

Stres psychiczny a alergologia pokarmowa

Psychological stress and food allergy

AGATA MICHALSKA, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

Zarówno alergologia pokarmowa, jak i przewlekły stres psychiczny stanowią coraz większy problem w krajach rozwiniętych. W praktyce lekarza alergologa często spotyka się pacjentów, którzy twierdzą, że stres zaostrza objawy alergii. Te subiektywne objawy znajdują potwierdzenie w badaniach prowadzonych zarówno na modelach zwierzęcych jak i u ludzi.

W artykule omówiono obecny stan wiedzy dotyczący zaostrzeń alergii pokarmowej w odpowiedzi na bodziec stresowy. Przedstawiono mechanizmy immunologiczne, które zachodzą w odpowiedzi na stres i które promują alergiczny proces zapalny. Szczegółowo omówiono zwłaszcza rolę zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej jelit oraz modulowanie przez stres mikroflory jelitowej.

Słowa kluczowe: *alergia pokarmowa, stres, stresor, mikroflora, błona śluzowa jelit*

Summary

Food allergy and chronic psychological stress are growing problems in all developed countries. In clinical practice physicians often encounter patients who report the symptoms of allergy disease being exacerbated by stressful situations. Those subjective observations are confirmed by studies both in humans and in animal models.

In this article we discuss the influence of stress on food allergy exacerbations. It is known that in response to stress several immunological mechanisms promote allergic inflammation. The role of stress on increased permeability of the intestinal mucosa and on modulation of the intestinal microflora is discussed.

Keywords: *food allergy, stress, stressor, microflora, the intestinal mucosa*

© *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (4): 000-000
www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Agata Michalska
Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika, Toruń
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
e-mail: agataka@gmail.com

Wstęp

W krajach wysokorozwiniętych obserwuje się wzrost zachorowań na choroby atopowe. Badacze analizują różne hipotezy wyjaśniające taką tendencję, jednakże wszystko wskazuje na to, że etiologia tego zjawiska jest złożona.

Niewątpliwie współczesny styl życia jest ściśle sprzężony ze zwiększonym poziomem stresu psychicznego. Ciekawym zagadnieniem jest wpływ stresu psychicznego na występowanie chorób alergicznych – ich etiopatogenezę, przebieg naturalny oraz rokowanie.

Jak wpływa stres na funkcjonowanie organizmu?

Nie ulega wątpliwości, że stres towarzyszył człowiekowi zawsze. Jednak jego definicję jako pierwszy podał Hans Selye dopiero w 1936r., określając stres jako „nieswoistą reakcję organizmu na wszelkie stawiane mu żądanie” [1].

Wheaton w 1996r. zdefiniował stresor jako „okoliczności zagrożenia, wymagań albo ograniczeń strukturalnych, które przez sam fakt ich pojawienia się lub istnienia kwestionują integralność funkcjonowania organizmu” [2].

W terminologii medycznej stres jest stanem, w którym czynniki psychologiczne lub fizyczne powodują zaburzenie

homeostazy organizmu. W czasie reakcji stresowej organizm dąży do przywrócenia i utrzymania homeostazy, co powoduje aktywację układu neuroendokrynnego i autonomicznego [3].

Stresory można podzielić na interoceptywne sygnały (np. objętość lub osmolalność krwi) oraz eksteroceptywne (np. zapach). Informacje te są przekazywane do mózgu, który aktywuje układ nerwowy i neuroendokrynną.

Autonomiczny układ nerwowy stanowi najbardziej bezpośrednią odpowiedź na ekspozycję stresora poprzez jego działanie współczulne i przywspółczulne. Przykładem może być wzrost częstości pracy serca i ciśnienia tętniczego krwi, spowodowane pobudzeniem układu sercowo-naczyniowego, poprzez wydzielanie noradrenaliny i adrenaliny. Jest to krótkotrwała odpowiedź organizmu. Sygnały zaburzenia homeostazy w pniu mózgu prowadzą do aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, także poprzez wzrost stężenia katecholamin. Dodatkowym czynnikiem regulującym są neuroaktywneuropeptyd Y, glukagonopodobny peptyd 1, inhibiny beta, somatostatyny i enkefaliny 7-9, co w efekcie powoduje wzrost stężenia endogennych glikokortykosteroidów [3]. Maksymalne stężenie glikokortyko-

steroidów w osoczu występuje po kilkudziesięciu minutach od rozpoczęcia stresu [4].

