

Czy *Helicobacter* odgrywa rolę w nieswoistych chorobach zapalnych jelit?

Does *Helicobacter* play a role in inflammatory bowel diseases?

Barbara Skrzydło-Radomańska, Piotr Radwan, Karolina Radwan-Kwiatek

Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 178–183

Słowa kluczowe: *Helicobacter species*, *Helicobacter pylori*, nieswoiste choroby zapalne jelit.

Key words: *Helicobacter species*, *Helicobacter pylori*, inflammatory bowel diseases.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med., prof. UM Barbara Skrzydło-Radomańska, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel./faks +48 81 724 45 35

Streszczenie

Mikroflora jelitowa odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie i przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). U pacjentów z tymi schorzeniami stwierdza się znaczne zróżnicowanie w składzie bakterii jelitowych w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie udało się dotąd znaleźć specyficznego czynnika infekcyjnego odpowiedzialnego za powstanie NChZJ. Istnieją doniesienia uwzględniające wyniki badań na modelach zwierzęcych oraz metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) i hodowli bakteryjnej u pacjentów z NChZJ, z których wynika, że wykryto bakterie z gatunku *Helicobacter* inne niż *H. pylori* stanowiące tzw. szczepy jelitowo-wątrobowe. Występują one znamienne częściej w tkance błony śluzowej jelit u dorosłych i dzieci z NChZJ, a nawet w próbkach kału dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Jednocześnie zwraca uwagę mniejsza częstość występowania infekcji *H. pylori* w żołądku osób z NChZJ, a zwłaszcza z ChLC. Badania te wymagają jednak kontynuowania, aby uzyskać odpowiedź na pytanie, czy drobnoustroje z gatunku *Helicobacter* uczestniczą w etiopatogenezie NChZJ.

Szczepy bakteryjne z gatunku *Helicobacter* zdolne są kolonizować nie tylko błonę śluzową żołądka i obszary jej metaplazji w innych miejscach górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale także inne nisze ekologiczne w obrębie narządu trawienia. Co więcej, najlepiej zbadany żołądkowy gatunek *H. pylori* stanowi zaledwie 1/3 wszystkich dotąd poznanych bakteryjnych szczepów rodziny *Helicobacter*. Pozostałe 2/3, określane mianem szczepów gatunku jelitowo-wątrobowego (*enterohepatic Helicobacter species*), zasiedlają błonę śluzową jelit oraz drogi żółciowe [1].

Abstract

Intestinal microflora plays an important role in the etiopathogenesis and course of inflammatory bowel diseases (IBD) – ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The composition and function of enteric microflora in patients with IBD reveal substantial changes in comparison with healthy persons. Currently there is no solid evidence to support the role of any specific bacterial causative agent in those diseases. Initial evidence concerning the involvement of *Helicobacter* species in intestinal inflammation came from animal studies. Several entero-hepatic *Helicobacter* species have been shown to induce colitis in rodents and primates. In the last few years, members of the *Helicobacteriaceae* have been detected in a significantly high number in colonic biopsies in patients with IBD, especially with CD, using specific PCR analysis and bacterial culture methods. Entero-hepatic *Helicobacter* species have also been identified in fecal specimens from children with CD. Simultaneously, many results show a significantly lower prevalence of *H. pylori* gastritis in patients with IBD compared to controls. The answer whether *Helicobacter* species play a role in the actual causality of IBD is still to be determined.

Wśród wskazań do eradykacji *H. pylori* wg ostatniego konsensusu z Maastricht w przypadku lokalizacji pozażołądkowych znalazły się: samoistna plamica małopłytkowa oraz niedokrwistość z niedoboru żelaza niewyjaśniona innymi przyczynami. Związek infekcji *H. pylori* z chorobą niedokrwinną serca oraz ze schorzeniami neurologicznymi o podłożu zaburzeń krążenia mózgowego nie znalazły na razie uzasadnienia do wskazań do eradykacji.

Ostatnio dyskutowany jest możliwy udział szczepów jelitowo-wątrobowych *Helicobacter* w chorobach

wątroby i dróg żółciowych (m.in. przewlekłym zapaleniu, encefalopatii wątrobowej, raku pierwotnym wątroby, pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, pierwotnej marskości żółciowej wątroby czy kamicy żółciowej) [2, 3] oraz jeszcze szerzej – w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZ) [4–8].

