

## Badania oryginalne

## Leczenie zespołu jelita drażliwego za pomocą diety eliminacyjnej, a następnie prowokacją pokarmową i probiotykami

Lek. med., piel. klin. Jeanne Drisko, Lek. med., diet. Bette Bischoff, Dr Matthew Hall, Lek. med. Richard McCallum  
 Program Medycyny Integracyjnej (J.D.), Wydział lekarski (B.B.), Medycyna Profilaktyczna i Zdrowie Publiczne  
 (M.H.), Gastroenterologia i hepatologia (R.M.), Uniwersytet Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA

**Cel:** W przypadku zespołu jelita drażliwego (IBS) może występować nadmierna aktywacja układu immunologicznego związanego z przewodem pokarmowym, skutkująca wytwarzaniem kompleksów immunologicznych, niewielkim zapaleniem, ubytkiem korzystnych bakterii (klasy I) oraz translokacją prozapalnych mediatorów oraz makromolekuł poza światło przewodu pokarmowego. Jako że nietolerancja pokarmowa może być jednym z powodów tej nadmiernej aktywacji, celem badania było zbadanie roli nietolerancji pokarmowych u pacjentów cierpiących na IBS.

**Metodyka:** W omawianym otwartym badaniu pilotażowym uczestniczyło 20 pacjentów cierpiących na IBS, zdiagnozowanych wg Kryteriów Rzymskich II (w tym 15 kobiet, w wieku 24-81 lat), u których zawiodły podstawowe terapie medyczne w trzeciorzędowej klinice chorób układu pokarmowego. Wykonano panele pokarmowe i pleśniowe IgE i IgG oraz przeprowadzono kompleksową analizę kału. Ponadto przeprowadzono oddechowy test wodorowy oraz zebrano kwestionariusze jakości życia chorych z zespołem jelita drażliwego IBS-QOL. U pacjentów zastosowano dietę eliminacyjną w oparciu o wyniki paneli pokarmowych i pleśniowych, po których następowała kontrolowana prowokacja pokarmowa. Ponadto wprowadzono do terapii probiotyki. Pacjentów ponownie przebadano po 6 miesiącach. Na tej kohorcie przeprowadzono badanie kontrolne rok od zakończenia badania w celu oceny omawianej interwencji oraz efektu placebo.

**Wyniki:** Wyjściowe nieprawidłowości zostały zidentyfikowane w panelach pokarmowych i pleśniowych (IgG w surowicy) u 100% uczestników badania przy znaczącej poprawie po zastosowaniu diety eliminacyjnej oraz diety rotacyjnej ( $p < 0,05$ ). Zaobserwowano znaczącą poprawę w częstotliwości oddawania stolca ( $p < 0,05$ ), dolegliwościach bólowych ( $p < 0,05$ ) oraz wynikach kwestionariusza IBS-QOL ( $p < 0,0001$ ). Brak równowagi pomiędzy korzystną a dysbiotyczną mikroflorą został również zidentyfikowany w 100% przypadków za pomocą kompleksowej analizy kału. Po leczeniu zaobserwowano tendencję do poprawy korzystnej flory jelitowej, ale nie zaobserwowano zmian flory dysbiotycznej. Wizyta kontrolna po roku wykazała znaczące dalsze przestrzeganie diety rotacyjnej ( $4,00 \pm 1,45$ ), minimalne problemy objawowe związane z IBS ( $4,00 \pm 1,17$ ) oraz poczucie zwalczania choroby ( $4,15 \pm 1,23$ ). Dalsze stosowanie probiotyków zostało uznane za mniej pomocne ( $3,40 \pm 1,60$ ).

**Wnioski:** Dane wskazują, że określenie nadwrażliwości pokarmowych oraz odpowiednie postępowanie z nimi u pacjentów cierpiących na IBS, niereagujących wcześniej na standardową terapię, skutkuje trwałą odpowiedzią kliniczną oraz wpływem na ogólne samopoczucie oraz jakość życia z tą trudną jednostką chorobową.

## WPROWADZENIE

Zespół jelita drażliwego (IBS – od ang. *Irritable Bowel Syndrome*) jest jednym z najczęstszych czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego o częstości występowania w populacji ogólnej 12%-22% [1-4]. Faktycznie, IBS jest najbardziej rozpowszechnioną diagnozą stawianą przez gastroenterologów w Stanach Zjednoczonych, odpowiedzialną za 12% wizyt u lekarzy opieki podstawowej [2]. IBS jest diagnozą z wykluczenia, opracowaną przez uzgodnienie definicji i kryteriów znanych jako Kryteria Rzymskie II [5].

IBS jest słabo poznanym zaburzeniem o

wysokich bezpośrednich i pośrednich kosztach leczenia [6,7]. Skuteczne rozwiązania terapeutyczne okazały się być trudne do opracowania ze względu na brak celów farmakologicznych oraz szeroki zakres objawów [3,8,9]. W związku z tym podejmowane są próby tłumienia objawów za pomocą cholinolityków, środków rozkurczowych, przeciwbiegunkowych oraz serotoninergicznych z różnym skutkiem, jako że nie udaje się całkowicie wyeliminować objawów.

Przewód pokarmowy jest największym narządem limfatycznym w organizmie [10]. W

przypadku IBS, występuje nadmierna aktywacja układu immunologicznego, o czym świadczy podwyższony poziom cytokin prozapalnych takich jak interleukiny 1, 6 i 10 [3,11-13]. Etiologia tej zmienionej odporności jest niejasna, ale może być związana z nadwrażliwością na pokarm i/lub zmienioną mikroflorą żołądkowo-jelitową, w połączeniu ze zmienionym funkcjonowaniem układu nerwowego jelit. Wiadomo, że w IBS występują zaburzenia fermentacji [14], co prowadzi do nadmiernej aktywacji układu immunologicznego [15]. Wiadomo również, że przy IBS występują zmiany w koloniach jelitowych mikroorganizmów symbiotycznych, komensalnych oraz dysbiotycznych [16-20]. Pojawiły się doniesienia, że rodzaj mikroflory występującej w jelitach odgrywa rolę w regulacji odpowiedzi układu odpornościowego [21]. Ponadto, wiadomo, że nadmiernie aktywowana tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego stymuluje wydzielanie komórek enterochromafinowych i innych komórek, które uwalniają serotoninę i/lub histaminę powodując objawy ze strony układu pokarmowego [22-29]. Zapalenie może skutkować otwarciem połączeń zamykających pomiędzy enterocytami z translokacją dużych białek przez światło przewodu pokarmowego. Białka te działają jako antygeny układowe i w wyniku tego następuje produkcja przeciwciał [21,22,30].

