

PROBIOTIKÁ A NEŠPECIFICKÉ ČREVNÉ ZÁPALLY

MUDr. Ladislav Kužela, CSc.

Oddelenie gastroenterológie, NsP, Bratislava

Úvod

Ulcerózna kolitída (UC) a Crohnova choroba (MC), ochorenia označované ako nešpecifické črevné zápal (IBD), sú choroby ktorých patogenéza je viac komplexná. Napriek extenzívnemu pátraniu počas niekoľkých dekád, sa dodnes nepodarilo nájsť jednoduché vysvetlenie príčiny vzniku IBD. Pravdepodobne ide o interakciu medzi geneticky predisponujúcimi faktormi, exogénnymi a endogénnymi spúšťačmi choroby a modifikujúcimi činiteľmi, výsledkom ktorej je spontánne sa opakujúci a remitujúci zápalový proces, v ktorom je poškodenie tkaniva sprostredkované imunitným systémom (1).

Úloha baktérii v patogenéze nešpecifických črevných zápaloch

V súčasnosti existuje viacero experimentálnych dôkazov o úlohe enterickej flóry v patogenéze UC a MC (obrázok č. 1). Keďže sa IBD môžu klinicky manifestovať rozlične je pravdepodobné, že špecifický vyvolávateľ (baktérie a vírusy) môže byť zodpovedný za spustenie zápalu iba u určitej podskupiny pacientov, kým u druhej podskupiny môže byť spúšťačom komenzálna flóra. Na základe dôkazu bakteriálnej a vírusovej DNA (*Mycobacterium paratuberculosis* a vírus osýpok) vo vzorkách z tkanív sa donedávna predpokladalo, že existujú špecifické vyvolávatele IBD. Keďže išlo iba o nepriamy dôkaz nespĺňajúci Kochove postuláty, nemožno v súčasnosti na základe uvedeného „pripísať“ baktériám a vírusom kauzálnu úlohu v patogenéze IBD. V súčasnosti však pribúda počet dôkazov svedčiacich pre skutočnosť, že u pacientov s IBD je prítomná geneticky určená strata imunologickej tolerancie voči komenzálnym baktériám, pričom pacienti s IBD vykazujú imunologickú reaktivitu voči vlastnej komenzálnej flóre. Ďalej sa ukázalo, že incidencia IBD je najvyššia v oblastiach kde baktérie dosahujú najväčšiu koncentráciu v lúmen. Je taktiež známe, že prerušenie kontinuity „toku stolice“ je spojené so zlepšením ochorenia a obnovenie pasáže vedie k návratu zápalu už počas niekoľkých dní. Črevný zápal a slizničné ulcerácie môžu byť vyvolané aj priamym zavedením fekálneho obsahu z oblasti zapáleného čreva do oblasti, kde črevo nie je postihnuté zápalom. Význam vplyvu baktérii v patogenéze IBD posilňuje aj dokázaný efekt antibiotickej terapie u týchto pacientov. Treba však konštatovať, že napriek všetkým uvedeným dôkazom je presná úloha črevných baktérii pri vyvolaní alebo zosilnení zápalu u pacientov s IBD dodnes nejasná (1,2).

Mechanizmus pôsobenia probiotík u nešpecifických črevných zápaloch

Probiotiká sú živé organizmy, ktoré po orálnom použití sú prospešné ľudskému zdraviu. Väčšina z nich sú nepatogénne baktérie, ktoré sú prítomné aj za normálnych okolností v ľudskom čreve (ako napríklad *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* a *Enterococci*). Počas posledných rokov došlo k významnému pokroku v pochopení mechanizmu účinku jednotlivých druhov, ktorý následne viedol k bližšej špecifikácii jednotlivých klinických indikácii. Probiotiká môžu pôsobiť rôznymi mechanizmami, ako napríklad vytesňovanie patogénov z receptorov na črevnom epiteli; zvýraznenie sekrécie črevného hlienu, ktorý posilňuje slizničnú obranu; stimuláciou lokálneho imunitného systému. Treba však vedieť, že existujú významné rozdiely medzi probiotickými bakteriálnymi druhmi a rodmi. Vzhľadom na možnú úlohu baktérii v patogenéze IBD je využitie probiotík u tejto skupiny pacientov založené na obnovení „nevyrovnanej domovskej“ mikrofóry, na inhibícii nežiadúcich efektov enterických patogénov a na „protipôsobení“ zápalovému procesu cestou zosilnenia degradácie enterálnych antigénov a redukcie sekrécie zápalových mediátorov. Predpokladá sa, že pôsobenie uvedených mechanizmov môže viesť aj ku stabilizácii imunologickej bariéry v sliznici GIT (3).

