

Witold Bartnik

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

# Zakażenia i nieswoiste zapalenia jelit

## Infections and inflammatory bowel disease

### STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono związek między zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i pasożytniczymi a nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna mogą być wywołane przez różne gatunki Enterobacteriaceae oraz przez *Clostridium difficile*. Szczególną uwagę zwrócono na zakażenia oportunistyczne, które są poważnym powikłaniem leczenia immunosupresyjnego i biologicznego. Zapobieganie im polega przede wszystkim na chemoprophylaktyce

i szczepieniach. Osobne zalecenia dotyczą chorych na nieswoiste zapalenia jelit planujących wyjazd zagraniczny. Ostatnią część artykułu poświęcono przeszczepianiu bakteryjnej flory jelitowej w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit i nawracającego zakażenia *Clostridium difficile*.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 55–61

**Słowa kluczowe:** nieswoiste choroby zapalne jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zakażenia oportunistyczne

### ABSTRACT

The article presents relations between bacterial, viral and parasitic infections and inflammatory bowel disease. Exacerbations of these diseases can be caused by various Enterobacterial species and *Clostridium difficile*. Special attention is paid to opportunistic infections which have emerged as serious complications of immunomodulator and biologic therapies. Prevention of these infections relies mainly on chemoprophylaxis and vaccination. Se-

parate recommendations are also given to patients with inflammatory bowel disease planning a foreign travel. The end section of the article is devoted to faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease and recurrent *Clostridium difficile* infection.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 55–61

**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, bacterial infections, viral infections, opportunistic infections

Wzajemne relacje między zakażeniami i nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) od dawna są przedmiotem zainteresowania, ale dopiero w ostatnich latach nabrały one szczególnego znaczenia w związku z postępami w badaniach nad etiopatogenezą tych chorób i szerszym wprowadzaniem do leczenia preparatów o działaniu immunomodulującym.

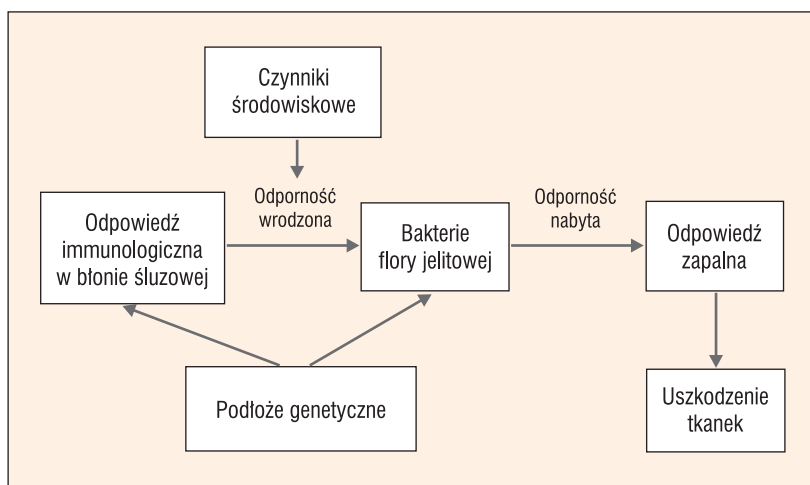
### ROZWAŻANIA ETIOPATOGENETYCZNE

Koncepcja, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, łac. *colitis ulcerosa*) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) są wywoływane przez drobnoustroje zewnątrzpo-

chodne, jest już nieaktualna. W żadnej z tych chorób nie udało się udowodnić etiologicznej roli bakterii lub wirusów, a teoria „higieniczna” wiąże wzrost zapadalności na NChZJ ze stopniową eliminacją czynników zakaźnych ze środowiska człowieka. W XX wieku nieswoiste zapalenia jelit były najpierw stwierdzone w najlepiej rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej i dopiero później pojawiły się w mniej rozwiniętych krajach europejskich, Ameryki Południowej i Azji [1]. Te zmiany epidemiologiczne, rozłożone w czasie, należy wiązać z poprawą warunków życia, wyższym stopniem higieny oraz ze stosowaniem antybiotyków i szczepień ochronnych.

