

Prof. Dr. Pap Ákos

# Probiotikumok a diétás kezelés hatékony kiegészítői a gasztroenterológiában

## I. rész. Élettani, klinikai alapismeretek

### Összefoglalás

Az emésztés és felszívódás elégtelensége esetén a vastagbélbe jutó emésztetlen béltartalom vizet tartva vissza ozmoticus hasmenést okoz, amihez törvényszerűen dysbakteriosis, azaz infekciós komponens társul. Az emésztés és felszívódás elégtelenségének pathomechanismusa legtöbb kórképben egymást erősítve együtt hat. A pathomechanizmust igazolva pancreas és máj-funkciós próbákkal, H<sub>2</sub> teszt és felszívódási vizsgálatok segítségével megteremthetjük a sikeres kezelés

alapját, de a társuló vékonybél kontamináció és a colon dysbacteriosis további erőfeszítéseket igényel. Az újabban megismert élettani folyamatok erősítése lehetővé teszi a gastrointestinalis traktus normalis ecosystemiájának helyreállítását.

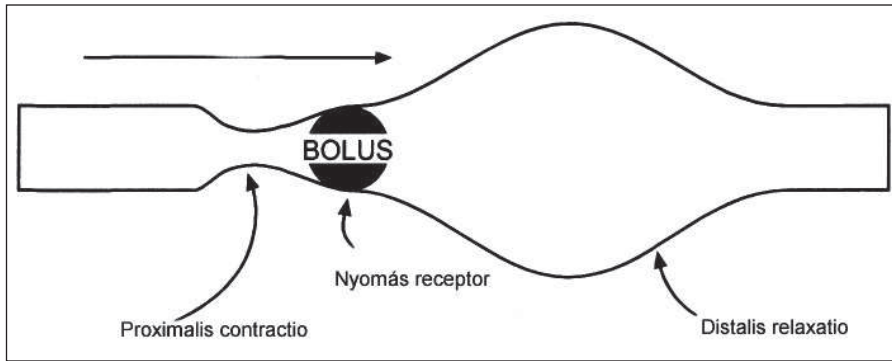
Az emésztés és felszívódás elégtelensége esetén a vastagbélbe jutó emésztetlen illetve a korábban fel nem szívódott béltartalom vizet tartva vissza ozmoticus hasmenést okoz, és ehhez törvényszerűen a dysbacteriosis infekciós komponense járul. Az emésztés és felszívódás elégtelenségének pathomechanismusa jelentősen különbözik, azonban legtöbb kórképben a két folyamat egymást erősítve együtt hat. Például a malabsorptió típusos formájában, a nem trópusi

sprue esetén a felszívódás elégtelensége mellett, melyet a vékonybél nyálkahártya hyperregeneratív atrofijája okoz, a cholecystokinin és secretin felszabadulás károsodását (a gyulladás ráterjedése az endokrin „I” és „S” sejtekre), a pancreas szekréció csökkentését és az emésztés elégtelenségét is megfigyelhetjük.

### Az emésztés és felszívódás élettani jelenségei

Attól függően, hogy hypotoniás vagy hipertoniás ételt fogyasztunk a jól átjárható duodenum falon keresztül víz és elektrolitok jutnak át és a béltartalom ozmolaritása (290 mOsm/l) és elektrolit tartalma ismét a plazmáéhoz válik hasonlóvá. A hipertoniás szénhid-

1. ábra



A peristalticus reflex sémája

rättartalmú táplálékok emésztése további ozmotikusan aktív molekulák (keményítő → diszacharidok → monoszacharidok) felszabadulásához vezet. A fehérjék és zsírok emésztése kisebb hígítást igényel.<sup>1</sup>

Az elektrolitok és víz mozgását az epitel sejtek lipid membránján keresztül speciális helyen beépült fehérjék: pumpák, karrierek, csatornák valamint a sejtek közötti rések teszik lehetővé. A transzmembrán transportnak 4 formája van: aktív transport, másodlagos aktív transport, harmadlagos és passzív mechanizmusok. Az aktív transport energiát igényel és a sejt apikális és bazolaterális membránján keresztül ionmozgásokkal jár, a passzív transport legtöbbször a sejtek között az elektrokémiai gradiensnek megfelelően jön létre.

