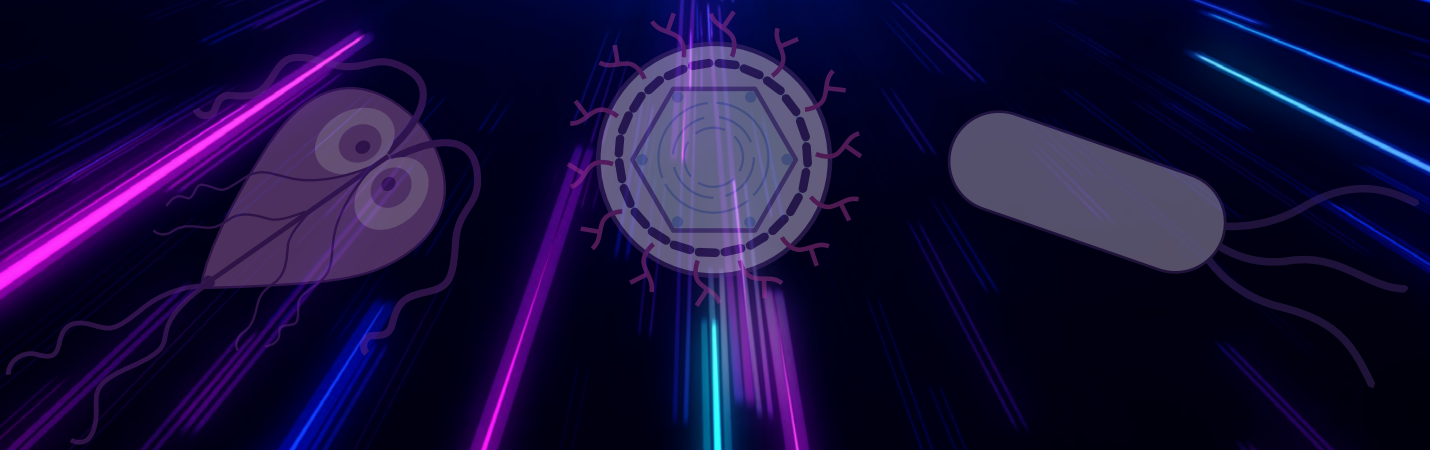


ZA KULISAMI BIEGUNKI

**POLE
BITWY
MIKROORGANIZMÓW**



SPIS TREŚCI

WSTĘP:

mikrobiota i biegunka
zakaźna – czarodziejski
czy zaklęty krąg?

Strona 3

BIEGUNKA BAKTERYJNA:

mikrobiota jelitowa
– potencjalna ofiara czy
obrońca?

Strona 7

BIEGUNKA WIRUSOWA:

czy szczepionki coś
zmienią?

Strona 13

BIEGUNKA PASOŻYTNICZA:

czy mikrobiota może
zmienić efekty kliniczne?

Strona 17



MIKROBIOTA I BIEGUNKA ZAKAŻNA: CZARODZIEJSKI CZY ZAKŁĘTY KRĄG?



Biegunka to główna przyczyna śmierci we wszystkich grupach wiekowych, zwłaszcza wśród dzieci w wieku poniżej pięciu lat. Większość przypadków ostrej biegunki to efekt działania zakaźnych patogenów: wirusów, bakterii lub pasożytów. Zwykle mija sama, lecz niektóre przypadki ciężkiej biegunki mogą wymagać badań diagnostycznych. Mikrobioty dotyczy ona na dwa sposoby: jako ofiary zakaźnej biegunki, której zwykle towarzyszą stany dysbiotyczne, i jako obrońcy, ponieważ mikrobiota jelitowa może powstrzymać patogeny.

BIEGUNKA ZAKAŻNA – JEDNA Z GŁÓWNYCH PRZYCZYŃ ŚMIERTELNOŚCI NIEMOWLĄT NA ŚWIECIE

Oddawanie 3 lub więcej luźnych lub płynnych stolców dziennie to powszechna definicja biegunki ustalona przez WHO¹. Oba kryteria (częstotliwość i konsystencja) muszą zostać spełnione: częste oddawanie uformowanych stolców to nie biegunka, podobnie jak oddawanie luźnych stolców przez niemowlęta karmione piersią (rysunek 1). W 2016 r. 1,6 mln zgonów przypisano biegunce². Szczególnie zagrożone są dzieci: choroba biegunkowa to 3. pod względem częstotliwości przyczyna śmierci dzieci w wieku poniżej 5 lat. Kiedyś śmiertelność w dużej części przypisywano ciężkiemu odwodnieniu związanemu z utratą płynów, ale dziś **infekcje**

„Choroba biegunkowa – 3. najczęstsza przyczyna śmierci dzieci w wieku poniżej 5 lat”¹.

bakteryjne są odpowiedzialne za coraz większy odsetek wszystkich związanych z biegunką zgonów¹. Niedożywione lub dotknięte niedoborem odporności dzieci są najbardziej narażone na zagrażającą życiu biegunkę, podobnie jak nosiciele HIV¹.

1. WHO Fact Sheet. Diarrhoeal disease. March 2024. 2. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1211-1228.

KLASYFIKACJA BIEGUNEK

Są **3 typy kliniczne biegunki** wyróżnione na podstawie objawów i czasu trwania¹:

- **ostra biegunka wodnista**, trwająca kilka godzin lub kilka dni (do 14 dni); do tej kategorii należy cholera;
- **ostra biegunka krwawa** (dyszenteria);
- **biegunka przewlekła**, trwająca 14 dni lub dłużej.

Za większość przypadków ostrej biegunki^{1,3,4} może odpowiadać wirus, bakteria lub pasożyty, przy czym rotawirus i *Escherichia coli* to dwa najczęstsze czynniki powodujące umiarkowaną i ciężką biegunkę w krajach ubogich¹. *Rotavirus* i *Shigella* odpowiadają za największą liczbę zgonów związanych z biegunką². Dlatego zaczęto pracować nad strategiami wykorzystującymi szczepionki zapobiegawcze (szczepionki te wciąż są na etapie opracowywania). Wprawdzie potwierdzono związek niektórych społeczności grzybów z biegunką, ale rola

„Rotawirus i *Escherichia coli* to dwa najczęstsze czynniki powodujące umiarkowaną i ciężką biegunkę w krajach ubogich”.

grzybów w biegunce jest wciąż sporna⁵. Mogą one wchodzić w grę w niektórych sytuacjach klinicznych, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną odpornością skłonnych do inwazyjnych infekcji grzybiczych (kandydozy)⁶.

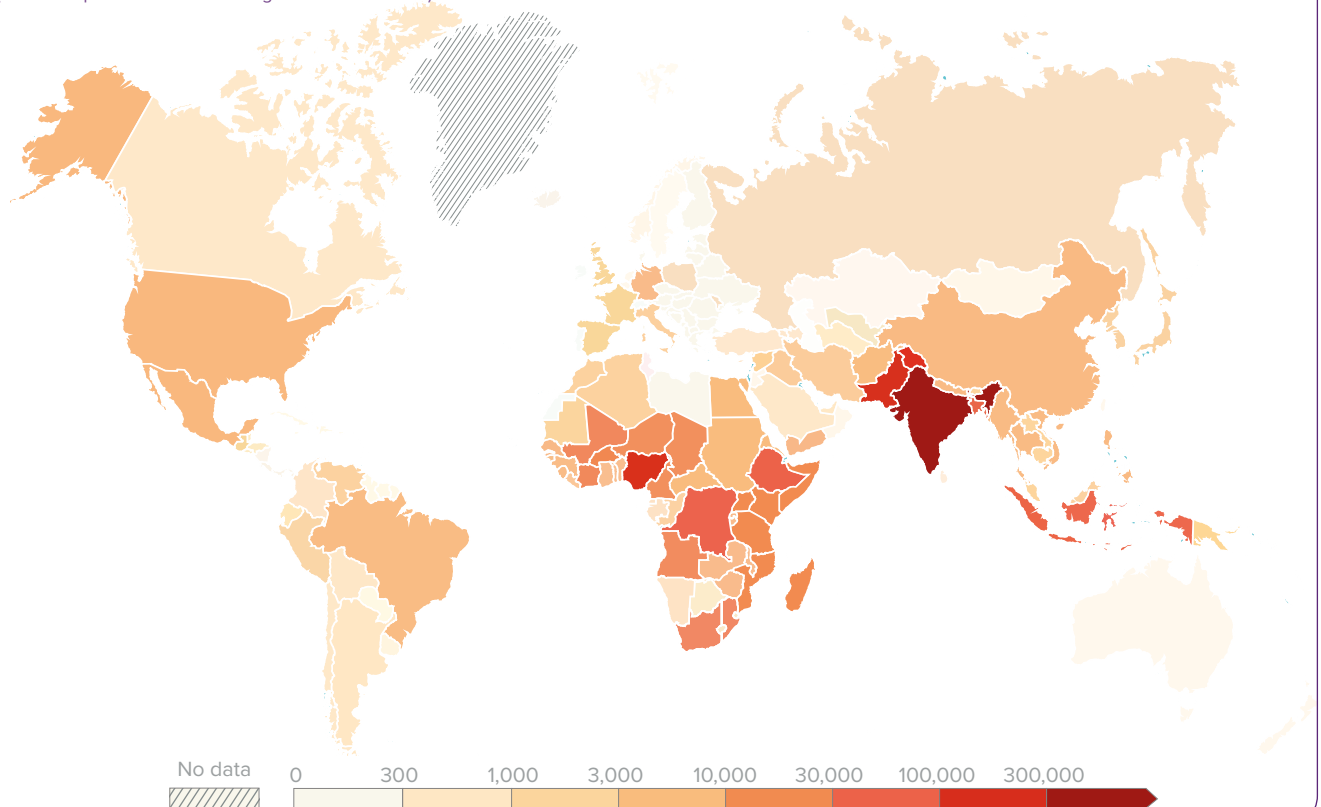
ZESPOŁY PATOFIZJOLOGICZNE

Z klinicznego punktu widzenia patogeny biegunkowe mogą spowodować wystąpienie 2 zespołów patofizjologicznych⁴:

- **biegunki niezapalnej (NID)** – u pacjentów występują mdłości, wymioty, **wodniste stolce o dużej objętości** oraz skurcze w brzuchu spowodowane przez substancje wydzielane przez jelita (śluz pokrywający jelita pozostaje nienaruszony). Ta biegunka o łagodniejszym przebiegu ma zwykle pochodzenie wirusowe (rotawirus, norowirus itp.), ale może też mieć charakter bakteryjny (enterotoksyczna *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* itp.) lub pasożytniczy (*Giardia* itp.);
- **biegunki zapalnej (ID)** – u pacjentów występuje gorączka, ból brzucha, tenesmus i **krwawe stolce** o mniejszej objętości niż w przypadku NID. Ta biegunka o ciężkim przebiegu zwykle jest spowodowana przez inwazyjne lub wytwarzające toksyny szczepy bakterii (gatunki *Shigella*, *Salmonella* itp.) prowadzące do przerwania bariery śluzowej i zniszczenia tkanek.

RYSUNEK 1. Zgony z powodu choroby biegunkowej w 2019 r. Szacunkowa roczna liczba zgonów z powodu choroby biegunkowej

(źródło: <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases>)



3. Iancu MA, Profir M, Roşu OA, et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms*. 2023 Aug 29;11(9):2177. 4. Sokic-Milutinovic A, Pavlovic-Markovic A, Tomasevic RS, Lukic S. Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. *Dig Dis*. 2022;40(3):282-289. 5. Li Y, Xia S, Jiang X, et al. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 15;11:625210. 6. Lamps LW, Lai KK, Milner DA Jr. Fungal infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host: an update. *Adv Anat Pathol*. 2014 Jul;21(4):217-27.