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.  
Witold Bartnik  
Klinika Gastroenterologii  
i Hepatologii, Centrum Onkologii  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
tel.: 22 546 23 28  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: wbartnik@coi.waw.pl



Rycina 1. Mechanizmy etiopatogenetyczne nieswoistych chorób zapalnych jelit

Według aktualnej koncepcji etiopatogenetycznej do rozwoju NChZJ dochodzi na skutek nieprawidłowej (nadmiernej) odpowiedzi immunologicznej ustroju na działanie bakterii jelitowych u osób predysponowanych genetycznie. Nie chodzi tu bynajmniej o bakterie zewnątrzpochodne, lecz o drobnoustroje stanowiące normalną florę jelitową. Reakcja skierowana przeciwko bakteriom, będącym w tym przypadku komensalami, jest uwarunkowana między innymi mutacjami w genach NOD2, ATG16L1 i IRGM odpowiedzialnych za odporność wrodzoną i autofagię. Zaburzenie funkcji tych genów oznacza utrudnioną eliminację bakterii z następowym rozwojem przewlekłego zapalenia w ścianie jelita [2]. Mutacje NOD2 są związane także z upośledzonym wytwarzaniem defensyn przez komórki Panetha w jelicie krętym. W normalnych warunkach białka te mają niszczący wpływ na drobnoustroje znajdujące się w przewodzie pokarmowym [3]. Powiązania czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych odgrywających rolę w powstawaniu przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit przedstawiono na rycinie 1.

Z rozważań etiopatogenetycznych wynika, że modulacja bakteryjnej flory jelitowej może mieć znaczenie lecznicze w NChZJ. Próby takiego leczenia za pomocą antybiotyków i probiotyków były już podejmowane, ale tylko nieliczne zakończyły się powodzeniem. Między innymi udowodniono, że stosowanie probiotyku VSL#3 zapobiega nawrotom zapalenia zbiornika jelitowego u chorych po odwrotnej proktoklektomii z powodu WZJG, a *Escherichia coli* Nissle 1917 zmniejsza częstość nawrotów tej choroby, analogicznie do preparatów kwasu 5-aminosalicylowego [4]. Ostatnio w dobrze

skonstruowanym wielośrodkowym badaniu wykazano, że zastosowanie niewchłanianego antybiotyku — rifaksyminy wywołuje remisję ChLC o średniej aktywności [5].

## ZAKAŻENIE A POCZĄTEK LUB ZAOSTRZENIE NChZJ

Wprawdzie egzogenne zakażenie nie jest obecnie brane pod uwagę jako pierwotna przyczyna WZJG lub ChLC, to jednak wyniki badań obserwacyjnych opartych na dużym materiale wykazują, że ryzyko wystąpienia pierwszego rzutu choroby po zakażeniu jelitowym jest zwiększone [6, 7]. W badaniach tych, podobnie jak w wielu innych, nie udało się wykazać swoistego drobnoustroju wywołującego te choroby.

Znacznie częściej spotykamy się z zaostreniami WZJG lub ChLC wywołanymi zakażeniami bakteriami jelitowymi z rodzajów *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*. Aby wyłączyć lub potwierdzić rolę tych infekcji, należy zawsze przeprowadzać badania stolca na obecność drobnoustrojów u wszystkich chorych, którzy po raz pierwszy lub kolejny mają epizod NChZJ.