Mediatory neuroendokrynne docierają do komórek układu odpornościowego albo poprzez krążenie obwodowe lub przez bezpośrednie unerwienie współczulne narządów limfatycznych. Limfocyty i monocyty posiadają receptory dla wielu hormonów stresu, takich jak kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), kortykotropina (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), kortyzol, adrenalina i noradrenalina. W związku z tym uzasadnione jest stwierdzenie, że hormony uwalniane podczas stresującego wydarzenia mogą wpłynąć na działanie układu odpornościowego, zmieniając przebieg choroby. Wpływ stresu psychologicznego na funkcje immunologiczne był przedmiotem intensywnych badań. W badaniach wykorzystywano głównie zdrowych ochotników, których poddawano różnym formom stresu. Stwierdzono, że stres wiązał się ze zmniejszeniem cytotoxyczności komórek NK, zwiększeniem wytwarzania czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), zmniejszeniem produkcji IFN-gamma oraz wpływał na proliferację limfocytów i produkcję cytokin np. IL-2 [5,6].

Fizjologiczna reakcja stresowa może zatem prowadzić do immunomodulacji przez wpływ endogennych glikokortykosteroidów na przesunięcie limfocytów Th1 i Th2 w kierunku dominacji limfocytów Th2 [7].

Alergia pokarmowa – podstawy immunologiczne

Reakcje immunologiczne odpowiedzialne za występowanie alergii pokarmowej dzielimy na zależne, niezależne od IgE i mieszane. U osób zdrowych objawy kliniczne po spożyciu produktów spożywczych nie występują, ponieważ ich układ immunologiczny wytworzył tolerancję doustną, wynikającą z anergii, delecji klonalnej, supresji komórek T bądź indukcji komórek T supresyjnych [8].

Większość reakcji IgE-zależnych występuje w ciągu kilku minut do około 2 godzin od spożycia uczulającego pokarmu. Objawy alergii pokarmowej mają heterogeny charakter, obejmując zaburzenia ze strony układu pokarmowego, dróg oddechowych, skóry. Nasilenie objawów jest zmienne, od łagodnego zespołu alergii jamy ustnej, poprzez pokrzywkę, objawy dyspeptyczne, aż do zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej [8].

Podczas reakcji IgE-zależnej, alergeny przekraczają barierę nabłonkową przewodu pokarmowego i wiążą się z IgE znajdującymi się na komórkach tucznych, powodując ich degranulację i uwalnianie mediatorów reakcji alergicznej. Odwrotnie, w nie-IgE-zależnych reakcjach może dochodzić do przedstawienia antygenów komórkom T w błonie śluzowej jelit. Te z kolei uwalniają cytokiny, które mogą prowadzić do długoterminowych zmian w komórkach nabłonka i błony śluzowej jelit [9].

Oczywiste jest, że bariera nabłonkowa odgrywa ważną rolę w rozwoju i utrzymaniu tolerancji doustnej. Kluczową rolę w tym zadaniu pełnią komórki dendrytyczne. Część z nich jest odpowiedzialna za prezentację antygenów limfocytom T, natomiast inny typ komórek dendrytycznych, znajdujący się np. w kępkach Peyera w błonie śluzowej jelit, pełni funkcję pomocniczą, poprzez ekspresję interleukiny IL-4 i IL-10. Dodatkowe czynniki, takie jak skład flory jelitowej i wytwarzanie limfocytów regulatorowych T w odpowiedzi na działanie niewielkie stężenia antygeny także przyczyniają się do rozwoju tolerancji [10,11].

Jak stres wpływa na przebieg choroby alergicznej?

Alergia pokarmowa, szczególnie u pacjentów zagrożonych wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego, stanowi źródło olbrzymiego stresu, a w niektórych przypadkach prowadzić może nawet do zaawansowanych zaburzeń lekowych. Chociaż liczne badania koncentrowały się na rozległym wpływie psychologicznym alergii pokarmowej na dzieci i ich rodziny, wpływ czynników psychospołecznych, takich jak stres, na rozwój alergii pokarmowej był, aż do niedawna, w dużej mierze ignorowany [12].

Alergia pokarmowa jest niepożądaną reakcją na pokarm o etiologii immunologicznej. Wśród czynników ryzyka podkreśla się wpływ środowiska, który może zakłócać rozwój układu odpornościowego, szczególnie na wczesnych etapach rozwoju (na przykład, w okresie prenatalnym i wczesnego dzieciństwa). Biorąc pod uwagę, że stres psychospołeczny wpływa na przebieg innych chorób, m.in. zapalnych i atopowych, takich jak astma oskrzelowa, wielu badaczy zainteresowało się jego potencjalną rolą w etiopatogenezie alergii pokarmowej [11].