ZA KULISAMI BIEGUNKI: MIKROBIOTA

ZAKŁĘTY KRĄG: GDY BIEGUNKA PROWADZI DO DYSBIOZY JELIT

Biegunkę zakaźną uważa się za **poważny incydent dysbiotyczny** wynikający z:

- nasilonych **wypróżnień i przerwania bariery śluzowej**³,
- wzrostu udziału wody w stolcu i skrócenia czasu trwania tranzytu, co przyczynia się do **ubóstwa taksonomicznego**³,
- ewentualnego nawadniania doustnego, stosowania suplementów zawierających cynk, probiotyków, a nawet preparatów przeciwmikrobowych (w przypadku dyzenterii lub infekcji bakteryjnych), które również przyczyniają się do nierównowagi mikrobioty jelitowej⁷.

Zależnie od typu infekcji **biegunkom zakaźnym zwykle towarzyszą stany dysbiotyczne**⁷: **biegunka bakteryjna** zwykle ma związek ze wzrostem ilości *Escherichia*, *Streptococcus* i bakterii jamy ustnej; **infekcje wirusowe** prowadzą do mniej wyraźnego spadku beztlenowych mikroorganizmów komensalnych w jelitach (większa obfitość *Bifidobacterium*); **biegunka spowodowana przez lamblie** wiąże się ze zmniejszeniem ilości *Gammaproteobacteria* i wzrostem ilości *Prevotella*.

„Społeczność mikroorganizmów zamieszkujących jelita jest tak liczna jak komórki ludzkiego organizmu. cZnaczna większość bakterii zasiedla jelito grube”⁸.

JAK RADZIĆ SOBIE Z BIEGUNKĄ ZAKAŹNĄ?

Większość infekcji jelitowych u osób niedotkniętych ubytkami odporności mija samoistnie. Niemniej niektórzy pacjenci (silnie odwodnieni, poważniej chorzy, z przewlekłą gorączką, krwawymi stolcami, zniesioną odpornością itp.) wymagają konkretnych badań diagnostycznych. Mogą one obejmować pełną morfologię krwi, oznaczenie poziomu kreatyniny i elektrolitów, weryfikację obecności leukocytów i laktoferyny w stolcu, posiew ze stolca z badaniem w kierunku *C. difficile*, PCR, badanie w kierunku jaj i

„DYSBIOZA”
zaburzenie dotychczas stabilnej i czynnościowo kompletnej mikrobioty⁹.

„MIKROBIOTA JELITOWA”
społeczność mikroorganizmów: bakterii, wirusów, grzybów (w tym drożdży) i pasożytów, zasiedlających jelita¹⁰.

CZARODZIEJSKI KRĄG: GDY MIKROBIOTA JELITOWA ZAPEWNIĄ OCHRONĘ

Mikrobiota jelitowa chroni przed kolonizacją za pomocą zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich mechanizmów. Mikrobiota bezpośrednio powstrzymuje patogeny biegunkowe, głównie poprzez konkurencję o składniki odżywcze, ale także poprzez ograniczanie wzrostu patogenów biegunkowych na różne sposoby (np. wydzielanie bakteriocyn (peptydów przeciwmikrobowych), struktury inhibicyjne zależne od kontaktu z komórką (system sekrecyjny typu VI), wytwarzanie cząsteczek zmniejszających wirulencję patogenów).

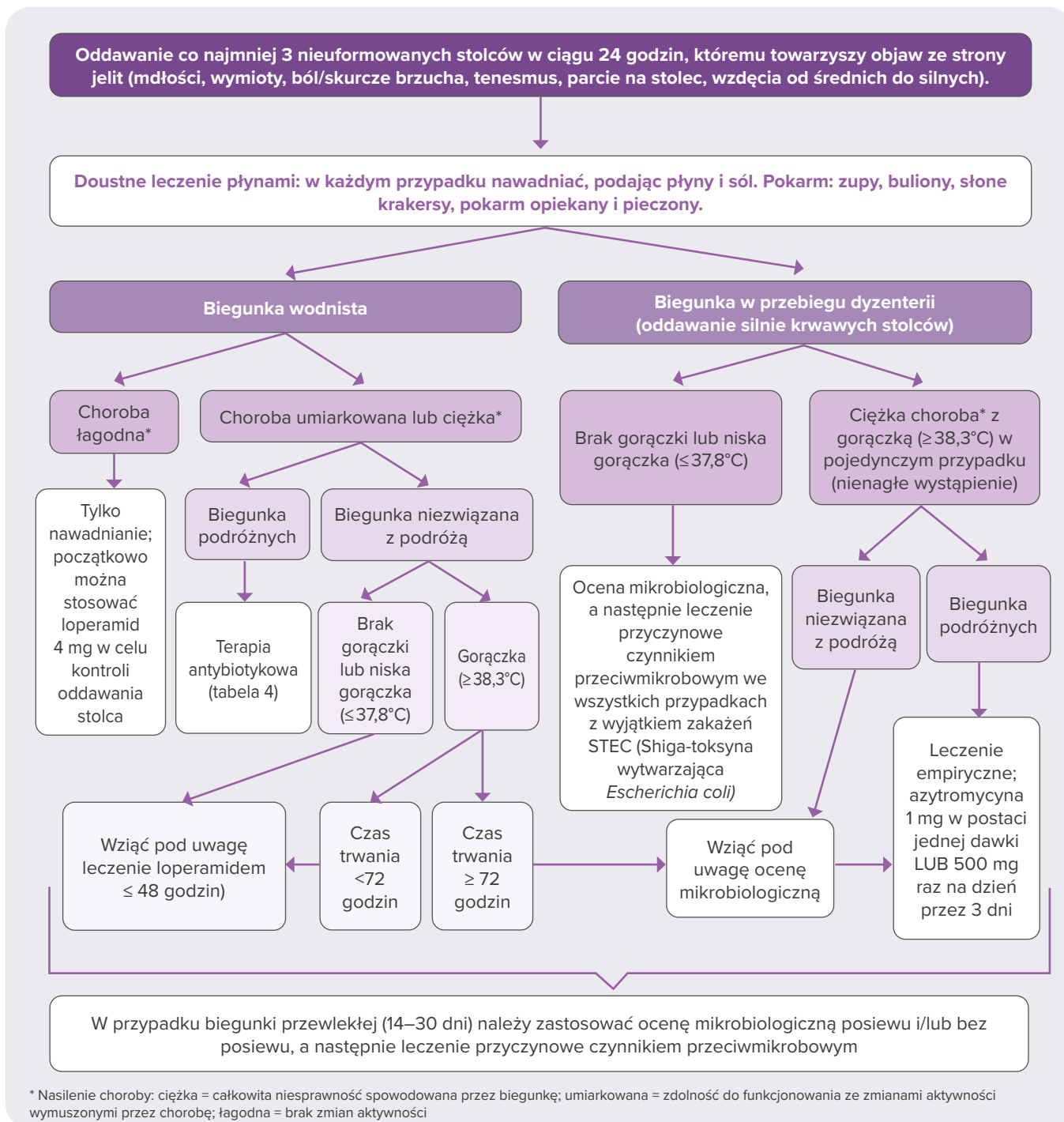
Mikrobiota działa inhibicyjnie na patogeny biegunkowe również pośrednio poprzez działanie na gospodarza, a mianowicie wspieranie utrzymania bariery jelitowej oraz stymulowanie zarówno wrodzonego, jak i adaptacyjnego układu odpornościowego⁸.

pasożytów, endoskopię i obrazowe badania brzucha¹¹. Wytyczna Amerykańskiego Kolegium Gastroenterologii (ACG)¹² zawiera zalecenia w zakresie diagnostyki i postępowania z dorosłymi pacjentami z ostrą biegunką pochodzenia przypuszczalnie zakaźnego (rysunek 2). Badania kliniczne dzieci są oparte na tych samych zasadach²³. W 2023 r. w globalnych wytycznych Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) uwzględniono probiotyki w zapobieganiu i leczeniu niektórych biegunek zakaźnych⁵⁷.

7. Chung The H, Le SH. Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. *Curr Opin Microbiol.* 2022 Apr;66:79-85. **8.** Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. **9.** Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Ianiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis?. *Adv Ther.* 2024;41(3):901-914. **10.** Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. *et al.* Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). **11.** Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. *Rev Recent Clin Trials.* 2020;15(4):298-308. **12.** Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2016 May;111(5):602-22.

RYSUNEK 2. Podejście do terapii empirycznej i ukierunkowanego przez diagnostykę postępowania z dorosłym pacjentem z ostrą biegunką (o przypuszczalnej etiologii zakaźnej).

Źródło: Riddle et al., 2016⁽¹²⁾



Globalne wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologii (WGO) 2023⁵⁷

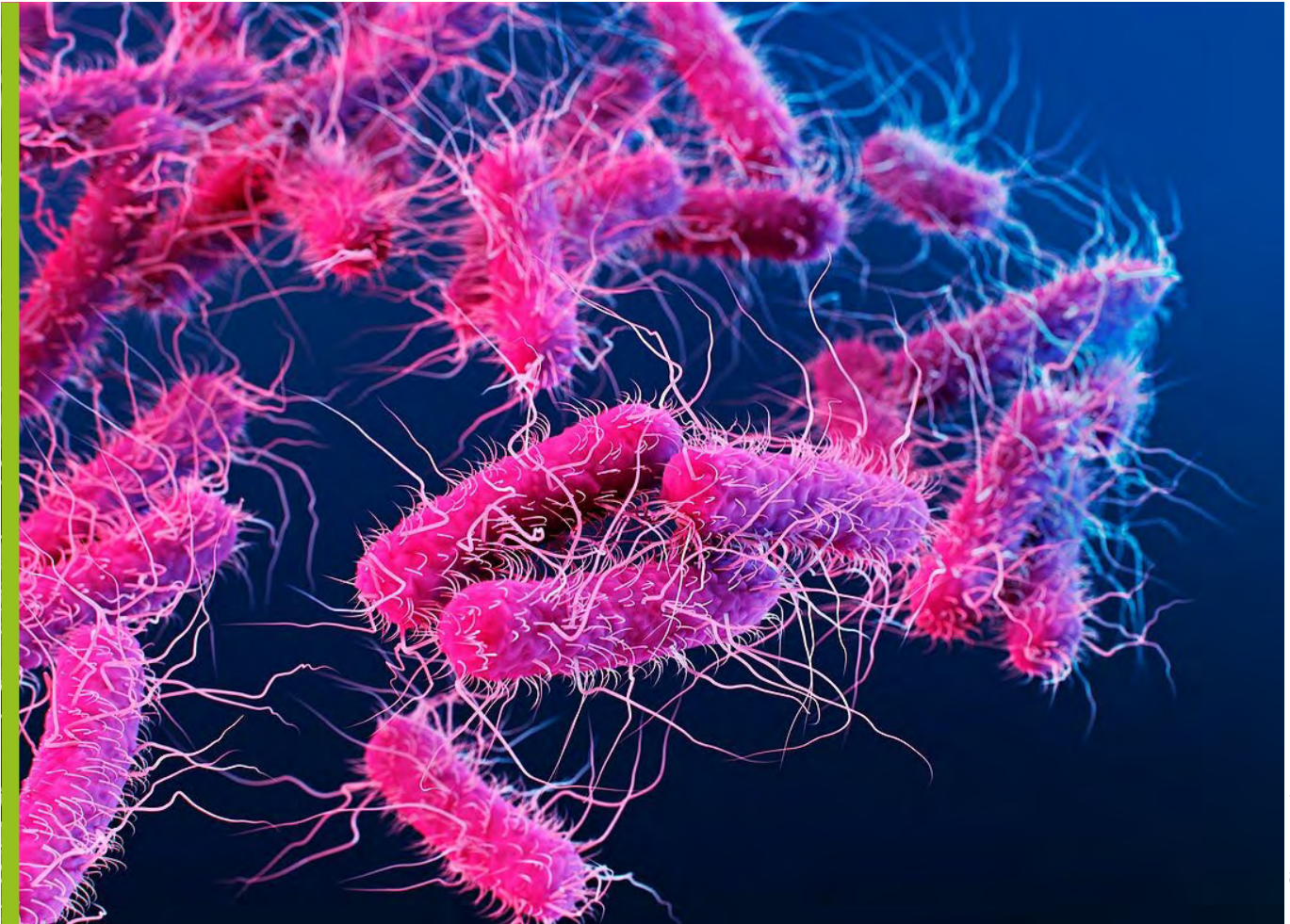
Leczenie ostrej biegunki: „Doustne podawanie [niektórych szczepów probiotycznych] skraca czas trwania ostrej choroby biegunkowej u dzieci o **około 1 dzień**”.