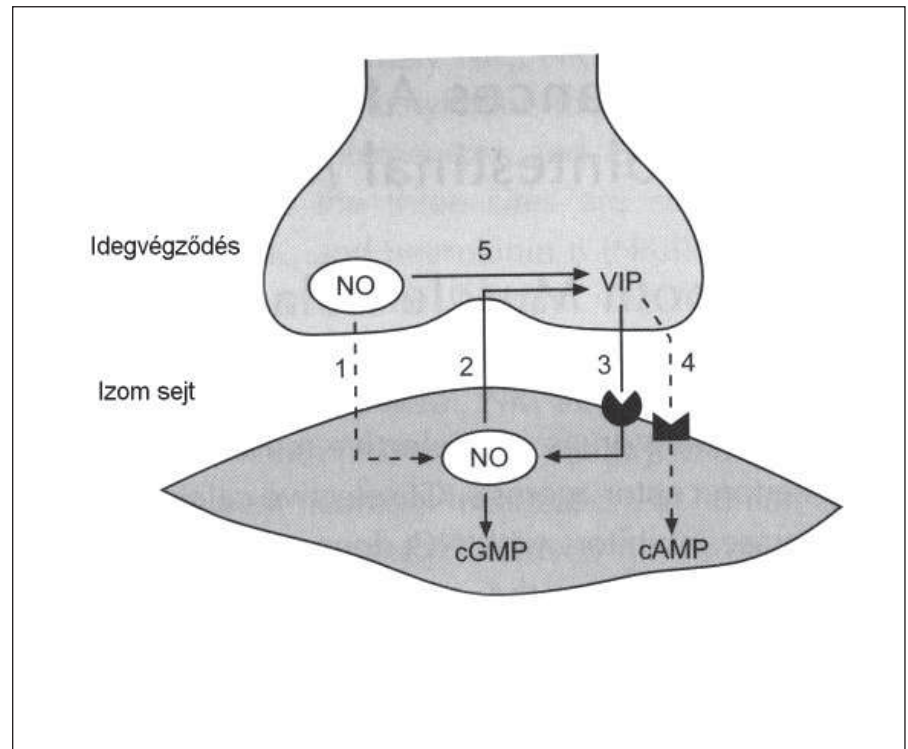
Az aktív transport a magas energiatartalmú adenosin-trifoszfátot (ATP) felhasználva eredményezi az ionok mozgását az elektrokémiai gradienssel szemben. A passzív transport a sejtek közötti rések mellett ioncsatornákon is végbe megy az elektrokémiai gradiensnek megfelelő irányba, ráadásul kétszeres sebességgel. Ezek az egymáshoz kapcsolódó transport rendszerek eredményezik azt, hogy a vékonybél tartalom hamarosan egyensúlyba kerül a plazma ionkoncentrációjával és víz visszatartásával izozmotikussá válik.

A vastagbélben azonban a Na<sup>+</sup> csatornák segítségével Na<sup>+</sup> és víz visszaszívás történik, a K<sup>+</sup> tartalom viszont növekedik, a rosszul felszívódó Mg<sup>2+</sup> és Ca<sup>2+</sup> ionok koncentrációja is nő a táplálékkal bevitt mennyiségek arányában. A colon baktériumflórája az emésztetlen rostokból rövid szénláncú zsírsavakat (acetat, propionat,

butirat) képez, ezek csökkentik a pH-t és növelik az ozmolaritást, de a széklet víz visszatartás révén hamarosan újra izozmotikus lesz.

Kissé más a helyzet, ha a felszívódásra képtelen szénhidrát, például a lactulose a vastagbélbe jutva a colon flóra anyagcseréjének áldozatává lesz. Ilyenkor 1 mol cukorból 3,7 mol rövid szénláncú zsírsav képződik, tehát az ozmolaritás közel 4X-re nő. Ráadásul ezek az organikus anionok (savak) inorganikus kationokat tartanak vissza, tovább növelve az ozmotikus nyomást és a széklet víztartalmát. A rövid szénláncú zsírsavak egy része felszívódik, illetve a bélhámsejtek táplálására szolgál, ez viszont csökkenti a széklet súlyát.

