

Received: 2013.06.13
Accepted: 2014.07.08
Published: 2014.11.06

Rola bakterii *Escherichia coli* szczep Nissle 1917 w chorobach przewodu pokarmowego

The role of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in the gastro-intestinal diseases

Dorota Różańska¹, Bożena Regulska-Iłow¹, Irena Choroszy-Król², Rafał Iłow³

¹Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Zakład Nauk Podstawowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Katedra i Zakład Bromatologii i Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy omówiono piśmiennictwo dotyczące roli bakterii *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) w chorobach przewodu pokarmowego. EcN to niepatogenny szczep z rodziny *Enterobacteriaceae*, o właściwościach probiotycznych. W licznych badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi i zwierząt doświadczalnych oceniono zastosowanie EcN w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego. Najwięcej doniesień dotyczących EcN poświęcono skuteczności terapii tym drobnoustrojem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Autorzy badań uzyskiwali porównywalne wyniki w leczeniu (podtrzymaniu remisji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mesalazyną i EcN. Ponadto terapia tym probiotykiem, w porównaniu do placebo, przyczyniała się do szybszego uzyskiwania remisji oraz poprawy obrazu histopatologicznego jelit. Zastosowanie EcN w chorobie Leśniowskiego-Crohna nie było przedmiotem tak wielu badań, jak w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Podając ocenę zastosowanie EcN w terapii innych zaburzeń przewodu pokarmowego obserwowano, że w grupie osób z zespołem jelita drażliwego otrzymujących probiotyk nastąpiła redukcja dolegliwości bólowych, zmniejszenie nudności, a także wzdęć. W przytoczonych badaniach przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazano korzystny wpływ EcN na zapobieganie i leczenie biegunek. Podobne wyniki otrzymywali również autorzy badań przeprowadzonych z udziałem zwierząt doświadczalnych. Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że *Escherichia coli* szczep Nissle 1917 jest stosowany w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego, zwłaszcza w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Probiotyk może być wykorzystany także do leczenia chorych z zespołem jelita drażliwego i biegunek. Skuteczność tego szczepu w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna nie jest jednoznacznie potwierdzona i wymaga prowadzenia dalszych badań.

Słowa kluczowe:

Escherichia coli Nissle 1917 • probiotyki • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • choroba Leśniowskiego-Crohna • zespół jelita drażliwego

Summary

In this paper a review of the researches on the role of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) in gastrointestinal diseases was presented. EcN is a non-pathogenic strain of the *Enterobacteriaceae* family, which has probiotic properties. In a number of studies conducted among humans and experimental animals the application of EcN in treatment of gastrointestinal diseases was observed. Most studies about EcN has been devoted to this organism efficacy in ulcerative colitis treatment. Comparable results were obtained, by cited authors, in the treatment (sustaining remission) of EcN and mesalazine in ulcerative colitis. Moreover, this probiotic therapy, compared to placebo, contributes to obtaining a faster remission and improvement of intestinal histopathology. The use

of EcN in Crohn's disease has not been the subject of as many studies as in the case of ulcerative colitis. Assessing the importance of EcN in treatment of other gastrointestinal disorders, authors of the studies observed, that in patients with irritable bowel syndrome, who receiving this probiotic there was a pain, nausea and bloating reduction. In studies conducted among children a positive impact of EcN in prevention and treatment of diarrhea was demonstrated. Similar results were obtained in studies conducted in experimental animals. Based on the presented review it can be concluded that the strain of *Escherichia coli* Nissle 1917 is useful in treatment of gastrointestinal diseases, especially in treatment of ulcerative colitis. This probiotic may constitute a part of treatment of irritable bowel syndrome and diarrhea. The effectiveness of this strain in treatment of Crohn's disease is not clearly established and further research are require.

Key words: *Escherichia coli* Nissle 1917 • probiotics • ulcerative colitis • Crohn's disease • irritable bowel syndrome

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1127882>

Word count: 2410
Tables: –
Figures: –
References: 26

Adres autorki: mgr Dorota Różańska, Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław, e-mail: dorota.rozanska@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **CFU** – jednostka tworząca kolonię (colony forming unit), **DNA** - kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid), **EcN** - *Escherichia coli* Nissle 1917, **IFN-γ** – interferon γ (interferon-γ), **IgA** – immunoglobuliny A (immunoglobulin A), **IL-5,-6,-8** – interleukina 5,6,8 (interleukin-5,-6,-8), **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger RNA), **NF-κB** - jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), **TNF-α** – czynnik martwiczy nowotworów α (tumor necrosis factor α).

