

Vladimír Zbořil a kolektiv

MIKROFLÓRA TRÁVICÍHO TRAKTU

KLINICKÉ SOUVISLOSTI



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc. (nar. 1955 v Brně), vystudoval Lékařskou fakultu Univerzity J. E. Purkyně v Brně, kde promoval v roce 1980. Po složení atestace I. stupně z vnitřního lékařství v roce 1984 se začal věnovat tomuto oboru pod vedením nestora brněnské gastroenterologie doc. MUDr. K. Martínka, CSc. Díky svému učiteli zaměřil pozornost od počátku na idiopatické střevní záněty. Po II. atestaci z oboru vnitřního lékařství v r. 1988 přešel na nové pracoviště – Interní gastroenterologickou kliniku Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích – kde pracuje pod vedením prof. MUDr. P. Dítě, DrSc., dodnes. V poslední době absolvoval několikaměsíční stáž na renomovaném gastroenterologickém pracovišti ve Vídni.

Kandidátskou dizertační práci na téma *Plazmaferéza v léčbě ulcerózní kolitidy* obhájil v r. 1994. V r. 2003 se habilitoval prací *Sekvenční imunosuprese v terapii relapsů idiopatických střevních zánětů*.

Publikoval více než 130 sdělení z gastroenterologické oblasti v domácích i zahraničních odborných časopisech. Je hlavním autorem monografie *Kortikosteroidy v léčbě nespecifických střevních zánětů*, která vyšla v r. 2002.

Dlouhodobě se podílí na aktivitách České gastroenterologické a hepatologické společnosti České lékařské společnosti JEP.

MIKROFLÓRA TRÁVICÍHO TRAKTU **klinické souvislosti**

Hlavní autor:

Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Spoluautoři:

MUDr. Lucie Prokopová

MUDr. Miluše Hertlová, CSc.

Interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,
Masarykova univerzita, Brno

Recenze:

Prof. MUDr. Václav Vacek, DrSc.

© Grada Publishing, a.s., 2005

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.,

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2196. publikaci

Odpovědná redaktorka Pavla Kovářová

Ilustrace dodal autor

Sazba a zlom Blažena Posekaná

Počet stran 156

Vydání první, Praha 2005

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.,

Husova 1881, Havlíčkův Brod

Publikace vznikla s podporou grantového projektu NR/8071-3.

Autoři děkují firmám Ardeypharm, Beaufour Ipsen, Interchemia Praha s.r.o., Medicom, Merck, PRO.MED.CS, Rougier s.r.o., Sanofi-Syntelabo a SOLVAY, které podpořily vydání této publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmí být žádným způsobem reprodukována, ukládána či rozšiřována bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0584-2 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6210-4 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	7
Předmluva	9
1 Z historie bádání o mikroflóře trávicího traktu (<i>Vladimír Zbořil</i>) . . .	11
2 Fyziologie mikroflóry trávicího traktu (<i>Vladimír Zbořil, Lucie Prokopová</i>)	17
2.1 Struktura fyziologické mikroflóry (<i>Vladimír Zbořil</i>)	17
2.2 Funkce fyziologické mikroflóry	23
2.2.1 Mikrobiální bariéra proti patogenům a potenciálním patogenům	23
2.2.2 Tvorba produktů mikroflóry a jejich vliv na prokrvení střevní mukózy a motilitu	27
2.2.3 Stimulace imunitního střevního systému	28
2.2.4 Redukce bakteriální translokace	30
2.2.5 Produkce vitaminů	31
2.3 Vývoj a změny fyziologické mikroflóry v průběhu lidského života (<i>Lucie Prokopová</i>)	34
2.3.1 Vývoj mikroflóry trávicího traktu po narození	34
2.3.2 Konstituce mikroflóry trávicího traktu v dospělosti	38
2.3.3 Změny mikroflóry trávicího traktu ve vyšším věku	38
3 Patologie mikroflóry trávicího traktu – obecné souvislosti, primární patogenní a oportunní infekce (<i>Vladimír Zbořil</i>)	42
3.1 Obecné souvislosti	42
3.2 Patogenní infekce trávicího traktu	43
3.2.1 Adherence (adhezivita) mikroorganismu	44
3.2.2 Invaze (průnik) mikroorganismu	46
3.2.3 Produkce toxinů	47
4 Bakteriální translokace (<i>Vladimír Zbořil</i>)	55
4.1 Mechanismus bakteriální translokace	55
4.2 Modely bakteriální translokace	57
4.3 Patofyziologie bakteriální translokace u některých primárních patogenů	57
5 Mikroflóra trávicího traktu v nemoci (<i>Vladimír Zbořil, Miluše Hertlová</i>)	64
5.1 Imunodeficitní stavy (<i>Vladimír Zbořil</i>)	64