2. ábra



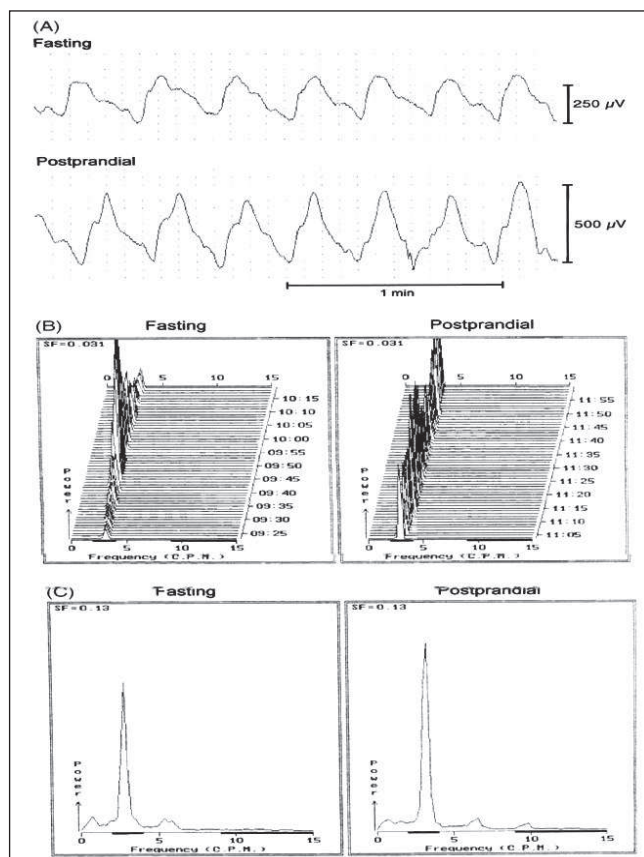
A relaxatiót végző idegvégződés és simaizomsejt struktúrája

### A kóros emésztés és felszívódás következménye

Normál körülmények között a lactose (tejcukor) teljes egészében lebomlik és felszívódik a vékonybélben, de veleszületett vagy szerzett lactose intoleranciában a lactase enzim hiánya miatt a tejcukor lejut a vastagbélbe és itt a bélflóra a lactulose-hoz hasonlóan bontja rövid szénláncú zsírsavakat és H<sub>2</sub>-t termelve.

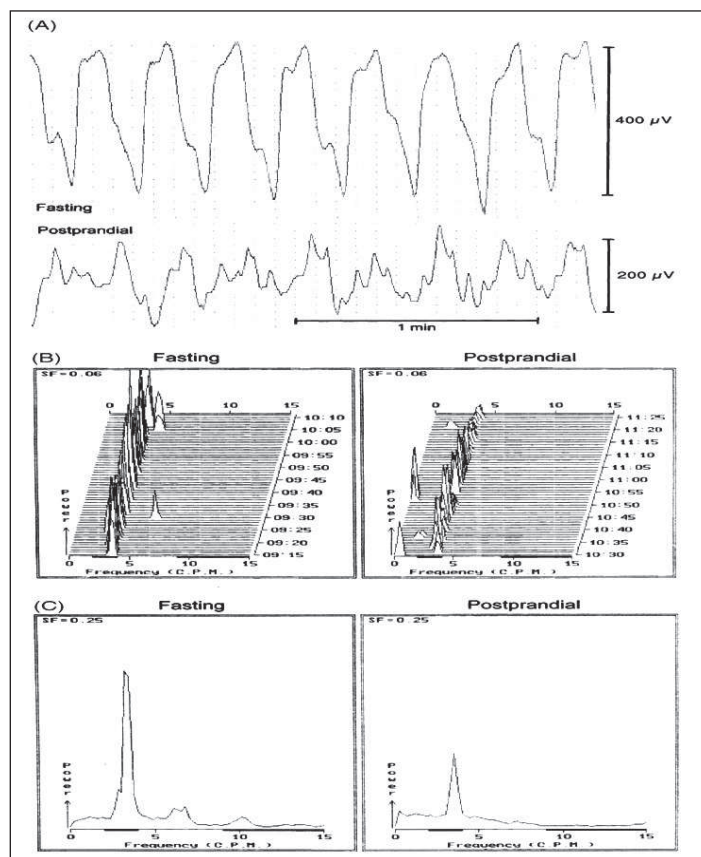
A contaminált vékonybél syndroma, amely típusosan fertőzőes eredetű, lactose intolerancián keresztül ozmotikus komponenssel bővül, sőt a tüneteket a diszacharidáz hiány, elsősorban a lactase enzim elégtelensége uralja. Még a típusos malabsorptios kórképekben (pancreas elégtelenség, sprue) is számolni kell infectios pathomechanizmussal is. Például az enyhe pancreas elégtelenségben a szerzett lactose intolerancia gyakran igazolható H<sub>2</sub> teszt segítségével és a pancreatin szubsztitúciós kezelés hatékonysága inkább a pancreas készítmény antibacteriális hatásából, mint az enzimpótlás jótékony szerepéből következik.