Zapobieganie:

- **ostrej biegunce:** probiotyki prawdopodobnie mają **niewielki lub żaden wpływ** w przypadku biegunki trwającej 48 godzin lub dłużej;
- **bieguncie antybiotykowej:** probiotyki mogą wykazywać **umiarkowane działanie** zapobiegające bieguncie antybiotykowej u dzieci, dorosłych i osób starszych;
- **biegunka powodowana przez *Clostridioides difficile*:** probiotyki są **skuteczne** w zakresie zapobiegania bieguncie związanej z *C. difficile* u pacjentów przyjmujących antybiotyki.

BIEGUNKA BAKTERYJNA:

MIKROBIOTA JELITOWA – POTENCJALNA OFIARA CZY OBROŃCA?



Shutterstock

Bakterie chorobotwórcze, takie jak *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella*, *E. coli* i inne, powodują biegunkę bakteryjną za pośrednictwem mechanizmów zależnych od tych bakterii. Biegunkom bakteryjnym towarzyszy dysbioza jelitowa. I odwrotnie – mikrobiota jelit oddziałuje na infekcję bakteryjną. Z uwagi na to, że „zdrowa” mikrobiota jelitowa jest odporniejsza na infekcje, probiotyki mogą złagodzić wiele zakażeń bakteryjnych.

Biorąc pod uwagę, jak śmiertelna może być biegunka bakteryjna, te 8 bakterii było odpowiedzialnych za więcej niż jedną trzecią z ponad 1,65 mln spowodowanych przez biegunkę zakaźną zgonów odnotowanych na świecie w 2016 r.².

- *Shigella*: 212 438 zgonów.
- *Vibrio cholerae*: 107 290 zgonów.
- Nietyfusowa *Salmonella spp*: 84 799 zgonów.
- *Campylobacter spp*: 75 135 zgonów.
- Enterotoksynogenna *E. coli*: 51 186 zgonów.
- *Clostridioides difficile*: 22 417 zgonów.
- *Aeromonas*: 16 881 zgonów.
- Enteropatogenna *Escherichia coli*: 12337 zgonów.

„W 2016 r. 8 bakterii odpowiadało za 1 na 3 zgony spowodowane przez biegunkę zakaźną”.

OD INFEKCJI DO BIEGUNKI

Mechanizmy prowadzące do biegunki bakteryjnej zależą od bakterii, z którymi mamy do czynienia. Przenoszona przez skażoną żywność, wodę lub kontakty między ludźmi *Shigella* zakaża przewód pokarmowy i wytwarza enterotoksynę oraz toksynę serotypu 1 niszczące nabłonek jelit i prowadzące do ostrej biegunki z krwią i śluzem^{3,5}.

Patogeniczne warianty *Vibrio cholerae* wytwarzają toksynę cholery, która uruchamia wydzielanie anionów, hamuje wchłanianie obojętnego elektrycznie NaCl i niszczy działanie bariery jelitowej, powodując w ten sposób wydzielanie dużych ilości płynu w świetle jelita cienkiego i utratę dużych ilości wody, sodu, chloru, wodorowęglanu sodu i potasu^{3,5,13}.

Różne szczepy chorobotwórczych *E. coli* podzielone na różne patotypy (tabela 1) powodują biegunkę od łagodnej do ciężkiej, której zwykle towarzyszy gorączka. *E. coli* przywiera do komórek nabłonka jelit przy użyciu przyczepnych fimbrii, wytwarza toksyny i zaczyna swoje toksyczne działanie^{3,5}.

WPLYW PATOGENÓW I BIEGUNKI NA MIKROBIOTĘ

Biegunkom bakteryjnym towarzyszy dysbioza, zazwyczaj charakteryzująca się nadmierną obfitością względnych beztlenowców (*Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus* itp.) – w przypadku biegunki w przebiegu dyzenterii – oraz zubożeniem w bakterie o znanym działaniu immunomodulacyjnym (*Lactobacillus ruminis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*)⁷ (rysunek 3).

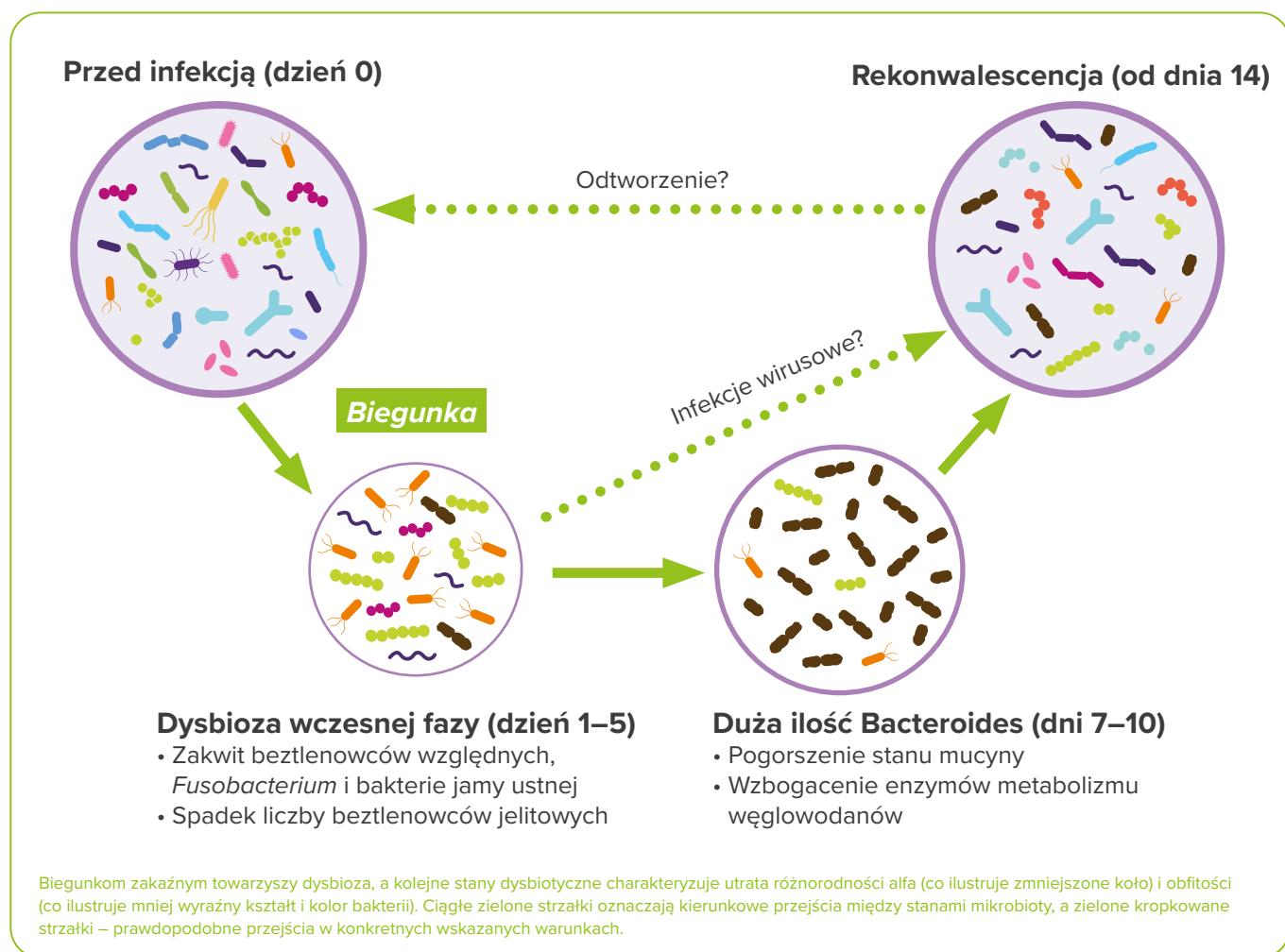
TABELA 1. Charakterystyka patotypów *E. coli*

Źródła: Iancu et al. 2023⁽⁹⁾; Li et al. 2021⁽⁵⁾

Patotyp	Typ biegunki	Obraz kliniczny
Enteropatogenna <i>E. coli</i> (EPEC)	Biegunka niemowląt	Przewlekła biegunka wodnista
Enterotoksynogenna <i>E. coli</i> (ETEC)	Biegunka podróżnych i biegunka niemowląt	Wodnisty stolec bez krwi
Enteroinwazyjna <i>E. coli</i> (EIEC)	Dyzenteria	Biegunka z krwią i śluzem
Enterokrwtoczna <i>E. coli</i> (EHEC/STEC)	Krwotoczne zapalenie jelit i zespół hemolityczno-mocznicowy	Krwotoczne zapalenie jelit lub wodnista biegunka bez krwi
Enteroagregacyjna <i>E. coli</i> (EAEC)	Biegunka podróżnych i biegunka niemowląt	Przewlekła biegunka wodnista

RYСУNEK 3. Schematyczna prezentacja dynamiki mikrobioty jelitowej podczas biegunki zakaźnej

Źródło: adaptacja z Chung et al. 2022⁷



13. Ramamurthy T, Kumari S, Ghosh A. Diarrheal disease and gut microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):149-177. 14. George S, Aguilera X, Gallardo P, et al. Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol.* 2022 Jan 5;12:793050. 15. Toro Monjaraz EM, Ignorosa Arellano KR, Loredó Mayer A et al. Gut Microbiota in Mexican Children With Acute Diarrhea: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(8):704-709. 16. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836.



Shutterstock

Na przykład w przypadku cholery mikrobiota jelitowa poddana zostaje znacznej modyfikacji zarówno podczas infekcji, jak i po niej. Jest to konsekwencja usunięcia warstwy śluzu wraz z bytującą na niej społecznością mikroorganizmów i wydzielania toksyny przez *V. cholerae*¹³. W okresie rekonwalescencji mikrobiota jelitowa pacjentów chorych na cholere powoli odtwarza się według wzorca akumulacji podobnego do wzorca dojrzewania mikrobioty jelitowej obserwowanego u dzieci³.

W ten sam sposób dzieci zainfekowane powodującą biegunkę *E. coli* (DEC) wykazują charakterystyczny skład mikrobioty jelitowej z wysokim udziałem *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* oraz zmniejszoną obfitością *Firmicutes*¹³. Wzrost ilości *Proteobacteria* można częściowo wytłumaczyć wzrostem ilości gatunków *Escherichia/Shigella* (jak w przypadku biegunki) oraz innych organizmów z rodzaju *Enterobacteriaceae*, takich jak *Citrobacter* i *Enterobacter* (związanych z wytwarzaniem histaminy wywołanym przez środowisko prozapalne oraz z przywieraniem *E. coli*)¹⁴. Częste stosowanie preparatów przeciwmikrobowych również może częściowo tłumaczyć obserwowaną dysbiozę⁷.

MIKROBIOTA CHRONI PRZED INFEKCJAMI

I odwrotnie – mikrobiota jelitowa wykazała działanie na infekcje bakteryjne. U zwierząt aksenicznych (*germ-free*) mikrobioty jelitowej i nieobecność konkurencji ekologicznej powoduje niedojrzałość układu odpornościowego, która sprawia, że są one bardzo narażone na patogeny biegunkowe: 10 jednostek tworzących kolonie (CFU) *Salmonelli* wystarczy,

żeby spowodować śmiertelną infekcję, natomiast aby zabić 50% myszy z nieuszkodzoną mikrobiotą jelitową trzeba 10^3 – 10^9 CFU⁸. U ludzi wykazano, że *Prevotella*, *Bifidobacterium* i *Blautia* zmniejszają kolonizację *V. cholerae*. Natomiast *Paracoccus* jest uważany za wspomagający wzrost patogenu¹³. To jest przyczyna, dla której propagowanie „zdrowej” mikrobioty jelit zostało uznane za przydatne w leczeniu i profilaktyce cholery¹³.

