

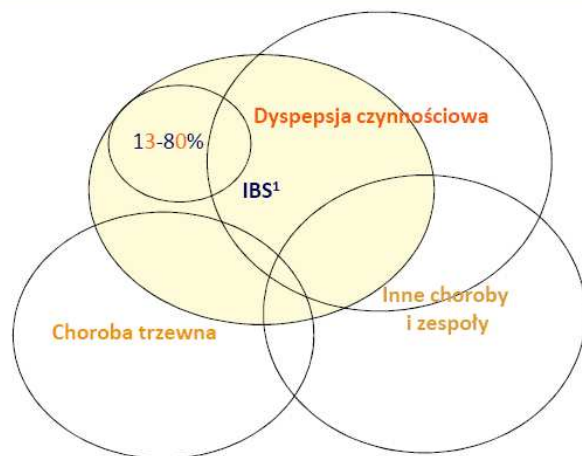
Co nowego w etiologii zespołu jelita drażliwego (IBS) – mikroflora jelitowa proszona do tablicy !

Wprowadzenie

Zespół jelita drażliwego (ang. irritable bowel syndrome - IBS) należy do najczęstszych zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego i charakteryzuje się występowaniem przewlekle lub okresowo takich objawów jak ból i dyskomfort brzucha z towarzyszącym wzdęciem, zaparciem i/lub biegunką. Objawom może towarzyszyć uczucie niepełnego wypróżnienia. Charakterystyczną cechą jest także towarzyszący bólom brzucha zmienny rytm wypróżnień i występowanie luźnych stolców na przemian z zaparciami. Rozpoznanie zespołu jelita drażliwego można postawić najczęściej na podstawie tzw. kryteriów rzymskich po zebraniu dokładnego wywiadu lekarskiego i przeprowadzeniu badania przedmiotowego, często bez potrzeby wykonywania dodatkowych, specjalistycznych badań diagnostycznych. U części pacjentów może jednak zaistnieć taka potrzeba i dotyczy to szczególnie osób u których istnieje podejrzenie choroby organicznej. Aktualnie obowiązujące to kryteria rzymskie III z 2006 roku (Tabela 1). Kryteria rzymskie III w odróżnieniu od poprzedniej klasyfikacji z 1999 roku (kryteria rzymskie II) pozwalają lepiej uwzględnić czas pasażu jelitowego i na ich podstawie można wyróżnić postać biegunkową, zaparciową i mieszaną zespołu. U części pacjentów zgłaszane objawy nie pozwalają na określenie konkretnej postaci zespołu. W diagnostyce różnicowej, zwłaszcza u pacjentów z postacią biegunkową choroby należy dodatkowo uwzględnić możliwości występowania choroby trzewnej.

Rycina 1

Współwystępowanie zespołu jelita drażliwego z innymi chorobami



Piśmiennictwo: Whitehead WE et al.: Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122:1140-1156

Epidemiologia IBS

Częstość występowania IBS w krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych określa się na 7-30%. Objawy częściej występują u kobiet (2:1). Większość osób z miernie wyrażonymi objawami nigdy nie zwraca się do lekarza po pomoc, natomiast w grupie osób, które takie pomocy szukają zdecydowaną większość stanowią kobiety (4:1). Należy podkreślić, że choć ryzyko wystąpienia choroby organicznej u osób z zespołem jelita drażliwego jest porównywalne do osób zdrowych, to jednak utrzymujące się objawy przyczyniają się do bardzo istotnego obniżenia jakości życia (ang. quality of life – QoL). U tych osób jakość życia jest znacznie obniżona i porównywalna do pacjentów z przewlekłymi chorobami organicznymi, takimi jak zaawansowana cukrzyca czy schyłkowa niewydolność nerek. Należy zaznaczyć, że część pacjentów z objawami IBS zgłasza także inne objawy, pozornie nie związane z przewodem pokarmowym. Wśród tych pacjentów częstość współwystępowania takich zespołów jak fibromialgia, zespół przewlekłego zmęczenia, bóle stawu skroniowo-żuchwowego czy przewlekły ból miednicy mniejszej jest znaczna. Nierzadkie jest też współwystępowanie i nakładanie objawów IBS z objawami z górnego odcinka przewodu pokarmowego o charakterze dyspepsji czynnościowej (rycina 1).