5.1.1	Primární a sekundární imunodeficiencie	64
5.1.2	Imunokompromitace a infekce	65
5.1.3	Terapeutické možnosti	66
5.2	Infekční onemocnění trávicího traktu	69
5.2.1	Nově diagnostikované infekce trávicího traktu	69
5.2.2	Pseudomembranózní kolitida a <i>Clostridium difficile</i>	69
5.2.3	Mykotické infekce digestivního traktu	71
5.2.4	Infekce patogenními <i>E. coli</i>	75
5.2.5	Virové infekce digestivního traktu	76
5.3	Idiopatické střevní záněty	82
5.4	Syndrom dráždivého tračníku a jiná funkční digestivní onemocnění	91
5.5	Kolorektální karcinom	94
5.6	Močové infekce a jejich vztah k mikroflóře trávicího traktu (<i>Miluše Hertlová</i>)	96
5.7	Jiná onemocnění (<i>Vladimír Zbořil</i>)	104
5.7.1	Dermatologická onemocnění	104
5.7.2	Autoimunní onemocnění	104
5.7.3	Jaterní (porto-systémová) encefalopatie	104
5.8	Mikroflóra po chirurgických zákrocích na trávicím traktu	108
6	Modulace mikroflóry trávicího traktu (<i>Vladimír Zbořil,</i> <i>Lucie Prokopová</i>)	117
6.1	Dietní vlivy (<i>Vladimír Zbořil</i>)	117
6.1.1	Kojení	117
6.1.2	Geografické vlivy	118
6.1.3	Dietní zvyklosti a podíl vlákniny ve stravě	119
6.1.4	Mikrobiologická problematika ve výživě	120
6.2	Antibiotika	122
6.2.1	Negativní vlivy antibiotik	122
6.2.2	Pozitivní vlivy antibiotik	124
6.3	Prebiotika (<i>Lucie Prokopová</i>)	132
6.3.1	Definice prebiotik	132
6.3.2	Charakteristika prebiotik	133
6.3.3	Vláknina potravy	133
6.3.4	Laktulóza	135
6.3.5	Jiné preparáty s potenciálem prebiotické aktivity	138
6.4	Probiotika, synbiotika, eubiotika (<i>Vladimír Zbořil</i>)	140
6.4.1	Přehled probiotik	141
6.5	Jiné lékové a léčebné vlivy	148
	Rejstřík	150

Seznam zkratek

AAC	antibiotic associated colitis
AAD	antibiotic associated diarrhoe
AIDS	aquired immunodeficiency syndrom
CFA	colonising human adhesin
CNF	cytotoxic necrotizing factor
DNA	deoxiribonucleotid acid
EPEC	enteropathogenic E. coli
ETEC	enterotoxigenic E. coli
EHEC	enterohemorrhagic E. coli
EIEC	enteroinvasiv E. coli
Eps	E. coli secreting protein
Ead	entero-adeno virus
GABA	gamma-amino-butyrate acid
GALT	gastrointestinal associated lymphoid tissue
G-CSF	granulocytes colony stimulating factor
GIT	gastrointestinal tract
HBD	human beta defensine
HNP	human neurophile peptid
IEL	intraepithelial lymphocyte
IFN	interferon
IL	interleukin
IBD	inflammatory bowel disease
IBS	irritable bowel syndrome
LBP	lipopolysacharid binding protein
LEE	locus for enterocyty effacement
MAC	Mycobacterium avium complex
M-buňky	microfold (cells)
MCT	midlle chain fatty acids
M-CSF	macrophage colony stimulating factor
MMDM	Mund Magen Darm Mykose
NSA	non-steroid antirheumatic's
PAF	platelet activating factor
PCR	polymerase chain reaction
PET	plastid encoding protein
RNA	ribonucleotid acid
SCFA	short chain fatty acids
SLT	shiga-like toxin
TDH	thermostable direct haemolysin
Tir	translocated intimin receptor
TLR	toll-like receptor

Předmluva

Zájem o mikroflóru trávicího traktu probudila před sto lety osobnost I. I. Mečnikova, nicméně dalších padesát let minulého století se jí věnoval jen úzký okruh zájemců sdružených především kolem A. Nissla. V posledním desetiletí jsme však svědky nebývalého růstu pozornosti, která je této problematice věnována z hlediska patofyziologie, diagnostiky i léčby. Zájem se promítl také do laické veřejnosti jako móda probiotik. Domnívali jsme se proto, že by bylo vhodné utřídit současné poznatky o mikroflóře trávicího traktu a jejich léčebném využití do přehledného systému. Výsledek bychom nyní rádi nabídli lékařské veřejnosti v takové podobě, aby v ní našla jak teoretická východiska, tak i praktické klinické závěry. Zda a nakolik se nám tento záměr podařil, posoudí čtenáři sami. Chceme vyjádřit svůj dík všem našim spolupracovníkům – internistům, gastroenterologům a mikrobiologům za cenné připomínky a rady. Zvláštní dík patří recenzentovi knihy panu prof. MUDr. V. Vackovi, DrSc. Zapracování jeho připomínek znamenalo mnohdy přestrukturovat celé kapitoly, ale bez nich by naše kniha zůstala jen pokusem a torzem. V neposlední řadě chceme poděkovat kolektivu redaktorů nakladatelství Grada za trpělivost, vstřícnost a profesionální přístup v konečné fázi zrodu této knížky. Vzniklou drobnou monografií bychom rádi věnovali nestorovi české gastroenterologie panu prof. MUDr. Zdeňku Mařatkovi, DrSc., jako výraz úcty a obdivu k jeho osobnosti nejen z hlediska medicínského, ale také lidského.

Vladimír Zbořil za kolektiv autorů
leden 2005

1 Z historie bádání o mikroflóře trávicího traktu

Vladimír Zbořil

Poznání o střevní mikroflóře je spojeno hlavně se jménem *Roberta Kocha*, *Louise Pasteura*, *Theodora Eschericha*, časově pak především s druhou polovinou 19. století.