„Przewód pokarmowy zawiera od ~1 do 10 razy więcej komórek bakteryjnych niż jest komórek w organizmie człowieka”¹⁶.

BAKTERYJNE I DROŹDŻOWE PROBIOTYKI, PREBIOTYKI ORAZ FMT

Ciężkość kilku infekcji bakteryjnych można zmniejszyć probiotykami. Na przykład probiotyk *E. coli* hamuje powstawanie biofilmu innych szczepów *E. coli*, a także chorobotwórczych *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis*³. W przypadku dyzenterii połączenie szczepów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz szczepu *Streptococcus* skraca zarówno czas trwania krwawej biegunki, jak i czas spędzony w szpitalu³. Wiele mechanizmów może tłumaczyć, dlaczego probiotyki łagodzą biegunkę³: wytwarzanie substancji przeciwmikrobowych, wykluczenie konkurencyjne,

konkurencja z miejscami wiązania komórek, wytwarzanie kwasów i metabolitów obniżających otaczające pH, wzmocnienie śluzowej bariery jelitowej, modulacja śluzówkowej odporności jelitowej oraz różnorodności mikrobioty jelitowej. Na przykład probiotyczne drożdże *Saccharomyces boulardii* mogą ułatwić odtworzenie mikrobioty jelitowej u dzieci z ostrą biegunką¹⁵. Prebiotyki mogą również pozytywnie wpłynąć na biegunkę poprzez zwiększenie ilości wytwarzanych przez bakterie krótkołańcuchowych

kwasów tłuszczowych (SCFA), takich jak maślan, przyczyniający się do szczelności bariery jelitowej, oraz przeciwdziałanie przywieraniu patogenów do komórek nabłonka, co hamuje kolonizację i wspomaga usuwanie patogenów jelitowych³. Transplantacja mikrobioty fekalnej (FMT) wykonywana w celu odtworzenia zdrowej mikrobioty jelit okazała się skuteczna. Jest ona wskazana tylko w przypadku nawracających infekcji *C. difficile* zarówno u dorosłych, jak i u dzieci¹⁴.

PRZYPADK KLINICZNY

prof. Aldo Maruy

- U 2-letniego chłopca wystąpiła gorączka, ból brzucha i biegunka ze śluzem i krwią. W ciągu poprzednich sześciu miesięcy podobne epizody wystąpiły u niego dwukrotnie i był leczony tylko antybiotykami.
- Aby zapobiec nawrotowi, postanowiono zastosować leczenie antybiotykami i probiotykami. Biegunka ustała w ciągu 48 godzin. Stosowanie antybiotyku wstrzymano 5. dnia, natomiast probiotyk kontynuowano przez dwa tygodnie. Zalecono dietę bogatą w produkty uzupełniające i prebiotyki.
- Oprócz leczenia infekcji antybiotykami zaleca się – w celu zapobieżenia kolejnemu epizodowi biegunkowemu – odtworzenie mikrobioty jelitowej za pomocą diety wraz z podawaniem prebiotyków i probiotyków.

PROF. ALDO MARUY

pediatra-
gastroenterolog,
szpital im. Cayetana
Heredii, Lima (Peru)



OPINIA EKSPERTA

Przez całe życie człowieka zdrowa mikrobiota gra ważną rolę w profilaktyce i leczeniu biegunki bakteryjnej. Wykazano ochronne działanie określonych gatunków przeciw bieguncie: taksony *Lactobacillus* chronią przed biegunką wywoływaną przez *Shigella spp.*, a obecność *Sutterella sp.*, *Prevotella copri* i *Bacteroides vulgatus* zapowiada odporność na enterotoksynogenną *E. coli* (ETEC). Z drugiej strony, interwencja z użyciem mikroorganizmów poprzez modyfikację diety i stosowanie

prebiotyków, probiotyków i FMT może pozwolić wyregulować skład mikrobioty jelitowej w celu profilaktyki i leczenia biegunki. Przyszłe badania powinny poszerzyć naszą wiedzę o mikrobiocie w zakresie jej związków z biegunką zakaźną, co pomoże w projektowaniu lepszych interwencji zapobiegawczych i leczniczych.

KONSEKWENCJE BIEGUNKI PODRÓŻNYCH

Podczas podróży do miejsc o średnim i wysokim ryzyku 10–70% podróżnych z krajów w niskim stopniu zagrożonych biegunką zakaźną dostaje biegunki. Biegunka podróżnych jest powodowana głównie przez bakterie (≥ 80–90% przypadków), natomiast wirusy jelitowe powodują co najmniej 5–15% przypadków⁵². Infekcje chorobotwórczymi pierwotniakami mogą stanowić około 10% zdiagnozowanych przypadków, głównie w przypadku osób odbywających długie podróże. Mikrobiota podróżnych doświadczających biegunki wykazuje większą niż w przypadku zdrowych podróżnych zmienność w ciągu okresu ich pobytu związaną z mniejszą różnorodnością podstawową, którą należy wiązać z podwyższoną podatnością na infekcję⁵¹. Ponadto biegunka zmniejsza zdolność do odtworzenia mikrobioty (duży wzrost poziomu odchylenia od wzorca) i prowadzi do nabycia organizmów wieloopornych na leki⁵¹. Zatem, zgodnie z badaniem obejmującym 267 Amerykanów podróżujących poza USA, jedna trzecia wróciła z biegunką, 61% z dysbiozą jelitową, a 38% z bakteriami opornymi na antybiotyki (u większości z nich była to *E. coli*), przyczyniając się do rozprzestrzeniania się na świecie oporności na mikroorganizmy⁵⁸.

Obfitsze przy bieguncie:

E. coli, *Dorea formigenerans*,
Bacteroides vulgaris,
B. caecae, *Odoribacter splanchnicus* itd.

Wyczerpany przy bieguncie:

Ruminococcus bromii,
coprococcus,
Clostridioides bartlettii itd.



Podczas biegunki podróżnych zaobserwowano dysbiotyczną mikrobiotę⁵¹ odznaczającą się wzbogaceniem i zubożeniem w niektóre taksony.

Źródło: adaptacja z Boolchandani *et al.*, 2022⁵¹



BIEGUNKA ANTYBIOTYKOWA (AAD)

Antybiotyki to potężne narzędzie w walce z infekcjami bakteryjnymi, ale szkodzą one również ochronnej mikrobiocie jelit, co może prowadzić do niezamierzonych konsekwencji obejmujących biegunkę antybiotykową (AAD) aż u 35% pacjentów^{17,18,19}. **Zachorowalność na AAD zależy od kilku czynników**^{17,18,19}: **wieku** (wśród dzieci odsetek ten może sięgać 80%)¹⁵, **otoczenia, rodzaju antybiotyku itp.** Zazwyczaj AAD powoduje dysbioza wywołana przez antybiotyk. Jest to choroba łagodna, trwa 1–5 dni i mija samoistnie.

„Biegunka występuje aż u 35% pacjentów otrzymujących antybiotyki”^{17,18,19}.

Etiologie AAD są różne, ale w około jednej trzeciej przypadków przypisuje się ją *C. difficile*. W pewnych warunkach *C. difficile* wywołuje odpowiedź zapalną prowadzącą do szeregu objawów klinicznych, od

łagodnej biegunki do rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, toksycznego rozszerzenia okrężnicy i/lub śmierci¹⁷.

ZALECENIA ESPGHAN 2023

W 2023 r. Specjalna Grupa Zainteresowania Mikrobiotą Jelitową i Modyfikacjami Europejskiego Stowarzyszenia Gastroenterologii, Hepatologii i Dietetyki Pediatricznej (ESPGHAN) wydała zaktualizowane zalecenia dotyczące stosowania probiotyków w leczeniu wybranych zaburzeń układu pokarmowego u dzieci²⁰: „Jeżeli rozważane jest zastosowanie probiotyków w celu zapobiegania biegunce antybiotykowej (AAD) z powodu występowania czynników ryzyka, takich jak klasa antybiotyku (antybiotyków), czas trwania terapii antybiotykowej, wiek, konieczność hospitalizacji, choroby współistniejące lub wcześniejsze epizody AAD, pracownicy służby zdrowia mogą zalecać **„wysokie dawki (≥ 5 mld CFU/dzień) *S. boulardii* lub *L. rhamnosus GG*, których podawanie rozpoczyna się jednocześnie z terapią antybiotykową w celu zapobiegania AAD u pacjentów leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych dzieci (pewność dowodów: umiarkowana; stopień zalecenia: silne).”**

PRZYPADEK KLINICZNY

prof. Aldo Maruy

- 10-letni pacjent trafił do kliniki z siedmiodniową historią biegunki. Dziecko od początku wydalalo dwa lub trzy płynne stolce ze śluzem, ale bez krwi, dziennie. Matka powiedziała, że nie wystąpiła gorączka ani wymioty. Podczas badania klinicznego dziecko sprawiało wrażenie, że czuje się dobrze i że jest odpowiednio nawodnione.
- Lekarz zlecił posiew stolca na obecność pasożytów i ich jaj. Wyniki były ujemne.
- Początkowo nie wzięto pod uwagę wcześniejszego zachorowania: sześć tygodni wcześniej dziecko zachorowało na infekcję dróg oddechowych, którą leczono antybiotykami.
- Przyjęto zatem podejrzenie późnej biegunki antybiotykowej (AAD). Pacjent otrzymał probiotyki. Jego stan poprawił się w ciągu tygodnia.
- **AAD może wystąpić w okresie od 2 godzin do 8–10 tygodni po użyciu antybiotyku.**