WSTĘP

Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) to niepatogenny szczep z rodziny *Enterobacteriaceae*. Po raz pierwszy został wyizolowany przez lekarza i mikrobiologa Alfreda Nissle w czasie I Wojny Światowej. Nissle zaobserwował, że bakterie te nie wykazywały działania chorobotwórczego dla człowieka, a wręcz przeciwnie, stanowiły skuteczną ochronę przed dolegliwościami ze strony układu pokarmowego. Stwierdzono ponadto, że EcN ma właściwości bakterii probiotycznych [21]. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które przyjmowane w odpowiednich ilościach, korzystnie wpływają na zdrowie. Należą do nich przede wszystkim bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdże *Saccharomyces boulardii* [24]. Suplementy diety dostępne w Polsce nie zawierają bakterii EcN, natomiast w Niemczech występują w preparacie Mutaflor®. Bakterie te mogą być wykorzystywane w podtrzymywaniu remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

W badaniu Altenhoefera i wsp. wykazano, że *E. coli* Nissle 1917 stanowi ochronę przed bakteriami, takimi jak: *Salmonella enterica* spp Typhimurium (szczep C17 i SL1344), *Yersinia enterocolitica* (szczep WA-C i WA314), *Shigella flexneri* (szczep M90T), *Legionella pneumophila* (szczep Corby) i *Listeria monocytogenes* (szczep EGD) [1]. W obecności

EcN zakażenie komórek nabłonka jelita patogenami było 40-65% mniejsze niż bez probiotyku, co było statystycznie istotne dla każdej z prób. Wykazano także, że inne niepatogenne bakterie *E. coli* – K-12 szczep DH5α (stanowiące grupę kontrolną) nie miały wpływu na zmniejszenie zakażenia patogenami. Przeprowadzono również analizę, w której wykazano, że ochronny wpływ EcN na komórki jelita nie miał związku z wytwarzaniem przez nią mikrocytn (bakteriocyn). Ponadto do ograniczenia zakażenia nie był konieczny bezpośredni kontakt EcN z patogenem, ani z komórkami nabłonka [1]. Schulz i Butt podają, że EcN stanowi ochronę także przed grzybami *Candida albicans* oraz chorobotwórczymi szczepami bakterii *E. coli* [21]. Inni autorzy poddali analizie wpływ EcN na zakażenia układu moczowego [23]. Oceniono, że EcN hamowała kolonizację bakteriami z rodzaju *Klebsiella* i *Enterobacter* w 100%, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus* w 50%, a *Pseudomonas* w 40%. Nie zaobserwowano natomiast wpływu na kolonizację przez bakterie z rodzaju *Citrobacter* i *Serratia* [23].

Według Henkera i wsp. EcN hamuje rozwój mikroflory chorobotwórczej prawdopodobnie przez konkurencję o miejsce adhezji do nabłonka jelita, wytwarzanie bakteriostatycznych i bakteriobójczych peptydów oraz ograniczenie translokacji patogenów [8]. Ponadto może oddziaływać na odpowiedź immunologiczną organizmu,

m.in. w wyniku stymulacji limfocytów do wydzielania IgA [8]. Teorii tej zaprzeczają jednak wyniki badań Duncera i wsp., według których probiotyczne działanie *E. coli* Nissle 1917 na jelitowy układ immunologiczny może być związane z innymi mechanizmami niż wpływ na dystrybucję komórek odpornościowych [6]. W badaniu z udziałem zdrowych świń wykazano, że podawanie im EcN w ilości 10^9 i 10^{11} CFU (colony forming unit) przez 21 dni nie wpłynęło na zawartość granulocytów i mastocytów w różnych odcinkach jelita (dwunastnicy, jelicie czczym i krętym, okrężnicy wstępującej i zstępującej). Liczba limfocytów T regulatorowych CD4⁺ i CD25⁺ oraz stężenie IgA na poszczególnych odcinkach jelita także nie było zależne od EcN. Istotnie wyższa była jedynie zawartość CD8⁺. Nie zaobserwowano również różnicy w sekrecji cytokin w wyniku ekspresji mRNA w enterocytach oraz w wytwarzaniu przeciwbakteryjnych peptydów [6]. Obecność EcN może powodować także zmiany pH i składu chemicznego w świetle jelita, co będzie stwarzało niekorzystne warunki do rozwoju patogenów [19].