Starověk

Lékaři ve starověku si uvědomovali úlohu trávicího traktu pro rozvoj řady nemocí, což se projevovalo jejich důrazem na dietní návyky. V dílech Indické medicíny od *Čaraky*, *Sušruty a Hárity* je pro úplné uzdravení nemocných důležitá strava, k níž patří dvanáct druhů požívatín: obiloviny, luštěniny, maso, listová zelenina, ovoce, kořenová zelenina, opojné nápoje, voda, mléko a mléčné výrobky, cukrová třtina, tzv. připravované potraviny (povidla, zavařeniny, kompoty, hořčice, marinády apod.) a přísady (sůl, koření, sirupy apod.). Dělení pokračuje dále i uvnitř jednotlivých skupin, např. *Sušruta* ve svém spisu *Sušrutahinta* rozlišuje osm druhů požívatelných mlék a různé druhy vody podle zdroje. I po staletích je zřejmá racionalita tohoto dělení, vycházejícího ze zkušeností. Pojetí diety bylo ve staroindickém lékařství podle Hárity komplexní:

„A hned po jídle se nemá pracovat ani milovat. To je nezdravé. A nemá se jíst jídlo ani příliš horké, ani příliš studené, neboť to škodí. Před jídlem se nemá pít a během jídla střídme. Lépe až po jídle...“

Tentýž autor pokračuje ve verších:

„Ztuční, kdo po jídle tyje v sedě,
kdo si lehne, sílí vůčihledně,
zvláště na levém-li leží boku.
Syt kdo se štve, nedožije roku“.

Pozoruhodný je popis příčiny průjmů v *Čarakově* diagnostice [2]:

„Náhlý průjem způsobují
špatné jídlo, špatná voda, malí červíci a jedy.
Trvá-li však průjem déle,
pak to bývá nemoc střevní,
jaterní či žaludeční,
nádor nebo velcí červíci,
cukrovka a podvýživa“.

Výčet sám o sobě je až zarážející z hlediska etiologické přesnosti, evropská středověká medicína se s ním nemůže měřit, nás však zajímají pojmy „malí a velcí červíci“. V *Atharvavédě* [3] jsou viditelní a neviditelní červíci považováni za původce nemocí. Staroindičtí lékaři zavedli termín *kšullaka*, doslova drobeček, aby je rozlišili od skutečných a viditelných červů – cizopasníků. Kšullaky se podle nich dostávají do těla jeho otvory, odtud se rozšíří krevním oběhem a způsobují rozmanité chorobné změny. Slunce a oheň kšullaky ničí. Přesnější souvislosti mezi kšullakami, jednotlivými nakažlivými nemocemi a tehdejší převážně rostlinnou léčbou známy nebyly, nicméně lékaři zde určitý vztah tušili. Odkud jejich tušení pochází, nevíme. Kšullaky jsou však první známou hypotézou o existenci mikroorganismů; patogeneze jejich působení je popsána zcela realisticky.

Středověk a novověk

Podobný názor nalezneme až v díle *G. Fracastora „De contagione et contagiosis morbis eorumque curatione“* (O nákaze, nakažlivých chorobách a jejich léčení), vydaném v Benátkách v roce 1546. Za původce infekčních onemocnění považujeme malá tělíška „*contagia*“, přenosná z člověka na člověka přímým stykem nebo výměšky, vzduchem i prostřednictvím věcí [4].

Technickým předpokladem pro vznik mikrobiologie bylo sestrojení prvního dvouočkového mikroskopu v 90. letech 16. století holandskými brusiči brýlí – bratry *Johannesem* a *Zachariasem Jansenovými*. *G. Galilei* jej používal od roku 1609 [5], název přístroje pochází z roku 1614 od řeckého učenice *Demiscianose*. Jako tvůrce mikroskopu je ve většině učebnic uváděn *Antony van Leeuwenhoek* [6], který v roce 1683 napsal londýnské učené Královské společnosti své pozorování mikroorganismů v povrchové vodě a v zubním hlenu. Jak velký byl vliv objevu mikroskopu, dosvědčuje v 17. století vystoupení *P. J. Fabreho* na téma červi a roztoči, původci většiny nemocí. Založil tím v patologii směr, označovaný jako *pathologia animata* (živá patologie). Jeho názory našly řadu stoupců, nicméně v jejich práci byl nedostatek empirického zkoumání nahrazený fantazií, takže mnozí z nich viděli ve svých mikroskopech právě to, co vidět chtěli [5].

V roce 1658 uveřejnil *A. Kircher* v díle „*Scrutinium physico – medico pestis*“ výsledky mikroskopického vyšetřování krve lidí nemocných malárií, přičemž pozoroval choroboplodné zárodky *animalcula* (zvířátka), které ovšem považoval za následek hnilobného procesu, nikoli jeho původce [7].

Století 19. a 20.

Systematičtější výzkum bakterií se uskutečňoval v 18. a 19. století. Prvním, kdo praktická pozorování prohloubil a podal vědecké zdůvodnění patogenní role mikroorganismů, byl francouzský chemik *Louis Pasteur*. Jeho výzkum bakterií

byl podnícen potřebami francouzského národního hospodářství (problematika vinného kvašení, choroba bource morušového, nález původce slepičího moru), ale přerostl do humánní medicíny. *Pasteur* nejen objevil mikrobiální původce nemocí, ale začal připravovat živné půdy pro pěstování mikrobů. Zjistil, že je možné mikroorganismy oslabit a využít jich v ochraně před onemocněním, jako tomu bylo v případě očkování proti vzteklině, které bylo zahájeno v roce 1885. V letech 1860–1861 popsal anaerobiózu a poprvé použil termíny *aeroby* – *anaeroby*. V roce 1888 byl otevřen v Paříži Pasteurův ústav, který od svého počátku patří ke světovým centrům v problematice mikrobiologie [8].