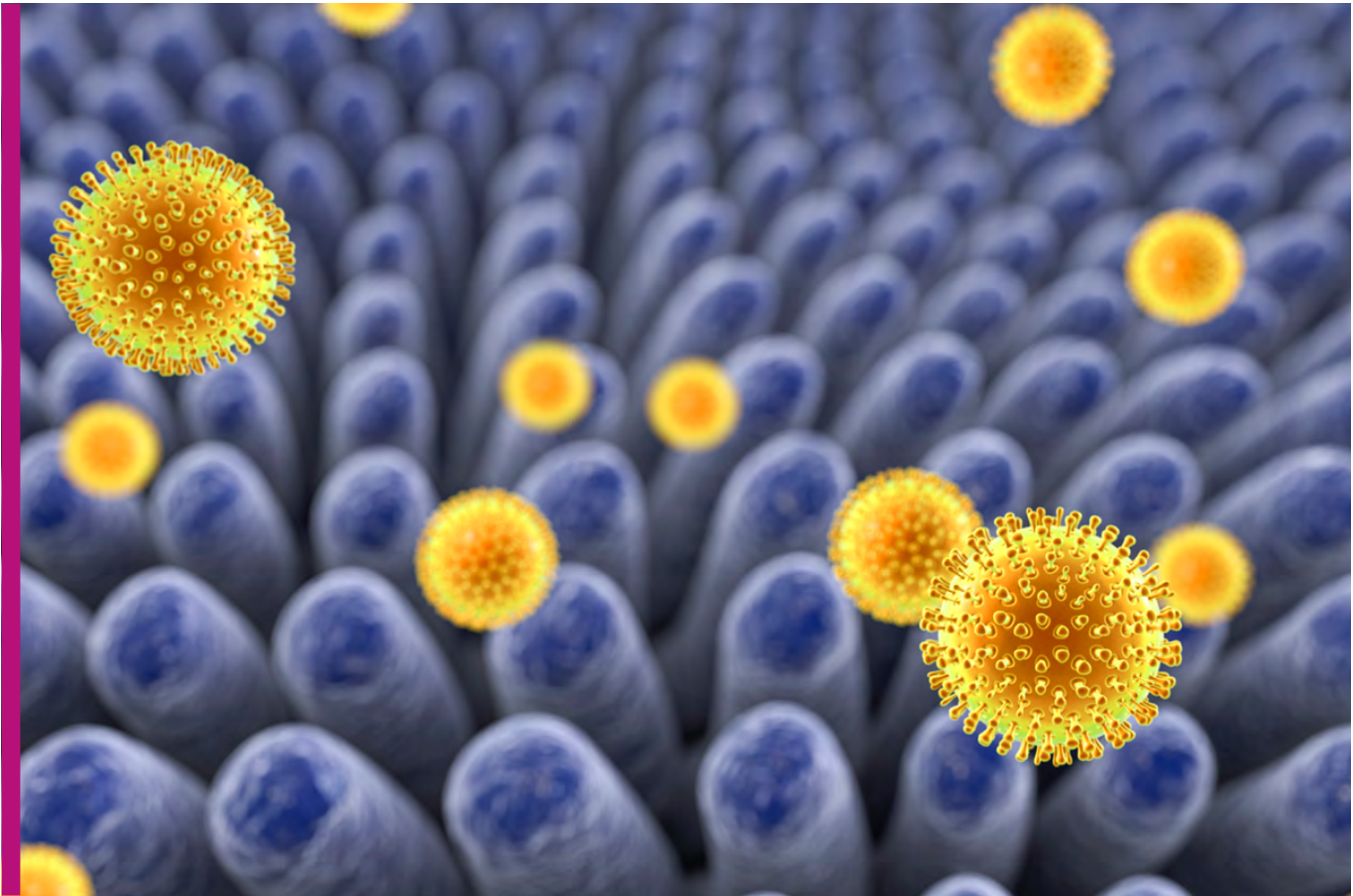
OPINIA EKSPERTA PROF. ALDO MARUY

Pediatra-gastroenterolog,
szpital im. Cayetana Heredii, Lima (Peru)

Biegunka antybiotykowa (AAD) jest powszechnym efektem ubocznym stosowania antybiotyków. **Wiek, spektrum stosowanych antybiotyków, podstawowa choroba i niedawna operacja zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka. Niedawno zebrane dowody wskazują na jeszcze jeden czynnik – skład mikrobioty. U pacjentów leczonych β-laktamami wyższe poziomy względnej obfitości *Bacteroides* były odwrotnie skorelowane z AAD, natomiast wyższa obfitość podstawowa gatunków *Bifidobacterium* i *Lachnospiraceae* oraz szlaków biosyntezy aminokwasów (AABP) miały związek z AAD. Względne obfitości taksonów potencjalnie ochronnych i poziomy AABP mogą odróżniać dzieci, które przeszły AAD, od tych, które jej nie miały. Niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia, czy podobne tendencje są obserwowane w związku z różnymi rodzajami antybiotyków. Zidentyfikowane potencjalnie ochronne taksony mogą być źródłem wiedzy dla prac nad metodami zapobiegania AAD.**

17. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. 18. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 19. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445-461. 20. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247.

BIEGUNKA WIRUSOWA: CZY SZCZEPIONKI COŚ ZMIENIĄ?



Biegunki wirusowe, zazwyczaj przybierające postać biegunki wodnistej, wywołuje 5 głównych typów wirusów. Wśród nich najczęstszą przyczyną śmierci dzieci w wieku poniżej 5 lat z powodu biegunki jest rotawirus, i to mimo dostępności szczepionek od 2006 r. Skład mikrobioty jelitowej, który wpływa na efekty infekcji wirusowej, i skuteczność szczepionki przeciw rotawirusom, mogą grać kluczową rolę w strategiach łagodzenia konsekwencji biegunki wirusowej.

Rotawirusy, norowirus, sapowirus, astrowirus i adenowirus – te pięć typów wirusów uznaje się obecnie za główne przyczyny biegunki wirusowej²¹. Z ponad 2 mld przypadków choroby biegunkowej występujących co roku na całym świecie, jak wynika z Badania Globalnego Obciążenia Chorobami w 2016 r.², prawie **900 mln przypadków umiarkowanych i ciężkich** przypisano trzem z tych wirusów: rotawirusowi, norowirusowi i adenowirusowi²².

ROTAWIRUS: NUMER JEDEN WŚRÓD BIEGUNKOWYCH ZABÓJCÓW DZIECI

Mimo opracowania i dostępności od 2006 r.²² **szczepionek przeciw rotawirusowi** wirus ten, powodujący poważniejsze objawy niż większość innych patogenów jelitowych²², spowodował w 2016 r.

ponad 228 000 zgonów na całym świecie, z czego 128 000 dotknęło dzieci w wieku poniżej 5 lat². **Oznacza to, że rotawirus jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu biegunki w tym segmencie populacji** (rysunek 4).

BIEGUNKA WODNISTA

Niezależnie od tego, jaki wirus wywołuje biegunkę, infekcja przebiega zasadniczo tak samo: wirus infekuje komórki nabłonka jelita cienkiego i powoduje uszkodzenia utrudniające wchłanianie płynów²¹. Biegunka wirusowa zazwyczaj przybiera formę **biegunki wodnistej (bez krwi)**. Mogą jej towarzyszyć inne objawy, takie jak mdłości, skurcze brzucha, wymioty i gorączka²², powodujące chorobę znaną jako wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego.

21. Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA. 34 - Viral Gastroenteritis. Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy, Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition), Elsevier, 2020, Pages 289-307. ISBN 9780323555128. 22. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):175-186.

NAWADNIANIE... I PROBIOTYKI

Podobnie jak w przypadku biegunek zakaźnych o innej etiologii (bakteryjnej lub pasożytniczej) **leczenie biegunki wirusowej polega na doustnym lub dożylnym podawaniu płynów** zależnie od stopnia odwodnienia²¹. Ponadto zgodnie z najnowszymi wnioskami komisji ESPGHAN (2023)²⁰ pracownicy służby zdrowia mogą zalecać **niektóre szczepy probiotyczne (*L. rhamnosus*, *S. boulardii* i *L. reuteri*) do leczenia ostrego zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci**, ponieważ istnieją dowody (pewność dowodów: niska, stopień zalecenia: słaby), że skracają one czas trwania biegunki i/lub hospitalizacji i/lub ilość stolca.

POPRAWA SKUTECZNOŚCI SZCZEPIONKI PRZECIW ROTAWIRUSOWI: WYZWANIE, KTÓRE WCIAŻ JEST PRZED NAMI

Jeśli chodzi o profilaktykę, należy stosować zwykłe środki zapobiegawcze (zapewnienie bezpiecznej wody pitnej, odpowiednia dezynfekcja i częste mycie

Wśród wszystkich patogenów powodujących biegunkę rotavirus – mimo dostępności patogenów – jest najczęstszą przyczyną śmierci dzieci w wieku poniżej pięciu lat².

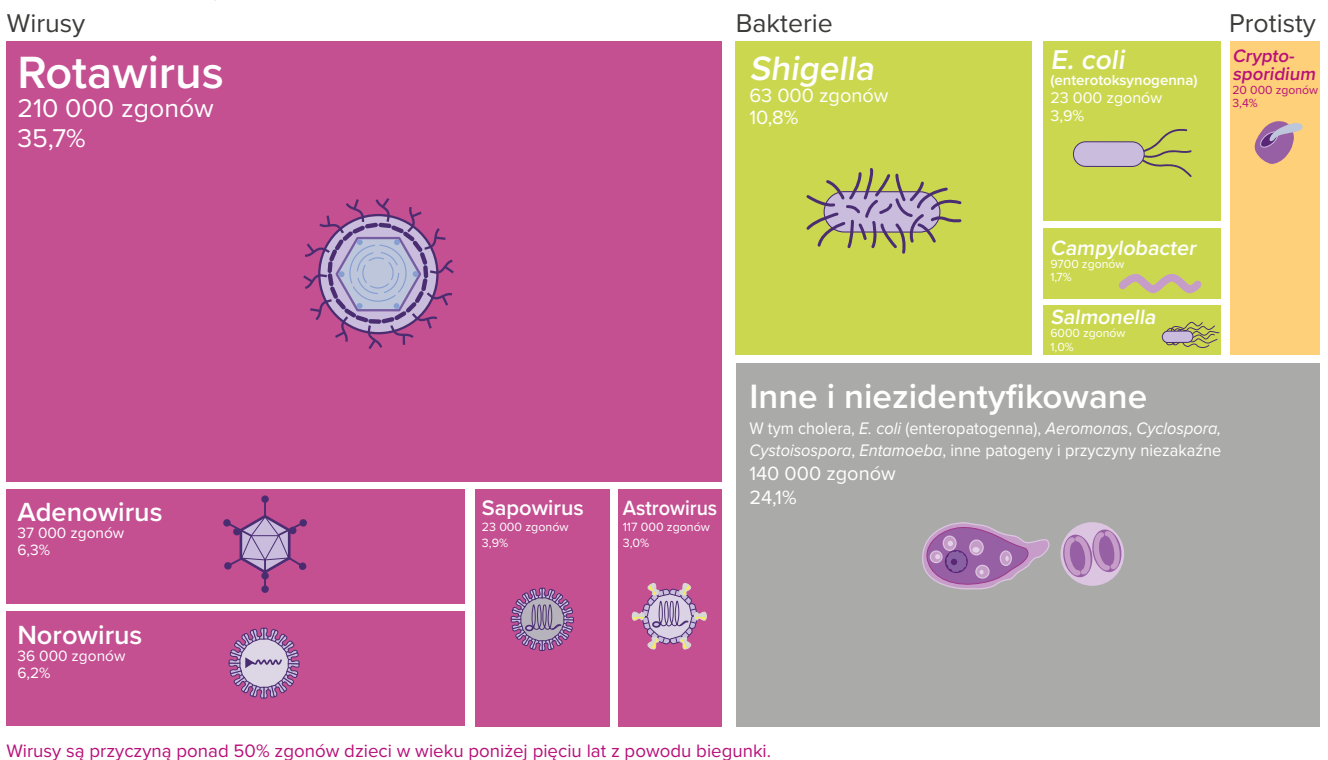
rąk, ograniczenie kontaktu z chorymi itp.). Z uwagi na znaczne obciążenie, którym jest rotawirusowa choroba biegunkowa, **szczepionki przeciw rotawirusowi są kolejnym ważnym środkiem zapobiegawczym^{22,23}.**

SARS-COV-2: NOWY CZŁONEK KLUBU WIRUSÓW BIEGUNKOWYCH

Oprócz wirusów od dawna uważanych za główne przyczyny biegunki wirusowej biegunkę może powodować również infekcja **SARS-CoV-2** odpowiedzialnym za największą w ostatnich czasach pandemię – **COVID-19**. **W badaniach klinicznych częstotliwość występowania biegunki wynosi od 2% do 50% przypadków²⁷.** Podobnie jak w drogach oddechowych, ekspresja receptorów konwertazy angiotensyny 2 (ACE2) jest bardzo silna również w komórkach jelit służących za ważny punkt przenikania wirusa. Mechanizmy przypuszczalnie prowadzące do rozwoju biegunki obejmują głównie rozregulowanie konwertazy angiotensyny 2 na skutek wniknięcia wirusa do enterocyty, co może wywoływać odpowiedź zapalną, nierównowagę jonową i zwiększoną przepuszczalność. Ponadto białko kolca SARS-CoV-2 działa jak enterotoksyna o mechanizmie podobnym do enterotoksyny wirusa NSP4²⁸. Przypuszcza się, że zaburzenie mikrobioty jelit i uboczne skutki stosowania leków (przeciwvirusowych i antybiotyków) również mają w tym swój udział²⁹.

RYSUNEK 4. Które patogeny są odpowiedzialne za zgodny dzieci spowodowane chorobą biegunkową?