Tabela 1 Kryteria rzymskie III w diagnostyce zespołu jelita drażliwego

Przewlekłe lub nawracające co najmniej przez 3 miesiące z początkiem objawów przed 6 miesiącami:

1. Bóle brzucha bądź dyskomfort:

- a) zmniejszające się po defekacji
- b) i/lub związane ze zmianą w częstotliwości oddawania stolca
- c) i/lub związane ze zmianą wyglądu i konsystencji stolca, oraz:

2) Dwa lub więcej z następujących zaburzeń:

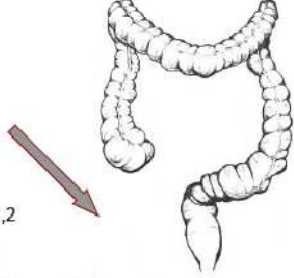
- a) zmiana częstości wypróżnień (powyżej 3 dziennie lub poniżej 3 tygodniowo)
- b) zmiana konsystencji stolca (nadmiernie twarde lub luźny)
- c) zmiana pasażu stolca (parcie na stolec, nagłe oddawanie stolca, uczucie niepełnej defekacji)
- d) wydalanie śluzu
- e) wzdęcia brzucha

3) Brak objawów alarmowych ze strony przewodu pokarmowego i/lub innych chorób mogących być przyczyną zgłaszanych dolegliwości.

Należy także zwrócić uwagę na charakterystyczne współistnienie objawów ze strony układu nerwowego – u ponad połowy pacjentów można rozpoznać mniej lub bardziej nasiloną depresję, a wiele osób przejawia w różnym stopniu wyrażone zaburzenia osobowościowe. Osoby te w sposób szczególny swoje problemy psychiczne manifestują objawami somatycznymi, zwłaszcza w sytuacjach stresowych i innych zaburzeniach emocjonalnych.

Rycina 2

Częste problemy związane z leczeniem zespołu jelita drażliwego

- Przewlekły charakter
 - Częste nasilenie objawów
 - Słaba reakcja na leczenie
- 
- Obniżenie jakości życia^{1,2}
 - Stosowanie wielu leków
 - Częste wizyty lekarskie i hospitalizacje
 - Niezadowolenie z dotychczasowego leczenia^{3,4}

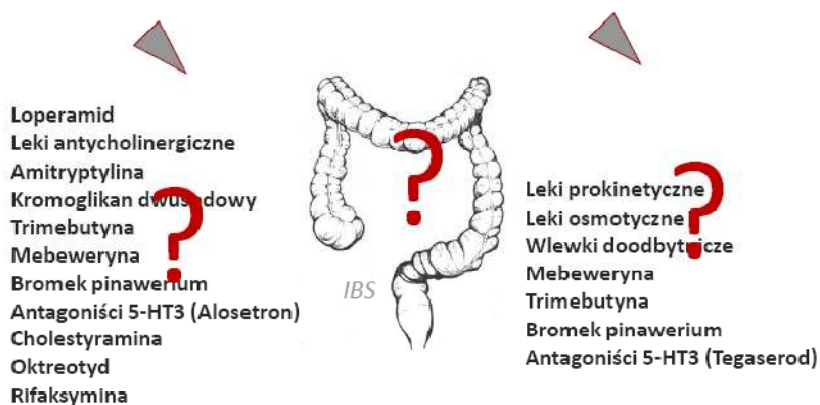
Piśmiennictwo:

1. Irvine EJ, et al. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1986-93.
2. Damon H, et al. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:16-20.
3. Damon H, et al. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:16-20
4. Ferrazi S, et al. *Can J Gastroenterol.* 2002;16:159-164

Wszystkie wyżej wymienione czynniki sprawiają, że znaczne są także koszty nakłady ekonomiczne związane z diagnostyką i leczeniem tego zespołu. Częste, przewlekłe i nasilone dolegliwości są przyczyną absencji chorobowej i wystawiania wielu zaświadczeń lekarskich, częstych wizyt lekarskich i hospitalizacji, wykonywania i powtarzania dodatkowych badań oraz stosowania wielu leków. Ze względu na brak dostatecznej wiedzy na temat przyczyny powstawania objawów i stosowania prawie wyłącznie leków działających objawowo, niezadowolenie wśród pacjentów z dotychczasowego leczenia jest ogromne (rycina 2; 3).

Leki tradycyjnie stosowane w zespole jelita drażliwego

- Czy są już nowe /bezpieczne/ leki na horyzoncie?
- Aktualnie leczenie wyłącznie objawowe ?
- Czy istnieje leczenie przyczynowe ?



Piśmiennictwo: Mayer E. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2008;358:1692-1699

Etiologia

Należy podkreślić, że etiopatologia zespołu jelita drażliwego jest złożona i nadal nie dokładnie poznana. Aczkolwiek w ostatnich latach nasza wiedza na temat etiologii zespołu IBS wzbogaciła się o istotne elementy (rycina 4). Tradycyjnie wymienia się na następujące mechanizmy prowadzące do powstawania objawów w tym zespole:

- 1) zaburzenia motoryki jelit
- 2) nadwrażliwość trzewna,
- 3) ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej przewlekły stan zapalny jelit (ang. minimal „inflammatory” bowel state) oraz
- 4) zaburzenia układu immunologicznego w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Nowe badania wskazują na istotny związek z powyższymi i udział w patogenezie

- 5) mikroflory jelitowej i osi mikroflora-mózg-jelito,
- 6) roli czynników epigenetycznych i stresu we wczesnym okresie życia
(ang. early life stress events)

Rycina 4

PATOMECHANIZM - IBS

- zaburzenia motoryki
- nadwrażliwość trzewna
- **dysregulacja osi mózg-jelito**

- **czynniki infekcyjne**
- **dysbioza – zaburzenia mikroflory jelitowej**
- tło psychospołeczne
- czynniki stresowe we wczesnym okresie życia
- **mikroflora jelitowa jako czynnik epigenetyczny**

Parke GC et al.: Gastrointestinal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: Their Role in Pathogenesis and Treatment. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1-11

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

W badaniach z użyciem manometru i pomiarów elektrofizjologicznych wykazano, że u pacjentów z IBS często występuje nieprawidłowa motoryka jelit. Do zaburzeń perystaltyki często dochodzi w wyniku ekspozycji na stres lub posiłek. Początkowo uważano, że nieprawidłowości te dotyczą głównie jelita grubego, jednak w ostatnich pracach wykazano, że patologią może być objęty każdy odcinek przewodu pokarmowego. Ponadto wykazano, że zaburzenia w zakresie motoryki przewodu pokarmowego korelują z odczuwanymi przez pacjentów objawami. Dotyczy to także grupy osób z dominującym wzdęciem, u których zaburzenia pasażu dotyczą także gazów jelitowych. Co ciekawe w badaniach eksperymentalnych wskazano na istotny wpływ mikroflory jelitowej na czas pasażu jelitowego i tak u zwierząt doświadczalnych pozbawionych flory jelitowej (tzw. germ-free animals) powszechnie występuje gastropareza, zwolnienie pasażu jelitowego i rozdęcie kątnicy. Kolonizacja tych zwierząt mikroflorą jelitową powoduje

ustąpienie patologii i przywrócenie prawidłowej pracy przewodu pokarmowego. Z drugiej strony zaburzenia mikroflory jelitowej mogą prowadzić do nieprawidłowej fermentacji jelitowej z nadmierną, patologiczną produkcją wodoru i metanu, gazami odpowiedzialnymi za zwolnienie pasażu jelitowego i powstanie nadwrażliwości trzewnej, co przez pacjenta odczuwane jest jako bolesne wzdęcie.

Nadwrażliwość trzewna i przewlekły stan zapalny błony śluzowej jelita

Zaburzenia motoryki jelit, jakkolwiek często występują u pacjentów z IBS, to jednak nie są charakterystyczne wyłącznie dla tego zespołu. W ostatnich latach coraz więcej uwagi lekarze poświęcają tzw. nadwrażliwości trzewnej, które to zjawisko występuje powszechnie u pacjentów z zespołem jelita drażliwego. Obecnie uważa się, że do nadwrażliwości trzewnej dochodzi wtórnie w wyniku aktywacji czynników i elementów układu immunologicznego w błonie śluzowej. Zaburzenia mikroflory jelitowej mogą prowadzić do nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego i utrzymywania się subtelnego ale przewlekłego stanu zapalnego śluzówki jelit. Hipoteza ta wydaje się mieć potwierdzenie w badaniach tkanek jelitowych, uzyskiwanych podczas badań endoskopowych u pacjentów z IBS, w których wykazano nadmierne gromadzenie komórek tucznych i neutrofilów w błonie śluzowej z towarzyszącym uszkodzeniem zwojów nerwowych. U pacjentów z IBS obserwowano nadmierny rozpad komórek tucznych z uwolnieniem mediatorów stanu zapalnego w bezpośrednim sąsiedztwie zakończeń nerwowych. Z kolei w badaniach in-vitro wykazano, że nadsącz z hodowli zawierających tkankę jelitową pozyskaną za pomocą biopsji od pacjentów z objawami IBS działa drażniąco na zwoje nerwowe w mechanizmie zależnym od rozpadu komórek tucznych. Ponadto u pacjentów z IBS obserwowano nadmierne gromadzenie limfocytów, komórek enterochromatofilnych i zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej. Patologiczną aktywację układu immunologicznego, wywołującą tzw. alert prozapalny można także zaobserwować poprzez pomiar zwiększonego stężenia krążących cytokin zapalnych we krwi obwodowej. Powyższe obserwowane u pacjentów z IBS zjawiska bezpośrednio korelują z natężeniem odczuwanego przez nich bólu i innych dolegliwości. Współczesny pogląd na etiopatogenezę zespołu jelita drażliwego obrazuje rycina 5.