3a. ábra



Normál elektrogastrografiás görbe

3b. ábra



Kóros elektrogastrografiás görbe

### A malabsorptió és maldigestió differenciál diagnózisa

A pontos diagnózis illetve a pathomechanizmus ismerete a hatékony kezelés szempontjából fontos. A külső okok felderítésében a gondos anamnézis segít.

A szerzett malabsorptios kórképek felismerésében az anamnézis mellett a májfunkció<sup>2</sup>, pancreas funkció<sup>3</sup> felszívódási zavar és contaminált vékonybél<sup>4</sup> tünetcsoport vizsgálata illetve a tápláltsági állapot és anyagcsere eltérések objektiválása vezethet a pontos diagnózishoz.<sup>5</sup>

#### Exocrin pancreas funkció vizsgálata

A pancreas exocrin funkciójának exakt mérésére direkt és indirekt eljárások szolgálnak<sup>3</sup>

#### Malabsorptió igazolása

Az endocrin pancreas funkció megítélése, egyben a vékonybél felszívódásának vizsgálatára legelőnyösebb a hagyományos cukorterhelés. Csak enyhén laposabb cukorterhelési görbe esetén xylose terhelés és a Lipiodol próba is használható a felszívódási zavar

igazolására. A funkcionális vizsgálatokat a nagyon érzékeny és specifikus endomysium ellenes ellenanyag vagy transzglutamináz ellenes ellenanyag szérumból való kimutatása és a vékonybél biopsia egészíti ki. A kóros értékek glutenmentes étrenden normalizálódnak a hasmenés megszűnésével együtt, majd diétás provokációra 2 hét alatt ismét pozitívvá válhatnak.<sup>2</sup>

### H<sub>2</sub> teszt a vékonybél kontamináció igazolása

A bakteriális túlnövésrel társult lactose intolerancia a fejlett nyugati országoknak és az elmaradottabb régióknak közös problémája gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt.

Ezen populációknak megközelítően 30%-át képezi: a páciensek 2/3-a szenved a lactose felszívódási zavar szerzett-, 1/3-a pedig az öröklött formájától.<sup>1</sup>

A panaszok tej vagy tejtermékek elfogyasztása után jelentkeznek, hasmenés, puffadás gázképződés, görcsös hasi fájdalom képében, de csontelváltozásokat is találtak a páciensekben. Bélrendellenessé-

gek, mint a coeliakia, rövid bél syndrome, Crohn betegség is a vékonybél bakteriális túlnövésével járhatnak.

Jellegzetes környezeti viszonyok hatására létrejövő fertőző bélbetegségek is előidézhetnek tejcukorérzékenységet gyermekeknél is és felnőtteknél is bármilyen szociális és gazdasági szinten.

A H<sub>2</sub>-teszt lactulose és lactose terheléssel a legérzékenyebb szűrővizsgálati módszere a vékonybél bakteriális túlnövésének, bár a cukor- és xylose-terheléses vizsgálatok is használatosak.