Źródła: Our world in data, from Cohen et al. 2022²⁶



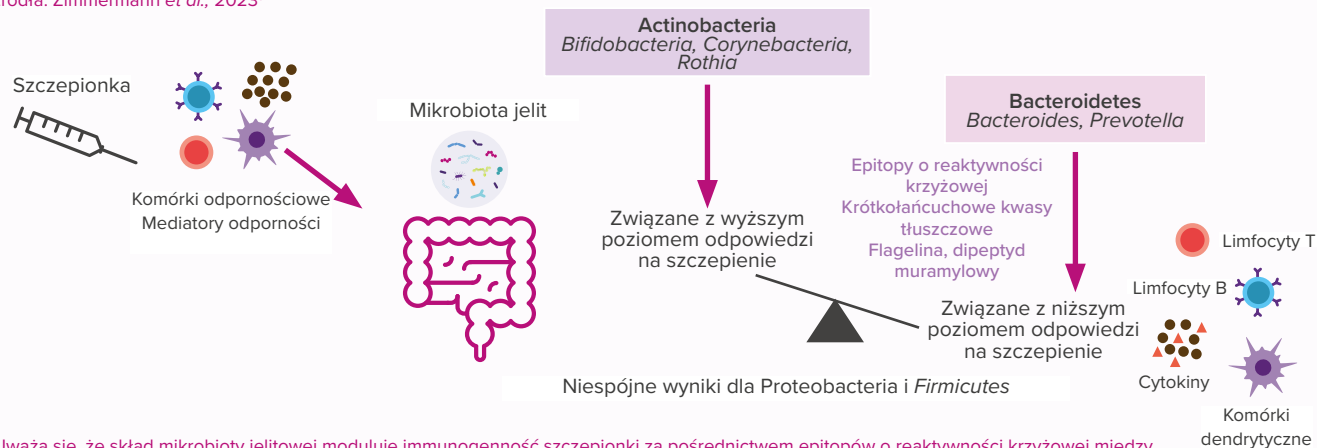
23. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2020 Jan 28;22(2):4. 24. Clark A, Mahmud S, Debellut F, et al. Santosham M, Sanderson C. Estimating the global impact of rotavirus vaccines on child mortality. *Int J Infect Dis.* 2023 Dec;137:90-97. 25. Sohail MU, Al Khatib HA, Al Thani AA, et al. Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis. *Gut Pathog.* 2021 Mar 29;13(1):21.

Mikrobiota: kluczowa dla skuteczności szczepień przeciw rotawirusowi

Od chwili wprowadzenia w 2006 r. doustnych szczepionek przeciw rotawirusowi (ORVV) doprowadziły one na całym świecie do znacznego spadku liczby hospitalizacji i zgonów spowodowanych przez biegunkę rotawirusową³⁰. Skuteczność tych szczepionek jest jednak zmienna. W krajach ubogich jest ona niższa niż w krajach zamożniejszych, gdzie jest bardzo wysoka (> 90%)³¹. Uważa się, że przyczyny tej nierówności są wieloczynnikowe (odporność gospodarza, wyniki perinatalne, czynniki genetyczne, stan odżywienia, stres, palenie tytoniu i picie alkoholu, zamieszkanie w mieście lub na wsi, wielkość rodziny itp.). Podobnie jak w przypadku innych szczepionek skład i funkcjonowanie mikrobioty jelitowej uznaje się za kluczowy czynnik regulujący odpowiedź immunologiczną na szczepionkę^{30,32,33} (rysunek 5).

RYSUNEK 5. Interakcje między szczepionką a mikrobiotą jelitową

Źródła: Zimmermann et al., 2023³⁴



Uważa się, że skład mikrobioty jelitowej moduluje immunogenność szczepionki za pośrednictwem epitopów o reaktywności krzyżowej między mikroorganizmami a antygenami szczepionki, modulacji odpowiedzi komórek B przez metabolity mikroorganizmów, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) oraz dostarczanie naturalnych adiuwantów mikroorganizmowych (flageliny itp.). Sama szczepionka może zmienić skład mikrobioty jelitowej za pośrednictwem mediatorów odporności uruchamianych przez szczepionkę docierającą do jelit po wejściu do krwiobiegu.

Szacuje się, że w okresie od 2006 do 2019 r. zapobiegła ona 139 000 zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat z powodu rotawirusa, a w 2019 r. – 15% zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat z powodu rotawirusa²⁴. Jednakże **skuteczność szczepionki zależy od regionu i wykazuje niską serokonwersję w krajach ubogich i średniozamożnych**. Dane kliniczne zebrane od ludzi zasugerowały istnienie potencjalnego związku między **mikrobiotą jelitową** a odpowiedzią jelitowego układu odpornościowego na szczepionkę przeciw rotawirusowi²⁵ (rysunek 5).

MIKROBIOTA: PRZYJACIEL CZY WRÓG, GDY ZACZYNA SIĘ BIEGUNKA WIRUSOWA?

W przypadku biegunki wirusowej – tak jak ogólnie przy biegunkach zakaźnych – wynik konfrontacji między patogenem a gospodarzem zależy od skomplikowanych układów, w których dużej części uczestniczy mikrobiota. Mikrobiota jelitowa

Szacuje się, że każdy gram zawartości ludzkich jelit zawiera co najmniej 10^8 - 10^9 cząsteczek typu wirusowego, z których ogromna większość to fagi¹⁴.



wykazuje dwukierunkowe interakcje z infekcjami rotawirusowymi i norowirusowymi¹⁴: może ona chronić przed infekcją lub predysponować gospodarza do niej. Z kolei infekcja może zmienić mikrobiotę jelitową. Wydaje się, że niektóre bakterie są w stanie zahamować infekcję wirusową. Na przykład jedno badanie wykazuje, że **segmentowane bakterie nitkowate** zapobiegają infekcjom rotawirusowym i leczą je w koloniach myszy³⁵ (rysunek 6). Z drugiej strony, badania *in vitro* i *in vivo* wskazują na **udział mikrobioty jelitowej w ułatwianiu infekcji wirusowych**: niektóre mikroorganizmy jelitowe (np. *Enterobacter cloacae*) stymulują zdolność norowirusa ludzkiego do infekowania komórek B *in vitro*. Eliminacja mikrobioty

26. Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T et al. Aetiology and incidence of diarrhea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health*. 2022 Sep;7(9):e009548. 27. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;18(8):1663-1672.

antybiotykami opóźnia infekcję, zmniejsza zakaźność i/lub ładunek wirusowy norowirusa u myszy^{8,36}. **Dlatego każdy inwazyjny patogen może działać różnorodnie w zależności od stanu mikrobioty jelitowej³.** Trzeba jeszcze scharakteryzować optymalny profil mikrobioty i celowane w nią strategie obniżające ryzyko infekcji i wynikającej z niej biegunki wirusowej³⁷. **Co do wpływu infekcji wirusowej na skład mikrobioty jelitowej,** to wiele badań udokumentowało specyficzne wzorce dysbiozy u pacjentów cierpiących na biegunkę wirusową w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej^{25,38}. Często opisywane jest zmniejszenie różnorodności (alfa) mikrobioty, ale wzrost lub spadek liczebności konkretnych taksonów jest bardzo różny w różnych badaniach¹⁴. Wciąż też trzeba odpowiedzieć na pytania: **Czy dysbioza obserwowana podczas biegunki wirusowej odzwierciedla stan wcześniejszy, który mógł ułatwić infekcję? Czy jest to sytuacja spowodowana przez wirusa czy kombinacja obu tych czynników?**

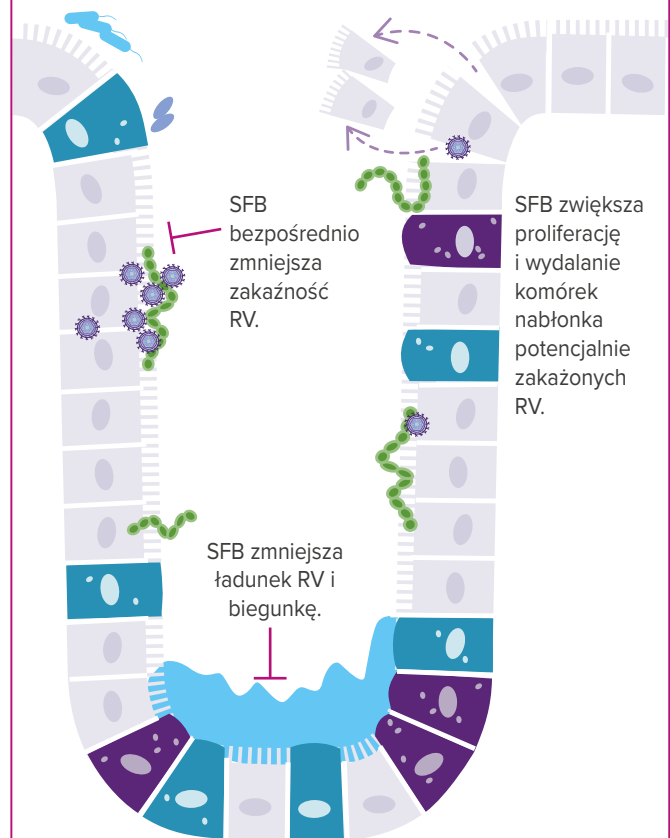
PRZYPADK KLINICZNY

dr Marco Poeta

- 4-letnia dziewczynka trafiła na pediatryczny ostry dyżur z gorączką, biegunką, wymiotami i ciężkim odwodnieniem.
- Z uwagi na konieczność dożylnego nawodnienia dziecka, zostało ono przyjęte do szpitala.
- Badanie wymazu z nosogardzieli wykazało infekcję SARS-CoV-2 mimo braku objawów ze strony układu oddechowego.
- W stolcu nie stwierdzono rotawirusa, norowirusa, adenowirusa, bakterii ani pasożytów, ale stwierdzono SARS-CoV-2.
- Po podaniu probiotyków częstotliwość i konsystencja stolców dziewczynki wróciły do normy.
- Po czterech dniach zakończono dożylne nawadnianie, a dziecko zostało wypisane ze szpitala.
- Biegunka może być jedynym objawem klinicznym infekcji SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 należy zatem dopisać do listy patogenów jelitowych.
- Skuteczność probiotyków przeciw zakażeniu przewodu pokarmowego związanego z covid zaobserwowana w tym przypadku klinicznym została już wykazana w badaniach in vitro.

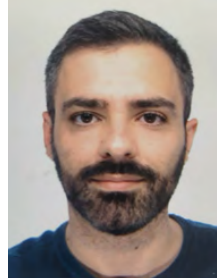
RYSUNEK 6. Ochronna rola segmentowanych bakterii nitkowatych (SFB) w infekcji rotawirusowej (RV)

Źródło: Shi et al., 2019³⁵



DR MARCO POETA

Wydział Dziecięcych Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Fryderyka II w Neapolu (Włochy)