Przyjęta hipoteza mówi, że poprawa mikrośrodowiska światła przewodu pokarmowego doprowadzi do złagodzenia objawów IBS. Można to osiągnąć za pomocą dwutorowego podejścia. Po pierwsze, nadwrażliwość na pożywienie i pleśń [14,18,22,30-33] przyczynia się do zmian środowiska zapalnego w przewodzie pokarmowym, a panele pokarmowe i pleśniowe (IgG i IgE w surowicy) mogą służyć jako wskazówki w doborze diety eliminacyjnej, co skutkuje poprawą kompleksu objawowego [15,32-36]. Jeżeli wyniki paneli pokarmowych i pleśniowych IgE i IgG są znaczące, kolejne systematyczne prowokacje pokarmowe powinny skutkować nawrotem objawów IBS. Po drugie, zmienione środowisko mikrobiologiczne związane z występowaniem IBS może zostać naprawione za pomocą podawania probiotyków [17,20,37-43].

## METODYKA:

### Metodyka badania

Do omawianego badanie prospektywnego z interwencją wieloczynnikową zakwalifikowano kohortę pacjentów cierpiących głównie na biegunkową postać zespołu jelita drażliwego z trzeciorzędowej kliniki chorób układu pokarmowego. Warunki wstępne włączenia do badania obejmowały diagnozę IBS zgodnie z Kryteriami Rzymskimi II oraz oceną gastroenterologa na Uniwersytecie Kansas Medical

Center. Ponadto wymagane było, aby wyniki następujących badań laboratoryjnych były w prawidłowym zakresie: morfologia krwi, OB, biochemia krwi, rutynowa analiza stolca z posiewem, badania na krew utajoną, jaja pasożytów i pasożyty, a także prawidłowa sigmoidoskopia lub kolonoskopia, nie starsza niż 2 lata w momencie kwalifikacji do badania. Kryterium wykluczenia była obecność organicznych chorób jelit. Pacjenci byli również wykluczani, jeżeli niedługo przed badaniem przyjmowali antybiotyki lub równocześnie brali udział w innym badaniu klinicznym nad IBS.

25 pacjentów zostało przebadanych pomiędzy grudniem 2001 r. i październikiem 2002 r. – 20 zostało zakwalifikowanych do badania; wśród osób zakwalifikowanych do badania było 5 mężczyzn oraz 15 kobiet, co odpowiada krajowym statystykom zachorowań na IBS [2,3]. Patrz Tabela 1. Trzech pacjentów odmówiło udziału w badaniu (odmowa przeprowadzenia kolonoskopii/sigmoidoskopii lub odmowa przestrzegania wymagań dietetycznych); jeden został wykluczony na podstawie patologii organicznych przewodu pokarmowego (porfiria), a kolejny nie spełniał ścisłych Kryteriów Rzymskich II.

**Tabela 1.** Zestawienie danych demograficznych

	Mężczyźni	Kobiety
Liczba uczestników	5	15
Przedział wiekowy (średnia)	43 - 77 lat (57)	24 - 80 lat (49)
Czas występowania objawów IBS	3 - 50 lat (22)	3 - 60 lat (23)
Wyniki oddechowego testu wodorowego na początku badania	2 dodatnie	2 dodatnie

Jeden z uczestników badania zrezygnował z udziału w badaniu po 2 miesiącach, odmawiając przestrzegania wymagań dietetycznych. Dane zostały przeanalizowane na podstawie ITT (intent-to-treat).

Wymagania początkowe obejmowały wizytę u gastroenterologa, wypełnienie kwestionariuszy dotyczących szczegółowych objawów IBS oraz jakości życia (University of North Carolina, School of Medicine — Chapel Hill GI Psychosocial Research Group), a także oddechowy test wodorowy w celu oceny zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. Pacjenci odbyli 7 wizyt, w tym pierwszą wizytę oraz 6 comiesięcznych wizyt interwencyjnych; po zakończeniu badania wymagana również była wizyta kontrolna u gastroenterologa. W czasie pierwszej wizyty, wykonano panele antygenów pokarmowych i pleśniowych (poziom IgE i IgG w surowicy) (Allos Reference Laboratory—Hitachi Chemical Diagnostics Inc., Mountain View, CA)

oraz pobrano kał na potrzeby kompleksowej analizy kału CDSA (Great Plains Laboratory, Overland Park, KS).

Każdy z uczestników badania otrzymał dopasowaną do jego potrzeb dietę eliminacyjną opartą na wynikach paneli antygenów pokarmowych i pleśniowych (poziom IgE i IgG w surowicy). Po diecie eliminacyjnej (eliminacja danych produktów spożywczych i pleśni) następowało od 21 do 28 dni, w których przeprowadzano indywidualne prowokacje pokarmowe – całość była powtarzana na przestrzeni kilku miesięcy. Dzienniki żywieniowe oraz dzienniki objawów były prowadzone w trakcie fazy prowokacji i analizowane przez badaczy. Jeżeli dany pokarm był tolerowany w trakcie fazy prowokacji, wówczas był wprowadzany na powrót do diety wraz z instrukcjami przestrzegania diety rotacyjnej. Jeżeli w wyniku prowokacji pokarmowej objawy IBS powróciły, dany pokarm był eliminowany z diety na okres 6 miesięcy z zaleceniem wykonania ponownej prowokacji pokarmowej w późniejszym terminie. Uczestnikom badania podawano probiotyki (proszek Vital 10,

¼ łyżeczki 2x dziennie, Klaire Labs, Solana Beach, CA) począwszy od 2. miesiąca po okresie diety eliminacyjnej. Probiotyki były przyjmowane codziennie od 2. do 6. miesiąca włącznie, po czym następował 1-miesięczny okres eliminacji z organizmu.

Po roku od zakończenia badania, sporządzano kwestionariusz do oceny stanu przewodu pokarmowego. Miało to na celu ocenę roli efektu placebo w tej interwencji, który jest znany jako odgrywający dość znaczną rolę w IBS [29].

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Rewizyjną Badań (Investigational Review Board) Uniwersytetu Kansas Medical Center. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę w formie pisemnej.

#### **Oddechowy test wodorowo-metanowy**

Znaczenie testów oddechowych jest powszechnie uznane [44]. Wszyscy pacjenci zgłosili się do ośrodka GI Motility and Functional Bowel Center na Uniwersytecie Kansas Medical Center w celu przeprowadzenia oddechowego testu wodorowo-metanowego po 8 godzinnej głodówce. Pacjenci spożyli 30 cm<sup>3</sup> syropu glukozowego po uprzednim pobraniu próbki wydychanego przez nich powietrza jako próbki wyjściowej. Kolejne próbki oddechowe były pobierane przez 3 godziny w 15 minutowych odstępach. Wszystkie próbki były końcowo-wydechowe i zostały natychmiast przeanalizowane na chromatografie Model DP Microlyzer (Quintron Instrument Company, Milwaukee, WI). Stężenie wydychanego wodoru i metanu było mierzone w ppm (częściach na milion). Wyniki pomiarów zostały przedstawione w

formie wykresu i przeanalizowane. Diagnoza zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego została oparta na następujących kryteriach: Pik stężenia wodoru lub metanu > 20 ppm w trakcie 90 minut, lub wyjściowy poziom wodoru lub metanu > 10 ppm, który następnie wzrastał po obciążeniu glukozą.