Základní objevy, ale i systém do moderní bakteriologie přinesl německý vědec *Robert Koch*. Byl objevitelem mikrobiálních původců sněti slezinné (1876), tuberkulózy (1882) a cholery (1883). *Koch* stanovil základní principy lékařské mikrobiologie stran původců nemocí: původce musí být nalezen v každém případě onemocnění, je možné ho izolovat a pěstovat, při přenosu na živočicha je možné jej znovu získat. *Koch* ovšem poněkud zjednodušoval vznik infekčních nemocí, když je chápal jako pouhý kontakt mezi mikro- a makroorganismem [9]. V posledních letech 19. a na počátku 20. století mikrobiologické objevy v humánní medicíně vrcholily, mimo jiné v roce 1880 objevil *K. J. Eberth* původce břišního tyfu – *Salmonellu typhi* a roku 1898 *K. Shiga* původce bacilární dysentézie – *Shigellu dysenteriae*.

V letech 1876–1896 vypracoval *P. Ehrlich* metodu barvení histologických preparátů, vytvořil klasifikaci leukocytů a diferencoval různé formy leukemií.

V roce 1884 *H. Ch. Gram* objevil metodu barvení bakterií za použití metylénové violeti, jódu a alkoholu, která má význam pro odlišení vzájemně podobných bakterií grampozitivních a gramnegativních.

V roce 1885 vyšla v Paříži první komplexní učebnice o infekčních nemocech od *A. V. Cornila* a *V. Babese* „*Les bactéries et leur role dans étiologie, l'anatomie et l'histologie pathologiques des maladies infectieuses*“ (Bakterie a jejich úloha v etiologii, anatomii a patologické histologii infekčních nemocí). Tíž autoři publikovali v *Journal des connaissances médicales* studii, v níž se poprvé uvažovalo o principu antibioterapie, založeném na vzájemném boji bakterií.

V roce 1885 popsal *Theodor Escherich* [10] ***Bacterium Coli (Escherichia coli)*** (obr. 1). Tento okamžik bývá mnohdy symbolicky považován za počátek studií o fyziologii mikroflóry trávicího traktu.

V roce 1892 *D. I. Ivanovskij* při výzkumu mozaikové choroby dokázal filtrabilnost původce této nemoci. Objevil tak novou infekčologickou jednotku, které se v roce 1898 dostalo názvu ***virus***.

V letech 1898–1899 *J. Honl* a nezávisle na něm *R. Emmerich* izolovali látku, kterou produkuje *Bacterium pyocyaneum* a jež má vzhledem k jiným bakteriím význam bakteriolyzinů. Objevitelé se domnívali, že účinná látka je ferment

a nazvali ji **pyocyanáza**. Tato ve skutečnosti antibiotická substance zasahovala původce sněti slezinné, záškrtu, cholery a břišního typu. V předválečném Československu se z ní vyráběl lék pod názvem *Anginol*.

K dalšímu pokroku mikrobiologie, sérologie a imunologie přispěl zásadním způsobem ruský vědec a pracovník Pasteurova ústavu *I. I. Mečnikov* objevem fagocytózy a vědeckým zdůvodněním podstaty imunitní reakce organismu vůči některým nemocem. Jeho základní práce „*Etiologie a profylaxe infekčních nemocí. Imunita*“ byla vydána v roce 1899. *Mečnikov* také první upozornil na možnost probiotické léčby, když konstatoval, že konzumace fermentovaných mléčných výrobků zlepšuje zdravotní stav [11]. Proces stárnutí dával do souvislosti s chemickou intoxikací mikrobiální flórou tlustého střeva. Tuto teorii opíral o sledování způsobu života bulharských venkovanů.

Tissier v roce 1905 [12] upozornil na význam **bifidobakterií**, když pozoroval významný rozdíl fekální mikroflóry kojenců a nekojených novorozenců.

Významným badatelem na poli problematiky mikroflóry trávicího traktu byl po celý svůj život *Alfred Nissle*. V roce 1916 publikoval svou základní práci [13], která vedla k patentování nepatogenního probiotického kmene *E. coli* dne 1. března 1917. V témže roce převzala farmaceutická firma G. Pohl Schönbaum v Gdaňsku bakterie obsahující kapsle pod názvem *Mutaflor*. Preparát nejprve našel použití v terapii digestivních infekcí, ale později také funkčních poruch typu chronické obštipace a tzv. dysbakterióz, terapii idiopatických střevních záánětů, onkologické problematice a medicínské profylaxi.

V roce 1922 objevil *A. Fleming* v různých organických látkách lidského těla zásaditou bílkovinnou substanci, antibakteriální enzym **lyzozym**, který je faktorem přirozené imunity. Krátce nato, v letech 1928–1929 popsal bakteriostatické vlastnosti látek, které produkuje plíseň ***Penicillium notatum*** [14]. První publikace z roku 1929 byla uveřejněna v *British Journal of Experimental Pathology*. Jeho objevu bylo prakticky využito až za II. světové války, kdy v letech 1938–1944 *H. W. Florey* a *E. B. Chain* v Oxfordu zahájili výzkumy, které vedly v říjnu 1943 k průmyslové výrobě penicilinu.