Terapia probiotikami

Nakoľko príčina vzniku IBD nie je dodnes plne objasnená, neexistuje ani špecifická kauzálna liečba. Ciele liečby pacientov s UC a MC sú v súčasnosti nasledovné:

- 1) eliminácia alebo oslabenie ťažkostí a symptómov;
- 2) prevencia alebo redukcia vzplanutia ochorenia, resp. udržanie remisie.

Do budúcnosti sa očakáva, že pribudnú aj nové ciele, ako napríklad „slizničné vyhojenie zápalu“ alebo samotná kauzálna terapia.

Crohnova choroba

Existuje iba málo randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií sledujúcich efekt probiotík u pacientov s MC. Gupta a spol. (4) podávali deťom s miernou až stredne aktívnou MC *Lactobacillus* GG, spolu so sprievodnou liečbou prednisonom a imunomodulačnými liekmi, po dobu 6 mesiacov. Už po týždni podávania došlo k zlepšeniu Pediatric Crohn's Disease Activity Index-u (PCDAI) a toto zlepšenie pretrvávalo počas celej štúdie. V liečbe akútnej MC sa ukázalo ako prospešné probiotikum *Lactobacillus salivarius* UCC118 (5). Malchow a spol. (6) skúmali úlohu *Escherichia coli* (*E. coli*) Nissle 1917 v randomizovanej, dvojito slepej, placebo kontrolovanej štúdiu u pacientov s kolonickou MC v remisii navodenej kortikoidmi. Počet pacientov liečených *E. coli* Nissle 1917, u ktorých sa dosiahla remisia prednisolonom (prednisolon bol následne z terapie vynechaný) a ktorí ostali v remisii na

konci jedného roka liečby, bol 70%. Guslandi a spol. (7) sa sledovali účinok *Saccharomyces boulardii* s cieľom udržať remisiu u pacientov s MC. Klinickú remisiu dosiahli u 15 zo 16 pacientov liečených mesalamínom v kombinácii s preparátom *Sacharomyces boulardii*. Prantera a spol. (8) v randomizovanej, dvojito slepej, placebo kontrolovanej štúdii sledujúcej účinnosť *Lactobacillus GG casei* subspecies *rhamnosus* pri udržaní chirurgicky indukovanej remisie u pacientov s MC, nepreukázali signifikantne vyššiu efektivitu v porovnaní s placebom. Naproti tomu však Campieri a spol. (9) dosiahli kombináciou podávania antibiotík a probiotickej mixtúry (VSL#3) v prevencii pooperačnej rekurencie Crohnovej choroby signifikantný efekt.

Ulcerózna kolitída

Rembacken a spol. (10) v randomizovanej dvojito slepej štúdii dokázali, že nepatogénne *E. coli* Nissle 1917 u pacientov s aktívnou UC, majú v porovnaní s mesalamínom rovnaký efekt v udržaní remisie. Fedorak a spol. (11) dosiahli podávaním VSL#3 pacientom s aktívnou mierne a stredne ťažkou UC, ktorí neodpovedali na terapiu mesalamínom, signifikantné zlepšenie. Guslandi a spol. (12) podávali pacientom s aktívnou UC liečených mesalamínom *Saccharomyces boulardii* a dosiahli signifikantný pokles v aktivite ochorenia. Pri sledovaní efektu *E. coli* Nissle 1917 v zmysle udržania remisie UC, dokázali Kruis a spol. (13) jeho účinnosť porovnateľnú s mesalamínom. Pri podávaní VSL#3 pacientom s UC, ktorí mali alergiu alebo intoleranciu k 5-aminosalicylovej kyseline (5-ASA) udržali Venturi a spol. (14) remisiu u 75% pacientov.

Pouchitída

Pouchitída je nešpecifický zápal ileálneho vaku a je pomerne častou komplikáciou po chirurgickom vytvorení pouchu u pacientov s UC. Príčina pouchitídy je neznáma. Posledné štúdie dokázali redukovaný počet lactobacilov a bifidobaktérii v pouchi, čo by mohlo vysvetliť vznik pouchitídy (následkom porušenej luminálnej mikroflóry) (15). V randomizovanej, dvojito slepej, placebo kontrolovanej štúdii zameranej na odsledovanie účinnosti VSL#3 v udržaní remisie pouchitídy dosiahli Gionchetti a spol. (16), v skupine liečenej VSL#3, pretrvávanie remisie u 85%. Na rozdiel od nich Kuisma a spol. (17) terapeutický efekt pri podávaní *Lactobacillus rhamnosus* GG pacientom s akútnou pouchitídou nedokázali. Za účelom odsledovania klinického efektu VSL#3 v menežmente pouchitídy Gionchetti a spol. (18) sledovali účinnosť preparátu v pooperačnej prevencii pouchitídy a ukázali, že VSL#3 je schopný udržať až u 90% pacientov pouch bez zápalu.

Záver

Ľudská črevná flóra je súčasťou komplexného systému pričom sa ukázalo, že jedinci s genetickou predispozíciou na vznik IBD reagujú vznikom ochorenia najmä ako odpoveď na prítomnosť baktérií v lúmen. Tieto baktérie hrajú hlavnú úlohu nielen v spustení, ale aj v opakovaní črevného zápalu. Pochopenie mechanizmu účinku probiotických baktérií, hlavne v prípade IBD, umožní vývin definitívnych kritérií na selekciu probiotických kmeňov užitočných na klinické využitie. Umožní taktiež určenie optimálnych dávok, časovanie podávania a synergickú kombináciu bakteriálnych druhov. Keďže prípady infekcie následkom probiotík sú extrémne zriedkavé možno probiotiká vo všeobecnosti považovať za bezpečné. Očakáva sa, že kontrolované štúdie s dobrým dizajnom prinesú v budúcnosti odpovede na otázky ohľadom účinnosti, dávkovania, trvania podávania alebo používania jednotlivých kultúr alebo mixtúr.

Literatúra

1. ABREU MT: The Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: Translational Implications for Clinicians. *Current Gastroenterology Reports*, 4, 2002, č. 6, s. 481-489.
2. FEDORAK RN, MADSEN KL: Probiotics and the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10, 2004, č. 3, s. 286-299.
3. GUSLANDI M: Probiotics for Chronic Intestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*, 98, 2003, č. 3, s. 520-521.
4. GUPTA P, ANDREW H, KIRSHNER BS, et al.: Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31, 2000, č. , s. 453-457.
5. MCCARTHY J, O'MAHONY L, DUNNE C, et al.: An open trial of a novel probiotic as an alternative to steroids in mild/moderately active Crohn's disease. *Gut*, 49 (suppl III), 2001, s. 2447.
6. MALCHOW HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach to therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol*, 25, 1997, č. , s. 653-658.
7. GUSLANDI M, MEZZI G, SORGHİ M, et al.: Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 45, 2000, č. , s. 1462-1464.
8. PRANTERA C, SCRIBANO ML, FALASCO G, et al.: Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut*, 51, 2002, č. , s. 405-409.
9. CAMPIERI M, RIZZELLO F, VENTURI, et al.: Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalamine. *Gastroenterology*, 118, 2000, č. , A781.
10. REMBACKEN BJ, SNELLING AM, HAWKEY PM, et al.: Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*, 354, 1999, č. , s. 635-639.
11. FEDORAK RN, GIONCHETTI P, CAMPIERI M, et al.: VSL3 Probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 124, 2003, A377.
12. Guslandi M, MEZZI G, SORGHİ M, et al.: Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15, 2003, č. , s. 697-698.
13. KRUIS W, SCHUTZ E, FRIC P, et al.: Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 11, 1997, č. , s. 853-858.
14. VENTURI A, GIONCHETTI P, RIZZELLO F, et al.: Impact on the composition of the fecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 13, 1999, č. , s. 1103-1108.

15. RUSELER-van EMBDEN JG, SCHOUTEN WR, van LIESHOUT LM: Pouchitis: result of a microbial imbalance? *Gut*, 35, 1994, č. , s. 658-664.
16. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, VENTURI A, et al.: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 119, 2000, č. , s. 305-309.
17. KUISMA J, MENTULA S, JARVINEN H, et al.: Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther*, 17, 2003, č. , s. 509-515.
18. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, HELWIG U, et al.: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 124, 2003, č. , s. 1202-1209.

Zoznam použitých skratiek

E. coli - *Escherichia coli*

IBD - nešpecifické črevné zápaly

MC - Crohnova choroba

PCDAI - Pediatric Crohn's Disease Activity Index

UC - ulcerózna kolitída

5-ASA - 5-aminosalicylová kyselina

Obrázok č. 1

Patogenéza IBD