Szczególne znaczenie u chorych na WZJG lub ChLC mają zakażenia *Clostridium difficile* (*C. difficile*). W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w 2004 roku wykazano, że był to najczęstszy drobnoustrój wywołujący pogorszenie NChZJ [8]. Aż 5% chorych wymagających hospitalizacji z powodu zaostrenia tych chorób jest zakażonych *C. difficile*. Czynnikiem endogennymi zwiększającymi ryzyko zakażenia są wiek i dodatkowe choroby towarzyszące, a egzogennymi — antybiotyki, leki immunosupresyjne i inhibitory pompy protonowej [9]. Zakażenie *C. difficile* jest przyczyną dłuższego pobytu w szpitalu chorych na NChZJ i większej liczby zgonów w porównaniu z chorymi niezakażonymi [10]. O znaczeniu tego zakażenia świadczy także poprawa stanu chorych osiągana za pomocą antybiotyków skierowanych przeciwko *C. difficile*. Lepsze wyniki leczenia antybiotykami uzyskuje się u chorych, którzy nie przyjmują równocześnie leków immunomodulujących [11].

Rozpoznanie infekcji *C. difficile* opiera się na wyhodowaniu bakterii ze stolca, wykazaniu zahamowania ich efektu cytotoksycznego w hodowli komórkowej za pomocą przeciwciał neutralizujących toksyny, wykryciu obecności toksyn A i B w kale lub na badaniu PCR (*polymerase chain reaction*). Testy laboratoryjne odgrywają szczególną rolę u chorych przyjmujących leki immunosupresyjne, ponieważ

**Tabela 1.** Testy diagnostyczne do wykrywania infekcji wirusem cytomegalii (CMV) [wg 16]

	Czułość (%)	Swoistość (%)
Histologia (H/E)	10–87	92–100
Immunohistochemia	78–93	92–100
Serologia (CMV IgM)	100	99
Hodowla wirusa	45–78	89–100
CMV DNA	65–100	40–92

H/E — barwienie hematoksyliną i eozyną

w badaniu sigmoidoskopowym nie stwierdza się u nich charakterystycznych szarozółtych błon rzekomych [12]. Największe znaczenie kliniczne mają oznaczenia toksyn A i B w stolcu metodami immunoenzymatycznymi (EIA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Testy te są najszybsze i najtańsze, lecz ich czułość jest ograniczona. U osób z zakażeniem *C. difficile* potwierdzonym metodą PCR aż 32% badanych ma ujemne wyniki testu EIA [13].

Leczenie infekcji *C. difficile* polega na stosowaniu metronidazolu (3 × 500 mg) lub wankomycyny (4 × 125 mg) drogą doustną. Wynik badania porównawczego tych leków wykazał większą skuteczność wankomycyny w przypadkach o cięższym przebiegu (97% wyleczeń wankomycyną i 76% metronidazolem) [14]. Wankomycynę wybiera się zazwyczaj do leczenia chorych hospitalizowanych. U chorych nietolerujących leczenia doustnego, z niedrożnością jelit lub toksycznym rozdęciem okrężnicy stosuje się metronidazol we wstrzyknięciach dożylnych. Inne antybiotyki, wykorzystywane u chorych z zakażeniem *C. difficile* bez NChZJ, takie jak teikoplanina i rifaksymina, nie mają udowodnionego działania. Najnowsze doniesienia wskazują na skuteczność fidaksony w nawracających zakażeniach *C. difficile*, lecz lek ten nie był jeszcze oceniany u pacjentów z NChZJ [15]. Leki immunosupresyjne, a zwłaszcza kortykosteroidy, pogarszają rokowanie w zakażeniu *C. difficile* i powinny być odstawione. Jeśli nie jest to możliwe z powodu aktywnej choroby zapalnej jelit, mogą być ostrożnie stosowane równocześnie z antybiotykami.