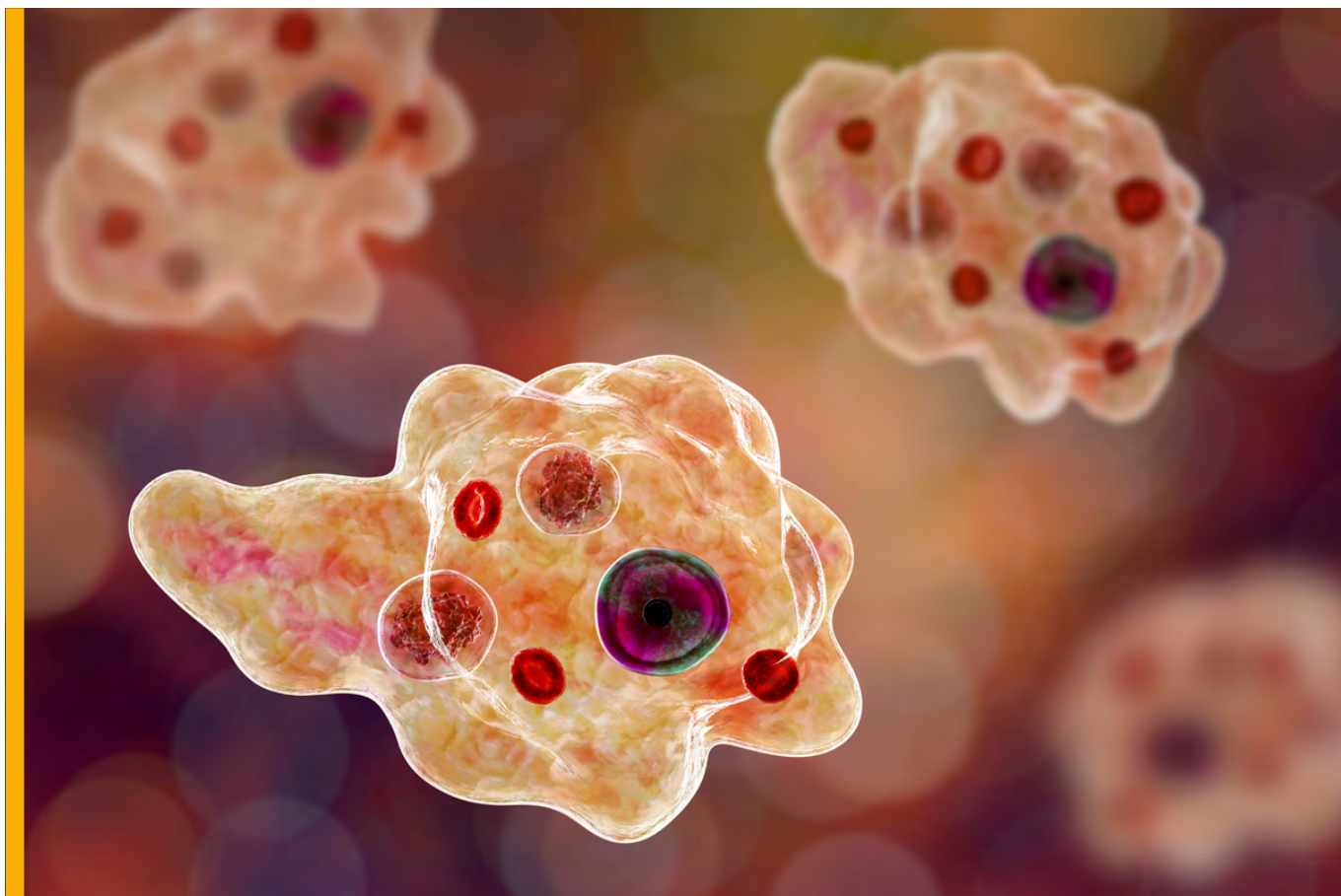


OPINIA EKSPERTA

Probiotyki są zalecane jako aktywny środek leczący biegunki wirusowe u dzieci i wykazujący działanie przeciwbiegunkowe przywracający właściwy stan zaburzonej mikrobioty. W badaniach klinicznych niektóre szczepy probiotyczne zmniejszają biegunkę wydzielniczą w bardzo krótkim czasie mierzonym w godzinach od rozpoczęcia podania probiotyków. Biorąc pod uwagę, że zazwyczaj trzeba kilku dni, aby stwierdzić zmiany składu mikrobioty, szybkie działanie probiotyków implikuje istnienie dodatkowych pozytywnych skutków. Częściki wydzielane przez bakterie działające bezpośrednio na komórki jelit mogą hamować biegunkę wydzielniczą poprzez mechanizm antyoksydacyjny. Nazywa się to „efektem postbiotycznym”. Metabolity wytwarzane przez probiotyki wykazują działanie podobne do leków i mogą stanowić nowatorskie terapie stosowane w leczeniu biegunek wirusowych.

28. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, et al. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10246. 29. Juthi RT, Sazed SA, Sarmin M, et al. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. *Int J Infect Dis*. 2023 Jan;126:125-131. 30. Magwira CA, Taylor MB. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3427-3433. 31. Lee B. Update on rotavirus vaccine underperformance in low- to middle-income countries and next-generation vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1787-1802. 32. Huang B, Wang J, Li L. Recent five-year progress in the impact of gut microbiota on vaccination and possible mechanisms. *Gut Pathog*. 2023 Jun 12;15(1):27. 33. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):33-46. 34. Zimmermann P. The immunological interplay between vaccination and the intestinal microbiota. *NPJ Vaccines*. 2023 Feb 23;8(1):24. doi: 10.1038/s41541-023-00627-9. 35. Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, Zhao C, Ingle H, Bittinger K, Mattei LM, Puijssers AJ, Plemper RK, Nice TJ, Baldrige MT, Dermody TS, Chassaing B, Gewirtz AT. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*. 2019 Oct 17;179(3):644-658.e13. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.028.

BIEGUNKA PASOŻYTNICZA: CZY MIKROBIOTA MOŻE ZMIENIĆ EFEKTY KLINICZNE?



Nie wszyscy reagują tak samo na pasożytnicze infekcje jelit: u jednych nie występują żadne objawy, a innych dotyka lżejsza lub cięższa biegunka, która może spowodować zgon. Mikrobiota jelitowa jest coraz częściej wymieniana jako kluczowy czynnik wyjaśniający tę zmienność.

Pasożyty jelitowe można z grubsza podzielić na pierwotniaki (organizmy jednokomórkowe) i helminty (organizmy wielokomórkowe znane jako robaki)³⁹. Szacuje się, że globalnie 895 mln osób jest zakażonych helmintami przenoszonymi przez glebę. Pierwotniaki jelitowe występują rzadziej, ale i tak uważa się, że ponad 350 mln osób jest zakażonych 3 najpowszechniejszymi pasożytniczymi pierwotniakami⁴⁰. Infekcje pasożytnicze są powszechne w krajach ubogich i średniozamożnych. Globalizacja

Lamblioza – najpowszechniejsza na świecie biegunka pasożytnicza – co roku dotyka 280 mln osób⁴¹.

łańcucha żywnościowego, międzynarodowe podróże i migracje prowadzą do wzrostu liczby infekcji pasożytniczych w krajach zamożnych, gdzie są częstsze niż infekcje helmintami jelitowymi³⁹.

BIEGUNKI SPowodowane PRZEZ PIERWOTNIAKI PASOŻYTNICZE

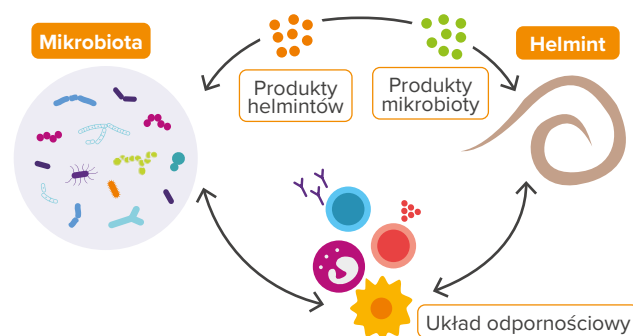
Najpowszechniejsze pierwotniaki pasożytujące w jelitach to *Giardia intestinalis* (*Giardia duodenalis* lub *Giardia lamblia*), *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis* i *Cryptosporidium spp.* Choroby biegunkowe powodowane przez te patogeny są znane pod nazwami, odpowiednio, lamblioza, ameboza, cyklosporoza i kryptosporydioza⁴¹.

- *Giardia intestinalis* infekuje górną część jelita cienkiego, zaburzając jego barierę i przepuszczalność. W czasie 6–15 dni po infekcji może ona spowodować

36. Lv Z, Xiong D, Shi J, Long M, Chen Z. The Interaction Between Viruses and Intestinal Microbiota: A Review. *Curr Microbiol.* 2021 Oct;78(10):3597-3608. doi: 10.1007/s00284-021-02623-5. 37. Soorneedi AR, Moore MD. Recent developments in norovirus interactions with bacteria. *Curr Opin Food Sci.* 2022; 48:100926. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100926>. 38. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses.* 2022 May 1;14(5):950. doi: 10.3390/v14050950. 39. Ahmed M. Intestinal Parasitic Infections in 2023. *Gastroenterology Res.* 2023 Jun;16(3):127-140. et al. 40. Wong LW, Ong KS, Khoo JR, et al. Human intestinal parasitic infection: a narrative review on global prevalence and epidemiological insights on preventive, therapeutic and diagnostic strategies for future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;14(11):1093-1105. 41. Mauriello A, Mari A, Nseir W, et al. Diarrhea due to parasites: a short, updated point of view from the clinical setting. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2022 Dec;68(4):463-469.

RYSUNEK 7. Interakcje helmintów i mikrobioty

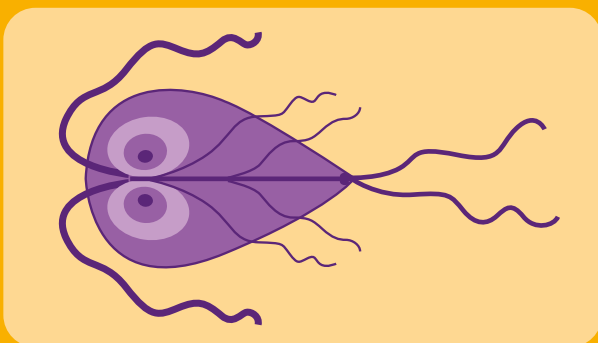
Źródło: adaptacja z Llinás-Caballero *et al.*, 2022⁵⁰



Mikrobiota uczestniczy w regulacji kolonizacji jelit przez pasożytnicze helminty. Z kolei w przypadku infekcji pasożytnicze helminty zmieniają różnorodność i skład ludzkiej mikrobioty. Jedno i drugie wchodzi w interakcję z układem odpornościowym.

ostrą, biegunkę wodnistą występującą razem ze skurczami, wzdęciami, mdłościami i wymiotami. Lamblioza, **najpowszechniejsza na świecie biegunka pasożytnicza, co roku dotyka 280 mln osób**⁴¹.

- Infekcje powodowane przez *Entamoeba histolytica* zazwyczaj są bezobjawowe, ale mogą doprowadzić do inwazyjnej choroby jelita grubego (zwłaszcza u pacjentów z osłabioną odpornością) i dyzenterii



BIEGUNKA PODRÓŻNYCH: INFEKCYJA PASOŻYTNICZA JEST POWSZECHNIE KOJARZONA Z PI-IBS

Choć większość przypadków biegunki podróźnych ma charakter ostry i mija samoistnie, pewna grupa osób doświadcza przewlekłych objawów ze strony układu pokarmowego utrzymujących się tygodniami, miesiącami, a nawet latami po skutecznym wyleczeniu pierwotnej przyczyny⁵². Niedawna publikacja sugeruje, że prawie u **10% pacjentów doświadczających biegunki podróźnych występują przewlekłe** objawy zgodne z poinfekcyjnym zespołem jelita drażliwego (PI-IBS). Infekcje pasożytnicze, zwłaszcza lamblioza, często są związane z PI-IBS⁵³.

amebowej. Faza ostra trwa 3 tygodnie. Charakteryzuje się bólem brzucha, krwawą biegunką i obecnością śluzu w stolcu. Odpowiedzialna za ponad 26 000 zgonów rocznie² **ameboza to trzecia najczęstsza przyczyna śmierci z powodu infekcji pasożytniczych na świecie**. Dotyka ona szczególnie mieszkańców krajów ubogich i średniozamożnych⁴¹.

- *Cyclospora cayentanensis* to jedyny gatunek z rodzaju Cyclospora zdolny do zainfekowania człowieka. Po okresie inkubacji trwającym 2–12 dni **zazwyczaj objawia się ciężką wodnistą biegunką o dużej objętości**, skurczami brzucha, mdłościami, niewysoką gorączką, zmęczeniem i utratą masy ciała⁴¹.
- Objawy infekcji *Cryptosporidium spp.* występują po tygodniu lub dwóch inkubacji. Najczęstsze objawy kliniczne to **ciężka biegunka wodnista**, skurcze brzucha, złe wchłanianie pokarmu, mdłości, wymioty i gorączka trwające w przybliżeniu 5–10 dni⁴¹. Szacuje się, że co roku występuje 64 mln przypadków kryptosporydiozy⁴⁰.