V roce 1935 se konal I. gastroenterologický kongres v Bruselu. *G. Domagk* objevil **antibakteriální účinky sulfonamidů**, za což o čtyři roky později obdržel Nobelovu cenu.

V roce 1946 začíná *J. Lederberg* zkoumat sexualitu bakterií, aby posléze ve spolupráci s *E. L. Tatumem* objevil genetickou rekombinaci *E. coli* (v roce 1958 Nobelova cena). V průběhu dvacátých let vedly tyto objevy k takové explozi činnosti na poli genetického inženýrství, že když se v roce 1974 konala v Asilomaru v USA I. mezinárodní konference o etických problémech molekulární biologie a genetického inženýrství, bylo vyhlášeno dočasné moratorium na všechny pokusy s rekombinací genetického materiálu.

V roce 1974 podává Parker první definici **probiotik**, která je roku 1991 revidována R. Fullerm do dnešní podoby [15].

V roce 1987 byla vytvořena první genomová karta *E. coli* popsaná jako YACs (Yeast Artificial Chromosomes). Kompletní genomová analýza patogenního *E. coli* K-12 kmen MG1655 byla publikována v roce 1997 [16]. Skupina F. Blattnera pracovala na této analýze 15 let, a výsledkem byl genom obsahující 4 639 221 megabázových párů kódovaných pro 4288 genů. Autoři zjistili, že jedna bakterie *E. coli* K-12 může produkovat asi 1900 různých proteinů. Genomovou analýzou dnes problematika mikrobiální flóry trávicího traktu vrcholí.

Literatura

1. MILTNER, V. *Lékařství staré Indie*. Avicenum, 1990, s. 103–107.
2. MILTNER, V. *Lékařství staré Indie*. Avicenum, 1990, s. 138.
3. MILTNER, V. *Lékařství staré Indie*, Avicenum, 1990 s. 35–41.
4. NIKLÍČEK, L., ŠTEIN, K. *Dějiny medicíny v datech a faktech*, Avicenum, 1985, s. 66 .
5. NIKLÍČEK, L., ŠTEIN, K. *Dějiny medicíny v datech a faktech*, Avicenum, 1985, s. 73.
6. VOTAVA, M. *Lékařská mikrobiologie obecná*, Neptun, 200, 13.
7. NIKLÍČEK, L., ŠTEIN, K. *Dějiny medicíny v datech a faktech*, Avicenum, 1985, s. 79.
8. NIKLÍČEK, L., ŠTEIN, K. *Dějiny medicíny v datech a faktech*, Avicenum, 1985, s. 107.
9. NIKLÍČEK, L., ŠTEIN, K. *Dějiny medicíny v datech a faktech*, Avicenum, 1985, s. 183.
10. ESCHERICH, T. Die Darmbakterien des Neugeborenen und Saugling. *Fortschr. Med.*, 1885, 3, p. 515–522, p. 547–554.
11. METCHNIKOV, FF. *The prolongation of life*. London, William Heine-
mann, 1907.
12. TISSIER, H. Reparation des microbes dans l'intestin du nourisson. *Ann Inst
Past*, 1905, 19, p. 109–115.
13. NISSLE, A. Über die Grundlage einer neuen ursachlichen Bekanpfung der
pahtologischen Darmflora. *Deutsche Med. Wschr.*, 1916, 42 : 1181–1184.
14. NIKLÍČEK, L., ŠTEIN, K. *Dějiny medicíny v datech a faktech*, Avicenum,
1985, s. 250.
15. FULLER, R. Probiotics in human medicine. *Gut*, 1991 32, p. 439–442.
16. BLATTNER, FR., PUNKETT, G., BLOCH, CA. *et al.* The complete geno-
me sequence of Escherichia coli K-12. *Science*, 1997, 277, p. 1453–1474.

Bd. 3.

1885.

Fortschritte der Medicin.

Unter Mitwirkung hervorragender Fachmänner herausgegeben

von

Dr. Carl Friedländer,

Privatdocent der pathol. Anatomie.

Verlag von Fischer's medicinischer Buchhandlung

H. Kornfeld.

Berlin NW., Dorotheenstr. 8.

No. 16.

Diese Zeitschrift erscheint am 1. und 15. Jeden Monats.
Abonnement für den Jahrg. von 24 Nummern M. 20.

15. August.

Original-Mittheilung.**Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings.**Vortrag gehalten in der Gesellschaft f. Morphologie u. Physiologie
zu München am 14. VII. 1885.

Von Dr. Th. Escherich.

