

Wpływ mikroflory jelitowej na rozwój zespołu jelita drażliwego

Influence of the intestinal microbiota on the development of irritable bowel syndrome

Ewa Dudzińska

Katedra Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Kulik

STRESZCZENIE

Mikroflora jelitowa człowieka składa się z bilionów drobnoustrojów, które uważane są za niepatogenne. Funkcją flory bakteryjnej wraz z systemem immunologicznym jest ochrona gospodarza przed kolonizacją i inwazją patogenu. Pełni także istotną funkcję metaboliczną, dostarczając środków odżywczych i witamin oraz energii poprzez rozkład węglowodanów złożonych do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short – chain fatty acids – SCFA*). Zaburzenia mikroflory jelitowej są w coraz większym stopniu uznawane za ważny czynnik w patogenezie i patofizjologii zespołu jelita drażliwego (ZJD) (ang. *IBS – irritable bowel syndrome*). Jest on schorzeniem o złożonej i nieznannej etiologii, jest chorobą czynnościową, chociaż wielu badaczy zalicza ją do przewlekłych, ze względu na długotrwały przebieg i częste nawroty. ZJD charakteryzuje się znamionymi bólami brzucha oraz zaburzeniami rytmu wypróżnień (zaparcie i/lub biegunka), przy braku patologicznych zmian organicznych.

Badania ostatnich lat wskazują na znaczący wpływ mikroflory jelitowej i osi mózgowo-jelitowej w patogenezie schorzenia. Modulacja mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków oraz badania nad dotychczas nie hodującymi się *in vitro* bakteriami mikrobioty jelitowej, pozwolą na nowe możliwości w leczeniu pacjentów z tym zespołem. Badania mikroflory jelitowej (właściwości drobnoustrojów) są obiecującym kierunkiem, pozwalającym na dalsze poznanie i charakterystykę wielu bakterii odpowiedzialnych za patofizjologię i objawy ZJD. Jest to nadal enigmatyczna choroba o wieloczynnikowej etiopatogenezie, w której wydaje się odgrywać istotną rolę skład mikrobioty jelitowej. Badania w kierunku zastosowania probiotyków i prebiotyków w zmniejszaniu objawów chorobowych ZJD, powinny być nadal kontynuowane w badaniach klinicznych w celu uzyskania jak najlepszych rezultatów.

Słowa kluczowe: zespół jelita drażliwego, mikroflora jelitowa, oś mózg-jelita

ABSTRACT

The human intestinal microbiota is made up of trillions of microorganisms that are considered to be non-pathogenic. The microbiota functions in tandem with the host's defences and the immune system to protect against pathogen colonisation and invasion. It also performs an essential metabolic function, acting as a source of essential nutrients and vitamins and aiding in the extraction of energy and nutrients, such as short-chain fatty acids (SCFA). Gut microbiota alterations are being increasingly recognized as an important factor in the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS). Irritable bowel syndrome is a disease with a complex and unknown etiology. It is a functional disease although many researchers regard it as chronic, due to the long duration or frequent recurrence. IBS is characterized by abdominal pain and disturbances in bowel habits (constipation and/or diarrhea), in the absence of pathological organic changes.

Studies in recent years have shown a significant effect of the intestinal microflora and intestinal cerebrospinal axis in the pathogenesis of the disease. Modulation of the intestinal microflora using probiotics and the focus on the function of uncultured intestinal microbiota will offer new opportunities for treatment of patients with this syndrome. Research into the intestinal microflora (the properties of microorganisms) is a promising direction, allowing for further understanding and characterization of many bacteria responsible for the pathophysiology and symptoms of IBS. It is still an enigmatic disease of multifactorial etiology, which seems to be related in significant ways to the composition of the intestinal microbiota. Research on the use of probiotics and prebiotics in IBS should be continued in numerous, well-planned clinical trials in order to obtain the best results in reducing IBS symptoms.

Key words: irritable bowel syndrome, gut microbiota, gut-brain axis

WSTĘP

Flora bakteryjna odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy jelitowej. Zawiera zróżnicowaną populację różnych szczepów bakteryjnych około 10^{14} bakterii, czyli 10-krotnie więcej niż całkowita liczba komórek ludzkich [1]. Endogenna mikroflora człowieka dysponuje możliwościami porozumiewania się nie tylko pomiędzy sobą, ale również może prowadzić molekularny dialog z komórkami gospodarza. Wielokierunkowa sieć powiązań umożliwia przesyłanie sygnału i porozumiewanie się bakterii z bakteriami, bakterii z gospodarzem i gospodarza z bakteriami. Sprawia to, że mikroorganizmy wraz z komórkami gospodarza tworzą kompleksowy interaktywny ekosystem, decydujący o wielu różnych ważnych procesach biologicznych, w tym o zdrowiu i chorobie [2].

Mikrobiom (mikrobiota) człowieka to ogół mikroorganizmów i może być opisany jako „suma wszystkich żywych mikroorganizmów żyjących w/lub na ciele człowieka”. Mikrobiom podlega ewolucji w zdrowym organizmie od narodzin do śmierci, mając na celu utrzymanie homeostazy w układzie odpornościowym gospodarza. Proces rozwoju mikrobiomu człowieka po urodzeniu jest regulowany przez czynniki zarówno adaptacyjne jak i wrodzone układu odpornościowego, a także zewnętrzne takie jak dieta, leki i ekspozycja na toksyny oraz choroby. Pierwszym i najważniejszym mechanizmem kolonizacji mikrobiomu jest pionowa transmisja mikroflory z matki na dziecko. Kolonizacja błony śluzowej w przewodzie pokarmowym, oddechowym, moczowo-płciowym, jak i skóry, zaczyna się w czasie narodzin lub nawet wcześniej, gdy noworodek jest narażony na mikroflorę matki w łóżysku. Najnowsze badania donoszą, że profil mikrobiomu łożyska posiada w swoim składzie niepatogenną, komensaliczną florę bakteryjną: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* i *Fusobacteria phyla*, co daje pewne podobieństwo do mikroflory jamy ustnej. Zaobserwowano, że w pierwszym tygodniu życia u noworodków pełne określenie mikrobiomu jelita skolonizowane jest głównie przez członków *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, a znacznie mniej *Firmicutes phyla* [3].

Badania wykazały również, że u dzieci narodzonych drogami natury stwierdza się drobnoustroje przypominające fizjologiczną florę pochwy matki, czyli: *Lactobacillus* czy *Prevotella*, natomiast u dzieci, które przyszły na świat poprzez cięcie cesarskiego dominują bakterie *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium*, bytujące przeważnie na powierzchni skóry. Typowy zestaw mikroorganizmów

człowieka dorosłego formułuje się w ciągu pierwszych lat życia. Następuje przy tym stopniowy wzrost udziału gatunków *Bacteroides*, przy zmniejszeniu liczebności *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Skład drobnoustrojów dorosłego człowieka pozostaje relatywnie stabilny, chociaż w wieku podeszłym obserwuje się obniżenie odsetka *Bacteroides*, zwiększenie natomiast bakterii *Enterococcus* i *Escherichia coli* [4].

Carding i wsp. (2015) [5], podkreślają, że mikroflora jelitowa człowieka składa się z bilionów drobnoustrojów, które uważane są za niepatogenne. Funkcją flory bakteryjnej wraz z systemem immunologicznym jest ochrona gospodarza przed kolonizacją i inwazją patogenu. Pełni także istotną funkcję metaboliczną, dostarczając środków odżywczych i witamin oraz energii poprzez rozkład węglowodanów złożonych do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short – chain fatty acids – SCFA*). W związku z tym mikroflora jelitowa pełni wiele życiowych funkcji dlatego szczególnie interesujące są badania dotyczące mikrobiomu jelit, jego wpływu na zdrowie i roli w rozwoju chorób.

Zaburzenia mikroflory jelitowej są w coraz większym stopniu uznawane za ważny czynnik w patogenezie i patofizjologii zespołu jelita drażliwego (ZJD) (ang. *irritable bowel syndrome – IBS*) [6]. Zespół jelita drażliwego jest bardzo rozpowszechniony w populacji (od 5% do 20%) i stanowi funkcjonalne zaburzenie przewodu pokarmowego. Zaburzenie to jest najczęstszym rozpoznaniem spotykanym w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej. ZJD charakteryzuje się zmiennymi bólami brzucha, oraz zaburzeniami rytmu wypróżnień (zaparcie i/lub biegunka), przy braku organicznej etiologii [7].

Zapadalność na ZJD ma tendencję zwyżkową i wiąże ze znaczącym obniżeniem jakości życia chorych osób. ZJD jest niejednorodnym zaburzeniem funkcjonalnym układu trawiennego i dzieli się je na kilka podtypów w zależności od dominującego rytmu wypróżnień: ZJD z zaparciami (IBS-C), ZJD z biegunką (IBS-D), ZJD mieszany (IBS-M) oraz postaci niezdefiniowanej (ang. *undefined IBS – U-IBS*) [8].