Badania oparte na modelach zwierzęcych sugerują, że przeżywanie stresu psychicznego może wpływać na procesy fizjologiczne, uważane za prowadzące do klinicznych objawów alergii pokarmowej. Większość tych badań koncentrowała się na modelach gryzoni. Określano wpływ stresu w szczególności na funkcjonowanie bariery jelitowej, skład mikroflory jelitowej, a także na proces zapalny obejmujący błonę śluzową przewodu pokarmowego.

Czy stres psychiczny wpływa na funkcjonowanie bariery jelitowej?

Badania prowadzone na gryzoniach wykazały, że ostry stres prowadzi do zwiększenia przepuszczalności nabłonka jelita i zwiększenia sekrecji jonów, a także zwiększenia wchłaniania przez nabłonek, w porównaniu ze szczurami z grupy kontrolnej [13-15]. Wnioski płynące z innych badań, zdają się wskazywać, iż zwiększona przepuszczalność nabłonka w następstwie ostrego długotrwałego stresu, może być spowodowana, przynajmniej częściowo, zwiększonym wydzielaniem hormonu (kortykoliberyny) uwalniającego kortykotropinę obwodową (CRH) [16,17].

Vicario i wsp. w 2012 roku opublikowali pracę, w której sugerują, że przewlekła ekspozycja szczurów na stres, na przykład przewlekły brak dostępu do wody, zwiększa przepuszczalność nabłonka błony śluzowej jelita, a także zwiększa wydzielanie jonów i CRH [18].

Wpływ stresu na wczesny etap rozwoju jest przedmiotem szczególnego zainteresowania naukowców, zwłaszcza w kontekście wpływu przewlekłego stresu na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, co zostało nazwane osią mózg-jelito [19]. W badaniach porównywano młode szczury narażone na stres, pod postacią oddzielenia od matek po urodzeniu, w porównaniu ze szczurami grup kontrolnych, których młode osobniki nie zostały oddzielone od matek. Wykazano, że u szczurów poddanych działaniu stresu występuje zwiększona przepuszczalność jelit, a także zwiększona adhezja i penetracja bakterii do nabłonka jelit [20]. Ponadto wspomniany stres na wczesnym etapie rozwoju, zwiększa ryzyko występowania długotrwałych zmian w funkcjonowaniu bariery nabłonkowej jelita, i jest to powiązane z nadmierną reakcją immunologiczną na zewnętrzne bodźce działające na układ odpornościowy. Sugeruje to, że czynniki psychologiczne odgrywają rolę w funkcjonowa-

niu bariery jelitowej w późniejszym, dorosłym życiu [21]. Wiele procesów może potencjalnie pośredniczyć w opisanej powyżej sytuacji, na przykład działanie obwodowej CRH, powodujące stymulację układu cholinergicznego, który z kolei wywołuje zaburzenia bariery nabłonka [20].

Bardzo istotną kwestią wydaje się udział komórek tucznych w prawidłowym funkcjonowaniu bariery nabłonkowej jelita. U pozbawionych matek szczurzych noworodków dochodzi do zwiększenia przepuszczalności w przestrzeniach pomiędzy komórkami nabłonka jelita. Jest to spowodowane wpływem stresu związanego z oddzieleniem od matki na komórki tuczne i czynnik wzrostu nerwów, a także na wzrost poziomu kortykosteronu [22].

Zaburzenia depresyjne, indukowane stresem, u szczurów są związana ze zwiększoną proliferacją i degranulacją komórek tucznych [23]. W tym kontekście szczególnie interesujące są doniesienia Chen i wsp., którzy stwierdzili, że podawanie fluoksetyny, czyli powszechnie stosowanego leku przeciwdepresyjnego, zapobiega skutkom przewlekłego stresu u tych zwierząt i ma pozytywny wpływ także na prawidłowe funkcjonowanie komórek tucznych w antrum żołądka [24].

Inne badania wskazują, że w mózgu szczura może, pod wpływem stresu, dochodzić do zwiększenia uwalniania czynnika wzrostu nerwów oraz zmienionej dystrybucji komórek wydzielniczych w nabłonku jelitowym (zmniejszenie ilości komórek Panetha oraz komórek kubkowych, które współtworzą barierę nabłonkową) [25,26].

Stres u ludzi, podobnie jak na opisanych powyżej modelach zwierzęcych, może mieć wpływ na wydzielanie CRH i pośrednio wpływać na przepuszczalność nabłonka jelit. CRH pełni rolę głównego hormonu regulującego oś podwzgórze-prysadka-nadnercze poprzez aktywację tego układu w ciągu kilku sekund od rozpoczęcia ostrego stresu [27].