Pasożytnicze helminty i mikrobiota **współistniały w organizmach swoich gospodarzy przez miliony lat**⁵⁰.

BIEGUNKI POWODOWANE PRZEZ HELMINTY PRZENOSZONE PRZEZ GLEBĘ

Globalnie, helminty przenoszone przez glebę to **glista ludzka (*Ascaris lumbricoides*), włośgłówka (*Trichuris trichiura*) i tęgoryjce (*Necator americanus* i *Ancylostoma duodenale*)**. Objawy doświadczane po infekcji helmintami zależą od ilości robaków: osoby dotknięte lekką infekcją (małą ilością robaków) zazwyczaj nie odczuwają dyskomfortu, natomiast **cięższe infekcje mogą powodować szereg objawów, w tym jelitowe (biegunka i ból brzucha)**, niedożywienie, ogólnie złe samopoczucie i osłabienie, a także upośledzenie wzrostu i rozwoju fizycznego. Helminty przenoszone przez glebę przyczyniają się do obciążenia chorobami poprzez upośledzanie odżywienia zakażonych osób na różne sposoby: żywią się one tkankami gospodarza, powodują krwawienia z przewodu pokarmowego i utrudniają wchłanianie substancji odżywczych⁴².

- *Ascaris lumbricoides* to najczęstszy nicienie jelitowy zakażający ludzi. **Szacuje się, że co roku infekuje 807–1221 mln osób**⁴³. Infekcja zazwyczaj przebiega

42. World health organisation. Soil-transmitted helminth infections. Fact Sheet. 2023. 43. Center for Disease Control and Prevention. Parasites -Ascariasis. Last update : June 2023. 44. Center for Disease Control and Prevention. Parasites - Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). Last update : June 2023. 45. Center for Disease Control and Prevention. Parasites – Hookworms. Last update: May 2023. 46. Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, Petri WA Jr. Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota. *Infect Immun*. 2017 Jul 19;85(8):e00101-17. 47. Carey MA, Medlock GL, Alam M, *et al.* Megasphaera in the Stool Microbiota Is Negatively Associated With Diarrheal Cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):e1242-e1251. 48. Berry ASF, Johnson K, Martins R, *et al.* Natural Infection with Giardia Is Associated with Altered Community Structure of the Human and Canine Gut Microbiome. *mSphere*. 2020 Aug 5;5(4):e00670-20. 49. Fekete E, Allain T, Siddiq A, *et al.* Giardia spp. and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021 Jan 12;11:618106.

bezobjawowo. **Postać objawowa** charakteryzuje się wczesną fazą płucną, po której następuje późniejsza faza jelitowa charakteryzująca się biegunką, łagodnym bólem brzucha, anoreksją, mdłościami i wymiotami⁴¹.

- Szacuje się, że 604–795 mln osób na świecie jest zainfekowanych **Trichuris trichiura**. Osoby dotknięte ciężką infekcją mogą doświadczać częstych bolesnych wypróżnień zawierających mieszaninę śluzu, wody i krwi⁴⁴.
- Szacuje się, że 576–740 mln osób na świecie jest zainfekowanych **tęgoryjcami**, zazwyczaj bezobjawowo. Nieliczne osoby – zwłaszcza zakażone po raz pierwszy – odczuwają objawy ze strony układu pokarmowego. Najczęstsze i najpoważniejsze skutki infekcji tęgoryjcem to krwawienia z przewodu

PRZYPADKÓW KLINICZNY

prof. Stephen Allen

- Podczas urlopu w Azji u 36-letniej dyrektorki firmy wystąpiła niezawierająca krwi, śluzowata biegunka o nieprzyjemnym zapachu, skurcze brzucha i wzdęcia.
- W drugim tygodniu choroby badanie mikroskopowe stolca wykazało lambliozę. Zastosowano 10-dniowe leczenie metronidazolem.
- W ciągu następnego roku w Wielkiej Brytanii chora często doświadczała epizodów podobnych objawów. Każdy z nich trwał kilka dni, uniemożliwiając jej pracę.
- Po wykluczeniu innych chorób za pomocą dalszych badań i weryfikacji klinicznej zdiagnozowano poinfekcyjny zespół jelita drażliwego z dominującą biegunką (IBS-D) – chorobę występującą u 10% pacjentów po ostrym epizodzie zakażenia przewodu pokarmowego⁵⁴.
- Pacjentka stwierdziła, że zmiana diety i leczenie IBS-D dają niewielkie efekty i chciała wiedzieć, czy powinna wysłać próbkę stolca za granicę do analizy mikrobioty i czy transplantacja fekalna może pomóc.
- Rola przewlekłej dysbiozy w poinfekcyjnym IBS spowodowanym przez infekcję pasożytniczą i/lub leki stosowane w terapii jest słabo znana. Potrzebne są dalsze badania, zanim na pytania pacjentki będzie można udzielić zdecydowanej odpowiedzi.

pokarmowego prowadzące do anemii oraz utraty białek⁴⁵.

MIKROBIOTA: ROLA W WYRAŹNEJ ZMIENNOŚCI KLINICZNEJ BIEGUNKI PASOŻYTNICZEJ?

Infekcje pierwotniakami pasożytniczymi charakteryzuje wyraźna zmienność obrazu klinicznego: mogą być bezobjawowe lub powodować biegunkę, ból brzucha, utratę masy ciała itp. Niedawne badania wskazały na **potencjalny udział mikrobioty jelitowej w tej zmienności klinicznej**. Na przykład obfitość *Prevotella copri* w mikrobiocie jelitowej była predyktorem biegunki w przebiegu infekcji *Entamoeba histolytica*⁴⁶; niska obfitość *Megasphaera* przed i w czasie wykrycia *Cryptosporidium* miała związek z pasożytniczą biegunką niemowląt w Bangladeszu, co sugeruje, że mikrobiota jelitowa może grać rolę w określeniu ciężkości infekcji *Cryptosporidium*⁴⁷. Z kolei infekcja pierwotniakami pasożytniczymi zmienia mikrobiotę jelitową^{48,49}. Co do helmintów, złożone interakcje między robakami a mikrobiotą („dwoma starymi przyjaciółmi człowieka”⁵⁰) są obecnie przedmiotem badań⁵⁰ (rysunek 7). Autorzy zgadzają się co do istnienia złożonych, dynamicznych powiązań między pasożytem (pasożytami), mikrobiotą gospodarza a jego odpornością – zdolną do kształtowania efektów klinicznych infekcji pasożytniczych^{46,48}.

PROF. STEPHEN ALLEN

profesor pediatrii,
Szkoła Medycyny
Tropikalnej w
Liverpoolu (Wielka
Brytania)



złożonych relacji między poszczególnymi pasożytami, śluzówką jelit, jelitowymi komórkami odpornościowymi i mikrobiotą jelitową, co umożliwi korzystanie z oferowanych przez nie możliwości przy jednoczesnym zmniejszeniu niekorzystnych skutków pasożytniczych infekcji jelitowych.

OPINIA EKSPERTA

Pasożytnicza infekcja jelit to częsta przyczyna chorób na całym świecie. Głównie jest to biegunka spowodowana przez pierwotniaki takie jak lamblia, pełzak czerwonki i *Cryptosporidium* oraz anemia wywoływana przez helminty. Pasożyty jelitowe bywają też organizmami komensalnymi, a nawet mogą być korzystne dla zdrowia, na przykład zwiększając odporność na inne patogeny jelitowe i zapobiegając chorobom alergicznym oraz autoimmunologicznym. Wyzwanie polega na lepszym zrozumieniu

50. Llinás-Caballero K, Caraballo L. Helminths and Bacterial Microbiota: The Interactions of Two of Humans' "Old Friends". *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 1;23(21):13358. 51. Boolchandani M, Blake KS, Tilley DH, et al. Impact of international travel and diarrhea on gut microbiome and resistome dynamics. *Nat Commun*. 2022 Dec 5;13(1):7485. 52. Connor B. Travelers' Diarrhea. CDC Yellow Book 2024 <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea> 53. España-Cueto S, Oliveira-Souto I, Salvador F, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome following a diagnosis of traveller's diarrhea: a comprehensive characterization of clinical and laboratory parameters. *J Travel Med*. 2023;30(6):taad030. 54. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, Bozomitu L, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. 55. Our World in data. Diarrheal diseases. (latest estimate from the IHME's Global Burden of Disease study). 56. World health organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. *Weekly Epidemiological Record*, 96 (28): 301 – 219. 57. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al., World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. February 2023. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>. 58. Worby CJ, Sridhar S, Turbett SE et al. Gut microbiome perturbation, antibiotic resistance, and *Escherichia coli* strain dynamics associated with international travel: a metagenomic analysis. *Lancet Microbe*. 2023 Oct;4(10):e790-e799.

NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI

Wysokie obciążenie biegunkami zakaźnymi

- Biegunka zabija co roku około 1,5 mln osób⁵⁵. Jest trzecią przyczyną śmierci dzieci w wieku poniżej 5 lat¹.
- **Większość przypadków ostrej biegunki powodują zakaźne patogeny, to jest: wirusy, bakterie i pasożyty.** Rotawirus i *Escherichia coli* to dwa najczęstsze czynniki etiologiczne umiarkowanej i ciężkiej biegunki w krajach ubogich¹.

Złożone relacje między czynnikami zakaźnymi a mikrobiotą

- Niezależnie od czynnika etiologicznego zakaźnej biegunki efekt zależy od **złożonych relacji między patogenem a mikrobiotą jelitową**.
- Skład mikrobioty jelitowej może kształtować wynik infekcji patogenem biegunkowym i działać ochronnie albo ułatwiać infekcję. Z kolei różnorodność i skład **mikrobioty jelitowej mogą zostać poważnie zaburzone przez biegunkę zakaźną**, a powrót „zdrowej” mikrobioty może trwać kilka tygodni od ustąpienia biegunki¹⁴.

Znaczny udział przypadków możliwych do uniknięcia

- Znacznemu odsetkowi przypadków choroby biegunkowej można zapobiec poprzez **bezpieczną wodę pitną oraz odpowiednią dezynfekcję i higienę**¹.
- **Szczepienia przeciw rotawirusowi** to kolejna ważna strategia profilaktyczna, którą WHO zaleca do włączenia do wszystkich krajowych programów immunizacji i priorytetowego traktowania⁵⁶.

Monitorowanie i leczenie pacjentów

- U osób z dobrze funkcjonującą odpornością większość zakaźnych biegunek mija samoistnie. Niemniej niektórzy pacjenci (poważnie odwodnieni, ciężiej chorzy, z przewlekłą gorączką, krwawymi stolcami, obniżoną odpornością itp.) wymagają specyficznych badań diagnostycznych¹¹.
- **Najważniejszym powikłaniem zakaźnej biegunki jest odwodnienie**, które może wymagać leczenia płynami podawanymi doustnie lub dożylnie zależnie od stopnia odwodnienia¹.

Strategie nakierowane na mikrobiotę jelitową, istotne w profilaktyce i leczeniu biegunki

- Zarówno Europejskie Stowarzyszenie Gastroenterologii, Hepatologii i Dietetyki Pediatrycznej (ESPGHAN), jak i Światowa Organizacja Gastroenterologii (WGO) uważają, że pracownicy służby zdrowia mogą zalecać **niektóre szczepy probiotyczne**:
 - w celu **zapobiegania biegunce antybiotykowej**;
 - w celu **leczenia ostrej (wirusowej) biegunki u dzieci, ponieważ mogą one skrócić czas jej trwania**.

Obiecujące ścieżki badawcze obejmujące mikrobiotę

- Przyszłe badania powinny rozszerzyć wiedzę o mikrobiocie w kontekście biegunek zakaźnych w celu doskonalenia ich profilaktyki i leczenia.
- **Optymalizacja profilu mikrobioty** w celu kształtowania wyników infekcji⁵ i poprawy skuteczności szczepionki przeciw rotawirusowi²⁹ jest obiecującą ścieżką badawczą.

BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro