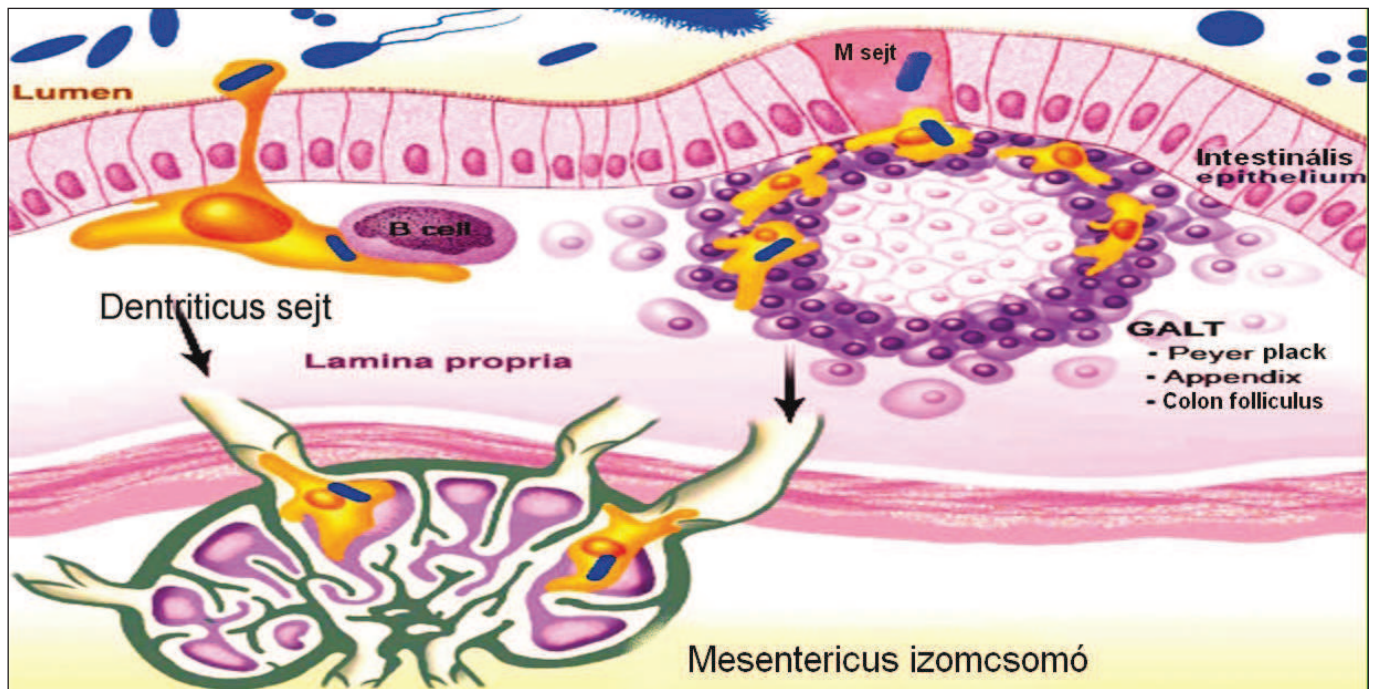
A jejunumból vett biopsiák mikrobiológiai vizsgálata megerősítheti a bakteriális inváziót a vékonybélben, bár ez az invazív módszer kevésbé érzékeny.

Korábbi tanulmányunk igazolta<sup>6</sup>, hogy a vékonybél bakteriális túlnövése szignifikánsan gyakoribb azoknál a betegeknél, akiknek enyhe- és mérsékelt pancreas elégtelenségük, mint azoknál a betegeknél, akik súlyos krónikus pankreatitisben szenvednek.

A pancreas enzimek pótlásának – amelyet csak súlyos pancrease-



4. ábra



A gasztrointesztinális immunrendszer

légtelenség esetében alkalmazunk – lehet fontos szerepe a bakteriális túlnövés kezelésében.