Wallon i wsp. (2009) prowadzili badania na tkankach pobranych od osób zdrowych w trakcie biopsji jelita cienkiego. Badacze wykazali, że wzrost stężenia CRH prowadzi do zwiększonego wychwytu peroksydazy chrzanowej, co wskazuje, że doszło do zwiększenia przepuszczalności jelit. CRH działa tutaj prawdopodobnie poprzez wpływ na komórki tuczne. Wnioski te są zgodne z cytowanymi wcześniej badaniami opartymi o model gryzoni [28].

W badaniu wykonanym przez Santos i wsp. wykazano wpływ stresu na przepuszczalność nabłonka jelita u człowieka. W badaniu porównywano reakcję na stres wywołany zimnem u grupy badanej (pacjenci ze stwierdzoną alergią pokarmową) oraz grupy kontrolnej (osoby zdrowe). Badanie perfuzji zamkniętego odcinka jelita czczego pod kontrolą fluoroskopii wykazało, że w obu populacjach dochodziło do zwiększonego uwalniania mediatorów z komórek tucznych pod wpływem działania stresu. W grupie badanej reakcje biochemiczne zachodzące w jelicie pod wpływem stresu były podobne do tych, wywołanych prowokacją antygenową. Oznacza to, że działanie stresu na poziomie jelita wywołuje zwiększone ryzyko rozwoju objawów niepożądanых u osób leczonych z powodu alergii pokarmowej. Podobne zależności mogą występować podczas narażenia na stres o charakterze przewlekłym [29].

Czy stres wpływa na nasilenie stanu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego?

Wpływ przewlekłego stresu na procesy zapalne w jelicie jest zagadnieniem, które wydaje się niezwykle istotne. Istniejące badania sugerują, że chroniczny stres zmienia ob-

raz śluzówki jelit w kierunku stanu zapalnego i może prowadzić do przewlekłych zaburzeń w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego.

Odseparowanie od matki potomstwa jest związane ze wzrostem liczb komórek tucznych w śluzówce okrężnicy, a także ze zwiększoną ekspresją mRNA kodującego wiele cytokin, włącznie z interferonem-gamma, IL-1, IL-2, IL-4 i IL-10 w jelicie, ale również w wątrobie i śledzionie. Badanie wykonano, gdy szczury miały 12 tygodni, co oznacza, że przewlekłe narażenie na stres we wczesnym okresie życia może mieć potencjalnie długotrwałe skutki dla stanu zapalnego jelita [21].

Innym ważnym czynnikiem prawdopodobnie moderującym w procesie zapalnym jelit jest równowaga układu autonomicznego. Autonomiczny układ nerwowy jest aktywowany podczas stresu i jest zaangażowany w regulację cytokin prozapalnych przez uwalnianie adrenaliny i noradrenaliny przez odprowadzające włókna nerwu błędnego, które unerwiają jelito cienkie [30]. Badania na zwierzętach wykazały, że elektryczna stymulacja nerwu błędnego zmniejsza stan zapalny jelita, zaś wycięcie nerwu błędnego prowadzi do wzmocnienia odpowiedzi zapalnej [31].

Na podstawie modeli zwierzęcych można wywnioskować, że stymulacja nerwu błędnego może zmniejszać częstość występowania epizodów zapalenia jelita grubego. Określenie molekularnych mechanizmów leżących u podstaw ochronnej roli układu przywspółczulnego otwiera nową drogę do leczenia ostrych nawrotów przewlekłej choroby zapalnej jelita grubego [32]. Odpowiedź immunologiczna na specyficzny antygen może prowadzić do aktywacji włókien nerwu błędnego w jelicie, które posiadają wysokie powinowactwo do receptora IgE. W efekcie powoduje to modulację fenotypu komórek dendrytycznych w kierunku tych, które powodują polaryzację odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytu Th 2 [33].

Nieliczne badania na ludziach pokazują zależność między psychicznym stresem i stanami zapalnymi jelit związanymi z alergią pokarmową. Jednakże, dane od pacjentów z chorobą zapalną jelita grubego sugerują, że przeżywanie psychospołecznego stresu może spowodować zaostrzenie stanu zapalnego jelita, a także pogorszyć efektywność leczenia i wydłużyć proces zdrowienia [34].