Uproszczony schemat obrazujący współczesne poglądy na patogenezę IBS

PATOMECHANIZM - IBS



Od dawna wiadomo, że przebyte zakażenie przewodu pokarmowego, wirusowe czy bakteryjne może prowadzić do wystąpienia tzw. poinfekcyjnego zespołu jelita drażliwego. Obserwacje te poczyniono jeszcze w toku badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 60 tych ubiegłego stulecia. Obecnie uważa się, że prawie 1/3 pacjentów z IBS rozwija objawy ze strony przewodu pokarmowego po przebytej infekcji. Czynnikiem etiologicznym, często nie diagnozowanym, jest najczęściej zakażenie bakteryjne (salmonella, shigella czy campylobacter jejuni), wirusowe (noro-wirusy) i/lub pasożytnicze (Giardia intestinalis i duodenalis) (tabela 2).

Tabela 2

Rola czynników infekcyjnych w patogenezie zespołu jelita drażliwego

Poinfekcyjny zespół jelita drażliwego

Author, year of publication	Percentage with PHBS	Follow-up period (mo)	No. infected	Organism	Setting
McKenrick and Read, 1994 ³⁰	31	12	38	<i>S. enteritidis</i>	Elderly care ^a
Gwee et al, 1996 ¹¹	29	3	75	Mixed bacterial	Infectious diseases hospital
Neal et al, 1997 ¹⁰	7	6	390	Mixed bacterial	Community
Thomley et al, 2001 ⁸	9	6	181	<i>C. jejuni</i>	Community
Dunlop et al, 2003 ¹⁰⁵	13	6	741	<i>C. jejuni</i>	Community
Ilnyckij et al, 2003 ¹⁰⁸	4.2	3	137	Traveler's diarrhea	Travelers
Okhuysen et al, 2004 ¹⁰⁷	11	6	97	Traveler's diarrhea	Travelers
Wang et al, 2004 ³¹	8	12-24	295	<i>Shigella</i> spp	Community ^a
Ji et al, 2005 ¹⁰⁶	7	6	101	<i>Shigella</i> spp	Community ^a
Mearin et al, 2005 ³²	11.8	12	677	<i>Salmonella</i>	Community ^a
Marshall et al, 2006 ³⁵	36	24	464	<i>C. jejuni</i> + <i>E. coli</i> O157	Community
Borgaonkar et al, 2006 ¹⁰⁹	2.7	3	231	Mixed	Community
Stermer et al, 2006 ³⁴	13.6	6	116	Traveler's diarrhea	Travelers
Moss-Morris and Spence, 2006 ²⁷	11	6	748	<i>C. jejuni</i> and Epstein-Barr virus	Community
Dizdar et al, 2007 ³⁹	7	12	1300	<i>Giardia duodenalis</i>	Community ^a
Soyturk et al, 2007 ¹¹⁰	14	6	72	<i>Trichinella britovi</i>	Community
Marshall et al, 2007 ⁹	24	3	107	Norovirus	Travelers ^a
	12 NS vs control	6	107	Norovirus	Travelers ^a
	7.9	6	260	<i>C. jejuni</i>	Community
Saps et al, 2008 ¹¹¹	36	6	44	Mixed bacterial	Pediatric hospital

NOTE. There is a wide range of percentages developing PHBS that appears to be related to the type of organism.
^aOutbreak of Infectious diarrhea.