Rozpoznanie ZJD stawiane jest w oparciu o Kryteria Rzymskie III z 2006 r. jako nawracający ból lub dyskomfort w obrębie jamy brzusznej trwający przynajmniej 3 dni w miesiącu przez ostatni kwartał. Jak również spełnione muszą być co najmniej 2 z 3 objawów dodatkowych: poprawa po wypróżnieniu, początek dolegliwości skojarzony ze zmianą rytmu wypróżnień i/lub ze zmianą wyglądu stolca

[9]. Badacze dowodzą, że skład mikroflory jelitowej osób z różnymi schorzeniami, między innymi w ZJD różni się istotnie od osób zdrowych [10]. Naukowcy Lee, Bak (2011) [11], uważają, że flora bakteryjna jelit odgrywa ważną rolę patogenezie ZJD. Wynika to choćby z faktu, że ZJD występuje często po infekcjach jelitowych lub leczeniu antybiotykami. Badania wykazały, że zmiany flory bakteryjnej jelit często obserwowane są w grupach pacjentów z ZJD. Biorąc pod uwagę zależność między zmianą flory bakteryjnej a schorzeniami jelit, manipulacja składem mikroflory za pomocą probiotyków i prebiotyków wydaje się być idealnym sposobem leczenia ZJD. Jednak korzystne efekty i skuteczność zmiany flory bakteryjnej jelit z pomocą probiotyków i prebiotyków w celu zmniejszenia objawów ZJD nie były spójne w badaniach klinicznych.

Pomimo prowadzenia szeregu badań, zespół jelita drażliwego nadal jest schorzeniem nie do końca poznanym biorąc pod uwagę przyczyny i leczenie.

ASPEKTY PATOFIZJOLOGICZNE ZJD

Patofizjologia ZJD nie jest do końca poznana. W patogenezie choroby znaczącą rolę odgrywają zaburzenia regulacji nerwowej oraz zmiany uwalnianiu mediatorów regulujących czynność motoryczną przewodu pokarmowego i czynności receptorów dla tych mediatorów. Do czynników biorących udział w rozwoju choroby zalicza się m.in. serotoninę [12]. El-Salhy i wsp. (2012) [13], zwracają uwagę, że ważną rolę w regulowaniu perystaltyki przewodu pokarmowego odgrywają hormony jelitowe. W celu oceny gęstości oraz wydzielania komórek endokrynych wykonano biopsję jelita grubego u 41 pacjentów z ZJD. Analiza badań wykazała zwiększoną ilość serotoniny oraz peptydu jelitowego (PYY) w badanej śluzówce osób z poinfekcyjnym ZJD. Serotonina aktywuje podśluzówkowe neurony spłotu trzewnego, kontroluje żołądkowo-jelitową perystaltykę i wydzielanie chlorków przez interneurony i neurony ruchowe. Peptyd jelitowy pobudza wchłanianie wody i elektrolitów, hamuje prostaglandyny (PG) E2 i naczyniowoaktywny peptyd jelitowy, który pobudza wydzielanie soku jelitowego i jest głównym regulatorem znanym jako „hamulec jelitowy”. Autorzy zwracają uwagę, że chociaż związek przyczynowo-skutkowy jest trudny do wyjaśnienia, jednakże wykazane nieprawidłowości mogą przyczynić się do powstawania objawów związanych z ZJD.

Inne badania dowodzą, że przebyte zakażenie przewodu pokarmowego może doprowadzić do powstania poinfekcyjnego zespołu jelita drażliwego.

Qin i wsp. (2012) [14], opisują pozapalną postać ZJD, gdzie objawy choroby rozwijają się po epizodzie ostrej infekcji jelitowej. Cechy pozapalnego ZJD przypominają podtyp z dominującą biegunką i są to: ból brzucha i pilna potrzeba oddania stolca. Badania prospektywne wskazują, że 3–36% infekcji jelitowych może prowadzić do powstawania objawów ZJD. Wiele jednak zależy od organizmu i odpowiedzi na zakażenie. Mechanizmy powstania poinfekcyjnego ZJD nie są do końca poznane choć uważa się, że dochodzi do zmiany jelitowej flory bakteryjnej, zmiany przepuszczalności jelit i aktywowania odpowiedzi immunologicznej jelit lub nawet zmian strukturalnych w jelitowym układzie nerwowym.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się tak zwanej nadwrażliwości trzewnej w ZJD. Zjawisko to jest dość powszechne w omawianej grupie chorych. Uważa się, że do nadwrażliwości trzewnej dochodzi wtórnie w wyniku aktywacji w błonie śluzowej czynników i elementów układu immunologicznego. Zaburzenia mikroflory jelitowej mogą prowadzić do nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego oraz utrzymywania się lekkiego, przewlekłego stanu zapalnego jelit. Podejrzewa się, że za powstanie stanu zapalnego odpowiedzialne są nadmiernie gromadzące się w śluzówce osób z ZJD komórki tuczne oraz neutrofile [15].