#### **Kompleksowa analiza kału (CDSA)**

Każdy z uczestników badania zbierał próbki kału na potrzeby kompleksowej analizy kału (zestawy testowe zostały dostarczone przez Great Plains Laboratory, Overland Park, Kansas, USA a badania zostały przeprowadzone w laboratorium Doctor's Data, West Chicago, Illinois) w trakcie 2 kolejnych dni na początku badania i ponownie na zakończenie interwencji w celu porównania wyników. Bakteriologię aerobową przeanalizowano na płytkach agarowych BAP, Mac, CNA i HEK w celu wykrycia bakterii Salmonella, pałeczki czerwonej, jersinii, przecinkowców, bakterii z rodzaju Aeromonas oraz wszelkich innych bakterii chorobotwórczych. Użyto również pożywkę bulionową GN (Gram-ujemna) do izolacji bakterii chorobotwórczych występujących w mniejszych ilościach oraz test biochemiczny API do identyfikacji układu; wyniki przedstawiono w formie: rodzaj organizmu i poziom od 0, 1+, 2+, 3+, 4+, gdzie 0 odpowiada brakowi kolonii, zaś 4 największej ich liczbie. Posiew bifidobakterii wykonano na pożywce anaerobowej (modyfikowane płytki CNA firmy Oxycare tworzą środowisko anaerobowe); wyniki przedstawiono w formie rodzaj organizmu i poziom: 0, 1+, 2+, 3+, 4+. Enterokrwotoczne bakterie E. Coli, Giardia, E. Histolytica, oraz Cryptosporidium przeanalizowano za pomocą zestawu EIA (test immunoenzymatyczny) - ProSpect z firmy Alexon Trend/Remel, a wyniki podano jako dodatnie lub ujemne. Campylobacter zidentyfikowano za pomocą zestawu EIA (test immunoenzymatyczny) - ProSpect z firmy Alexon Trend/Remel, a wyniki podano jako dodatnie lub ujemne. Identyfikacja parazytologiczna została przeprowadzona za pomocą Trichrome Strain, a koncentrat oceniany jest metodą mikroskopową, zaś wynikiem jest informacja o wykrytych pasożytach. Posiew drożdży jest wyrażany w formie ostatecznej identyfikacji. Podatność dla drożdży i bakterii metodą dyfuzyjno-krażkową oznaczono z użyciem dysków Kirby-Bauer, a wynik podano jako podatne lub odporne. Zawartość cholesterolu w kale oznaczono za pomocą chemicznego analizatora kolorymetrycznego (Olympus AU600 – stosowany zestaw odczynników z firmy DCL); wyniki podano w mg/dl. Zawartość chymotrypsyny w kale oznaczono za pomocą chemicznego analizatora kolorymetrycznego (patrz wyżej); wyniki podano w

Prośby o przedruki prosimy kierować na adres: Jeanne Drisko, MD, University of Kansas Medical Center, 3901 Rainbow Blvd, Mail Stop, 2028, Kansas City, KS 66160. E-mail: [jdrisko@kumc.edu](mailto:jdrisko@kumc.edu)  
Grant otrzymano z instytutu badawczego BioCommunications Research Institute w Wichita, Kansas, USA.

IU/g (j.m./g). Zawartość laktoferyny i lizozymu w kale wyznaczono za pomocą odczynu (aglutynacji) lateksowego, a wynik podano jako dodatni lub ujemny. Zawartość wydzielniczej immunoglobuliny A w kale oznaczano za pomocą zestawu EIA (test immunoenzymatyczny) z firmy ALPCO; wyniki podano w ng/dl. Włókna mięsne, białe i czerwone krwinki liczone za pomocą mikroskopii bezpośredniej a wyniki podano jako brak, nieliczne, umiarkowane lub liczne. Krew utajoną analizowano za pomocą testu gwajakowego Hemocult a wyniki podano jako dodatnie lub ujemne.

Wartość pH kału zmierzono za pomocą pH-metru i podano jako liczbę w zakresie od 0 do 14. Kwasy tłuszczowe o krótkich łańcuchach w stolcu obejmujące octan, propionian, maślan i walerianian oznaczono za pomocą chromatografii gazowej – Varian GC/MS oraz octan: wyrażano jako procent całkowitej zawartości N-maślanu w jednostkach  $\mu\text{g/g}$ . Steatokryt oznaczano za pomocą odwirowywania w mikrowirówce z użyciem kapilar, a wynik podano w ng/ml. Zawartość trójglicerydów w kale oznaczano za pomocą chemicznego analizatora kolorymetrycznego, a wyniki podano w mg/dl. Niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (NEFA) oznaczono za pomocą chemicznego analizatora kolorymetrycznego (niezgodne z instrukcją zastosowanie zestawu Wako do badania surowicy krwi). Wyniki badań podano w ciągu 4 tygodni; badania były przeprowadzane na początku badania i ponownie po zakończeniu interwencji.

#### **Panele poziomu przeciwciał IgE i IgG w surowicy krwi**

Krew żylną pobierano do próbki do oddzielenia surowicy o pojemności 10 ml. Następnie krew zostawiono do odstania w próbce na 20 minut. Próbkę odwirowano przy prędkości 3000. Próbkę zostały natychmiast umieszczone w opakowaniu chłodniczym i przesłane do laboratorium Allos Reference Laboratory (Hitachi Chemical Diagnostics, Inc., Mountain View, Kalifornia). Test wykonano na początku badania a następnie na koniec 6-miesięcznej interwencji, ale na zakończenie badania ponownie analizowano tylko poziom IgG, ponieważ założono, że wartość IgE nie zmienia się w czasie.

Na potrzeby analizy, surowica było wciągana do szczelnej komory testowej, zawierającej 36 pasków testowych, pokrytych antygenami swoistymi dla pokarmów i pleśni. (Komora testowa zawiera kontrolę dodatnią i ujemną z IgG, dla układu IgG, lub IgE, dla układu IgE, związaną kowalencyjnie). Komora testowa wraz z serum była inkubowana w temperaturze pokojowej przez czas od 18 do 24 godzin; następnie surowica została

odprowadzona z komory.

Komora testowa została następnie przepłukana buforem myjącym, opróżniona i wypełniona odczynnikami do wykrywania przeciwciała i inkubowana w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Po opróżnieniu i przepłukaniu, mieszanka odczynników luminescencyjnych została następnie wessana do komory testowej i inkubowana przez 10 minut. Po 10 minutowej inkubacji, zmierzono fotoluminescencję a wynik podano w jednostkach luminescencji. Wyniki są podawane za pomocą systemu klasyfikacji opartego na systemie względnych jednostek światła. Jednostki luminescencji zostały podane jako wartości klasy i przypisano im wartości liczbowe od 0 do 4 w zależności od ilości światła emitowanego przez poszczególne paski w komorze testowej. Wartość klasy jeden lub wyższa odpowiada stopniowo rosnącym stężeniom przeciwciał swoistych dla alergenów. Klasa zero odpowiada brakowi lub niewykrywalnemu poziomowi przeciwciał swoistych dla alergenów.