Bennett i wsp. prowadzili badanie prospektywne, które trwało 16 miesięcy, u pacjentów z zespołem jelita drażliwego lub dyspepsją czynnościową. Przewlekły stres, którego doświadczał pacjent w ciągu 6 miesięcy poprzedzających ocenę, był silnym predyktorem intensywności objawów w ciągu kolejnych 16 miesięcy, a jedynie pacjenci nie narażeni na działanie przewlekłego stresu wykazali kliniczną poprawę w trakcie okresu obserwacji. Badanie to posiadało jednak szereg niedociągnięć, przede wszystkim intensywność stresora oceniano przy użyciu wyłącznie metody opisowej, a zapalenie jelit nie było oceniane metodą bezpośrednią [35]. Dowody na potencjalnie szkodliwy wpływ ostrego stresu pochodzą z pracy, w której zbadano nasilenie zapalenia jelit po ekspozycji na stres, u pacjentów ze stwierdzonym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie nieaktywnym w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych uczestników. Badanych ekspozowano na psychologiczny stres, pod postacią rozwiązywania testu na poziomie inteligencji, pod presją czasu, dodatkowo oddziałując na nich rozpraszającym bodźcem dźwiękowym. Pobrano krew obwodową, wykonano biopsję odbytnicy i pobrano

płyn okołosłuzówkowy przed i po kontakcie ze stresorem. Wyniki pokazują, że ostry stres może prowadzić do wzrostu czynnika martwicy nowotworu w płynie okołosłuzówkowym odbytnicy (mimo iż nie zaobserwowano zmiany poziomu IL-13 i histaminy). Zmiany te były widoczne zarówno u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jak i u osób zdrowych. Ponadto wyniki biopsji sugerują, że u wszystkich uczestników z zauważalnym stanem zapalnym przed narażeniem na działanie stresora, działanie bodźca stresowego zwiększyło nasilenie stanu zapalnego. Wyniki te wstępnie podtrzymują hipotezę, że ostre i przewlekłe narażenie na stres może zwiększać zapalenie jelit u ludzi, jednak należy podkreślić, że konsekwencje stresu są poważniejsze dla pacjentów, którzy znajdują się w grupie ryzyka schorzeń zajmujących między innymi błonę śluzową jelit, takich jak choroby zapalne lub alergiczne [36].

Chociaż brakuje badań oceniających dokładną zależność pomiędzy stresem psychospołecznym i stanem zapalnym jelit, fizjologiczne mechanizmy, które leżą u podstaw tego procesu najprawdopodobniej są stosunkowo dobrze poznane. W alergii pokarmowej dochodzi do przesunięcia równowagi immunologicznej Th1/Th2 w kierunku Th2. Stres psychospołeczny, jak już wcześniej wspomniano, prowadzi do uwalniania CRH w podwzgórzu oraz w licznych lokalnych tkankach, to z kolei może prowadzić do zwiększonej degranulacji komórek tucznych, co podkreśla znaczącą rolę tych właśnie komórek w omawianym procesie [37].

Badania na ludziach wskazują, że może istnieć zależność pomiędzy równowagą układu autonomicznego a zapaleniem jelit. Wzrost częstości pracy serca jest fizjologiczną odpowiedzią organizmu na działanie stresu. Yin i wsp. oceniali wpływ stresu psychospołecznego na aktywność autonomicznego układu nerwowego żołądka. Po spożyciu posiłku przez uczestników oceniono czynność mioelektryczną żołądka i działanie nerwu błędnego (poprzez zmienność rytmu serca) na początku badania, po treningu relaksacyjnym, a także po bodźcu wywołującym stres (film z gatunku horror). Chociaż nie wystąpiły różnice w wynikach badań pomiędzy początkowym badaniem kontrolnym a badaniem po ćwiczeniach relaksacyjnych, to jednak wyniki wykazały, że po obejrzeniu horroru przez uczestników, wzrost poposiłkowej aktywności mioelektrycznej był niższy, podobnie jak wzrost poposiłkowej zmienności rytmu serca [38]. Co więcej warto podkreślić, iż ludzie zmieniają swoje przyzwyczajenia dietetyczne, gdy doświadczają stresorów psychospołecznych, wybierając mniej zdrowe pokarmy niż zazwyczaj [39]. Powyższe rozważania wykazują powiązania między stresem psychospołecznym, równowagą układu autonomicznego, a występowaniem stanu zapalnego.

Czy stres psychiczny wpływa na florę bakteryjną jelit?

Mikroflora jelit jest obecnie w coraz większym stopniu postrzegana jako ważny aspekt w patogenezie alergii pokarmowej. Rodriguez i wsp. sugerują, że mikroorganizmy bytujące w przewodzie pokarmowym mogą odgrywać rolę ochronną w patogenezie alergii pokarmowej. Potwierdzają to dodatkowo obserwacje wynikające z badań na modelach gnotobiotycznych myszy (wolnych od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów) w porównaniu do grupy kontrolnej. Obie grupy, uczulone na białka serwatkowe, poddano doustnej prowokacji z użyciem beta-laktoglobuliny (BLG). Myszy wolne od mikroorganizmów okaza-