W czeskich badaniach, które polegały na zasiedlaniu przewodu pokarmowego noworodków niedonoszonych *E. coli* Nissle 1917 zaobserwowano, że stymulowała długotrwałe wytwarzanie przeciwciał sekrecyjnych i krążących [5].

***E. COLI* NISSE 1917 A WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, charakteryzujące się przewlekłym procesem zapalnym toczącym się w błonie śluzowej odbytnicy i/lub okrężnicy, należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit. W schorzeniu następują po sobie okresy remisji i zaostrzenia choroby. Najczęściej występującymi objawami są krwawienia z przewodu pokarmowego i biegunki, które się nasilają w ciężkim rzucie choroby [3,7]. Lekiem z wyboru w terapii wrzodziejącego zapalenia jelit jest sulfasalazyna lub jej odpowiednik nowszej generacji mesalazyna, należące do niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W zależności od okresu choroby oraz umiejscowienia stanu zapalnego, mesalazynę stosuje się w różnych dawkach w postaci czopków, wlewk i pianek doodbytniczych lub w postaci preparatów doustnych [7]. Według Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. mesalazyna jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy, a w razie zajęcia całego jelita grubego o aktywności małej lub średniej – sulfasalazyna lub mesalazyna [7]. Stosowane są także w leczeniu podtrzymującym. Preparaty te stanowią również podstawę chemoprewencji raka jelita grubego. Stosowanie wymienionych leków obarczone jest licznymi działaniami niepożądanymi, m.in.: bólami brzucha i głowy, biegunkami, gorączką, wysypką, bólami stawów, złym samopoczuciem oraz zmianami w obrazie krwi. Ponadto w przypadku przyjmowania sulfasalazyny mogą wystąpić jeszcze: zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie osierdzia, neuropatia obwodowa. Należy zatem brać pod uwagę możliwość zastosowania innych preparatów pomocnych w podtrzymaniu

remisji. Ze względu na ważną rolę jaką zajmuje mesalazyna w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, skuteczność działania *E. coli* Nissle 1917 w badaniach była zazwyczaj porównywana z tym lekiem.

Kruis i wsp. porównali skuteczność terapii *E. coli* Nissle 1917 ze stosowaniem mesalazyny u 120 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zapobieganiu nawrotom choroby w randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą [15]. Po 12 tygodniach badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie punktowej stanu zdrowia chorych, w której brano pod uwagę liczbę wypróżnień w ciągu tygodnia, krew w kale, ogólną ocenę nasilenia objawów oraz bóle i skurcze brzucha. Nawrót choroby nastąpił u 8 z 53 (16,0%) chorych w grupie z EcN i u 6 z 53 (11,3%) chorych w grupie z mesalazyną. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w czasie trwania remisji (odpowiednio średnio 106 i 103 dni). Porównywalna była ocena histopatologiczna stanu jelit u pacjentów z obu grup, przeprowadzona po zakończeniu terapii. U 36,0% chorych w grupie z EcN i 54,7% w grupie z mesalazyną nie wykazano objawów zapalenia po przeprowadzeniu biopsji. Odpowiednio u 12,0 i 3,8% pacjentów obecne były aktywne objawy choroby. Połowa pacjentów w grupie z EcN i 62% w grupie z mesalazyną oceniło zastosowaną terapię jako bardzo dobrą [15]. W innym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Kruisa i wsp. z udziałem 327 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uzyskano podobne wyniki [14]. Po 12 miesiącach terapii nie stwierdzono istotnych różnic w okresie wystąpienia i umiejscowieniu nawrotów choroby u pacjentów otrzymujących probiotyk i mesalazynę. Liczba nawrotów choroby była jednak istotnie wyższa w grupie osób otrzymujących EcN niż w grupie otrzymującej mesalazynę (36,4 vs 33,9%, $p=0,003$) [14]. Zbliżone wyniki uzyskali Rembacken i wsp. także w randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą [19]. Remisja nastąpiła u 68% pacjentów w grupie otrzymującej EcN i u 75% otrzymujących mesalazynę. Średni czas trwania remisji wynosił odpowiednio 221 i 206 dni. Po 1 roku od zakończenia badania nawrót choroby odnotowano u znacznie większej liczby chorych (67% w grupie otrzymującej EcN, 73% w grupie otrzymującej mesalazynę) niż w obu badaniach Kruisa i wsp. [14,15,19].