## ZAKAŻENIE WIRUSAMI

Do wirusów znajdujących w błonie śluzowej jelit w NChZJ należą wirusy z grupy *Herpes*, wirus Epsteina-Barr (EBV) i wirus

cytomegalii (CMV). Największe znaczenie kliniczne ma infekcja CMV [16]. Normalnie wirusy te bytują w fibroblastach, komórkach szpiku i śródbłonka i znajdują się w stanie utajenia. U osób z upośledzoną odpornością uaktywniają się, pogarszając przebieg NChZJ (głównie *colitis ulcerosa*), wywołując oporność tych chorób na steroidy, a nawet toksyczne rozdęcie okrężnicy. Istnieje wiele testów diagnostycznych wykrywających CMV w jelicie grubym i we krwi. Do najważniejszych należą: hodowla wirusa, badanie histologiczne wycinków z okrężnicy, barwienie immunohistochemiczne, oznaczanie przeciwciał w klasie IgM oraz wykrywanie DNA we krwi lub w stolcu (tab. 1). Za najbardziej przydatne uważa się badanie serologiczne oraz ilościowe określanie kopii DNA we krwi metodą PCR. Za wynik dodatni, wskazujący na aktywne zakażenie, przyjmuje się ponad 5000 kopii wirusowego DNA/ml osocza. Przy takiej liczbie należy podjąć leczenie gancyklowirem w dawce 5 mg co 12 godzin dożylnie przez 2 tygodnie. Remisję *colitis ulcerosa* uzyskuje się w 67–100% przypadków, chociaż nawroty są dość częste i występują w około 1/3 przypadków. W czasie leczenia gancyklowirem możliwe jest kontynuowanie podawania kortykosteroidów. Ograniczeniem w stosowaniu tego leku jest zahamowanie czynności szpiku, które zdarza się u 40% chorych. W przypadku braku reakcji lub nietolerancji gancyklowiru zaleca się foskarnet w dawce 90 mg/kg co 12 godzin dożylnie przez 2–3 tygodnie (lek niedostępny w Polsce). Foskarnet jest organicznym analogiem pirofosforanów, aktywnym wobec wirusów grupy *Herpes*. I ten lek nie jest wolny od działań niepożądanych — u chorych obserwuje się nefrotoksyczność, zaburzenia elektrolitowe i zaburzenia neurologiczne.

## ZAKAŻENIA PRZEBIEGAJĄCE PODOBNI DO NCHZJ

Kilka gatunków bakterii, wirusów i pierwotniaków wywołuje zapalenie jelita cienkiego i grubego o przebiegu podobnym do nieswoistych zapaleń jelit. Listę tych drobnoustrojów przedstawiono w tabeli 2.

Zapalenia wywołane przez bakterie penetrujące w głąb błony śluzowej przebiegają podobnie do ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Głównymi objawami tych zapaleń są biegunka i domieszka krwi w kale. Obraz endoskopowy jelita grubego do złudzenia może przypominać aktywne *colitis ulcerosa*. Najważniejszymi badaniami wyko-

**Tabela 2.** Drobnoustroje wywołujące biegunkę, zapalenia jelit i zakażenia oportunistyczne

Inwazyjne bakterie wywołujące krwistą biegunkę
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.
<i>Campylobacter</i>
<i>Yersinia</i> spp.
Enteroinwazyjne szczepy <i>Escherichia coli</i>
Zakażenia oportunistyczne
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>
<i>Cryptosporidium</i>
<i>Microsporidia</i>
<i>Cytomegalovirus</i>
Biegunka szpitalna
<i>Clostridium difficile</i>
Wirusy
<i>Calicivirus</i>
<i>Rotavirus</i>
<i>Adenovirus</i>
<i>Astrovirus</i>
Pasożyty wywołujące biegunkę
<i>Giardia lamblia</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Schistosoma</i> spp.
Zakażenia przenoszone drogą płciową
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Treponema pallidum</i>

rzystywanymi w diagnostyce różnicowej są badania mikrobiologiczne — posiewy stolca, i badania serologiczne. Znaczenie ma także badanie histopatologiczne wycinka pobranego w czasie endoskopii, ponieważ zapalenie infekcyjne i nieswoiste wyraźnie różnią się między sobą w obrazie mikroskopowym (tab. 3).