ły większą nadwrażliwość na ten alergen mleka niż myszy w grupie kontrolnej, co przejawiało się poprzez większe obniżenie temperatury ciała po prowokacji, wyższy poziom we krwi proteazy-1 komórek tucznych (mMCP-1) i swoistej immunoglobuliny G1 (IgG1) dla BLG, a ogólnoustrojowa reakcja była zdominowana przez odpowiedź Th2-zależną. Było to spowodowane prawdopodobnie wysoką podatnością na uwolnienie mMCP-1 w obecności nawet niskich stężeń IgE. Brak lub niewielka ilość bakterii *Staphylococcus* kolonizujących jelita był związany z nasilonymi objawami alergii. Praca ta pokazuje, że kolonizacja jelit chroni przed uczuleniem na pokarmy i reakcjami alergicznymi [40]. Komensalne bakterie wprowadzono do przewodu pokarmowego gnotobiotycznych myszy, co pozytywnie wpłynęło na modulację ekspresji genów biorących udział w wielu ważnych funkcjach jelita, obejmujących wchłanianie składników pokarmowych, wzbogacanie bariery śluzówkowej, rozwój naczyń i poporodowe dojrzewanie jelit [41].

Noval Rivas i wsp. sugerują, że myszy podatne na alergię pokarmową mają szczególny skład mikroflory jelitowej. Porównali dzięki myszy oraz podatne na alergię, które zostały uczulone doustnie albuminą jaja kurzego i stwierdzili, że mikroflora myszy podatnych na alergię wykazała nadmiar rodzin bakteryjnych [42]. Niektóre badania sugerują, że mikroflora jelitowa może kształtować się pod wpływem ekspozycji na stresory psychospołeczne. Myszy pozbawione żywności, wody, miejsca do spania przez 48 godzin posiadały florę bakteryjną jelit z większą ilością rodzin bakterii i mniejszą ilością pałeczek kwasu mlekowego w porównaniu z grupą kontrolną [43]. Wczesne odseparowanie szczurów od matki wykazało znacznie zmienioną florę bakteryjną w porównaniu z kontrolną grupą [44]. W kolejnych badaniach oceniano skład flory bakteryjnej jelit u nowonarodzonych małych rebus, gdy do ekspozycji dochodzi w okresie prenatalnym i wczesnym okresie po narodzinach. Potomstwo małych rebus, które zostały obciążone za pomocą stresora dźwiękowego przez 6 tygodni w okresie późnej lub wczesnej ciąży wykazywały mniejszą liczbę bifidobakterii i pałeczek kwasu mlekowego w mikroflorze jelitowej. Po separacji od matki uzyskano podobne wyniki [45].

Chociaż nie wszystkie szczepy probiotyczne mogą być równie korzystne, wiedza w tej kwestii zaczyna być coraz większa i lepiej wykorzystywana. Dokładniej zaprezentowano stosowanie probiotyków jako sposób przywrócenia właściwej przepuszczalności błony śluzowej jelit i rozwoju bakterii w jelitach u osobników wystawionych na stres [46].

W wielu badaniach oceniano znaczenie mikroflory jelitowej, w tym u ludzi, chociaż bezpośredni związek pomiędzy ekspozycją na czynniki stresogenne a mikroflorą oraz jego wpływ na alergię pokarmową pozostaje niezbadany.

Fizjologicznie kolonizacja jelit rozpoczyna się zazwyczaj po urodzeniu. Zależy od kilku czynników, takich jak przebieg porodu, sposób karmienia noworodka i inne czynniki środowiskowe. Dane z badań na populacji norweskiej sugerują, że u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alergii, poród przez cesarskie cięcie zwiększa ryzyko zachorowania na alergię pokarmową w ciągu kolejnych 2,5 roku. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że noworodki nie miały kontaktu z matczyną mikroflorą pochwy podczas porodu [47]. Ponadto inne badania wykazały, że matczyna mikroflora pochwy zakażona bakteriami gronkowca w czasie ciąży zwiększa ryzyko epizodów świszczącego oddechu i astmy u 5-letnich dzieci [48]. Wskazuje to,

że kolonizacja niektórymi bakteriami działa protekcyjnie, natomiast inne mogą wręcz promować choroby alergiczne.

Wiele badań wskazuje na wpływ mikroflory jelitowej niemowląt na występowanie chorób atopowych i alergicznych [49]. Abrahamsson i wsp. stwierdzili, że w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną dzieci z atopowym zapaleniem skóry miały mniejszą różnorodność całkowitej flory bakteryjnej, niższe poziomy bakterii z rodzaju *Bacteroides* w próbkach kału, gdy osiągnęły 1 miesiąc życia, oraz rodzaju *Proteobacteria* w 12. miesiącu życia. Niska różnorodność drobnoustrojów w pierwszym miesiącu życia była związana z występowaniem atopowego zapalenia skóry [50]. Co ciekawe, dane z randomizowanego badania prowadzonego przez Kalliomaki i wsp. wykazały, że podawanie probiotyków matkom w czasie ciąży obniża ryzyko wystąpienia wyprysku atopowego u ich dzieci w ciągu pierwszych 4 lat życia w porównaniu z noworodkami matek, które otrzymały placebo [51].