Granica wykrywalności testu wynosi dziesięć jednostek luminescencji. Reaktywność krzyżowa wynosi mniej niż 1% dla immunoglobulin surowicy ludzkiej IgA, IgM, IgG oraz IgD dla normalnych poziomów fizjologicznych. Średnio, zgodność (liczona jako skuteczność) pomiędzy alergenem CLA i alternatywnym testem in-vitro wynosi średnio 95%; zakres zgodności wynosi 86%-100%. Brak jest standaryzowanych alergenów referencyjnych dostępnych do porównywania różnych metod, lub przynajmniej dla znacznej większości istotnych klinicznie alergenów.

#### **Suplementacja probiotykami**

Wymiana korzystnej mikroflory była prowadzona przez suplementację probiotykami (Vital-10, Klaire Labs, Solana Beach, CA 92075). Produkt zawierał *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *L. salivarius*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. brevis*, oraz *Streptococcus thermophilus*. Każda dawka zawierała ponad 10 miliardów jednostek tworzących kolonie i była przyjmowana dwa razy dziennie w czasie posiłku, aby wspomóc przyleganie do ściany jelita.

#### **Zmienna określająca punkt końcowy badania: Instrument monitorujący jakość życia z zespołem jelita drażliwego**

Uzyskano zgodę na zastosowanie dziennika objawów swoistych dla IBS oraz instrumentu oceny jakości życia QOL (University of North Carolina School of Medicine—Chapel Hill GI Psychosocial Research Group). Kwestionariusz IBS-QOL jest walidowaną skalą do oceny tego schorzenia [45,46]. Oryginalna wersja kwestionariusza IBS-QOL zawiera 34 pytania, dotyczące odczuć i odpowiedzi pacjenta mierzonej na 5-stopniowej

skali Likerta, gdzie 1 = wcale, 2 = lekko, 3 = umiarkowanie, 4 = dość znacznie, 5 = bardzo/skrajnie. Wszystkie odpowiedzi są punktowane i sumowane w celu obliczenia wyników całkowitych (wynik ogólny). Podskale są zbierane dla dysforii, zaburzeń aktywności, obrazu własnego ciała, obaw o stan zdrowia, unikania spożywania posiłków, reakcji społecznych, życia seksualnego i związków. Kwestionariusze IBS-QOL zostały wypełnione przez wszystkich uczestników badania, przy jego rozpoczęciu oraz zakończeniu.

### Zmienna objaśniająca

Obiektywne dane kliniczne dotyczące zmiany częstotliwości oddawania stolca, dolegliwości bólowych oraz subiektywnej jakości życia były zbierane na początku i na zakończenie badania. Dodatkowo, zmiany w wynikach paneli pokarmowych i pleśniowych IgG od rozpoczęcia badania do zakończenia zostały zmierzone po interwencji terapeutycznej. Wreszcie, liczebność mikroflory w kale została oceniona za pomocą kompleksowej analizy kału na początku badania oraz po stosowaniu probiotyków.

### Kwestionariusz kontrolny po 1. roku

W celu oceny roli efektu placebo w omawianej interwencji, zastosowano kwestionariusz kontrolny 1 rok po interwencji. W międzyczasie nie było istotnego kontaktu pomiędzy uczestnikami badania a badaczami. Skontaktowano się ze wszystkimi dwudziestoma pacjentami i otrzymano odpowiedzi na pytania. Cztery pytania zadano w celu oceny obecnych objawów IBS, przestrzegania diety rotacyjnej, stosowania probiotyków oraz nastawienia do leczenia objawów IBS. Pytania zostały oparte o 5-stopniową skalę Likerta, gdzie 1=zdecydowanie się nie zgadzam, a 5 = zdecydowanie się zgadzam.

### Analiza statystyczna

Celem niniejszego badania było zbadanie wpływu poziomu przeciwciał IgG pokarmowych i pleśniowych w surowicy krwi na dobór diety eliminacyjnej (pleśń i pokarmy) lub rotacyjnej oraz ocena wpływu diety na objawy IBS oraz jakość życia. Dodatkowo, konieczna była ocena znaczenia kolonii mikroflory w kale oraz wpływu produktów probiotycznych na objawy IBS i wyniki

kwestionariusza IBS-QOL. Najpierw zostały zebrane wszystkie pomiary wraz z otrzymanymi wartościami średnimi i odchyleniem standardowym. Test Wilcozona (znakowanych rang) został zastosowany do oceny, czy wystąpiły znaczące zmiany w każdym z parametrów pomiędzy rozpoczęciem a zakończeniem badania.

## WYNIKI

### Charakterystyka pacjentów

Wśród 20 pacjentów zakwalifikowanych do badania było 5 mężczyzn oraz 15 kobiet. Przedział wiekowy dla mężczyzn wynosił 43-77 (57) lat, zaś dla kobiet – 24-80 (49) lat. Okres występowania symptomów IBS dla mężczyzn wynosił 3-50 (22) lat, zaś dla kobiet – 3-60 (23) lat. W każdej grupie kobiet i mężczyzn wystąpiły 2 dodatnie wyniki oddechowego testu wodorowego na początku badania, które były skorelowane z nieprawidłowościami wykrytymi w kompleksowej analizie kału CDSA. Patrz Tabela 1.

### Ból i częstotliwość oddawania stolca

W tym badaniu prospektywnym w kohorcie pacjentów cierpiących na postać biegunkową IBS, systematyczne odstawianie pokarmów na podstawie wyników paneli pokarmowych i pleśniowych IgG i IgE zaowocowało znaczącą poprawą objawów w tym częstotliwości wypróżniania i nasilenia bólu. Częstotliwość oddawania stolca podana na początku badania wynosiła 4,29 (2,49) wypróżnień na dzień, a w momencie zakończenia badania 3,43 ( $\pm$  1,22) wypróżnień na dzień ( $P < 0,05$ ). Wyniki z dzienników bólu oparte na skali bólu od 1 (nieobecny) do 5 (najsilniejszy) wykazały znaczącą poprawę od wartości wyjściowej 3,65 ( $\pm$  1,12) do momentu zakończenia badania 2,71 ( $\pm$  1,38) ( $P < 0,05$ ). Patrz Tabela 2.