W badaniu przeprowadzonym w grupie 90 osób z umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniem dystalnej części jelita grubego zastosowano wlewy zawierające 10^8 /ml bakterii EcN w ilościach 40 ml, 20 ml i 10 ml [18]. Czwarta grupa chorych otrzymywała placebo. Zaobserwowano, że częstość remisji choroby była zależna od dawki probiotyku i wynosiła odpowiednio 52,9, 44,4, 27,3 i 18,2%. W grupach otrzymujących wlewy w ilości 40 ml i 20 ml remisja nastąpiła w krótszym czasie niż w dwóch pozostałych grupach. Zaobserwowano także znaczną poprawę w obrazie endoskopowym błony śluzowej w grupach otrzymujących EcN w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano także w obrazie histologicznym, jednak była ona najbardziej zauważalna w grupie otrzymującej 40 ml probiotyku. Matthes i wsp. zasugerowali, że stoso-

wanie EcN może być dobrze tolerowanym i skutecznym uzupełnieniem, a także alternatywą dla terapii aminosacylianami lub glikokortykosteroidami [18].

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazano korzystne oddziaływanie *E. coli* Nissle 1917 w ostrym i przewlekłym zapaleniu jelita grubego [22]. U myszy z ostrym zapaleniem jelita grubego podawanie *E. coli* Nissle 1917 nie spowodowało zmian w obrazie histopatologicznym jelita, nastąpiło natomiast istotne zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych, takich jak: IFN- γ i IL-6. U myszy z przewlekłym zapaleniem jelita grubego traktowanych *E. coli* Nissle 1917 zaobserwowano istotne statystycznie zmiany zarówno w obrazie histopatologicznym jelita, jak i w zmniejszonym wydzielaniu cytokin prozapalnych (IFN- γ , IL-5, IL-6) [22]. Jak podają Kamada i wsp. nie tylko żywe bakterie EcN skutecznie zapobiegają ostremu i przewlekłemu zapaleniu jelita grubego u myszy, ale także podanie martwych drobnoustrojów, nie tylko ich wyizolowane DNA [10].

Skuteczność terapii z zastosowaniem *E. coli* Nissle 1917 w nieswoistym zapaleniu jelit może wynikać z hamowania przez nią wydzielania IL-8 indukowanej przez TNF- α (czynnik martwicy nowotworów α) oraz hamowania aktywności promotora IL-8. Blokowanie sekrecji IL-8 indukowanej TNF- α odbywa się jednak niezależnie od aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [11].

***E. coli* NISSLE 1917 A CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest jednym ze schorzeń należących do grupy nieswoistych zapaleń jelit. To choroba zapalna, która może być umiejscowiona w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Podobnie jak we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, występują tu naprzemiennie okresy remisji i zaostrzenia choroby [3,16]. Według wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r. leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna ma na celu osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych [16]. Celem terapii podtrzymującej jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. W chwili rozpoznania choroby lekami pierwszego wyboru do osiągnięcia remisji są steroidy. Jeśli terapia steroidami nie przynosi oczekiwanych rezultatów zaleca się rozważenie leków immunosupresyjnych lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu [16].

Zastosowanie *E. coli* Nissle 1917 w chorobie Leśniowskiego-Crohna nie było przedmiotem tak wielu badań, jak w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że terapia EcN nie jest skuteczna w podtrzymaniu remisji u tych chorych [17,25]. Boudeau i wsp. przeprowadzili badanie *in vitro*, w którym ocenili ochronny wpływ EcN na komórki nabłonka jelitowego przeciw adhezji i atakowi bakterii wyizolowanych od pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [4]. Wykazano dużą, zależną od dawki i czasu działania, skuteczność

(do 98%) EcN wobec patogennej, adhezyjno-inwazyjnej *E. coli* LF82. W przypadku adhezji innych wyizolowanych bakterii ochronne działanie EcN sięgało 69,2-99,9% (co-infection experiments) oraz 92,5-99,9% (pre-incubation experiments). Ochronne działanie przeciw inwazji tych bakterii, w zależności od patogenu i wielkości zakażenia, wynosiło odpowiednio 29,6-95,9% oraz 57,9-98,3% [4].