Spiller R, Garsed K: Post Infectious IBS. *Gastroenterology* 2009; 136:1979-1988

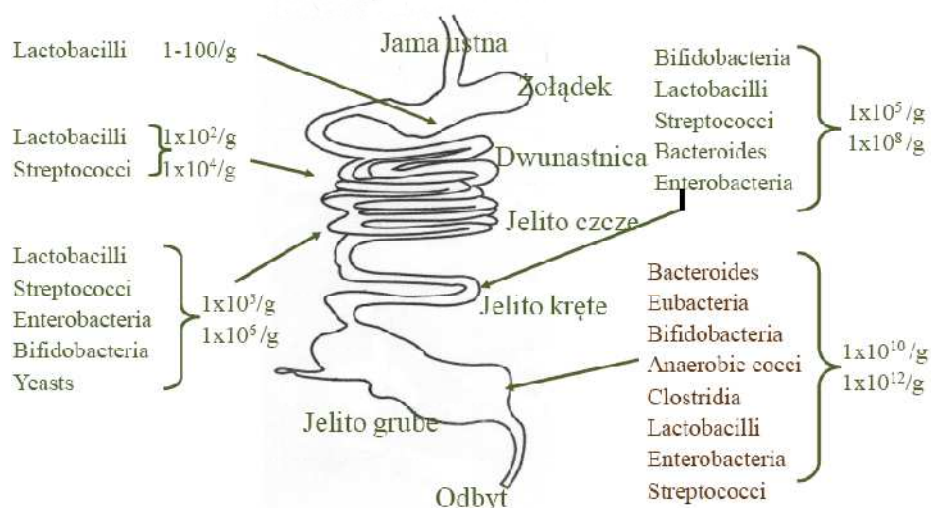
Uważa się ponadto, że ryzyko wystąpienia objawów IBS po przebytej infekcji wzrasta co najmniej pięciokrotnie i zależy od kilku dodatkowych czynników, które korelują ze stopniem nasilenia objawów. Do nich można zaliczyć: a) czas trwania infekcji jelitowej – im dłuższe zakażenie tym większe ryzyko wystąpienia zespołu, b) młodszy wiek – większe ryzyko, oraz c) współwystępowanie objawów depresyjnych lub lękowych ze strony układu nerwowego w czasie zakażenia przewodu pokarmowego, d) płeć żeńską, e) palenie papierosów, a także f) stopień wirulencji czynnika zakaźnego oraz g) przebytą kurację antybiotykową. Pomimo, że istnieje tendencja do zmniejszania bądź samoistnego wycofywania się dolegliwości, u znacznej liczby pacjentów objawy mogą utrzymywać się nawet przez okres 6 lat jaki upłynął od zakażenia.

Mikroflora jelitowa w zespole jelita drażliwego

W chwili przyjścia na świat człowieka przewód pokarmowy jest zasiedlany przez tysiące mikroorganizmów, które wchodzą w skład mikroflory jelitowej tworząc zintegrowany, spójny, dobrze funkcjonujący ekosystem. Mikroflora jelitowa jest niezwykle zróżnicowana i złożona. Należy wskazać na szereg trudności diagnostycznych w zakresie flory jelitowej, a mianowicie na fakt, że większość mikroorganizmów nie podlega hodowlom in-vitro i nie wzrasta na pożywkach hodowlanych. Jednak wraz z pojawieniem się nowych metod diagnostycznych z wykorzystaniem technik biologii molekularnej, w ostatnim czasie można już dokonywać szczegółowej analizy bakterii wchodzących w skład mikroflory przewodu pokarmowego (rycina 6).

Rycina 6

Mikroflora przewodu pokarmowego



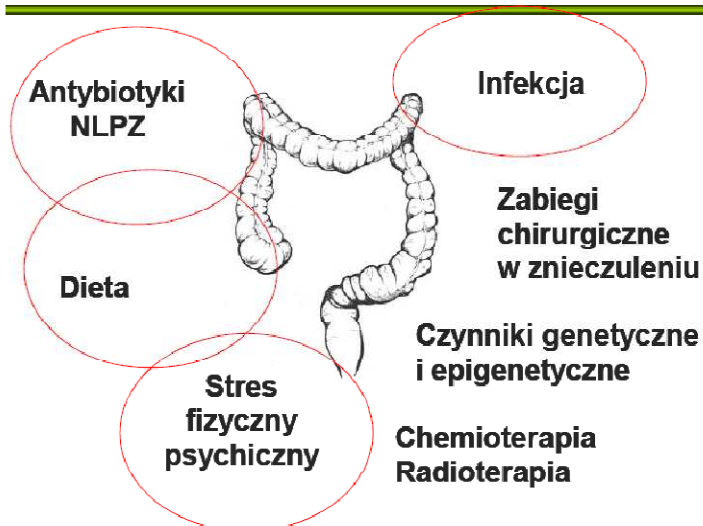
Mikroflora jelitowa i produkty fermentacji bakteryjnej biorą udział w regulacji wielu szlaków metabolicznych, warunkują prawidłową pracę układu pokarmowego i immunologicznego i są odpowiedzialne za utrzymanie prawidłowej gospodarki metabolicznej organizmu. W ostatnich latach wykazano związek mikroflory jelitowej