**Tabela 2. Wyniki**

	Średnia wyjściowa (Std)	Średnia końcowa (Std)	P-wartość znakowanych rang
L. wypróżnień/dzień	4,29 (2,49)	3,43 (1,22)	<0,05
Skala bólu 1 (nieobecny) - (najsilniejszy)	53,65 (1,12)	2,71 (1,38)	<0,05
L. dodatnich pokarmowych IgG	10,05 (10,08)	6,47 (8,85)	<0,01
L. wysoko dodatnich pokarmowych IgG	0,10 (0,31)	0,71 (2,26)	0,500
L. dodatnich pleśniowych IgG	3,30 (1,26)	2,63 (1,42)	<0,05
L. wysoko dodatnich pleśniowych IgG	1,35 (1,69)	1,79 (1,87)	0,069
<b>IBS-QOL</b>			
Dysforia	37,66 (23,64)	66,28 (24,58)	<0,001*
Zaburzenia aktywności	40,54 (21,81)	65,23 (24,60)	<0,001*
Obraz własnego ciała	59,69 (23,52)	76,32 (18,47)	<0,001*
Obawy o stan zdrowia	58,33 (24,63)	77,63 (20,42)	0,002*
Unikanie spożywania posiłków	30,42 (26,80)	38,16 (25,36)	0,362
Reakcje społeczne	48,13 (32,64)	69,08 (24,07)	0,002*
Życie seksualne	73,13 (27,89)	79,61 (29,82)	0,100
Związki	55,00 (32,83)	70,18 (25,36)	<0,001*
Ogółem	46,51 (21,08)	67,22 (20,92)	<0,001*
Korzystne bakterie (klasa I)	2,07 (1,54)	2,67 (1,30)	0,250
Dysbioza/parazytologia	1,58 (0,84)	1,47 (0,91)	0,620

\* Istotność na poziomie 0,0025

**Kwestionariusz IBS QOL**

Odpowiedź była mierzona na 5-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 = wcale, zaś 5 = w bardzo dużym stopniu, przy punktacji przyznawanej za każdą odpowiedź i sumowanej w celu obliczenia wyniku ogólnego na początku i na końcu badania. W końcowej analizie danych, pięć odpowiedzi jest przekształcanych tak, aby otrzymać ogólny 100-stopniowy wynik QOL oraz osiem 100-stopniowych podskali. Po przeliczeniu, wyższe wyniki oznaczają wyższą jakość życia i mniejszy stopień objawów IBS. Ta kohorta wykazała znaczącą poprawę w ogólnych wynikach kwestionariusza QOL [46,51 (± 21,08) do 67,22 (± 20,92); P < ,001]. Podskale zebrane na początku i na końcu badania dla dysforii [37,66 (± 23,64) do 66,28 (± 24,58); P < 0,001], zaburzenia aktywności [40,54 (± 21,81) do 65,23 (± 24,60); P < 0,001], obraz własnego ciała [59,69 (± 23,52) do 76,32 (± 18,47); P < 0,001], obawy o stan zdrowia [58,33 (± 24,63) do 77,63 (± 20,42); P = 0,002], unikanie spożywania posiłków [30,42 (± 26,80) do 38,16 (± 25,36); P = 0,36], reakcje społeczne [48,13 (± 32,64) do 69,08 (± 24,07); P < 0,002], życie seksualne [73,13 (± 27,89) do 79,61 (± 29,82); P = 0,10] oraz związki [55,00 (± 32,83) do 70,18 (± 25,36); P < 0,001]. Patrz Tabela 2.

**Antygeny pleśni i pożywienia IgG w surowicy krwi**

Wyjściowe reakcje pokarmowego IgG w surowicy krwi były mierzone w jednostkach luminescencji (LU) w zakresach 0-11 = ujemna, 12-26 = niejednoznaczna, 27-65 = lekko dodatnia,

66-142 = dodatnia oraz 143 > 242 = wysoko dodatnia. Na potrzeby diety eliminacyjnej obejmującej pleśń i pożywienie, rozważano jedynie odpowiedzi od dodatnich do wysoko dodatnich. Na początku badania, zidentyfikowano 10,05 (± 10,08) dodatnich odpowiedzi pokarmowych IgG na pacjenta, a na zakończenie badania po eliminacji produktów pokarmowych, 6,47 (± 8,85) (P < 0,01). Na początku badania było 0,10 (± 0,31) wysoko dodatnich pokarmowych odpowiedzi IgG a na końcu badania 0,71 (± 2,26), przy czym nie są to istotne zmiany. Na początku badania, występowało 3,30 (± 1,26) dodatnich odpowiedzi pleśniowych IgG na pacjenta, a na zakończenie badania zaobserwowano zmniejszenie do 2,63 (± 1,42) (P < 0,05). Na początku badania było 1,35 (± 1,69) wysoko dodatnich pleśniowych odpowiedzi IgG a na końcu badania 1,79, przy czym zmiana nie była istotna.

Panele pokarmowe i pleśniowe wykazały, że najczęściej występującymi dodatnimi serologicznymi kompleksami antygen-przeciwciała IgG były: 4 lub więcej pleśni, 14 z 20 pacjentów (70%); drożdże piekarskie, 17 z 20 (85%); różne cebule, 13 z 20 (65%); wieprzowina, 12 z 20 (60%); orzeszki ziemne 12 z 20 (60%), kukurydza, 11 z 20 (55%); pszenica, 10 z 20 (50%); soja, 10 (50%); marchew, 9 z 20 (45%); ser typu cheddar, 8 z 20 (40%); białko jaja, 8 z 20 (40%). Patrz Tabela 3. Jedynie u 5 na 20 osób wystąpiło wytwarzanie IgG w reakcji na nabiał; jednakże większość pacjentów zgłosiła wyeliminowanie nabiału z diety przed przystąpieniem do badania, co prawdopodobnie spowodowało usunięcie z organizmu kompleksów antygen-przeciwciała przed rozpoczęciem testów.

### Liczba kolonii mikroflory

W kompleksowej analizie kału CDSA, liczba kolonii mikroflory wyrażona jest w zakresie od 0 do 4+, gdzie 0 oznacza brak zidentyfikowanych kolonii, a 4+ maksymalną liczbę kolonii. Na początku badania, przed zastosowaniem probiotyku, uczestnicy badania wykazywali tendencję do poprawy korzystnej mikroflory klasy 1 przy liczbie kolonii 2,07 ( $\pm$  1,54) a po suplementacji probiotykiem liczba kolonii korzystnych wzrosła do 2,67 ( $\pm$  1,30). Wyjściowa liczba dysbiotycznej mikroflory wynosiła 1,58 ( $\pm$  0,84) i okazało się, że zastępowanie probiotykiem nie eliminuje jej, a jedynie powoduje nieznaczny spadek z 1,58 ( $\pm$  0,84) do 1,47 ( $\pm$  0,91).

### Kwestionariusz kontrolny po 1. roku od zakończenia badania

Kwestionariusz kontrolny zawierał 4 pytania z odpowiedziami opartymi na 5-stopniowej skali Likerta, gdzie 1= zdecydowanie się nie zgadzam, a 5 = zdecydowanie się zgadzam.