Nieswoiste choroby zapalne jelit obejmujące wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) są schorzeniami o nieznannej etiologii i przewlekłym przebiegu, z okresami zaostrzeń i remisji. Wśród czynników odgrywających rolę w ich powstawaniu bierze się pod uwagę uwarunkowania genetyczne oraz wpływ czynników środowiskowych. Za bezpośrednie uszkodzenia powodujące zmiany morfologiczne tkanki jelita, prowadzące w konsekwencji do konkretnych objawów klinicznych, odpowiedzialne są zaburzone mechanizmy immunologiczne i związane z nimi liczne mediatory reakcji zapalnych [9, 10].

W świetle wyników aktualnych badań udział flory jelitowej bytującej w świetle jelita w etiopatogenezie NChZ nie budzi żadnych wątpliwości. Lokalizacja zmian zapalnych dotyczy najczęściej końcowego odcinka jelita cienkiego i okrężnicy, w którym to obszarze stwierdza się największą koncentrację bakterii jelitowych [11].

Zmniejszenie nasilenia, a nawet ustępowanie zmian zapalnych w odcinku jelita chirurgicznie wyłączonego z pasażu treści jelitowej oraz nawrót tych zmian po ponownej ekspozycji tego fragmentu jelita na zawartość jego światła jest bardzo istotną obserwacją kliniczną [12].

U pacjentów z NChZ, a zwłaszcza w przebiegu ChLC, stwierdza się zwiększoną liczbę drobnoustrojów jelitowych oraz zróżnicowany udział poszczególnych ich rodzajów, ze zwiększonym udziałem szczepów charakteryzujących się wyższą adhezyjnością i wirulencją niż u osób zdrowych [13]. W badaniach molekularnych przy użyciu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescent in situ hybridization* – FISH) wykazano, że 30–40% dominującej populacji bakteryjnej u pacjentów z NChZ stanowią drobnoustroje należące do grup filogenetycznych rzadko spotykanych u ludzi zdrowych. Zaburzenia równowagi składu drobnoustrojów u tych pacjentów charakteryzują się mniejszą proporcją Gram-dodatnich bakterii należących do gromady *Firmicutes* na korzyść bakterii Gram-ujemnych z gromady *Proteobacteria*, których przedstawicielem jest *Escherichia coli*, oraz gromady *Actinobacteria*, do której należą *Mycobacteria*. Typową cechą flory bakteryjnej u pacjentów z ChLC jest zwiększona liczba *E. coli* zarówno w kale, jak i warstwie śluzu przylegającego do komórek nabłonka jelitowego. W końcowym odcinku jelita krętego wykazano u nich obecność enteroadhezyjnych szczepów *E. coli*, mających zdolność wybiórczego przylegania do rąbka szczotecz-

kowego enterocytów, dzięki wzmożonej ekspresji na ich powierzchni białek receptorowych z rodziny antygenów kanceroembrionalnego CEACAM6. Białka te nie występują w enterocytach osób ze zdrowym jelitem [14].

W modelach doświadczalnych NChZ nie udaje się wywołać zapalenia jelit u zwierząt hodowanych w warunkach sterylnych (*germ-free*) [14]. Potwierdza to rolę czynnika infekcyjnego jako składowej patogenetycznej NChZ, podobnie jak fakt skuteczności antybiotykoterapii, zwłaszcza z użyciem metronidazolu, ciprofloksacyny czy rifaksyminy w niektórych postaciach aktywnych NChZ, w zapaleniu zbiornika jelitowego (*pouchitis*) po zabiegu kolektomii oraz po zabiegach resekcyjnych [15, 16].

Rolę drobnoustrojów w etiopatogenezie NChZ można rozważać albo jako działanie specyficznego inwazyjnego patogenu odpowiedzialnego za wywołanie zmian zapalnych zgodnie z „teorią infekcyjną”, albo jako źródła antygenów wzbudzających nieprawidłową, nadmiernie wyrażoną odpowiedź układu odpornościowego, z uwalnianiem mediatorów zapalenia o działaniu destrukcyjnym przy zaburzonych immunologicznych mechanizmach regulacyjnych [10].

Pomimo blisko stuletnich poszukiwań, nie udało się dotąd znaleźć specyficznego czynnika infekcyjnego odpowiedzialnego za powstawanie NChZ. Wśród wielu drobnoustrojów, które rozpatrywano jako możliwe czynniki etiologiczne, najwięcej uwagi poświęcono prątkom z gatunku *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP). Prątek ten powoduje u przeżuwaczy ziarniakowe zapalenie jelit, które pod względem histologicznym bardzo przypomina ChLC u ludzi [17]. Wśród innych patogenów rozpatrywanych jako możliwe czynniki patogenetyczne w NChZ wymieniano m.in.: wirus odry, drobnoustroje z rodzaju *Pseudomonas*, *Chlamydia*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Listeria monocytogenes* czy wspomniane już inwazyjne enteroadhezyjne szczepy *E. coli*. Na obecnym etapie rozwoju wiedzy nie ma jednak bezspornych dowodów na udział swobodnego czynnika infekcyjnego odpowiedzialnego za współudział w rozwoju NChZ, choć bez wątplenia mikroflora bakteryjna odgrywa kluczową rolę w powstawaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego [10]. Ogniwem łączącym między drobnoustrojem jelitowym a zaistnieniem odpowiedzi immunologicznej jest m.in. gen *Nod 2/CARD 15* i aktywacja ścieżki sygnałowej NFκB [7].

Ostatnio do rozważań nad rolą czynnika infekcyjnego w patogenezie chorób zapalnych jelit dołączono dwa nowe patogeny – enterotoksyczny szczep *Bacteroides fragilis* (*enterotoxigenic Bacteroides fragilis* – ETBF) oraz szczepy z rodziny *Helicobacter*.

Wyniki badań przeprowadzonych u udziałem dzieci w wieku 1–5 lat wydają się potwierdzać związek ETBF

z chorobami biegunkowymi u pacjentów pediatrycznych [5, 18]. U dorosłych z objawami biegunki rola ETBF jest przedmiotem dyskusji, chociaż wyniki badań Prindville i wsp. wykazały obecność enterotoksycznego genu *B. fragilis* u pacjentów, ale tylko z aktywną postacią choroby [19].

Istnieje wiele przesłanek, aby rozpatrywać rolę szczepów z gatunku *Helicobacter* jako czynnika przyczynowego w patogenezie NChZJ. Po pierwsze, odkrycie *H. pylori* jako przyczyny zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej sugeruje, że kolonizacja przez tę bakterię również w innych obszarach może być czynnikiem sprawczym pewnych zapalnych lub autoimmunologicznych chorób pozażołądkowych. Po drugie, od czasu odkrycia *H. pylori* wyizolowano jeszcze 59 szczepów *Helicobacter* zarówno u zwierząt, jak i u człowieka. Opisano 8 szczepów wykrytych w obrębie tkanki jelitowej człowieka i związanych z klinicznymi objawami nieswoistej choroby zapalnej. Najczęściej spotykane są *H. cinaedi* i *H. fennelliae* odgrywające udowodnioną rolę w patogenezie zapalenia odbytnicy [20]. Wśród pozostałych można wymienić: *H. pullorum*, *H. rodentium*, *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. muridarum*, *H. trogontum* i *H. typhlonius* oraz inne [1, 7, 21]. Bakterie z gatunku *Helicobacter* doskonale kolonizują błonę śluzową przewodu pokarmowego, zawdzięczając to zdolności do metabolizmu w warunkach mikroaerofilnych, spiralnemu kształtowi oraz osobliwej motoryce dzięki witkom, co pozwala im zasiedlać powierzchnie pokryte lepkiem śluzem.

Dane o możliwości udziału bakterii z rodziny *Helicobacter* w patogenezie WZJG i ChLC opierają się głównie na wstępnych wynikach badań eksperymentalnych na zwierzętach. Wykazano bowiem udział *H. hepaticus* i *H. bilis* w rozwoju przewlekłego zapalenia końcowego odcinka jelita cienkiego, kątnicy i okrężnicy u modyfikowanych genetycznie myszy [21, 22], ale także u innych gatunków, w tym u naczelnych [23].

Uwagę zwraca jednak fakt, że istnieje odwrotna korelacja między występowaniem infekcji *H. pylori* a obecnością NChZJ, a w szczególności ChLC, potwierdzona w wielu doniesieniach w piśmiennictwie [8, 24–26], chociaż nie wszystkie wyniki badań nad współistnieniem tych dwóch stanów chorobowych są jednoznaczne. Niezaprzeczalnie jednak obserwuje się zwiększanie zachorowalności na NChZJ, podczas gdy dane epidemiologiczne wskazują na redukcję częstości występowania zakażenia *H. pylori* [26, 27].