z wieloma stanami patologicznymi a w szczególności z otyłością, chorobą trzewną, cukrzycą, chorobami wątroby, chorobami zapalnymi jelit i nowotworami przewodu pokarmowego. Zaburzenia w zakresie mikroflory jelitowej występują też powszechnie we zespole jelita drażliwego. Możemy wyróżnić różne populacje bakterii wchodzące w skład flory jelitowej – tą część, która bytuje w świetle jelita, odpowiedzialna głównie za procesy metaboliczne oraz populację bakterii związanych z błoną śluzową jelita. Ta ostatnia grupa jest odpowiedzialna m.in. za aktywację układu immunologicznego i interakcję z włóknami wypustek nerwowych w ścianie jelita. U pacjentów z IBS występują zarówno ilościowe jak i jakościowe zaburzenia mikroflory jelitowej w porównaniu do osób zdrowych. W badaniach z wykorzystaniem technik biologii molekularnej u pacjentów z IBS stwierdzono obniżenie lub brak pałeczek kwasu mlekowego oraz bifidobakterii wraz ze wzrostem drobnoustrojów z grupy patogennych szczepów i gatunków Clostridia i Enterobacteriaceae. Dokonując analizy molekularnej flory jelitowej w zależności od rodzaju dominujących objawów wykazano, że pacjenci z postacią biegunkową mają znacznie zmniejszoną liczbę pałeczek kwasu mlekowego, natomiast wśród osób z zaparciem dominują formy z gatunku Veillonella. Ponadto wskazano na znaczną niestabilność populacji bakteryjnych u pacjentów z IBS w porównaniu do osób zdrowych. Ta obserwacja pozwala tłumaczyć, dlaczego niewielki stres, błąd dietetyczny lub potencjalnie banalny czynnik zakaźny może nasilać dysbiozę i wywoływać objawy. Zmiany ilościowe flory jelitowej mogą nasilać fermentację jelitową i procesy dekoniguacji kwasów żółciowych w jelicie cienkim i grubym. Procesy te mogą wpływać na zmianę krążenia i wydalania kwasów żółciowych w jelicie grubym a tym samym wpływać na jego motorykę.

Dysbioza i zaburzenia osi mózgowo-jelitowej w IBS

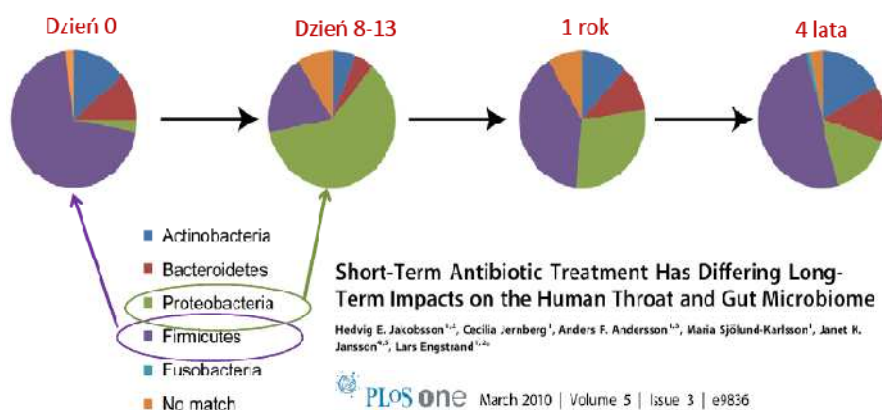
Infekcja jelitowa może prowadzić do tzw. dysbiozy czyli zaburzeń w obrębie ekosystemu i mikroflory jelitowej, który to stan w konsekwencji jest odpowiedzialny za wystąpienie przewlekłej reakcji zapalnej błony śluzowej jelit. Należy wspomnieć, że także inne czynniki mogą negatywnie oddziaływać na mikroflorę jelitową i prowadzić do dysbiozy. Wśród nich można wymienić m.in. stosowane leki (najczęściej antybiotyki i niesterydowe leki przeciwzapalne [NLPZ]), dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce i sztuczne węglowodany oraz przewlekły stres fizyczny i psychiczny (rycina 7).