**Tabela 3.** Najczęstsze dodatnie wyniki paneli pokarmowych i pleśniowych dla kompleksów antygen-przeciwciała IgG

4 lub więcej pleśni	14	70%
Drożdże piekarskie	17	85%
Różne cebule	13	65%
Wieprzowina	12	60%
Orzeszki ziemne	12	60%
Kukurydza	11	55%
Pszenica	10	50%
Soja	10	50%
Marchew	9	45%
Ser typu cheddar	8	40%
Białko jaja	8	40%
Mleko (nabiał)*	5*	25%*

\* Nabiał jest często uznawany za jeden z pokarmów, które należy wyeliminować z diety. Jednakże, w tej kohorcie nie zaobserwowano dużego rozpowszechnienia kompleksów antygen-przeciwciała IgG. Możliwe jest, że wielu z pacjentów już wcześniej wyeliminowało nabiał z diety, a swoiste dla nabiału kompleksy antygen-przeciwciała zostały do tego czasu wydalone z organizmu.

Otrzymano odpowiedzi od wszystkich 20 uczestników badania. Pytania dotyczyły przestrzegania diety rotacyjnej ( $4,00 \pm 1,45$ ), minimalnych problemów objawowych związanych z IBS ( $4,00 \pm 1,17$ ) oraz poczuciem leczenia IBS ( $4,15 \pm 1,23$ ). Dalsze stosowanie probiotyków po 1 roku zostało uznane za mniej pomocne ( $3,40 \pm 1,60$ ).

### DYSKUSJA

Omawiana wielopłaszczyznowa interwencja zaowocowała znaczącą poprawą kompleksu objawowego jelita drażliwego oraz jakości życia w tej kohorcie pacjentów, cierpiących na postać biegunkową IBS. Pacjenci zakwalifikowani do tego

badania stanowili na ogół trudną grupą pacjentów do leczenia, biorąc pod uwagę, że trafili do trzeciorzędowej kliniki chorób układu pokarmowego. Pacjenci nie odczuwali adekwatnej poprawy związanej z szerokim stosowaniem standardowego leczenia i opieki zapewnionej przez jednego gastroenterologa, specjalizującego się w tej dziedzinie (RM). Określenie i odpowiednie postępowanie z nadwrażliwością pokarmową i zaburzeniami mikroflory jelita u pacjentów cierpiących na IBS, niereagujących wcześniej na standardową terapię, skutkuje trwałą odpowiedzią kliniczną. Okazało się, że ta poprawa utrzymuje się przez 1 rok po interwencji, w trakcie którego nie było znaczących kontaktów z badaczami; wizyta kontrolna po 1 roku została przeprowadzona w celu oceny efektu placebo jako głównego czynnika w poprawie stanu pacjentów. Poprawa okazała się być zarówno obiektywna (zmniejszenie bólu i biegunek), jak i subiektywna (zwiększenie jakości życia). Większość uczestników badania nadal przestrzegała diety rotacyjnej 1 rok po interwencji i uważało, że udało się ograniczyć objawy i zwiększyć kontrolę nad ich IBS.

Przewód pokarmowy jest największym narządem układu odpornościowego odpowiedzialnym za kontrolę i nadzorowanie spożywanych substancji. Nadmierna aktywacja układu immunologicznego skutkująca wzrostem ilości prozapalnych cytokin i innych prozapalnych mediatorów wiąże się z IBS [3,10-13]. Do dziś, nie wiadomo co właściwie powoduje stymulację układu odpornościowego w IBS, a ponieważ IBS jest złożonym chronicznym zaburzeniem, może występować kilka czynników przyczyniających się do zmiany układu odpornościowego. Zaburzenia we florze mikrobakteryjnej związane ze zmniejszeniem się ilości mikroflory symbiotycznej klasy 1 i zwiększeniem się ilości flory dysbiotycznej powoduje zmiany w działaniu układu odpornościowego podobnie jak pokarmy i pleśń powiązane z nadwrażliwością, co skutkuje zwiększonym wytwarzaniem kompleksu immunologicznego.

Immunoglobulina G (IgG) może okazać się przydatnym markerem odpowiedzi immunologicznej na nadwrażliwość pokarmową oraz opóźnionych reakcji pokarmowych [33]. W zaślepionym badaniu, Atkinson wraz ze współpracownikami odkryli poprawę objawów IBS, oceniając działanie diety eliminacyjnej opartej na IgG pokarmowym w porównaniu z działaniem diety pozorowanej. Podwyższony poziom przeciwciała IgG w surowicy krwi może, ale nie musi być przyczyną objawów, ale jego zdolność do tworzenia kompleksów immunologicznych z antygenami oraz aktywowania układu dopełnienia, spełnia warunki zapalenia wywoływanego przez czynniki immunopatologiczne [47]. Aktywacja

odpowiedzi immunologicznej przez kompleksy immunologiczne inne niż IgE, powstałe w wyniku opóźnionej nadwrażliwości może tłumaczyć wiele z obserwowanych reakcji na jedzenie takich jak astma, migreny, bóle głowy, zapalenie stawów, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, itp. [48]. Poprzez skupienie się wyłącznie na odpowiedzi IgE-zależnej i wykluczając inne elementy odpowiedzi immunologicznej, można przegapić istotne etiologie objawów występujących u pacjentów.

Równoległe testy swoistych przeciwciał IgG i IgE pokarmowych i pleśniowych dostarczyły możliwość określenia pokarmów wywołujących objawy w sytuacji klinicznej. Po wykryciu przeciwciał swoistych dla danego produktu pokarmowego, pacjent jest poddawany diecie eliminacyjnej przez dwa do czterech tygodni, po czym pokarmy niewywołujące odpowiedzi IgE są systematycznie pojedynczo przywracane do diety [33,48-50]. U pacjentów, u których występuje prawdziwa nadwrażliwość pokarmowa powinny pojawić się wyraźne reakcje na prowokację pokarmową, ale reakcje te mogą wystąpić dopiero wiele godzin lub dni po spożyciu. Konieczne jest zatem prowadzenie dzienników pokarmowych w trakcie fazy prowokacji, w celu oceny reakcji nadwrażliwości typu późnego. Otwarte prowokacje pokarmowe zazwyczaj cechuje dokładność i czułość w testowaniu niezależnych IgE reakcji pokarmowych w praktyce klinicznej, a efekt placebo zazwyczaj nie stanowi problemu [48].

Należy zauważyć, że badanie pokarmowego IgG nie zostało uznane za szczególnie użyteczny test przez środowisko lekarskie [47,53-55]. Uważa się, że przeciwciała klasy IgG są wytwarzane generalnie po spożyciu pokarmu; przeciwciała klasy IgG są powszechnie uznawane za przeciwciała ochronne i co za tym idzie test uznawany jest za nieswoisty. Obecnie ten wniosek jest podważany i poddawany ponownej ocenie [47]. Przeciwciała klasy IgG mogą, ale nie muszą pośredniczyć w powstawaniu objawów, ale ich obecność w mierzalnych ilościach służy jako wskaźnik, że potrzebne są przeciwciała ochronne.