Potwierdzeniem tego faktu mogą być badania Badiana Rijnerse i wsp. (2007) [16]. Autorzy zwracają uwagę na rolę komórek tłuszczowych w patogenezie ZJD. Komórki te po aktywacji są zdolne do uwalniania i produkcji różnych mediatorów zapalnych i często znajdują się w bliskim sąsiedztwie neuronów, przez co mają wpływ na reakcję jelita. Ponadto stan zapalny prowadzi do lokalnej aktywacji neuronów w wyniku uwalniania neuropeptydów, które również odgrywają ważną rolę w modulacji układu odpornościowego poprzez stymulację komórek tego układu.

Natomiast Zouiten i wsp. (2006) [17], podkreślają, że nadwrażliwość trzewna czy zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego są wtórnym zaburzeniem osi mózg–jelita, modulowanych przez środowisko oraz czynniki psychospołeczne. Wykazano również, że wiedza o neuroprzekaznikach biorących udział w komunikacji pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym i przewodem pokarmowym jest obecnie bardzo pomocna w opracowywaniu terapii wpływających na zmniejszenie objawów ZJD. Tak więc schorzenie to nie jest już postrzegane wyłącznie jako zaburzenie funkcji motorycznej jelit, lecz raczej jako kliniczna manifestacja zaburzonej regulacji osi: ośrodkowy układ nerwowy – jelita. Istotnymi czyn-

nikami są zaburzenia czucia trzewnego, zmiany w sferze psychicznej, jak również problemy natury socjalnej (Ringel i wsp. 2001) [18].

W badaniach Elsenbruch i wsp. (2010) [19], wykazano, że zaburzenia procesów emocjonalnych wyrażające się lękiem i depresją korelują z oceną nasilenia bólu u pacjentów z ZJD, co wskazuje, że ocena doznań wisceralnych jest zależna od czynników emocjonalnych. W innych badaniach stwierdzono jednak, że wzmożona wrażliwość na bodźce pochodzące z trzewi wynika raczej ze skłonności do przeszacowywania odczuwanego bólu, a nie ze zwiększonej wrażliwości neurosensorycznej [20]. W artykule przeglądowym na temat uwarunkowań doznań bólowych u chorych z ZJD, Elsenbruch (2011) [21], wyraża przekonanie, iż nadal pozostaje niejasne, które czynniki psychologiczne są najsilniej związane z trzewiową przeczulicą bólową. Jednocześnie autor zauważa, że procesy regulacji emocjonalnej są zdecydowanie najbardziej prawdopodobnymi czynnikami etiologicznymi odczuć bólowych w ZJD.

W badaniach Marlicz i wsp. (2012) [15], autorzy zauważają, że pacjenci z ZJD dość często przejawiają różne objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym, takie jak depresja czy zaburzenia osobowości. Powszechnie uważa się, że czynniki psychospołeczne odgrywają istotną rolę w rozwoju ZJD, a dolegliwości mogą bardzo nasilać się w chwili ciężkich stresów życiowych oraz problemów psychospołecznych [22]. Liczne obserwacje [23,24] donoszą, że do rozwoju ZJD mogą przyczyniać się stany depresyjne i lękowe. Jednocześnie depresja i lęki należą do najczęściej współwystępujących przy ZJD zaburzeń psychicznych. Stwierdzono, że na depresję cierpi ok. 30% chorych, a na stany lękowe ok. 16% [24]. Ich współwystępowanie wiąże się także z większym nasileniem objawów ZJD [25]. Stwierdzono również, że istotnymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój ZJD są także ogólny stan zdrowia, dieta i styl życia [26].

TERAPIE STOSOWANE W LECZENIU ZJD

Zazwyczaj opanowanie zaburzeń motoryki skutkuje ustąpieniem dyskomfortu w jamie brzusznej. Terapia obejmuje modyfikację diety, w tym stosowanie błonnika, leczenie farmakologiczne oraz pomoc psychologiczną [9]. Gdy zmiana diety i stylu życia nie przynosi rezultatów, w terapii ZJD stosuje się środki farmakologiczne. Określone leki dobierane są na podstawie dominujących objawów, a głównym celem ich jest łagodzenie dolegliwości [27].