***E. coli* NISSLE 1917 A INNE ZABURZENIA PRZEWODU POKARMOWEGO**

Kruis i wsp. ocenili skuteczność EcN w terapii zespołu jelita drażliwego w randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą [13]. Zarówno w grupie otrzymującej EcN, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo, obserwowano istotną redukcję dolegliwości bólowych, natomiast zmniejszenie nudności i wzdęć nastąpiło tylko w grupie otrzymującej probiotyk. W grupie kobiet odnotowano lepszą odpowiedź na terapię EcN niż w grupie mężczyzn, ale różnice między grupami otrzymującymi probiotyk i placebo po 12 tygodniach były porównywalne. Ogólnie odsetek odpowiedzi na leczenie EcN był wyższy w grupie, która otrzymywała probiotyk w porównaniu z placebo, ale istotne statystycznie różnice stwierdzono dopiero po 10 i 11 tygodniach. W podgrupie pacjentów z nieżytem żołądka i jelit i/lub przyjmujących antybiotyki przed wystąpieniem zespołu jelita drażliwego uzyskano najlepsze rezultaty stosowanej terapii. W innych podgrupach (z dominującymi zaparciami, biegunkami, ze zmiennymi wypróżnieniami, bólami brzucha, wzdęciami, gazami jelitowymi, nudnościami) nie stwierdzono istotnych różnic między EcN a placebo [13].

Escherichia coli Nissle 1917 wykazuje skuteczne działanie także w leczeniu biegunek. Henker i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą w grupie 113 dzieci w wieku 2-47 miesięcy z ostrą biegunką [8]. W zależności od wieku podawano im doustnie 1-3 ml dziennie zawiesiny z EcN (o stężeniu 10^8 CFU/ml) lub placebo. Rezultaty leczenia w postaci zmniejszenia ilości wypróżnień do ≤ 3 w ciągu dnia uzyskano po 2,5 dniach w grupie dzieci leczonych probiotykiem. W grupie kontrolnej, która otrzymywała placebo poprawa stanu zdrowia nastąpiła po 4,8 dniach. Po 10 dniach terapii biegunka ustąpiła u 94,5% dzieci otrzymujących EcN i 67,2% otrzymujących placebo [8]. W badaniach z udziałem zwierząt doświadczalnych także wykazano, że EcN jest skuteczna w zapobieganiu i leczeniu biegunek. Von Buenau i wsp. przeprowadzili dwa badania z udziałem nowo narodzonych cieląt [26]. W pierwszym badaniu (172 cielaki) zaobserwowano, że w grupie zwierząt, która otrzymywała probiotyk biegunka wystąpiła u 26,5%, a w grupie z placebo – u 65,2%. W badaniu kontrolnym (163 cielaki) przeprowadzonym w celu potwierdzenia wcześniejszych wyników uzyskano podobne wyniki. Biegunka wystąpiła odpowiednio u 12,2 oraz u 63% zwierząt [26]. W badaniu z udziałem prosiąt wykazano ochronny wpływ EcN wobec enterotoksycznego szczepu *E. coli* Abbotstown wywołującego biegunkę u zwierząt doświadczalnych [20].

W innym badaniu z udziałem 30 osób (30-46 lat) bez dolegliwości żołądkowo-jelitowych oceniono wpływ *E. coli*

Nissle 1917 na dynamikę gazów jelitowych [9]. Grupie badanej podawano $2,5\text{--}25 \times 10^9$ CFU *E. coli* Nissle 1917, a grupie kontrolnej – placebo. EcN była dobrze tolerowana przez badanych, nie zmieniła częstotliwości i konsystencji wypróżnień. Nie zaobserwowano różnic w intensywności gazów jelitowych w obu grupach [9].