Dodanie testu na IgG jest uzasadnione w oparciu o odkrycie, że niektóre podklasy IgG-zależnych lub IgE-niezależnych odpowiedzi zostały powiązane z degranulacją *in vitro* bazofili oraz komórek tucznych, aktywacją kaskady układu dopełniacza oraz obserwacją, że wysokie stężenie niektórych IgG w surowicy krwi zostało zmierzone u niektórych osób atopowych [47,48,56]. W oparciu o panele pleśniowe IgE i IgG, można wprowadzić odpowiednią dietę eliminacyjną. Wykazano, że po zastosowaniu dostosowanej indywidualnie diety eliminacyjnej nastąpiła zmniejszona odpowiedź proliferacji limfocytów, poprawa rezultatów klinicznych oraz zmniejszenie uwalnianie prozapalnych mediatorów [36,48,49].

Diety eliminacyjne oraz prowokacje

pokarmowe są niezwykle czasochłonne zarówno dla pacjenta, jak i lekarza, zaś dieta eliminacyjna/prowokacyjna wymaga silnej motywacji pacjenta oraz jej przestrzegania [33,35,48]. Chociaż badanie poziomu przeciwciał IgE i IgG w krwi może w początkowej fazie pomóc w ustaleniu diety eliminacyjnej, prowokacja pokarmowa pozostaje jedyną metodą pozwalającą na wykrycie prawdziwej odpowiedzi klinicznej [48,51,52]. Po zakończeniu fazy prowokacji pokarmowej i zidentyfikowaniu pokarmów powodujących objawy, można przywrócić te produkty pokarmowe do diety na zasadzie rotacji przy nie większym odstępnie czasu niż 3 do 4 dni pomiędzy kolejnymi spożyciami. To oznacza, że nie można spożywać żadnych pokarmów w następujących po sobie dniach, ponieważ mogłoby dojść do ponownej akumulacji kompleksów antygen-przeciwciała, co z kolei mogłoby skutkować nawrotem objawów IBS lub nietolerancją pokarmową. W diecie rotacyjnej na przykład, pacjenci wrażliwi na pszenicę (antygen gliadyny lub glutenu) mogą spożywać produkty zawierające pszenicę raz na 3 do 4 dni, pod warunkiem nie spożywania produktów pszenicznych w międzyczasie. Niektórzy pacjenci zgłaszają, że ich początkowa reakcja po prowokacji jest ciężka – niektóre grupy produktów mogą nie być już nigdy tolerowane w diecie bez wywoływania objawów. W każdym przypadku, uczenie pacjentów w jaki sposób oceniać objawy, jak wiązać objawy z dziennikami żywienia oraz jak radzić sobie z eliminacją konkretnych produktów i w jaki sposób stosować dietę rotacyjną, daje im pewien poziom kontroli nad ich czynnościowymi dolegliwościami jelitowymi.

Zastrzeżenia dotyczące testowania pokarmowych przeciwciał IgG obejmują brak wewnątrzlaboratoryjnej odtwarzalności, sceptyczne podejście do roli przeciwciał IgG swoistych dla pokarmów w patofizjologii pokarmowych działań niepożądanych, prawdopodobieństwa, że wiele pokarmowych działań niepożądanych jest wywołanych farmakologicznie lub przez zanieczyszczenia i nie jest wykrywalna za pomocą testów immunologicznych, a także możliwość, że proces trawienia zmienia postać białka, a tym samym jego alergenność. Kolejną istotną obawą jest fakt, że nie wiadomo jaki procent populacji niecierpiącej na objawy ze strony jelit ma podwyższony poziom pokarmowych IgG.

W ostatnim czasie, O'Mahony wraz ze współpracownikiem (2005) wykazał poprawę objawów w zaślepionym badaniu z dodatkiem *Bifidobacterium infantis* 35624 do diety wraz ze znormalizowaniem stosunku cytokin przeciwzapalnych do prozapalnych. Ta sama grupa badawcza nie zaobserwowała zbliżonego działania, gdy do diety włączono *Lactobacillus salivarius* UCC4331. W innych badaniach klinicznych



wykazano, że szczepy 299v oraz DSM 9843 *Lactobacillus plantarum* zmniejszają występowanie bólów brzucha, wzdęć i oddawania gazów oraz zaparć [17, 57]. Zauważono również, że *Saccharomyces boulardii* zmniejszał wyłącznie problemy związane z biegunką czynnościową w zespole jelita drażliwego, ale nie był skuteczny w łagodzeniu innych objawów tego zespołu [58]. W tym badaniu, wykazana poprawa związana z podawaniem probiotyków może wiązać się ze swoistymi działaniami fizjologicznymi zmienionego wytwarzania cytokin, wzajemnej sieci powiązań mikroflory lub innych bezpośrednich efektów i powinna zostać uwzględniona w rozszerzonej ocenie. Badanie bezpośredniego działania probiotyków na przewód pokarmowy wykraczało poza zakres tego badania.

Na początku badania, kohorta pacjentów w niniejszym badaniu wykazała zmniejszony poziom korzystnej mikroflory klasy I ze zmniejszoną liczbą kolonii *Lactobacillus sp.*, *bifidobacteria sp.* oraz korzystnych bakterii *E-Coli*. Dodatkowo, występowała zwiększona liczba kolonii mikroflory dysbiotycznej oraz gatunków grzybiczych w podzbiorze pacjentów, u których test oddechowy dał wynik dodatni. Warty zauważenia jest fakt, że występowała tendencja poprawy mikroflory klasy I za pomocą suplementacji probiotykami w trakcie trwania badania, ale nie była ona istotna. Może to być związane z niedoszacowaniem ilości potrzebnych probiotyków, rodzaju potrzebnej flory oraz czasu potrzebnego do wywołania takiej zmiany [20,37,40]. W przyszłości użyteczne byłoby przeprowadzenie oceny zależności odpowiedzi od dawki, dla różnych preparatów zawierających różną liczbę kolonii i korelacja wyników ze zmianami w liczebności kolonii, otrzymanymi za pomocą analizy kału w trakcie kontrolnego badania kału oraz zmian w układzie odpornościowym jelita.

Chociaż nie wystąpił znaczący wzrost liczby korzystnych kolonii w tym badaniu, pacjenci zgłaszali złagodzenie objawów przy stosowaniu probiotyków. Jednakże w trakcie wizyty kontrolnej po roku, uczestnicy badania bardzo sporadycznie kontynuowali stosowanie suplementów probiotycznych. Jak wspomniano, bardziej agresywne zastępowanie może być uzasadnione, ale badanie bezpośredniego działania probiotyków na odporność może okazać się również pomocne.