Z powodu podobieństwa obrazu klinicznego zapaleń jelit, każdy chory z krwistą biegunką wymaga posiewów stolca, endoskopii i badania histologicznego w celu wyłączenia bakterii inwazyjnych jako czyn-

nika etiologicznego zapalenia okrężnicy i/lub odbytnicy.

## ZAKAŻENIA OPORTUNISTYCZNE

Poważnym zagrożeniem dla chorych na WZJG lub ChLC są zakażenia oportunistyczne. W normalnych warunkach drobnoustroje wywołujące te zakażenia nie mają właściwości chorobotwórczych. Dopiero pod wpływem czynników sprzyjających, takich jak inna choroba (NChZJ) lub jej leczenie drobnoustroje te uaktywniają się i powodują chorobę, której przebieg często bywa ciężki i postępujący. Drobnoustroje wywołujące zakażenia oportunistyczne wymieniono w tabeli 2.

Zakażeniom oportunistycznym można zapobiec. Pierwszym krokiem jest identyfikacja czynników ryzyka występujących u chorych na NChZJ. Do czynników tych należą wiek powyżej 50 lat, upośledzony stan odżywienia i ekspozycja na potencjalne patogeny (w rejonach endemii). W ostatnich latach dużą wagę przywiązuje się do leczenia zmniejszającego odporność chorych. W NChZJ stosowane są leki immunomodulujące z 5 grup: kortykosteroidy, tiopuryny, cyklosporyna, metotreskat i przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ): infliksimab i adalimumab. Próby powiązania poszczególnych leków immunosupresyjnych i biologicznych z określonymi zakażeniami oportunistycznymi nie powiodły się. Wiadomo tylko, że leczenie łączone i kortykosteroidy bardziej sprzyjają rozwojowi tych zakażeń.

W tabeli 4 przedstawiono wpływ leków immunomodulujących na ryzyko infekcji w NChZJ. Z analizy tej tabeli wynika, że wszystkie leki zmniejszające odporność sprzyjają rozwojowi zakażeń. Wynik badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w Mayo Clinic wykazał, że użycie dwóch lub więcej leków immunomodulujących zwiększa ryzyko infekcji oportunistycznych 14-krotnie [17]. Z najnowszej analizy amerykańskiego rejestru *The Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool Registry* (TREAT)

**Tabela 3.** Histopatologia zapaleń jelita grubego

Cecha	Zapalenie nieswoiste	Zapalenie infekcyjne
Układ krypt	Zaburzony	Regularny
Naciek blaszki właściwej	Granulocyty i komórki jednojądrowe	Granulocyty
Populacja komórek kubkowych	Zmniejszona	Prawidłowa



**Tabela 4.** Wpływ leków immunomodulujących na ryzyko infekcji

Rodzaj leków	Ryzyko infekcji
Kortykosteroidy	Ryzyko infekcji ogólnie zwiększone; infekcje pooperacyjne częstsze; możliwość uaktywnienia gruźlicy
Tiopuryny	Ryzyko infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych zwiększone
Leki anty-TNF	Infliksimab i adalimumab zwiększają ryzyko infekcji 3-krotnie, w tym gruźlicy; reaktywacja infekcji HBV
Cyklosporyna	Wzrost częstości aspergilozy i pneumocystozy

HBV — wirus zapalenia wątroby typu B; TNF — czynnik martwicy nowotworów

wynika, że ryzyko ciężkich infekcji w ChLC w równym stopniu zależy od stosowania prednizonu i infliksimabu [18].