Czynniki wpływające na dysbiozę & IBS



W niedawno opublikowanej pracy, wykazano istotne zaburzenia mikroflory jelitowej u pacjentów poddawanych krótkotrwałej antybiotykoterapii mającej na celu eradykację *Helicobacter pylori*. Szczegółowa analiza molekularna mikroflory jelitowej u niektórych pacjentów wykazywała znaczne zmniejszenie populacji bakterii gram dodatnich, w tym pałeczek kwasu mlekowego i bifidobakterii wraz ze wzrostem populacji bakterii proteolitycznych, odpowiedzialnych za nieprawidłową fermentację i produkcję gazów jelitowych. Ponadto stwierdzono wysoką aktywację genów antybiooporności mikrobiomu bakterii jelitowych u tych pacjentów. Zaburzenia ilościowe i jakościowe różnego składu populacji bakteryjnych utrzymywały się przez okres 4 lat od zakończenia kuracji antybiotykowej (rycina 8). U części pacjentów z IBS opisywano także zespół przerostu flory bakteryjnej w jelicie cienkim (ang. small intestinal bacterial overgrowth – SIBO) a jego występowanie korelowano z nasileniem objawów. W zespole tym dochodzi do nieprawidłowej kolonizacji nabłonka proksymalnej części jelita cienkiego przez bakterie produkujące duże ilości wodoru i metanu, co prowadzi do zaburzeń motoryki jelit. Należy jednak zaznaczyć, że istnieją problemy natury metodologicznej w diagnozowaniu zespołu SIBO a jego znaczenie w patogenezie IBS pozostaje nadal tematem licznych naukowych sporów i kontrowersji.

Krótkotrwała antybiotykoterapia wywołuje istotne zaburzenia mikroflory jelitowej



Bezsporne z kolei są obserwacje, że u osób z IBS w wyniku przetrwałej reakcji zapalnej błony śluzowej stwierdza się zwiększone wartości cytokin prozapalnych w obrębie błon śluzowych i krążeniu obwodowym, a ich stężenia bezpośrednio korelują ze stopniem nasileniem dolegliwości bólowych i utrzymywaniem się objawów. U tych pacjentów za pomocą nowoczesnych technik obrazowania układu nerwowego, można wykazać zaburzenia osi mózgowo-jelitowej, nadmierną aktywację układu podwzgórze – przysadka - nadnercza i dysfunkcję obwodowych zakończeń nerwowych w nabłonku jelitowym. Obserwacje te potwierdzono także w badaniach doświadczalnych, w których wykazano, że zwiększone stężenia czynnika martwicy nowotworów TNF-alfa i interleukiny-6 pochodzenia jelitowego w krążeniu obwodowym, negatywnie oddziałują na oś mózgowo-jelitową. Opisane mechanizmy mogą w pewnym stopniu tłumaczyć występowanie nieprawidłowych stanów emocjonalnych i zaburzeń depresyjnych u pacjentów z IBS. W najnowszych badaniach wykazano, że stopień zapalenia błony śluzowej jelitu zwierząt laboratoryjnych był skorelowany z występowaniem u nich epizodów lękowych. Dodatkowo stwierdzono mniejszą ekspresję BDNF (ang. Brain Derived Neurotropic Factor) na poziomie mRNA w obrębie struktury hipokampa, wzrost stężenia krążącego w surowicy TNF-alfa i białka kynureniny. Z kolei stwierdzono zmniejszoną ekspresję niektórych białek, niezbędnych do prawidłowej pracy mózgu. Co ciekawe zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-TNF-alfa bądź leków immunosupresyjnych lub niektórych szczepów bakterii probiotycznych powodowało wycofywanie się opisywanych zmian.

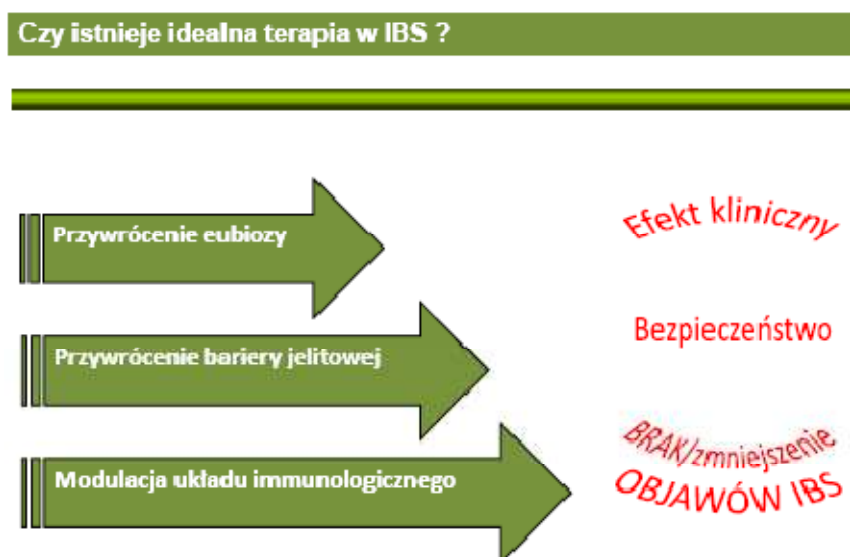
Mikroflora jelitowa jako czynnik epigenetyczny w IBS

Epigenetyka zajmuje się badaniem zmienności i wpływem na ekspresję genów, które to zjawiska nie wpływają na pierwotną zmianę sekwencji DNA. Jednym z najlepiej poznanych mechanizmów epigenetycznych jest proces metylacji DNA i modyfikacji białek histonowych. Uważa się, że stopień metylacji materiału genetycznego jest odwrotnie proporcjonalny do aktywności genu. U pacjentów z IBS stwierdzono istotne zaburzenia metylacji genu dla receptora glikosterydowego. Prawdopodobnie zmiany te zachodzą na drodze epigenetycznej we wczesnym etapie życia a mikroorganizmy i ich produkty odgrywają ważną rolę w tym procesie. W tym okresie niezmiernie istotny jest też wpływ flory jelitowej na rozwój osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. W przypadku występowania dysbiozy dochodzi do nieprawidłowości w rozwoju i funkcji tego układu, a zmiany te utrzymują się przez całe życie osobnicze. Bakterie jelitowe odgrywają także istotną rolę w regulacji układu immunologicznego poprzez syntezę molekuł i oligonukleotydów, które wchodzi w interakcję z receptorami TLR i pełnią funkcję ochronne. Należy podkreślić, że czynniki stresowe występujące we wczesnym okresie życia warunkują skład i różnorodność mikroflory jelitowej a także elementów odpowiedzi immunologicznej nieswoistej i mają swój udział w patogenezie zespołu jelita drażliwego na dalszych etapach życia.

Modulacja flory jelitowej jako nowe leczenie przyczynowe w zespole jelita drażliwego

Modulacja mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków a także antybiotyków stanowi obecnie bardzo obiecującą strategię leczniczą. Ponieważ przewlekła i powtarzana kuracja antybiotykowa niesie za sobą wiele zagrożeń, wydaje się, że bakterie probiotyczne otworzyły nowe horyzonty w leczeniu pacjentów z objawami zespołu jelita drażliwego. Pomimo, że do tej pory nie wykazano efektu terapeutycznego dla grupy probiotyków, a jedynie dla konkretnych szczepów probiotycznych, wydaje się, że wybrane probiotyki znajdują swoje miejsce w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z IBS. Należy przypomnieć, że efekt jaki wywołuje probiotyk jest ściśle związany z konkretnym, użytym w badaniu szczepem, a ekstrapolacja uzyskanych wyników na inne bakterie probiotyczne jest niedozwolona. Jaki powinien być więc idealny probiotyk, który można zarekomendować lekarzom i ich pacjentom z zespołem jelita drażliwego? (rycina 8).

Miejsce probiotyków w leczeniu zespołu jelita drażliwego



Przede wszystkim powinien charakteryzować się doskonałym profilem bezpieczeństwa. Ponadto wyboru można dokonać w oparciu o mechanizm jego działania a także mechanizmy patogenetyczne zespołu jelita drażliwego: zaburzenia mikroflory jelitowej i osi mózgowo-jelitowej, przewlekły stan zapalny śluzówki jelit i nadmierny rozpad komórek tłuszczowych, upośledzenie bariery jelitowej i patologiczna aktywacja układu immunologicznego. Mechanizm działania powinien być udokumentowany w badaniach in-vitro i in-vivo a jego skuteczność potwierdzona w dobrze zaplanowanych, randomizowanych i kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą z placebo badaniach klinicznych.

Podsumowanie

Zespół jelita drażliwego jest przewlekłą chorobą o złożonej etiologii. Badania ostatnich lat wskazują na znaczny wpływ mikroflory i osi mózgowo-jelitowej w patogenezie objawów. Modulacja mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków otwiera nowe, obiecujące możliwości w leczeniu pacjentów z tym zespołem. Rekomendacje dotyczące stosowania probiotyków w IBS powinny uwzględniać udokumentowany w badaniach in-vitro i in-vivo mechanizm ich działania oraz potwierdzone bezpieczeństwo i skuteczność w przeprowadzonych, dobrze zaplanowanych badaniach klinicznych u ludzi.