Co ciekawe, same probiotyki okazały się być niewystarczające, aby zlikwidować florę dysbiotyczną lub zapewnić prawidłowy wynik kontrolnego oddechowego testu wodorowego u pacjentów, u których oddechowy test wodorowy dał wynik dodatni w trakcie pierwszej wizyty. Po zakończeniu badania, ale nie na początku, podane zostały antybiotyki o udokumentowanym działaniu na nieprawidłową florę, w celu zlikwidowania dysbiozy u tej grupy pacjentów. Należy zauważyć,

że w tej grupie pacjentów, większość objawów IBS uległa poprawieniu jeszcze przed usunięciem flory dysbiotycznej. Ze względu na mało liczną próbę szersza analiza tego faktu jest niemożliwa, ale fakt ten powinien być brany pod uwagę przy planowaniu przyszłych badań, do których będą kwalifikowani pacjenci z dodatnim wynikiem oddechowego testu wodorowego oraz florą dysbiotyczną wykrytą za pomocą badania kału.

Pacjenci zakwalifikowani do tego badania wykazali znaczną poprawę w ocenie jakości życia. Ostatecznie, poprawa jakości życia u pacjentów cierpiących na czynnościowe schorzenia jelit jest najważniejszą korzyścią. Jakość życia jest terminem, który był stosowany do opisu rezultatów tak, jak są one odbierane przez pacjenta. W ostatnim czasie stosowanie skali jakości życia powiązanych ze stanem zdrowia cieszy się rosnącym zastosowaniem. Instrument QOL u osób klinicznie chorych obejmuje wiele dziedzin lub obszarów samopoczucia (w tym co najmniej, funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne i społeczne, podobnie jak i objawy) a perspektywa pacjenta pełni kluczową rolę w każdym pomiarze jakości życia. Zaburzenia czynnościowe jelit były badane przed i po leczeniu za pomocą instrumentów pomiaru wyników stanu zdrowia [45,46,59-61]. Słuszność stosowania instrumentów do oceny rezultatów została udokumentowana i stały się one użytecznym narzędziem do śledzenia korzyści terapeutycznych metod leczenia w praktyce klinicznej i kontrolowanych badaniach. Perspektywa pacjenta jest ważna w każdej dolegliwości zdrowotnej, ale staje się taka szczególnie w przypadku chorób przewlekłych takich jak IBS.

Omawiane badanie jest małe, a prowokacje pokarmowe były otwarte i niezaślepienie, chociaż niektórzy uważają, że reakcje związane z opóźnioną nadwrażliwością IgG i śledzone przez 72 godziny od prowokacji pokarmowej mogą być spokojnie przypisane danemu produktowi spożywcemu [48], jednakże przeprowadzenie większego badania z zaślepieniem jest uzasadnione. Dodatkowo, czułość i swoistość badań pokarmowych IgG musi zostać oceniona, a laboratoria potrzebują kontroli jakości, wprowadzonych w celu zapewnienia powtarzalności pomiarów. Dalsze badania z zaślepieniami prowokacjami pokarmowymi mogą być konieczne, w celu przewyższenia uprzedzeń przeciwko badaniom IgG-zależnej nadwrażliwości pokarmowej. Ponadto, porównanie z normalnymi grupami kontrolnymi mogłoby pomóc w ocenie znaczenia kompleksów immunologicznych IgG związanych z jedzeniem. Co więcej, przeciwciała IgG stanowią tylko fragment układu odpornościowego i reprezentują jedynie niewielki procent nadwrażliwości pokarmowej, a oprócz

powstawania kompleksu antygen-przeciwciała, mogą występować inne przyczyny nadwrażliwości pokarmowej lub zaostrzonego zapalenia w przewodzie pokarmowym. Jeszcze bardziej pomocna w przyszłych badaniach mogłaby się okazać bardziej bezpośrednia ocena środowiska jelit po prowokacji pokarmowej pod względem zmian w cytokinach prozapalnych oraz innych przekazników immunologicznych takich jak histamina. To oczywiście, z konieczności, wymagałoby włączenia oceny wytwarzania neuroprzekazników w jelitach takiego jak wydzielanie serotoniny przez komórki enterochromafinowe. Inne istotne pytania, na które należy szukać odpowiedzi, dotyczą znaczenia wzajemnych powiązań mikroflory oraz oddziaływania populacji mikroflory na przekazniki immunologiczne jelit.

Ze względu na duży odsetek populacji cierpiący na IBS, jeżeli proste rozwiązania takie jak wyeliminowanie niektórych produktów żywieniowych, dieta rotacyjna oraz maksymalizacja flory jelit skutkowałyby znaczącym polepszeniem stanu zdrowia, to mogłoby to znaleźć przełożenie na ewentualne oszczędności w systemie opieki zdrowotnej. Badanie pokarmowych IgG będzie musiało zostać wstępnie walidowane poprzez wewnątrz-laboratoryjną powtarzalność, a wówczas rozszerzony zespół medyczny mógłby zajmować się ustalaniem diety i zaleceń w ramach wizyty kontrolnej. Mogłoby to skrócić czas i koszt udziału lekarza i stosowania drogich farmakologicznych środków interwencji. Zalecane jest by ponowne oceny obejmowały również analizę kosztów.

Złożona rola nieprawidłowej flory jelit w połączeniu z nadwrażliwością pokarmową w powstawaniu objawów została dostrzeżona już w poprzednich badaniach klinicznych nad IBS [18]. Jako, że zarówno mikroflora, jak i spożywane substancje wykazują bezpośredni wpływ na odporność, nie powinno dziwić, że oba czynniki odgrywają skomplikowaną, splecioną rolę w powodowaniu objawów IBS. W tym momencie trudno jest ocenić, czy nietolerancja pokarmowa poprzedza zmienione środowisko mikrobakteryjne, czy też prawdziwa jest teza odwrotna. Jednakże, może być również tak, że trzecia odpowiedź jest prawdziwa – oba zaburzenia mają wpływ na zaostrzenie zapalenia oraz nadmierne pobudzenie układu odpornościowego, zmienione wytwarzanie neuroprzekazników w jelitach czy nieprawidłową fermentację, a wszystkie te czynniki skutkują w powstawaniu gazów, wzdęć, bólów oraz biegunki. Zespół jelita drażliwego jest złożoną przewlekłą chorobą wymagającą złożonych interwencji.

## PODZIĘKOWANIA

Niniejsza badania zostały sfinansowane przez BioCommunications Research Institute, Wichita,

Kansas. Produkt został dostarczony przez Klaire Labs, Solana Beach, Kalifornia. Badania laboratoryjne zostały przeprowadzone przez laboratoria Great Plains Lab, Overland Park, Kansas oraz Allos Reference Laboratory, Mountain View, Kalifornia. Niniejszy projekt badawczy został zaplanowany, przeprowadzony i przeanalizowany bez udziału ze strony instytutu BioCommunications Research Institute oraz dostawców produktów i testów.