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  zwiększa usuwanie patogenów wewnątrzkomórkowych i wirusów zapalenia wątroby typu B. Dlatego przeciwciała anty-TNF- $\alpha$  mogą reaktywować gruźlicę i zwiększać replikację wirusów HBV. Przed wdrożeniem leków anty-TNF obowiązują badania w kierunku jawnej i utajonej gruźlicy. Każdy pacjent powinien być zbadany podmiotowo i przedmiotowo, powinien mieć próbę tuberkulinową lub test uwalniania interferonu  $\gamma$  (QuantiFERON) oraz zdjęcie klatki piersiowej. W przypadku udowodnienia gruźlicy utajonej obowiązuje 6-miesięczne leczenie izoniazydami, które trzeba przeprowadzić lub przynajmniej rozpocząć przed wprowadzeniem preparatu anty-TNF- $\alpha$ . Podobne badania należy wykonać na obszarze endemii gruźlicy przed włączeniem do leczenia kortykosteroidów i/lub leków immunosupresyjnych.

W wielu krajach, w tym europejskich, obowiązują także badania serologiczne w kierunku infekcji HBV (*hepatitis B virus*), zanim rozpocznie się leczenie anty-TNF. W przypadku stwierdzenia replikacji tego wirusa należy rozpocząć leczenie lamiwudyną. Interferon może zaostrzyć przebieg ChLC i nie powinien być stosowany. Chorzy bez udowodnionej replikacji HBV powinni podlegać szczepieniu przeciwwirusowemu.

Trzecim drobnoustrojem odpowiedzialnym za infekcje oportunistyczne u chorych leczonych preparatami anty-TNF jest wirus półpaśca. Aby zapobiec tej infekcji, należy zaszczepić chorego przed wdrożeniem leczenia immunomodulującego. Odstęp od szczepienia do leczenia powinien wynosić przynajmniej miesiąc (szczepionka zawiera żywe drobnoustroje).

Innymi czynnikami ryzyka infekcji oportunistycznych są ekspozycja na patogeny i stan niedożywienia. Większe narażenie na patogeny wynika przeważnie z przebywania na obsza-

rach, na których panuje endemia chorób zakaźnych, na przykład gruźlica lub histoplazmoza. Niedożywienie chorych na NChJZ zależy głównie od ograniczonego przyjmowania pokarmów, niedostatecznej podaży pożywienia, upośledzonego wchłaniania i wcześniejszych resekcji jelita cienkiego. Stan odżywienia chorego należy określić za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). O niedożywieniu osłabiającym odporność świadczy BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Poprawa stanu odżywienia jest niezbędną składową leczenia NChJZ.

## BADANIA KLINICZNE I LABORATORYJNE

Ocena zagrożenia chorych infekcjami oportunistycznymi opiera się na badaniach klinicznych i testach laboratoryjnych [19]. Badanie chorego powinno uwzględniać poszukiwanie ogólnych i miejscowych objawów zakażenia, takich jak gorączka, poty, dreszcze, kaszel, bóle w klatce piersiowej, szmery sercowe oraz dyzuria. Konieczna jest ocena stanu uzębienia oraz wymazów z pochwy u kobiet.

Podstawowy zestaw badań laboratoryjnych, które należy wykonać przed leczeniem immunomodulującym obejmuje:

- leukocytozę z rozmazem,
- badanie ogólne moczu,
- białko C-reaktywne,
- badania serologiczne w kierunku wirusów półpaśca, cytomegalii, zapaleń wątroby typu B i C oraz HIV.

Wyniki tych badań mogą ukierunkować postępowanie w NChJZ i wyznaczyć sposób ich leczenia.

## SZCZEPIENIA U CHORYCH NA NChJZ

Części zakażeń oportunistycznych można zapobiec poprzez szczepienia ochronne. Są one szczególnie ważne u chorych na WZJG lub ChLC, których odporność jest zmniejszona w związku ze stosowaniem leków immu-

**Tabela 5.** Szczepienia u dorosłych pacjentów (> 18 lat) z nieswoistymi zapaleniami jelit

Szczepienie przeciwko:	Tryb szczepienia
Wirusowi brodawczaka ludzkiego	3 dawki u kobiet w wieku 9–26 lat
Ospie wietrznej	2 dawki u osób, które nie przechodziły choroby i nie mają przeciwciał
Półpaścowi	1 dawka u osób w wieku > 60 lat
Wirusowi zapalenia wątroby typu B	3 dawki w przypadku negatywnych badań serologicznych
Grypie	Corocznie szczepionką zawierającą nieżywe drobnoustroje
Pneumokokom	1 dawka u osób nieszczepionych przez 5 lat
Meningokokom	1 dawka, jeśli są czynniki ryzyka

nomodulujących. Szczepienia powinny być przeprowadzone na początku choroby jelit, aby nie opóźnić decyzji o leczeniu immunomodulującym, które może osłabić odpowiedź ustroju na szczepionki.