Zmniejszoną częstość infekcji *H. pylori* u pacjentów z NChZJ próbowano tłumaczyć stosowaniem w tej grupie osób leczenia przy użyciu przeciwwzapalnych leków pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (salazopiryna, mesalazyna) czy leków bakteriostatycznych (metronidazol, antybiotyki) [4, 28, 29]. Wyniki badań polskich au-

torów przeprowadzone u udziałem dzieci z nowo rozpoznaną zapalną chorobą jelit niepoddawanych wcześniej żadnej terapii wykazały jednak niezbitcie, że częstość zapalenia żołądka o etiologii *H. pylori* była u nich znacznie mniejsza niż w grupie kontrolnej i wynosiła 9,6 vs 38,4% ($p < 0,0001$) [26]. Podobne wyniki opublikowali niemieccy autorzy po przeprowadzeniu badań w grupie pacjentów dorosłych z NChZJ w porównaniu z osobami stanowiącymi grupę kontrolną, stwierdzając, że infekcja ta wprawdzie występuje u osób z zapalną chorobą jelit, lecz znacznie rzadziej, przy $p = 0,02$ [4].

W przeciwieństwie do dzieci, u dorosłych pacjentów zakażonych *H. pylori* obserwuje się wystąpienie zapalnej choroby jelit w późniejszym wieku, co może sugerować, że infekcja stanowi czynnik ochronny przed rozwojem NChZJ [4, 26, 30]. Jako możliwe mechanizmy wyjaśniające to zjawisko można rozważać ogólne immunomodulacyjne skutki infekcji, bezpośrednie interakcje między drobnoustrojem a błoną śluzową jelita albo też mechanizmy, które chronią gospodarza przed kolonizacją przez jelitowo-wątrobowe szczepy *Helicobacter*.

Badania nad ewentualną rolą *Helicobacter* w etiologii chorób zapalnych jelit trwają w sumie od czasu niewiele przekraczającego ostatnie dziesięciolecie. Wyniki, do dziś nie do końca definiujące rolę tego gatunku drobnoustroju w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, były pierwotnie całkowicie rozbieżne. Obecnie nadal trwa wstępna faza poszukiwań związku między tym czynnikiem infekcyjnym a etiopatogenezą NChZJ.

Od pojawienia się wyników grupy brytyjsko-włoskiej, która nie stwierdziła metodą PCR obecności bakterii z rodziny *Helicobacter* i negowała udział tych szczepów w patogenezie NChZJ [5], powstały nowe, dobrze udokumentowane doniesienia na łamach prasy medycznej, które rzuciły nowe światło na przedstawiane zagadnienie, zachęcając do dalszych dociekań [4, 6–8].

W badaniach grupy niemieckiej z użyciem metody grupowo-specyficznej łańcuchowej reakcji polimerazowej (*polymerase chain reaction* – PCR) oceniano obecność jelitowo-wątrobowych szczepów *Helicobacter* w biopunktatach błony śluzowej jelita u pacjentów z NChZJ. Występowały one u osób z WZJG oraz z ChLC statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. Udało się ponadto ustalić, że u pacjentów z WZJG stwierdzano tylko obecność *H. fennelliae*, szczepu identyfikowanego dotychczas tylko u homoseksualnych mężczyzn z zapaleniem odbytnicy oraz odbytnicy i okrężnicy, prezentujących typowe objawy WZJG z bólem, parciem i biegunką [4, 31]. U osób z ChLC dominował natomiast szczep jelitowy *H. pullorum* [4, 31]. Co ciekawe, *H. pullorum* w odróżnieniu od *H. fennelliae* ma zdolność wytwarzania *cytolethal distending toxin*, występującej także w in-