Azonban a nagy dózisban adott pancreatin készítmény befolyásolhatja a dysbacteriosist és a belekben a bakteriális túlnövést enyhe és mérsékelt pancreas insufficienciában és a kontrollcsoportban is.<sup>4</sup>

A ribonukleázok és a dezoxiribonukleázok antibakteriális hatása más pankreas enzimekkel együtt befolyásolni tudja a belek baktérium összetételét, folyamatosan csökkentve a H<sub>2</sub> produkciót válaszul a lactose terhelésre. Ezt a hatást bismuth készítményekkel és más desinficiensekkel fokozni lehet.<sup>1</sup>

### A normális bélflóra fenntartó mechanizmusai

#### Postprandiális motilitás és szekréció

Az étkezés során a vékonybél baktérium-szegénységét (10<sup>4</sup>–10<sup>6</sup> sejt/g) a gyomornedv, a pancreas szekréció és az epe biztosítja az egyirányú peristalticus reflex segítségével. Ez utóbbi a bolust caudalis relaxatio és oralis contractio eredményeként juttatja el az ileum felé míg az emésztés és felszívódás végbemegy<sup>7</sup> (1. ábra).

Az ileumba érkező, még nem emésztett zsírok és szénhidrátok, kevésbé a fehérjék egy fékező reflex, az ileal brake segítségével las-

sítják a gyomorürülést és vékonybél passage-t, adaptálják a pancreas secretio enzimműködését a szükségletnek megfelelően, hogy az emésztés minél tökéletesebb legyen. Ez a komplex mechanizmus egyben a vastagbél baktériumok távoltartását is szolgálja.<sup>8</sup>

A peristalticus reflexben a döntő caudalis relaxatio, amely két neurotransmitter (NO+VIP) együttes cAMP és cGMP felszabadításán keresztül hat, ezért a motilitást fokozó szerek kombinálásának sima izom relaxansokkal nemcsak a fájdalom és hasi görcsök mérséklésében, hanem a vékonybél tisztulásában is szerepe lehet.<sup>9</sup> (2. ábra)

#### Interdigestív motilitás és szekréció

Még fontosabb a gastrointestinális homeostasis fenntartásában, a vékonybél dysbacteriosis megelőzésében az interdigestív motilitás. A 60–90 percenként a gyomorból az ileumig végigfutó migráló myoelektromos complexumok (MMC) vezérelte motilitás fokozódás, amely a gyomor-, pancreas- és epeszekréció fokozódásával együtt mechnikusan is kitisztítja a felső gastrointestinális rendszert a leváló hámszektől, baktériumoktól és emésztetlen maradványoktól.<sup>10</sup> Ennek a komplex myoelektromos és szekréciós tevékenységnek a „pace maker”-ei az antrumban lévő

Cajal sejtek, amelyek a lassú hullámok (kb. 3/perc) ritmikus depolarizációját eredményezik. Ezt az elektromos aktivitást a neurotransmitterek felerősítik (spike) és ez a simaizomban mechnikus kontrakcióban nyilvánul meg. A Cajal sejtek és a simaizom elektromos tevékenységét elektrogastrografiával (EGG) rögzíteni tudjuk, ami a szív EKG-hoz hasonlóan fontos adatokat szolgáltat a gyomor működéséről is.<sup>11</sup> Elsősorban a funkcionális motilitási zavarokban és másodszorban neuropathiákban írtak le jellegzetes EGG eltéréseket, és a módszer alkalmas a terápia hatékonyságának monitorozására. (3a és 3b ábra)

#### Immun mechanizmusok

A gastrointestinális rendszer komplex ecosystemájának fenntartásában a vékonybél contamináció megelőzésében harmadik pillér az immunrendszer. A gastrointestinális csatorna közismertben nagy felszíne nem csak a táplálék felszívódására, hanem a baktériumok translocációjára, különösen endotoxinjaiknak az átjutására adna lehetőséget, ha nem működne tökéletesen a speciális immunrendszer a maga több lépcsős antigen felismerő és elhárító mechanizmusával.<sup>12</sup> Ennek a rövid áttekintésnek nem célja a gastrointestinális immunitás rész-