Szczepionki mogą zawierać żywe lub nieżywe drobnoustroje. Do szczepionek żywych atenuowanych należą szczepionki przeciwko wirusom odry, świnki, różyczki, półpaśca i żółtej gorączki. Nie powinny być one stosowane u chorych przyjmujących leki immunomodulujące. Szczepienia żywymi, osłabionymi wirusami można przeprowadzić po upływie 3 miesięcy od zaprzestania leczenia immunomodulującego. Czas ten może być skrócony do miesiąca w przypadku stosowania samych kortykosteroidów [19].

Chorzy na NChJZ mogą być szczepieni w dzieciństwie przeciwko różnym chorobom bakteryjnym i wirusowym. Przykładami są błonica, tężec, krztusiec, gruźlica, odra, świnka i różyczka. W późniejszym okresie życia należy rozważyć dodatkowe szczepienia przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*), ospy wietrznej, zapalenia wątroby typu B i grypy oraz szczepienia przeciwko pneumokokom i meningokokom (tab. 5). Szczepionka przeciwko ospie wietrznej może być zastosowana u osób, które wcześniej nie były szczepione, nie przechodziły tej choroby (lub półpaśca) i mają negatywne wyniki badań serologicznych. U dorosłych zaleca się dwie dawki szczepionki w odstępie co najmniej 4–6 tygodni. Szczepienie przeciwko HBV może być przeprowadzone według zwykłego schematu, czyli dawki trzeba podawać w czasie 0–1–6 miesięcy. Szczepienia przeciwko grypie należy dokonywać raz na rok, a przeciwko pneumokokom co kilka lat. Szczepienie przeciwko HPV spełnia najlepiej rolę prewencyjną, jeśli jest dokonane u dziewcząt i młodych kobiet.

## POSTĘPOWANIE PRZED I W CZASIE PODRÓŻY

Podróżowanie do krajów strefy podzwrotnikowej wiąże się z dwoma problemami: zachowaniem higieny żywienia i szczepieniami ochronnymi. Ostatnie wyniki badań nie wskazują na częstsze zakażenia pokarmowe u chorych na NChZJ w krajach tropikalnych w porównaniu z innymi osobami. Niemniej, istotne jest przestrzeganie zasad higieny żywienia, czyli niespożywanie podejrzanego lub nieprawidłowo przechowywanego jedzenia i napojów. Biegunka podróżnych, wywołana w większości przypadków zakażeniem pokarmowym, jest groźniejsza u chorych na NChZJ niż u osób dotychczas zdrowych.

Przed wyjazdem do strefy tropikalnej lub krajów rozwijających się obowiązują też szczepienia ochronne, w tym szczepienia przeciwko wirusom hepatitis A, durowi brzuszemu, żółtej gorączce, wścieklicznie i meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych. Szczepienia te, dobrane na podstawie realnych zagrożeń w miejscu pobytu, powinny być przeprowadzone z kilkumiesięcznym wyprzedzeniem, aby wystarczyło czasu na wytworzenie odporności. Szczepienie przeciwko żółtej gorączce jest przeciwwskazane u chorych na NChZJ przyjmujących leki immunomodulujące.