W odniesieniu do alergii pokarmowych badania wykazały, że w porównaniu ze zdrowymi, dzieci obciążone dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alergii na białko mleka krowiego wykazują dysbiozę, czyli zaburzenie równowagi mikrobiologicznej w jelitach [52,53]. Mleko z piersi matki może być czynnikiem rozwoju dysbiozy, ponieważ próbki mleka matek, które miały chorobę alergiczną zawierały niższy poziom bifidobakterii, co z kolei wiązało się z niższym poziomem tych bakterii w stolcu dzieci [54].

Badania te dostarczają dowodów, że mikroflora jelit odgrywa istotną rolę w rozwoju alergii pokarmowej. Jednakże rola ekspozycji na psychospołeczny stres w tym procesie jest dopiero badana. Jak wspomniano powyżej ekspozycja na stres może wpływać na równowagę Th1/Th2, powodując przesunięcie w kierunku profilu Th2. Badania sugerują, że prawidłowa mikroflora może powodować różnicowanie komórek w kierunku Th1, które mogłyby zapewnić niezbędną równowagę proliferacji Th2 wywołanej stresem. Stąd dysbioza może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na pokarmy [55].

Chroniczny stres indukuje zmiany immunologiczne, o których pisano powyżej. Redukcja stresu bądź też eliminacja byłaby jedną z najbardziej pożądanych interwencji,

ale często trudno jest to osiągnąć we współczesnym tempie życia. Liczne badania wykazały obiecujące efekty terapii psychologicznej na kliniczne wyniki w chorobach alergicznych. Wykazano na przykład, że pisanie o stresujących zdarzeniach było związane z redukcją objawów u pacjentów z astmą [56]. Biofeedback, a także wizualizacje wykazują pozytywną rolę w kontroli astmy oskrzelowej [57]. Huntley i wsp. opisali terapię relaksacji i jej pozytywny wpływ na astmę [58]. Podczas psychoterapii depresji może dojść do zmniejszenia liczby zaostrzeń astmy i wizyt w SOR [59]. Choć dowody sugerują, że te interwencje mogą skutkować przywróceniem równowagi Th1/Th2, uzasadnione są dalsze badania, aby udowodnić bezpośredni związek pomiędzy poprawą stanu klinicznego i immunologicznego w chorobach alergicznych po uzyskaniu psychologicznego wsparcia [56].

Podsumowanie

Zarówno alergija pokarmowa, jak i przewlekły stres psychiczny stanowią coraz większy problem w krajach rozwiniętych. W praktyce lekarza alergologa często spotyka się pacjentów, którzy twierdzą, że stres zaostrza objawy alergii. Związek pomiędzy stresem i alergią pokarmową jest wciąż niedostatecznie przebadany, jednak już obecnie dostępne dowody naukowe wskazują, że nie są to wyłącznie subiektywne odczucia chorych, lecz faktycznie obserwowane procesy patofizjologiczne.

Istnieje kilka działających jednocześnie mechanizmów, które powodują, że stres zaostrza przebieg alergii pokarmowej. Przede wszystkim wpływa on na przesunięcie równowagi immunologicznej w kierunku limfocyta Th 2, zwiększa przepuszczalność błony śluzowej jelit, a także wpływa negatywnie na skład mikroflory jelitowej.

Pewne nadzieje są związane z pozytywnym wpływem psychoterapii oraz biofeedback u pacjentów z grup ryzyka. Sugeruje się też, że przyjmowanie probiotyków może działać protekcyjnie na zaostrzenia alergii spowodowane stresem. Jednak dalsze badania są niezbędne, by lepiej zrozumieć omawiane procesy i umożliwić wdrożenie skutecznej terapii pacjentom leczonym z powodu alergii pokarmowej.