fekcji spowodowanej przez szczepy z rodziny *Campylobacter*, patogenne szczepy *E. coli* oraz szczepy *Shigella*. Toksyna ta powoduje deformację komórek, nadmierne zwiększenie ich objętości oraz zaburzenia struktury, które towarzyszą zatrzymaniu fazy podziału G2/M i sprzyjają destrukcji komórkowej [4, 32]. Można domniemać, że ekspresja powyższej toksyny przez *H. pullorum* u pacjentów z ChLC może odgrywać rolę w wywoływaniu głębszych uszkodzeń ściany jelita typowych dla tej nieswoistej choroby zapalnej. Wydaje się więc logiczne, że szczep *H. fennaliae* pozbawiony zdolności ekspresji tej toksyny dominuje u pacjentów z wrzodzącym zapaleniem, gdzie proces zapalny zwykle jest ograniczony do błony śluzowej, natomiast *H. pullorum* częściej występuje wśród osób z ChLC. Doniesienia te są jednak wynikiem pojedynczych i pilotażowych na chwilę obecną badań, przeprowadzonych z udziałem zbyt mało licznej grupy pacjentów [4].

Zdecydowana większość publikowanych dotychczas wyników badań nad występowaniem szczepów z rodziny *Helicobacter* w NChZJ dotyczy ChLC, chociaż znane są wyniki kohortowego badania potwierdzającego obecność specyficznego rybosomalnego DNA *Helicobacter* w błonie śluzowej chorych na WZJG [33].

Istnieje również między nimi wiele rozbieżności, które jednak w chronologiczny sposób stopniowo ulegają uporządkowaniu. Opublikowana w 2004 r. praca autorów brytyjskich, prezentująca wyniki poszukiwania bakterii *Helicobacter* z użyciem PCR w biopunktatach błony śluzowej okrężnicy oraz w aspiratach popłuczyn treści jelitowej u 35 pacjentów z NChZJ (20 z WZJG, 11 z ChLC i 4 z niezdeterminowanym zapaleniem), negowała ich występowanie w tej grupie chorych [5].

Dalsze poszukiwania również przy użyciu metody PCR wykazały jednak obecność szczepów jelitowo-wątrobowych *Helicobacteriaceae* w błonie śluzowej jelita dorosłych pacjentów zarówno z ChLC, jak i WZJG znacznie częściej niż w grupie kontrolnej [4, 33].

Autorzy podkreślali przy tym statystycznie istotnie rzadsze występowanie infekcji *H. pylori* w błonie śluzowej żołądka w tej grupie chorych [4]. To istotne spostrzeżenie zostało potwierdzone w wielu innych publikacjach [28–30], w tym polskich autorów [26].

Pewne zamieszanie wywołały wyniki badań brazylijskich autorów ogłoszone w 2006 r. Wynika z nich, że w prospektywnie prowadzonych badaniach z użyciem PCR oraz hodowli bakteryjnej z biopunktatów błony śluzowej jelita cienkiego, różnych odcinków okrężnicy oraz odbytnicy pacjentów z ChLC zidentyfikowano wyłącznie szczep *H. pylori*. Częstość występowania tego drobnoustroju w błonie śluzowej jelita była największa u pacjentów z postacią choroby przypominającą WZJG (*ulcerative colitis-like Crohn's disease* – *UC-like Crohn's*

disease). Wynosiła 75% i tylko w tej grupie różniła się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej ($p = 0,0015$). Częstość infekcji żołądkowej w wyniku kolonizacji *H. pylori* była większa, lecz nieistotna statystycznie wśród osób z grupy kontrolnej niż wśród chorych, nie występowały natomiast różnice między pacjentami z postacią włókniejąco-zwężającą a postacią z wytwarzaniem przetok czy też postacią *UC-like Crohn's disease* stanowiących łącznie grupę badanych w cytowanej pracy. Powstaje więc pytanie, czy pacjenci z *UC-like Crohn's disease* w przebiegu choroby wykazują zaburzenia ułatwiające adhezję *H. pylori* do nabłonka błony śluzowej okrężnicy, takie jak wzmożona ekspresja mucyn – muc5AC i muc5B, występujących generalnie tylko w żołądku, ale obserwowanych niekiedy w błonie śluzowej jelita u osób z ChLC [7, 34].

Kolejne, bardzo interesujące wyniki opublikowali badacze australijscy na temat pacjentów pediatrycznych, choć wciąż dotyczą one nielicznych grup chorych. W pierwszym z badań z użyciem metody PCR oraz FISH stwierdzono w skrawkach błony śluzowej okrężnicy osób z NChZJ (dominowali pacjenci z ChLC) obecność pozażołądkowych szczepów *Helicobacter* aż w 92% przypadków, przy czym 95% spośród nich nie wykazywało ani w badaniu histologicznym, ani w teście ureazowym cech infekcji *H. pylori* w żołądku [6].