PODSUMOWANIE

Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) jest niepatogennym szczepem mającym właściwości probiotyczne. Obserwowano, że hamuje wzrost wielu szczepów bakterii chorobotwórczych. W licznych badaniach z udziałem ludzi i zwierząt doświadczalnych oceniono znaczenie EcN w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego. Najwięcej doniesień dotyczyło skuteczności terapii we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Uzyskiwano porównywalne wyniki w leczeniu (podtrzymaniu remisji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mesalazyną i EcN. Terapia probiotykiem przyczyniała się do szybszego uzyskiwania remisji i poprawy obrazu histopatologicznego jelit w porównaniu do placebo. Odpowiedź na leczenie była zależna od dawki zastosowanego wlewu. EcN wpływała również na zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych. Obecnie niewiele jest doniesień dotyczących zastosowania EcN w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna, wymaga to przeprowadzania dalszych badań.

Analizując wpływ EcN na inne dolegliwości przewodu pokarmowego obserwowano zmniejszenie bólu, nudności i wzdęć w grupie osób z zespołem jelita drażliwego otrzymującej probiotyk. W badaniach przeprowadzonych z udziałem dzieci oraz zwierząt doświadczalnych wykazano korzystny wpływ EcN na zapobieganie i leczenie bie-

gunek. Nie zaobserwowano natomiast różnic w intensywności gazów jelitowych w wyniku podawania probiotyku.

Escherichia coli Nissle 1917 jest probiotykiem nienależącym do bakterii kwasu mlekowego. Mechanizmy jej działania korzystnie wpływające na wyniki wspomagania leczenia chorób przewodu pokarmowego mogą być wielokierunkowe i konieczne byłoby przeprowadzenie badań w celu ich wyjaśnienia. Wśród nich warte uwagi są m.in.: wpływ EcN na zasiedlanie przewodu pokarmowego przez niepatogenne bakterie i na zmiany pH i dysocjację soli mineralnych w świetle jelita, oddziaływanie EcN na odpowiedź immunologiczną organizmu oraz na redukcję sekrecji cytokin prozapalnych. EcN stymuluje także wydzielanie śluzu przez komórki jelitowe, co uszczelnia jelito oraz wspomaga jego zasiedlanie przez bakterie probiotyczne i sprzyja usuwaniu z niego szczepów patogennych. Z udziałem EcN i innych probiotyków, ze składników prebiotycznych diety powstaje w jelicie grubym m.in. kwas masłowy, który jest podstawowym źródłem energii kolonocytów [12]. Obecnie są prowadzone prace mające na celu wprowadzenie kwasu masłowego, np. w postaci preparatu Debutir (produkt specjalnego przeznaczenia medycznego), do standardów leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [2].

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że *Escherichia coli* Nissle 1917 ma zastosowanie w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego, zwłaszcza w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz może wspomagać leczenie zespołu jelita drażliwego i biegunek. Skuteczność tego szczepu w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna nie jest jednoznacznie potwierdzona i wymaga prowadzenia dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Altenhoefer A., Oswald S., Sonnenborn U., Enders C., Schulze J., Hacker J., Oelschlaeger T.A.: The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2004; 40: 223-229
- [2] Banasiewicz T., Borycka-Kiciak K., Dobrowolska-Zachwieja A., Friediger J., Kiciak A., Krokowicz P., Małecka-Panas E., Pietrzak P., Rydzewska G., Tarnowski W., Zabielski R.: Kliniczne aspekty zastosowania kwasu masłowego w postępowaniu dietetycznym w chorobach jelit. *Przegl. Gastroenterol.*, 2010; 5: 329-334
- [3] Bartnik W.: Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegl. Gastroenterol.*, 2007; 2: 215-229
- [4] Boudeau J., Glasser A.L., Julien S., Colombel J.F., Darfeuille-Michaud A.: Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003; 18: 45-56
- [5] Cukrowska B., Lodinová-Zádníková R., Enders C., Sonnenborg U., Schulze J., Tlaskalová-Hogenová H.: Specific proliferative and antibody responses of premature infants to intestinal colonization with nonpathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. *Scand. J. Immunol.*, 2002; 55: 204-209
- [6] Duncker S.C., Lorentz A., Schroeder B., Breves G., Bischoff S.C.: Effect of orally administered probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 on intestinal mucosal immune cells of healthy young pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2006; 111: 239-250
- [7] Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L., Bartnik W., Durlik M., Gonciarz M., Kłopotcka M., Linke K., Małecka-Panas E., Radwan P., Rydzewska G.: Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Przegl. Gastroenterol.*, 2013; 8: 1-20
- [8] Henker J., Laass M., Blokhin B.M., Bolbot Y.K., Maydannik V.G., Elze M., Wolff C., Schulze J.: The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur. J. Pediatr.*, 2007; 166: 311-318
- [9] Hernando-Harder A.C., von Bünau R., Nadarajah M., Singer M.V., Harder H.: Influence of *E. coli* strain Nissle 1917 (EcN) on intestinal gas dynamics and abdominal sensation. *Dig. Dis. Sci.*, 2008; 53: 443-450
- [10] Kamada N., Inoue N., Hisamatsu T., Okamoto S., Matsuoka K., Sato T., Chinen H., Hong K.S., Yamada T., Suzuki Y., Suzuki T., Watanabe N., Tsuchimoto K., Hibi T.: Nonpathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 prevents murine acute and chronic colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2005; 11: 455-463