letes tárgyalása, de a gastrointestinális kórképek pathomechanizmusa a pancreatitistól a bakteriális cholangitisekig, az autoimmun hepatitistól a primer sclerotizáló cholangitisig, a Crohn betegségtől a colitis ulcerosán át a colon irritabile-ig vagy contaminált vékonybél nem érhető meg, ha figyelmen kívül hagyjuk az immunrendszer jelentőségét a kórképek kialakulásában vagy fenntartásában. (4. ábra) Az immunrendszer megfelelő működése teszi lehetővé, hogy a vékonybélnyálkahártya átengedje vagy csapdába ejtse az étel fehérjeit, megkülönböztetve a kellően emésztett polypeptideket és oligopeptideket az intakt fehérjemolekulától, a keményítőt és diszacharidákat a resistens rostoktól és oligoszacharidáktól és a pathogen baktériumokat és azok toxinjait a jótékony törzsektől. Mindezt úgy, hogy maga a táplálék egyúttal a hám táplálására is szolgál és a jótékony baktérium egyúttal a pathogen törzsek távoltartását is elősegíti. Érthető tehát, hogy a bél táplálására, a gastrointestinális rendszer élettani működtetésére minden áron törekedni kell, akár mesterséges táplálással biztosítani azt a minimális enterális tápfelvételt, legtöbbször pre és probiotikumok adagolásával is, ami a megbetegedett rész kímélésével, de a működő szakasz kompenzálásával még lehetséges. Ez a felismerés képezi az alapját a pancreatitisben, Crohn betegségben és sepsisben folytatott mesterséges táplálásnak<sup>13,14</sup>, amely az elmúlt években a jejunális táplálás probiotikumokkal, n-3 zsírsavakkal, gyökfogókkal kiegészített formáival a fenti súlyos betegségek kezelésének alapvető eljárásává lett.<sup>15</sup>

### Irodalomjegyzék:

1. Pap Á.: Mesterséges táplálás a családorvosi gyakorlatban Magyar Orvos 2005; 9:24-26
2. Gastroenterológia, Szerk.: Varró V., és mtsai.

- Medicina, Budapest, 1997;
3. Pap Á.: A krónikus pancreatitis kezelése Orv Hetil 2003; 41:2035-2037
4. Schäfer E., Németh É., Gyökeres T., Pap Á.: Pancreatin készítmény hatása vékonybél dysbacteriosisban enyhe illetve közepesen súlyos pancreas insufficienciában. LAM 2006 megjelenés alatt
5. Varga M: A hasnyálmirigy megbetegedéseinek étrendje. Gastroenterologia a háziorvosi gyakorlatban (jegyzet 201.old.) Kiadó: Medicom Glaxo, 1995
6. Balgha V., Pap Á.: Bacterial overgrowth of small intestine demonstrated by H2 test in patients with chronic pancreatitis. Digestion, 1991. 49: 6
7. Pap Á. A H2-receptor blokkolók alkalmazása az NSAID indukált gastrointestinális károsodások kezelésében Szerk: Gömör-Simon-Lonovics-Nemesánszky, A reumatológia és a gasztroenterológia közös területe: A nem szteroid gyulladásgátlók, Medicom, Budapest 1995: 125-127
8. Pap Á., Korom Mné, Marosi E., Varró V., A sikeres pancreas-enzimpótló kezelés feltételei Orv. Hetil. 1990. 131: 241-244.
9. Varga G., Pap Á., Vizi E. Sz.: A gyomor-bél rendszerre ható anyagok Humán farmakológia: A racionális gyógyszerterápia alapjai. Szerk: Vizi E. Sz. és mtsai. Medicina 1997
10. Magee D.F., Naruse S., Pap Á.: Vagal control of gallbladder contraction. J. Physiol. 1984; 355: 65-70.
11. Fodor Gy., Schwab R., Gyökeres T., Pap Á.: A prokinetikus kezelés és a kognitív terápia hatásosságának monitorozása elektrogasztroráfiával funkcionális dyspepsiában Orv Hetil 2005; 146:26 1393-1398
12. Takács T.: A vékonybél-dysbacteriosis patogeneze Gastroent & Hepatol 2005; 6:201-204
13. Olah A, Belagy T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103-1107,
14. Illés K., Pap Á. A Crohn-betegség kezelésének elméleti és gyakorlati lehetőségei napjaink klinikai és családorvosi gyakorlatában. Családorvosi Fórum, 2002; 8:29-32
15. Lasztity N., Hamvas J., Biro L., Németh É., Marosvölgyi T., Decsi T., Pap Á., Antal M: Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis – a prospective controlled trial. Clin Nutr 2005; 24: 198-205.