospective cohort study. *Front Nutr* 2021, 7 doi: 10.3389/fnut.2020.613928

25. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of Covid-19. *Front Med* 2020; 7 doi: 10.3389/fmed.2020.00389

26. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Marti T, Abreu ATA, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearence in Covid-19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes* 2022; 14(1) doi:10.1080/19490976.2021.2018899

27. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, et al. Bifidobacterium longum bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60(6): 924-927.

28. Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, et al. Bifidobacterium septicaemia in an extremly low-birthweight infant under probiotic therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F217-F218.

29. Guenther K, Straube E, Pfister W, et al. Severe sepsis after probiotic treatment with Escherichia coli NISSLE 1917. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 188-189.