Mahdi-Shirazi i wsp. (2012) [28], dowodzą, że w odniesieniu do leczenia ZJD najlepsze rezultaty osiągnięte są podczas połączenia leczenia farmakologicznego

i psychoterapii. Jedno z badań pokazuje, że w leczeniu ZJD niezbędne jest wielodyscyplinarne podejście terapeutyczne w tym psychoterapia i edukacja na temat stosowania odpowiedniej diety. Inne badania udowadniają, że psychoterapia, zwłaszcza terapia poznawczo-behawioralna, hipnoterapia i psychoanaliza, są niezwykle skuteczne w leczeniu pacjentów z ZJD, w znaczący sposób zmniejszając objawy choroby i poziom lęku.

Lackner i wsp. (2006) [29], przeprowadzili badanie w grupie pacjentów z ZJD przed rozpoczęciem psychoterapii i po jej zakończeniu. Wykazano, że podczas psychoterapii doszło do zmniejszenia dolegliwości chorobowych ZJD oraz redukcji lęku i martwienia się. Pozytywny wpływ na ZJD mają także inne techniki psychoterapeutyczne. W badaniach Kuttner i wsp. (2006) [30], stwierdzono, że ćwiczenie jogi przez okres miesiąca wiązało się z istotnym zmniejszeniem dolegliwości ze strony układu pokarmowego u pacjentów ZJD.

Większość pacjentów z zespołem jelita drażliwego uważa, że dieta odgrywa istotną rolę w wywoływaniu objawów ZJD i pragną wiedzieć, jakiej żywności unikać. W badaniach przeglądowych El-Salhy i wsp. (2012) [31] stwierdzono, że spożycie kalorii, węglowodanów, białek i tłuszczów przez pacjentów z ZJD jest takie samo jak populacji ogólnej. Wykazano, że pacjenci starają się unikać pewnych produktów spożywczych, które są bogate w składniki fermentowalne takie jak oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy i poliole (ang. *Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols* – FODMAP). Ponadto stwierdzono, że dieta pacjentów składa się z niskiej zawartości wapnia, magnezu, fosforu i witaminy B2. Nie stwierdzono, by alergie pokarmowe powodowały wystąpienie objawów ZJD. Uważa się, że osoby z ZJD powinni indywidualnie dobrać takie produkty żywnościowe, które nie powodują zaostrzenia objawów chorobowych.

MIKROFLORA JELITOWA A ZJD

Do czynników branych pod uwagę w patofizjologii ZJD zaliczane są zmiany mikroflory jelitowej. Ghoshal i wsp. (2012) [32], podkreślają, że ludzkie jelito kryje ogromny ekosystem mikrobiologiczny, który jest przystosowany do wykonywania różnych funkcji, takich jak trawienie pokarmu, metabolizm

leków, detoksykacja związków toksycznych, produkcja niezbędnych witamin, zapobieganie przylegania patogennych bakterii do ściany jelita i utrzymaniu homeostazy w przewodzie pokarmowym. Stwierdzono, że u pacjentów z ZJD może dochodzić do ilościowego wzrostu bakterii w jelicie cienkim czyli bakteryjnego przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego. Uważa się, że zmiany jakościowe mikroflory jelitowej mogą mieć związek z powstawaniem objawów ZJD. Badania potwierdzają, że modulowanie mikroflory bakteryjnej za pomocą probiotyków czy antybiotyków daje efektywne korzyści terapeutyczne w tej dotychczas enigmatycznej chorobie.

Autorzy Lee, Lee (2014) [33], zwracają uwagę, że flora bakteryjna jelit może być modulowana poprzez sygnały płynące ze strony mózgu oraz mikroflora jelit może wpłynąć na funkcję mózgu. Świadczyć o tym może fakt, że u pacjentów z ZJD często obserwuje się zaburzenia psychiczne, takie jak lęk i depresja, a ci z towarzyszącym stresem psychologicznym są bardziej narażeni na rozwój pozakaźnego – ZJD. To powiązanie między mikrobiotą, jelitami i mózgiem w ZJD postuluje za istnieniem dwukierunkowej, homeostatycznej sieci.