Piśmiennictwo

1. Selye H. Stres okiełznany. PIW, Warszawa 1979: 25.
2. Łosiak W. Natura stresu. Spojrzenie z perspektywy ewolucyjnej. Kraków 2007.
3. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 397-409.
4. Droste SK, de Groot L, Atkinson HC i wsp. Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress. *Endocrinology* 2008; 149: 3244-53.
5. Marshall GD Jr, Agarwal SK. Stress, immune regulation, and immunity: applications for asthma. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 241-6.
6. Trueba A. The effect of academic exam stress on mucosal and cellular airway immune markers among healthy and allergic individuals. *Psychophysiology* 2013; 50: 5-14.
7. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Dexamethasone promotes type 2 cytokine production primarily through inhibition of type 1 cytokines. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21: 147-55.
8. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S540-S547.
9. Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 173-80.
10. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S116-S125.
11. Schreier HM, Wright RJ. Stress and food allergy: mechanistic considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 296-301.
12. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010; 65: 933-45.
13. Agostini S, Goubern M, Tondreau V i wsp. A marketed fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 suppresses gut hypersensitivity and colonic barrier disruption induced by acute stress in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24:376-e172.
14. Saunders PR, Kosecka U, McKay DM, Perdue MH. Acute stressors stimulate ion secretion and increase epithelial permeability in rat intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1994; 267: G794-G799.
15. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB i wsp. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998; 275: G1037-G1044.

16. Santos J, Saunders PR, Hanssen NP i wsp. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999; 277: G391-G399.
17. Saunders PR, Santos J, Hanssen NP i wsp. Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 208-15.
18. Vicario M, Alonso C, Guilarte M i wsp. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinol* 2012; 37: 65-77.
19. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 187-92.
20. Gareau MG, Jury J, Yang PC i wsp. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res* 2006; 59: 83-8.
21. Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004; 53: 501-6.
22. Barreau F, Cartier C, Leveque M i wsp. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin-releasing factor and nerve growth factor interplay. *J Physiol* 2007; 580: 347-56.
23. Vicario M, Guilarte M, Alonso C i wsp. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1166-75.
24. Chen ZH, Xiao L, Chen JH i wsp. Effects of fluoxetine on mast cell morphology and protease-1 expression in gastric antrum in a rat model of depression. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6993-8.
25. Barreau F, Cartier C, Ferrier L i wsp. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004; 127: 524-34.
26. Estienne M, Claustre J, Clain-Gardechaux G i wsp. Maternal deprivation alters epithelial secretory cell lineages in rat duodenum: role of CRF-related peptides. *Gut* 2010; 59: 744-51.
27. Claes SJ. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann Med* 2004; 36: 50-61.
28. Wallon C, Soderholm JD. Corticotropin-releasing hormone and mast cells in the regulation of mucosal barrier function in the human colon. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 206-10.
29. Santos J, Saperas E, Nogueiras C i wsp. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. *Gastroenterology* 1998; 114: 640-8.
30. Teff KL. Visceral nerves: vagal and sympathetic innervation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 569-71.
31. Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. *Gut* 2013; 62: 1214-22.
32. Ghia JE, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G711-G718.
33. Liang H, Xu L, Zhou C i wsp. Vagal activities are involved in antigen-specific immune inflammation in the intestine. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1065-71.
34. Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2017-28.
35. Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C i wsp. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998; 43: 256-61.
36. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM i wsp. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 410-19.
37. Farhadi A, Fields JZ, Keshavarzian A. Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal hyperpermeability and inflammation. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3027-30.
38. Yin J, Levanon D, Chen JD. Inhibitory effects of stress on postprandial gastric myoelectrical activity and vagal tone in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 737-44.
39. Conner M. Effects of stress on eating behavior. (w) *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. Contrada RJ, Baum A (red.). Springer; New York 2011: 275-86.
40. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R i wsp. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 76: 133-44.
41. Hooper LV, Wong MH, Thelin A i wsp. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-4.
42. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, i wsp. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 201-12.
43. Tannock GW, Savage DC. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 1974; 9: 591-8.
44. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P i wsp. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 263-7.
45. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 414-21.
46. Eutamene H, Lamine F, Chabo C i wsp. Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J Nutr* 2007; 137: 1901-7.
47. Eggesbo M, Botten G, Stigum H i wsp. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 420-6.
48. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS i wsp. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 72-7.
49. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62: 1223-36.
50. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF i wsp. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 434-40.
51. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
52. Bjorksten B, Sepp E, Julge K i wsp. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
53. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J i wsp. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 325-32.
54. Gronlund MM, Gueimonde M, Laitinen K i wsp. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the *Bifidobacterium* microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1764-72.
55. McLoughlin RM, Mills KH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1097-107.
56. Dave ND, Xiang L, Rehm KE. Stress and Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 55-68.
57. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B i wsp. Biofeedback treatment for asthma. *Chest* 2004; 126: 352-61.
58. Huntley A, White AR, Ernst E. Relaxation therapies for asthma: a systematic review. *Thorax* 2002; 57: 127-31.
59. Lehrer P, Feldman J, Giardino N i wsp. Psychological aspects of asthma. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 691-711.