(Der bacteriologische Theil der Arbeit wurde im pathologischen Institut
des Herrn Prof. Bollinger, der chemische im Laboratorium des Herrn Ober-
medicinalrath Prof. von Voit ausgeführt).**Hochansehnliche Versammlung!**

In einer Zeit, in welcher die Pilzforschung auf dem durch die Koch'schen Untersuchungsmethoden uns erschlossenen Gebiete der Aetiologie und Pathologie der Infectionskrankheiten so reiche Lorbeeren erntet, könnte es als ein zweckloses und wenig dankbares Bemühen erscheinen, die scheinbar ganz regellose und von tausend Zufälligkeiten abhängige Menge der im normalen Stuhl und Darmkanal vorkommenden Bakterien zu entwirren. Wenn ich mich trotzdem seit nunmehr einem Jahre fast ausschliesslich diesem speciellen Studium widmete, so geschah Dies in der Ueberzeugung, dass die genaue Kenntniss dieser Verhältnisse nicht nur für die Physiologie der Verdauung, in welcher die Darmfäulniss noch immer das unbekannte und unberechenbare x vorstellt, sondern auch für die Pathologie und Therapie der mycotischen Darmerkrankungen unentbehrlich sei. Wie wenig Fortschritte man gerade in dieser Richtung gegenüber anderen Gebieten der Infectionskrankheiten gemacht hat, beweist die unverändert hohe Mortalität an Darmerkrankungen, welche unsere Säuglingswelt decimirt. Trotz der Bemühungen zahlreicher Forscher sind wir über die auf statistischem Wege gewonnene

33*

Obr. 1 Titulní list Escherichovy práce o *Bacterium coli commune* (dnes *Escherichia coli*)

2 Fyziologie mikroflóry trávicího traktu

Vladimír Zbořil, Lucie Prokopová

2.1 Struktura fyziologické mikroflóry

Mikrobiální osídlení trávicího traktu patří ontogeneticky a fyziologicky k tzv. zevnímu prostředí organismu („*milieu extérieur*“ Claude Bernard). Zvláštní postavení mikroflóry trávicího traktu vyjádřil Kollath [1] zdánlivě protichůdným termínem „*Innere Umwelt*“. Tento mikrobiální systém představuje specificky vyváženou soustavu, kterou lze vhodně označit jako *mikrobiální ekosystém*, neboť rovnováha je jednou z jejích základních vlastností. Z didaktického hlediska je vhodné pohovořit jednotlivě o struktuře mikroflóry trávicího traktu a samostatně o její funkci, i když obě se nerozlučně doplňují.

Povrch lumina trávicího traktu je osídlen 10^{12-14} mikrobiálních zárodků, které patří k fyziologické homeostáze tohoto prostředí [2], přičemž Savage [2] uvádí celkem až 10^{16} mikrobiálních elementů asociujících s epiteliálními buňkami lidského organismu. Z nich asi 90 % tvoří mikrobiální buněčné elementy, jejichž většina je zase lokalizována do oblasti tlustého střeva; 24hodinový obsah kolon činí 220 g, z nich denní fekální odpad představuje 120 g a 5 % z toho je tvořeno bakteriálními komponentami [3].

Metabolická kapacita bakteriální masy převyšuje dokonce jaterní parenchym člověka. Celkový počet mikroorganismů zahrnuje přitom 400–500 mikrobiálních druhů [4, 5, 6, 7]. Je velmi obtížné stanovit tzv. normální fyziologickou mikroflóru trávicího traktu [8, 9, 10]. Má totiž poměrně širokou variabilitu nejen kvantitativní, ale zejména kvalitativní, liší se v jednotlivých geografických oblastech, je ovlivnitelná stravovacími návyky, vyvíjí se během lidského života.

Z klinického hlediska je normální fyziologická mikroflóra definovatelná jakou soubor mikroorganismů, které mohou být přítomny v digestivním traktu zdravého člověka. To však neznamená, že za určitých okolností (např. imunokompromitace pacienta v důsledku choroby či léčby) se nemůže uplatnit jejich patogenní potenciál.

Z klinického didaktického hlediska je vhodné rozlišit *patogenní mikroflóru* – mikroorganismy, jež v tomto prostředí za fyziologických okolností nesmí být přítomny. Normální fyziologická mikroflóra je za fyziologických okolností v určité kvantitativní rovnováze. Výrazem porušení této rovnováhy v důsledku selhání kontrolních mechanismů [10, 11] může být tzv. dysmikrobie, kdy kvalitativní struktura mikrobiálního ekosystému je zachována, ale kvantitativní

poměry se zásadně mění. Dochází přitom k nárůstu mikroorganismů, které jsou v digestivním traktu dlouhodobě v menšině (např. kandidy, pseudomonády, klostridia, stafylokoky aj.). Prerůstání této – fyziologicky menšinové – složky mikrobiálního systému trávicího traktu může vést k tzv. *oportunní infekci*. Takový mikroorganismus se pak může stát zdrojem *superinfekce* [12], kdy na původní infekci organismu nasedá další nákaza. Této problematice je věnována kapitola 3.

Studie mikroflóry trávicího traktu, zejména kolonické mikroflóry in vitro, narážejí, jak upozorňuje *Ballouque*, na technické problémy [13]. Prvním je otázka odběru, transportu a skladování (jako vhodné se jeví kryoprotektivní médium a skladování při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Druhým problémem je identifikace bakteriálních druhů, která dnes vyžaduje pro maximální přesnost genetické techniky. Třetím a velmi důležitým problémem je ovlivnitelnost enzymatické aktivity, především prokarcinogenních enzymů, podmínkami skladování; finálními jsou otázky statistického hodnocení v různých subpopulacích s odlišnými nutričními zvyklostmi. Vidíme tedy, že stanovení fyziologické normy u mikroflóry trávicího traktu není zdaleka jednoduchou a dořešenou záležitostí.

Struktura fyziologické mikroflóry není během lidského života neměnná, ale dochází postupně k modulaci definitivního mikrobiálního osídlení trávicího traktu stejně jako k dalším věkovým změnám, jak o tom pojednává kapitola 2.3.