Badacze Długosz i wsp. (2015) [34], zwracają uwagę na liczne badania wykazujące istotne różnice flory bakteryjnej jelita grubego pomiędzy pacjentami z zespołem jelita drażliwego i osób zdrowych. Mniej wiadomo odnośnie różnic mikroflory w jelicie cienkim. W związku powyższym, naukowcy wykonali biopsję błony śluzowej jelita czczego u pacjentów z ZJD i w grupie kontrolnej osób zdrowych, w celu określenia różnic mikroflory w obu grupach. Wykonano biopsję jelita czczego u 35 pacjentów (26 kobiet) w wieku 18–57 lat oraz 16 zdrowych ochotników (11 kobiet) w wieku od 20–48 lat. Sekwencje analizowano na podstawie klasyfikacji taksonomicznych. We wszystkich próbkach wykazano, że najliczniejszymi gromadami były: *Firmicutes* (43%), *Proteobacteria* (23%), *Bacteroidetes* (15%), *Actinobacteria* (9,3%) i *Fusobacteria* (7,0%). Najbardziej licznymi rodzajami były: *Streptococcus* (19%), *Veillonella* (13%), *Prevotella* (12%), *Rothia* (6,4%), *Haemophilus* (5,7%), *Actinobacillus* (5,5%), *Escherichia* (4,6%) i *Fusobacterium* (4,3%). Nie znaleziono żadnej różnicy między głównymi gromadami lub rodzajami flory bakteryjnej u chorych z ZJD i grupą kontrolną. Natomiast badania Shukla i wsp. (2015) [35], w których badano mikroflorę osób z ZJD oraz osób zdrowych poprzez pobranie próbek kału wykazano, że istnieją istotne różnice pomiędzy mikroflorą pacjentów z ZJD a osobami zdrowymi. W kale pacjentów z ZJD stwierdzono większe

i częstsze występowanie bakterii *Pseudomonas aeruginosa*.

Najnowsze badania González i wsp. (2015) [36], podkreślają, że patofizjologia ZJD pozostaje nieznana, ale istnieje szereg dowodów na związek tego schorzenia z mikrobiotą jelit. Pomimo pojawiania się kontrowersji, mikroflora jelit prawdopodobnie przyczynia się do wystąpienia objawów ZJD, przynajmniej u niektórych pacjentów, poprzez zmienioną w procesie fermentacji, upośledzoną funkcję bariery jelitowej, szkodliwą modulację funkcji czuciowo-jelitowej, promocję zapalenia o niskim nasileniu bez uszkodzenia tkanek i szkodliwą modulację osi mózg-jelita. Wykazano, że terapia z pomocą probiotyków ma wpływ na niewielkie zmniejszenie objawów ZJD-u, ale rzeczywiste dowody na ich skuteczność nie są wystarczająco silne. Najlepsze wyniki uzyskuje się u dzieci stosując *Lactobacillus rhamnosus*, które umiarkowanie zmniejsza ból brzucha, podczas gdy u dorosłych korzystne w zastosowaniu wydają się być gatunki *Bifidobacterium*.

Inni badacze Hayes i wsp. (2014) [1], uważają, że zmiany mikroflory jelitowej są dobrze udokumentowane w stosunku do przyjmowania bakterii probiotycznych w czasie epizodów zapalenia żołądka i jelit czy po antybiotykoterapii oraz w odniesieniu do wielu chorób przewlekłych. W ostatnich latach postęp w technikach molekularnych stosowanych do scharakteryzowania flory bakteryjnej jelit doprowadziły do głębszego zrozumienia w tej dziedzinie. Zmiana składu flory bakteryjnej jelit (dysbioza), a przede wszystkim interakcji pomiędzy bakteriami i składnikami diety lub produktów trawienia może odgrywać rolę w patogenezie i pojawieniu się objawów ZJD. Na przykład wzdęcia mogą być konsekwencją zmniejszenia metanogennych bakterii lub alternatywnie, mogą wynikać ze zwiększenia liczby organizmów wytwarzających gaz, co prowadzi do uwolnienia gazów jako produktu ubocznego fermentacji bakteryjnej.