W następnym badaniu autorzy z tej samej grupy posłużyli się nieinwazyjną metodą do pozyskania materiału do badań. Do identyfikacji metodą PCR drobnoustrojów z gatunku *Helicobacter* użyli próbek kału dzieci z rozpoznaną ChLC. Wszyscy pacjenci byli wolni od infekcji *H. pylori* w żołądku oraz nie otrzymywali wcześniej antybiotykoterapii czy leczenia przeciwzapalnego. Szczepy jelitowo-wątrobowe z gatunku *Helicobacter* – *H. trogontum*, *H. bilis*, *H. canis* – oraz *Flexispira rappini* stwierdzono u 59% chorych w porównaniu z 9% w grupie zdrowych i 0% w grupie z objawami czynnościowymi. Jelitowo-wątrobowe szczepy *Helicobacter* występują u dzieci w większym odsetku przypadków niż u dorosłych. Co ciekawe, w omawianym badaniu u 20% pacjentów z ChLC wolnych od infekcji *H. pylori* w żołądku wykryto tę bakterię w próbkach stolca, co kolejny raz może świadczyć o zdolności adhezji również do nabłonka jelitowego [8]. W warunkach *in vitro* z użyciem linii komórkowych epitelialnych opisano bowiem szczep *H. pylori*, w którym zidentyfikowano zdolność do ekspresji dwóch adhezyn – białek powierzchniową HP1 188 i HP1 430, mogące ułatwić kolonizację tkanek pozażołądkowych również *in vivo* [35].

Przedstawione informacje, mimo pewnych rozbieżności, sugerują związek między występowaniem szczepów *Helicobacter* jako czynnika bakteryjnego w etiopatogenezie NChZJ, ze szczególnym być może

uwzględnieniem ChLC. Z całą pewnością wymaga to dalszych badań przeprowadzonych z udziałem większych grup badanych, z podziałem na grupy wg dokładniejszej diagnozy (osobno WZJG i osobno ChLC przy rekrutacji do badań), starannego doboru grupy kontrolnej, a także dłuższych czasów obserwacji i bardziej precyzyjnych narzędzi badawczych.

Dotychczasowe wyniki pozwalają zwrócić uwagę na związek między zmniejszającą się częstością infekcji *H. pylori* w żołądku i zwiększającą się zachorowalnością na NChZJ, ze szczególnym uwzględnieniem ChLC. Niezaprzeczalnie stwierdzono również znamienne częstsze występowanie pozażołądkowych jelitowo-wątrobowych szczepów z gatunku *Helicobacter* w jelicie osób z NChZJ przy małej częstości współistnienia infekcji *H. pylori* w żołądku. Intrygujące są wyniki badań świadczących o pozażołądkowej obecności *H. pylori* w obrębie jelita u pacjentów bez kolonizacji błony śluzowej żołądka, potwierdzające zdolność tej bakterii do adhezji do komórek nabłonka jelitowego dzięki ekspresji nowych białek powierzchniowych.

Z całą pewnością warto prowadzić dalsze badania dotyczące poszukiwania związku między bakteriami z gatunku *Helicobacter* a występowaniem NChZJ. Wszak drobnoustroje, które w przetrwały sposób kolonizują organizm gospodarza, poczynając od kręgowców, nie są – jak twierdzą Blaser i wsp. – przypadkowe i, stymulując różne szlaki immunologiczne, mogą wpływać na różne typy odpowiedzi oraz obraz kliniczny wielu chorób [36].