## PRZESZCZEPIANIE DROBNOUSTROJÓW JELITOWYCH

Liczba drobnoustrojów zasiedlających przewód pokarmowy przekracza o rząd wielkości liczbę komórek składających się na organizm ludzki. Drobnoustroje te, a zwłaszcza bakterie jelitowe, tworzą osobny „organ”, który uczestniczy w przemianie energetycznej ustroju oraz w rozwoju i modulacji układu immunologicznego. Przeszczepianie bakterii

pochodzących ze stolca zdrowych dawców jest nową metodą leczenia chorych z zaburzoną florą jelitową. Do chorób przewodu pokarmowego przebiegających z dysbakterią jelitową należą zaparcie stolca, zespół jelita nadwrażliwego, nieswoiste zapalenia jelit oraz zakażenia. Najwięcej danych o skuteczności przeszczepiania bakterii kałowych pochodzi z badań u chorych z zakażeniem *C. difficile*. W fińskim badaniu opublikowanym w 2012 roku wykazano leczniczy wpływ stolca od zdrowych dawców u chorych z nawracającym zakażeniem *C. difficile* [20]. Zawiesina świeżego stolca (100 ml) była podawana do kątnicy przez kanał biopsyjny kolonoskopu. Transplantacja drobnoustrojów jelitowych może też znaleźć zastosowanie w innych chorobach: otyłości, zespole metabolicznym,

chorobach alergicznych, kardiologicznych i neurologicznych.

Doświadczenia z przeszczepianiem stolca w leczeniu NChZJ są ograniczone. Biorąc pod uwagę rolę bakterii jelitowych w patogenezie tych chorób, należałoby oczekiwać leczniczego wpływu tych zabiegów. W niedawnym przeglądzie systematycznym znaleziono 17 artykułów opisujących przeszczepianie flory jelitowej jako sposób leczenia NChZJ lub biegunki infekcyjnej w przebiegu tych chorób. Łącznie leczono w ten sposób 41 chorych cierpiących głównie na WZJG. U większości tych chorych, obserwowanych przez okres od kilku tygodni do 13 lat, leczenie to przyniosło poprawę wyrażającą się zmniejszeniem objawów, ograniczeniem farmakoterapii, a nawet uzyskaniem remisji [21].

- Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. i wsp. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
- Blumberg R.S. Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. *Dig. Dis.* 2009; 27: 455–464.
- Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M. i wsp. NOD2(CARD 15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658–1664.
- Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J. i wsp. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
- Prantera C., Lochs H., Grimaldi M. i wsp. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 473–481.
- García Rodríguez L.A., Rui Gómez A., Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588–1594.
- Porter C.K., Tribble D.R., Aliaga P.A. i wsp. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 781–786.
- Mylonaki M., Langmead L., Pantas A. i wsp. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 775–778.
- Deshpande A., Pant C., Pasupuleti V. i wsp. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 225–233.
- Ananthkrishnan A.N., McGinley E.L., Binion D.G. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 205–210.
- Ben-Horin S., Margalit M., Bossuyt P. i wsp. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 981–987.
- Nomura K., Fujimoto Y., Yamashita M. i wsp. Absence of pseudomembranes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44: 74–78.
- Guerrero D.M., Chou C., Jury L.A. i wsp. Clinical and infection control implications of *Clostridium difficile* infection with negative enzyme immunoassay for toxin. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 287–290.
- Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorathi K.M., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 302–307.
- Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M. i wsp. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 2364: 422–431.
- Kandiel A., Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2857–2865.
- Toruner M., Loftus E.V., Harmsen W.S. i wsp. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–936.
- Lichtenstein G., Cohen R.D., Feagan B.G. i wsp. Risk factors for serious infection in patients receiving infliximab and other Crohn's disease therapies: TREAT registry data. *Gastroenterology* 2010; 138 (supl. 1): S–475.
- Rahier J.F., Ben-Horin S., Chowers Y. i wsp. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* 2009; 3: 47–92.
- Mattila E., Uusitalo-Seppala R., Wuorela M. i wsp. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490–496.
- Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 503–516.

## Piśmiennictwo