Rajilić-Stojanović i wsp. (2015) [8], uważają, że rozregulowanie jelitowego układu odpornościowego organizmu, przewlekłe zapalenie błony śluzowej o niewielkim nasileniu i zwiększenie przepuszczalności błony śluzowej oraz zaburzenia biologicznej bariery, uważane są za przypuszczalne mechanizmy patogenezy w ZJD, w którym mikroorganizmy jelitowe mogą mieć znaczącą rolę. Ponadto dwukierunkowe interakcje między jelitem i ośrodkowym układem nerwowym, które odgrywają istotną rolę w patogenezie ZJD, mogą być modulowane przez mikrobiotę. Jednak brak jest danych dotyczących dokładnych mechanizmów, poprzez które żywicieli-mikro-

flora leżą u podstaw patofizjologii i generują objawy. Identyfikowanie tych mechanizmów jest dalej komplikowane przez fakt, że większość drobnoustrojów przewodu pokarmowego pozostają niescharakteryzowane. O funkcji wypełnianej przez jelitowy mikrobiom można wnioskować na podstawie poznania właściwości wyizolowanych *in vitro* drobnoustrojów. W istocie, większość przypuszczalnych markerów mikrobiologicznych w ZJD jest związanych z nie hodującymi się bakteriami. Na przykład w badaniach mikrobioty jelitowej na wielu grupach z ZJD wykazano znacząco wysoką liczbę bakterii związanych z *Ruminococcus torques*, a liczebność ich dodatnio korelowała z objawami chorobowymi. Ciekawe jest to jak wykazano, że ta grupa bakterii bywa zmniejszona po leczeniu wielogatunkowymi probiotykami, które łagodzą objawy ZJD. Podobnie niehodowlane bakterie z rzędu *Clostridiales* są w sposób powtarzalny wykrywane w znaczących ilościach w ZJD, ale także we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Badacze uważają, że skupienie się na funkcji tych niehodowlanych bakterii powinno mieć istotne znaczenie dla przyszłych badań w kierunku ZJD.

Zespół jelita drażliwego zaliczany jest do chorób o złożonej i nieznannej etiologii. ZJD jest chorobą czynnościową, chociaż wielu badaczy również zalicza ją do chorób przewlekłych, ze względu na długotrwały przebieg choroby i częste nawroty [37,38,39]. Badania ostatnich lat wskazują na znaczący wpływ mikroflory jelitowej i osi mózgowo-jelitowej w patogenezie schorzenia. Modułacja mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków oraz badania nad dotychczas nie hodującymi się *in vitro* bakteriami mikrobioty jelitowej pozwolą na nowe możliwości w leczeniu pacjentów z tym zespołem.

WNIOSKI

1. Badania mikroflory jelitowej (właściwości drobnoustrojów) są obiecującym kierunkiem, pozwalającym na dalsze poznanie i charakterystykę wielu bakterii odpowiedzialnych za patofizjologię i objawy ZJD.
2. ZJD to nadal enigmatyczna choroba o wieloczynnikowej etiopatogenezie, w której wydaje się odgrywać istotną rolę skład mikrobioty jelitowej.
3. Badania w kierunku zastosowania probiotyków i prebiotyków w zmniejszaniu objawów chorobowych ZJD, powinny być nadal kontynuowane w badaniach klinicznych, w celu uzyskania jak najlepszych rezultatów.

LITERATURA

- [1] Hayes PA, Fraher MH, Path FRC i wsp. Quigley, Irritable Bowel Syndrome: The Role of Food in Pathogenesis and Management, *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2014 Mar;10(3): 164-174.
- [2] Binek M. Mikrobiom człowieka – zdrowie i choroba. *Post. Mikrobiol* 2012;51,1:27-36
- [3] Gritz EC, Bhandari V. The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review. *Front Pediatr* 2015;3:17.
- [4] Radwan P, Skrzydło-Radomańska B. Rola mikroflory jelitowej w zdrowiu i chorobie. *Gastroenterologia Praktyczna (2)* 2013:1-11.
- [5] Carding S, Verbeke K, Vipond DT i wsp. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *MicrobEcol Health Dis* 2015;26: 10.3402/mehd.v26.26191.
- [6] Ohman L, Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS), *CurrGastroenterol Rep* 2013 May;15(5):323.
- [7] Bellini M, Gambaccini D, Stasi C i wsp. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy, *World J Gastroenterol* 2014 Jul 21;20(27): 8807-8820.
- [8] Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A i wsp. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):278-287.
- [9] Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Krasnołębski P i wsp.: Zespół jelita drażliwego – nowe spojrzenie na etiopatogenezę, *Przegląd Gastrologiczny* 2011;6(1):17-22.
- [10] Scott KP, Antoine JM, Midtvedt T i wsp. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease, *Microbial Ecology in Health & Disease* 2015.
- [11] Lee BJ, Bak YT. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011 July; 17(3): 252-266. Published online 2011 July 13. doi:10.5056/jnm.2011.17.3.252
- [12] Dąbrowski A. (red). Wielka interna część II. *Gastroenterologia*, Warszawa wyd. Medical Tribune Polska 2011:294-307.
- [13] El-Salhy M, Gundersen D, Ostgaard H i wsp. Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome, *Dig Dis Sci* 2012;57(4):873-878.
- [14] Qin HY, Xiao HT, Wu JC i wsp. Key factors in developing the trinitrobenzene sulfonic acid-induced post-inflammatory irritable bowel syndrome model in rats, *World J Gastroenterol* 2012;18(20):2481-2492.
- [15] Marlicz W, Zawada I, Starzyńska T. Zespół nadwrażliwego jelita – nadwrażliwe jelito czy nadwrażliwy umysł? *Pol Merk Lek* 2012, XXXII, 187:64-69.
- [16] Rijnierse A, Nijkamp FP, Kraneveld AD. Mast cells and nerves tickle in the tummy: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome, *PharmacolTher* 2007;116(2):207-235.
- [17] Zouiten ML, Karoui S, Boubaker J i wsp. The pathophysiology of irritable bowel syndrome, *Tunis Med.* 2006;84(5): 269-274.
- [18] Ringel Y, Sperber AD, Drossman DA: Irritable bowel syndrome, *Annual Review of Medicine* 2001;52:319-338.
- [19] Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P i wsp. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study, *Gut.* 59, 2010:489-495.