Kvantitativní rozložení bakteriální mikroflóry trávicího traktu je charakterizováno aborálním růstem mikroorganismu [14, 15, 16]:

- žaludek a duodenum 10^1 – 10^3 /ml mikroorganismu;
- jejunum a ileum 10^4 – 10^8 /ml mikroorganismu;
- kolon 10^{10} – 10^{12} /ml mikroorganismu.

Kvalitativní zastoupení v jednotlivých oddílech [14, 15, 16]:

- *žaludek a duodenum* – laktobacily, streptokoky, kvasinky;
- *jejunum a ileum* – laktobacily, koliformní bakterie, streptokoky, bakteroidy, bifidobakterie, fusobakterie;
- *kolon* – bakteroidy, bifidobakterie, streptokoky, eubakterie, fusobakterie, koliformní bakterie, klostridia, veillonely, laktobacily, proteus, stafylokoky, pseudomonády, kvasinky.

Kvalitativní změny souvisejí s kvantitativními, což nejlépe naznačuje následující tabulka 1.

Tab. 1 Profilizace mikroflóry trávicího traktu směrem aborálním (podle Simona, Gorbacha)

	žaludek	jejunum	ileum	kolon
celkové množství bakterií (ml)	10–10 ³	0–10 ⁵	10 ³ –10 ⁹	10 ¹⁰ –10 ¹²
aeroby nebo fakultativní anaeroby				
koliformní bakterie	0–10 ²	0–10 ³	10 ² –10 ⁷	10 ⁴ –10 ¹⁰
streptokoky aerobní	0–10 ³	0–10 ⁴	10 ² –10 ⁶	10 ⁵ –10 ¹⁰
stafylokoky	0–10 ²	0–10 ³	10 ² –10 ⁵	10 ⁴ –10 ⁹
laktobacily	0–10 ³	0–10 ⁴	10 ² –10 ⁵	10 ⁶ –10 ¹⁰
plísně /kvasinky	0–10 ²	0–10 ²	10 ² –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁶
anaeroby				
bakteroidy	ojediněle	0–10 ³	10 ³ –10 ⁷	10 ¹⁰ –10 ¹²
bifidobakterie	ojediněle	0–10 ⁴	10 ³ –10 ⁸	10 ⁸ –10 ¹¹
streptokoky anaerobní	ojediněle	0–10 ³	10 ² –10 ⁶	10 ¹⁰ –10 ¹²
klostridie	ojediněle	ojediněle	10 ² –10 ⁴	10 ⁶ –10 ¹¹
eubakterie	ojediněle	ojediněle	ojediněle	10 ⁹ –10 ¹²

Z tohoto přehledu vyplývá, že probíhá postupná proměna mikrobiálního ekosystému od převahy aerobů orálně k převaze anaerobů v aborálních oddílech. Jejich vzájemný poměr [16] ukazuje tabulka 2.

Tab. 2 Poměr anaerobů k aerobům v trávicím traktu

oddíl GIT	anaeroby : aeroby
tenké střevo	1 : 1
orální kolon	100 : 1
aborální kolon	1000 : 1

G. Gibson a *M. Roberfroid* nabízejí jiné schéma kvantitativní a kvalitativní struktury mikroflóry trávicího traktu, jež zde ve zkratce citujeme [17], abychom ilustrovali složitost technických problémů při výzkumu mikroflóry gastrointestinálního traktu in vitro (tab. 3).

Tab. 3 Schéma mikrobiálního spektra fyziologické mikroflóry trávicího traktu s ohledem na potenciální patogenní efekt (podle Gibsona a Roberfroida)

<i>průměrný kvantitativní výskyt v trávicím traktu (10^X ml)</i>	<i>bakterie s patogenním potenciálem</i>	<i>bakterie s protektivními vlivy</i>
10^2	Pseudomans aeruginosa	
10^2	Vibrionaceae	
10^2	stafylokoky	
10^2	klostridie	
10^6	veilonely	
10^6	enterobakterie	enterobakterie
10^6	E. coli	E. coli
10^8		laktobacily
10^{10}	sulfbakterie	
10^{10}	anaerobní grampozitivní koky	anaerobní grampozitivní koky
10^{10}	metanogeny	metanogeny
10^{10}		eubakterie
10^{10}		bifidobakterie
10^{11}	bakteroidy	bakteroidy

Při srovnání uvedených tabulek 1 a 3 je zřejmé, jak obtížné je stanovit kvantitativní mikrobiální poměry v trávicím traktu a nakolik se jednotlivé práce mohou v údajích lišit.

Zároveň tuto tabulku uvádíme jako doklad problematičnosti interpretace pojmu **normální fyziologické mikroflóry**. Autoři druhé uvedené tabulky totiž uvádějí mikroorganismy, které se v trávicím traktu fyziologicky vyskytují, ale přesto rozlišují bakterie na potenciálně patogenní a protektivní. Potenciálně patogenní jsou v jejich pojetí ty, které se mohou stát zdrojem oportunní infekce buď přímo, nebo prostřednictvím svých toxinů, pokud kvantitativně přerůstají uvedené množství. Do druhé skupiny autoři zařadili mikroorganismy, u nichž jsou známy protektivní vlivy, a jsou proto základem probiotik (viz kapitola 6.4). Z hlediska definice probiotik je toto pojetí užitečné, ovšem z hlediska mikrobiologické fyziologie trávicího traktu zjednodušující. Některé potenciální patogeny se totiž uplatňují zcela výjimečně (např. metanogeny pouze u vysokodávkovaných imunosupresí), a naopak potenciálně patogenní vliv u immuno-