Piśmiennictwo

- Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 59-97.
- Gonciarz M, Włoch M, Gonciarz Z. *Helicobacter pylori* in liver diseases. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (Supl. 3): 155-61.
- Nilsson HO, Taneera J, Castedal M i wsp. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1072-6.
- Bohr UR, Glasbrenner B, Primus A i wsp. Identification of enterohepatic *Helicobacter* species in patients suffering from inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2004; 6: 2766-2.
- Basset C, Holton J, Bazeos A i wsp. Are *Helicobacter* species and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1425-32.
- Zhang L, Day A, Mc Kenzie G, Mitchell H. Nongastric *Helicobacter* species detected in the intestinal tract of children. *J Clin Microbiol* 2006; 6: 2276-9.
- Oliveira AG, Rocha GA, Rocha AM i wsp. Isolation of *Helicobacter pylori* from intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Helicobacter* 2006; 11: 2-9.
- Man SM, Zhang L, Day AS i wsp. Detection of enterohepatic and gastric *Helicobacter* species in fecal specimens of children with Crohn's disease. *Helicobacter* 2008; 13: 234-8.
- Grimes DS. *Mycobacterium avium* as a subspecies paratuberculosis cause of Crohn's disease. *Gut* 2003; 52: 155.
- Radwan P, Radwan-Kwiątek K, Skrzydło-Radomańska B. Rola mikroflory jelitowej w nieswoistych zapaleniach jelit. *Przegl Gastroenterol* 2009; 4: 1-6.
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-94.
- D'Haens GR, Geboes K, Peeters M i wsp. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-7.
- Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S i wsp. Differences between tissue-associated intestinal microflora in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4136-41.
- Bielecki JW. Etiopatogeneza nieswoistych chorób zapalnych jelit. W: Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Rydzewska G, Małecka E (red.). Termedia, Poznań 2008.
- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel disease: antibiotics, probiotics and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-33.
- Rutgeers P, Hiele M, Geboes K i wsp. Controlled trial of metronidazole treatment for the prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617-21.
- Harris NB, Barletta RG. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in Veterinary Medicine. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 489-512.
- San Joaquin VH, Griffis JC, Lee C, Sears CL. Association of *Bacteroides fragilis* in childhood diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 211-5.
- Prindiville TP, Sheikh RA, Cohen SH i wsp. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 171-4.
- O'Rourke JL, Grehan M, Lee A. Non-*pylori* *Helicobacter* species in humans. *Gut* 2001; 49: 601-6.
- Shomer NH, Dangler CA, Schrenzel MD, Fox JG. *Helicobacter bilis*-induced inflammatory bowel disease in SCID mice with defined flora. *Infect Immun* 1997; 65: 4858-64.
- Kulberg MC, Ward JM, Gorelick PL i wsp. *Helicobacter hepaticus* triggers colitis in specific-pathogen-free interleukin-10 (IL-10)-deficient mice through an IL-12 and gamma interferon-dependent mechanism. *Infect Immun* 1998; 66: 5157-66.
- Fox JG, Handt S, Xu Z i wsp. Novel *Helicobacter* species isolated from rhesus monkeys with chronic idiopathic colitis. *J Med Microbiol* 2001; 50: 421-9.
- Halme L, Rautelin H, Leidenius M, Kosunen TU. Inverse correlation between *Helicobacter* infection and inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1996; 49: 65-7.
- Triantafyllidis JK, Gikas A, Apostolidis N i wsp. The low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with IBD could be attributed to previous antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1213-4.
- Stadek M, Jedynek-Wąsowicz U, Wędrychowicz A i wsp. Niska częstość zapalenia żołądka o etiologii *Helicobacter pylori* u dzieci i młodzieży z zapalną chorobą jelit. *Przegl Lek* 2007; 64 Supl. 3: 65-7.

27. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000-2006. *Ann Agric Environ Med* 2008; 15: 193-7.
28. Piodi L, Bardella M, Rocchia C i wsp. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 22-5.
29. el-Omar E, Penman I, Cruikshank G i wsp. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut* 1994; 35: 1385-8.
30. Väre P, Heikius B, Silvennoinen JA i wsp. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: Is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1295-300.
31. Stanley J, Linton A, Burnens AP i wsp. *Helicobacter pullorum* sp. nov.-genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 1994; 140: 3441-9.
32. Young VB, Chien CC, Knox KA i wsp. Cytolethal distending toxin in avian and human isolates of *Helicobacter pullorum*. *J Infect Dis* 2000; 182: 620-3.
33. Streuker CJ, Bernstein CN, Chan VL i wsp. Detection of species-specific *Helicobacter* ribosomal DNA in intestinal biopsy samples from a population-based cohort of patients with ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 660-4.
34. Buisine MP, Desreumaux P, Leteurtre E i wsp. Mucin gene expression in intestinal epithelial cells in Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 544-51.
35. Rubinsztein-Dunlop S, Guy B, Lissolo L, Fischer H. Identification of two new *Helicobacter pylori* surface proteins involved in attachment to epithelial cell lines. *J Med Microbiol* 2005; 54: 427-34.
36. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008; 58: 561-7.