- [20] Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SIM i wsp. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut*. 2007 September; 56(9):1202-1209.
- [21] Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms, *Brain Behav Immun* 2011;25(3):386-394.
- [22] Porro GB, Cremer M, Krejs G. i wsp. Gastroenterologia i hepatologia, Lublin wyd. Czelej 2003, p. 189.
- [23] Katsinelos P, Lazaraki G, Kountouras J i wsp. Prevalence, bowel habit subtypes and medical care-seeking behaviour of patients with irritable bowel syndrome in Northern Greece, *Eur J GastroenterolHepatol* 2009;21(2):183-189.
- [24] Palsson OS, Drossman DA: Psychiatric and psychological dysfunction in irritable bowel syndrome and the role of psychological treatments, *GastroenterolClin North Am* 2005;34(2):281-303.
- [25] Drossman DA, Morris CB, Schneck S i wsp. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit, *J Clin Gastroenterol* 2009;43(6):541-550.
- [26] Cash BD, Chey WD. Diagnosis of irritable bowel syndrome, *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(2):205-220.
- [27] Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *J Gastroenterol. Hepatol* 2010;25(4):691-699.
- [28] Mahvi-Shirazi M, Fathi-Ashtiani A, Rasoolzade-Tabatabaei SK i wsp. Irritable bowel syndrome treatment: cognitive behavioral therapy versus medical treatment, *Arch Med Sci* 2012;29,8(1):123-129.
- [29] Lackner JM, Lou Coad M, Mertz HR i wsp. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms, and anxiety, *Behaviour Research And Therapy* 2006;44(5):621-638.
- [30] Kuttner L, Chambers ChT, Hardial J i wsp. A randomized trial of yoga for adolescents with irritable bowel syndrome, *Pain Research & Management*. vol. 11(4)2006:217-223.
- [31] El-Salhy M, Ostgaard H, Gundersen D i wsp. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review), *Int J Mol Med* 2012;29(5):723-731.
- [32] Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U i wsp. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe?, *Int J Inflamm*. 2012;2012:151-85.
- [33] Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 Jul 21;20(27):8886-97.
- [34] Dlugosz A, Winckler B, Lundin E i wsp. No difference in small bowel microbiota between patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *Sci Rep*. 2015 Feb 17;5:8508.
- [35] Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN i wsp. Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015 Mar 18.
- [36] González T, Gonzalez S, Madiedo R i wsp. Irritable Bowel Syndrome; gut microbiota and probiotic therapy, *Nutr Hosp*. 2015 Feb 7;31 Suppl 1:83-8.
- [37] Evangelista S. Benefits from long-term treatment in irritable bowel syndrome, *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:936-960.
- [38] Gerson MJ, Gerson CD. The importance of relationships in patients with irritable bowel syndrome: a review, *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:157-340.
- [39] Luscombe FA. Health-related quality of life and associated psychosocial factors in irritable bowel syndrome: a review, *Qual Life Res* 2000;9(2):161-167.

Adres do korespondencji:

Ewa Dudzińska

Katedra Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

tel.: +48 81 448 67 20, +48 81 448 67 22

e-mail: ewadudzinska@umlub.pl,