deficiencí mohou mít mikroorganismy s tzv. protektivními vlivy [18, 19]. Tato problematika je velmi dobře experimentálně dokumentována na zvířecích modelech tzv. *knock-outovaných* myší. Například myš s delecí genu pro IL-2 dostane kolitidu mezi 5.–9. týdnem života pouze tehdy, jestliže je jí implantována mikroflóra trávicího traktu [20]. Je-li gnotobiotická (chována ve sterilním prostředí), zánětlivé střevní onemocnění u ní nepropukne. Velmi podobná situace je známa také u IL-10 knock-outované myši [21].

Pozoruhodná je skutečnost, že řada renomovaných publikací o mikroflóře trávicího traktu začíná problematikou žaludku a dalších aborálních oddílů, přestože dutina ústní jako počátek trávicí trubice je bohatou zásobárnou mikrobiálních elementů. Proto považujeme za vhodné zmínit se také o jejich fyziologickém složení. *Mirandi* a *Langrehr* [22] uvádějí toto složení fyziologické mikroflóry dutiny ústní a orofaryngu (tab. 4).

Tab. 4 Fyziologické složení mikroflóry dutiny ústní a orofaryngu (podle *Mirandy* a *Langrehra*)

<i>mikroorganismus</i>	<i>počet (ml)</i>	<i>výskyt (%)</i>
anaeroby	10^7	100
aeroby		100
<i>Streptococcus viridans</i>	10^{5-7}	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3	> 40
<i>Streptococcus pneumonia</i>	10^3	> 40
<i>Haemophilus influenzae</i>	10^3	> 40
<i>Candida albicans</i>	10^3	> 40
gramnegativní bakterie	$0-10^3$	> 1

Složení mikrobiálního ekosystému trávicího traktu souvisí s jeho funkcí.

Mikroflóra trávicího traktu představuje komplexní, vyvážený mikrobiální ekosystém, který směrem aborálním prodělává specifické změny v poměrném zastoupení aerobů a anaerobů. Jejich funkce se vzájemně doplňují tím, že aeroby zajišťují pro celý ekosystém scavenger effect. Kvalitativní různost představuje mikrobiální masa trávicího traktu až 90 % veškeré buněčné populace související s lidským organizmem s metabolickou kapacitou převyšující dokonce jaterní parenchym. Mikrobiální profil trávicího traktu je charakterizován absencí anaerobů v žaludku, a naopak jejich naprostou převahou v distálních kolon.

Literatura

1. KOLLATH, W. Die „Innere Umwelt“, des Körpers als Krankheitsherd: Herd-Intoxikation und Dysbakterie. *Hippokrates*, 1948, 12, p. 417–421.
2. SAVAGE, DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Ann Rev. Microbiol.*, 1977, 31, p. 107–133.
3. STEPHEN, AM., CUMMINNS, JH. The microbial contribution to human fecal mass. *J. Med. Microbiol.*, 1980, 13, p. 45–56.
4. BROWN, JP. Role of bacterial flora in nutrition and health: A review of recent advances in bacteriological techniques, metabolism, and factors affecting flora composition. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 1977, 8, p. 229–336.
5. LEE, A. Neglected Niches – The microbial ecology of the gastrointestinal Tract. In: MARSHALL KC, (Eds.) *Advances In Microbial Ekology*, 8, New York : Plenum Publ. Corp, 1985, p. 115–162.
6. MOORE, WEC., HOLDEMAN, LV. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl. Microbiol.*, 1974, 27, p. 961–979.
7. SIMON, GL., GORBACH, SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 1984, 86, p. 174–193.
8. HOOGKAMP-KORSTANJE, JAA., LINDNER, JGEM., MARCELIS, JH., *et al.* Composition and ecology of the human intestinal flora. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1979, 45, p. 35–40.
9. HILL, MJ., DRASAR, BS. The normal colonic bacterial flora. *Gut*, 1975, 16, p. 318–323.
10. HART, AL., STAGG, AJ., FRAME, M., *et al.* Review article: the role of the gut flora in health and disease and its modification as therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, p. 1383–1393.
11. KNOKE, NM., BERNHARDT, H. *Mikroökologie des Menschen: Mikroflora bei Gesunden und Kranken*. Weinheim/Deerfield Brach : VCH Verlagsgesellschaft, Edition Medizin, 1986.
12. BODEY, GP., ANAISSIE, EJ. Chronic systemic candidiasis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8, p. 855–857.
13. BALLONGUE, J. Technical problems related to in vitro study of colonic flora. *Scan. J. Gastroenterol.*, 1997, 32, Suppl 222, p. 14–16.
14. SALFINGER, M. Möglichkeiten und Grenzen des kulturellen Nachweises eines bakteriellen Darminfektes. *Therapeut Umschau*, 1980, 7, p. 181–186.
15. SIMON, GL., GORBACH, SL. Intestinal microflora. *Med. Clin. North. Am.*, 1982, 66, p. 557–574
16. HAENEL, H., BENDING, J. Intestinal flora in health and disease. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1975, 1, p. 21–64.
17. GIBSON, GR., ROBERFROID, MB. Dietary manipulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 1995, 125, p. 1401–1412.