- [11] Kamada N., Maeda K., Inoue N., Hisamatsu T., Okamoto S., Hong K.S., Yamada T., Watanabe N., Tsuchimoto K., Ogata H., Hibi T.: Non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 inhibits signal transduction in intestinal epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2008; 76: 214-220
- [12] Kotunia A., Pietrzak P., Guilloteau P., Zabielski R.: Kwas masłowy w przewodzie pokarmowym. *Przegl. Gastroenterol.*, 2010; 5: 117-122
- [13] Kruis W., Chrubasik S., Boehm S., Stange C., Schulze J.: A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2012; 27: 467-474
- [14] Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J., Lukás M., Fixa B., Kascák M., Kamm M.A., Weismueller J., Beglinger C., Stolte M., Wolff C., Schulze J.: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 2004; 53: 1617-1623
- [15] Kruis W., Schütz E., Fric P., Fixa B., Judmaier G., Stolte M.: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997; 11: 853-858
- [16] Łodyga M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M., Kłopocka M., Linke K., Małecka-Panas E., Radwan P., Reguła J., Rydzewska G.: Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Przegl. Gastroenterol.*, 2012; 7: 317-338
- [17] Malchow H.A.: Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J. Clin. Gastroenterol.*, 1997; 25: 653-658
- [18] Matthes H., Krummenerl T., Giensch M., Wolff C., Schulze J.: Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement. Altern. Med.*, 2010; 10: 13 doi:10.1186/1472-6882-10-13
- [19] Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T.: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*, 1999; 354: 635-639
- [20] Schroeder B., Duncker S., Barth S., Bauerfeind R., Gruber A.D., Deppenmeier S., Breves G.: Preventive effects of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on acute secretory diarrhea in a pig model of intestinal infection. *Dig. Dis. Sci.*, 2006; 51: 724-731
- [21] Schultz M., Butt G.: *E. coli* Nissle 1917 in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pract. Gastroenterol.*, 2010; 34: 11-19
- [22] Schultz M., Strauch U.G., Linde H.J., Watzl S., Obermeier F., Göttl C., Dunger N., Grunwald N., Schölmerich J., Rath H.C.: Preventive effects of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on acute and chronic intestinal inflammation in two different murine models of colitis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2004; 11: 372-378
- [23] Storm D.W., Koff S.A., Horvath D.J.Jr., Li B., Justice S.S.: *In vitro* analysis of the bactericidal activity of *Escherichia coli* Nissle 1917 against pediatric uropathogens. *J. Urol.*, 2011; 186 (Suppl. 4): 1678-1683
- [24] Szajewska H.: Probiotyki w Polsce – kiedy, jakie i dlaczego? *Gastroenterol. Klin.*, 2010; 2: 1-9
- [25] Szajewska H., Horvath A., Dziechciarz P.: Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit – przegląd systematyczny. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywnienie Dziecka*, 2007; 9: 266-275
- [26] von Buenau R., Jaekel L., Schubotz E., Schwarz S., Stroff T., Krueger M.: *Escherichia coli* strain Nissle 1917: significant reduction of neonatal calf diarrhea. *J. Dairy Sci.*, 2005; 88: 317-323
-
- Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.