

Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.¹, MUDr. Jana Juránková, Ph.D.²

¹Interní klinika LF OU a FN Ostrava

²Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje probiotika jako živé mikroorganismy, které, pokud jsou podány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele. V článku jsou uvedeny základní informace týkající se mikroflóry trávicího traktu, faktory ji ovlivňující a její funkce. Dále je uveden přehled terapeutického využití probiotik v gastroenterologii (průjmy, idiopatické střevní záněty, dráždivý tračník, divertikulární choroba tračníku, léčba infekce *Helicobacter pylori*, akutní pankreatitida a prevence vzniku kolorektálního karcinomu) a hepatologii (jaterní encefalopatie, ovlivnění bakteriální translokace a nealkoholická steatohepatitida).

Klíčová slova: probiotika, gastroenterologie, hepatologie, střevní mikroflóra, kolonizační rezistence, střevní slizniční bariéra.

Intestinal microflora, mucosal barrier and probiotics in some internal diseases

The Health Organization probiotics definition is live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host. This review addresses the concept of intestinal microflora and their function and evidence regarding the possible uses of probiotics in gastroenterology (diarrhoe, idiopathic bowel diseases, *Helicobacter pylori* infection, acute pancreatitis a prevention of colorectal cancer) and hepatology (hepatic encephalopathy, effect on bacterial intestinal translocation and non-alcoholic steatohepatitis).

Key words: probiotics, gastroenterology, hepatology, intestinal microflora, colonization resistance, intestinal mucosal barrier.

Med. praxi 2012; 9(3): 106–112

Mikroflóra trávicího traktu

Fyziologická mikroflóra trávicího ústrojí je komplexní ekosystém sestávající z bakterií jak aerobních, tak anaerobních, virů, hub a dalších mikroorganismů. Metody sekvenční analýzy ribozomální DNA a RNA ukazují, že počet mikrobiálních kmenů obsažených ve střevní mikroflóře může dosahovat celkového počtu až 40 000. Tzv. střevní mikrobiom obsahuje 10krát více buněk, než je buněk v lidském organismu, a 100krát více genů, než je obsaženo v celém lidském genomu (1). Všechny tyto mikroorganismy slouží spolu s imunitním slizničním systémem k ochraně organismu hostitele před invazí patogeny a příznivě se účastní některých metabolických pochodů. Složení mikroflóry střevního traktu je rozdílné podle lokalizace (tabulka 1). Mikrobiální flóra orální části tenkého střeva má složení podobné jako žaludek a je také do jisté míry ovlivňována patologickými stavy žaludku. Normální koncentrace bakterií v orální části tenkého střeva je 10^{3-4} CFU/g. V jejunu převládají aeroby a grampozitivní bakterie, ale nalezneme zde i koliformní bakterie a anaeroby – častěji než v žaludku. V orální části ilea se vyskytují v malém množství enterobakterie, a to v koncentraci asi 10^{2-5} CFU/g. V distálním ileu začínají převládat gramnegativní mikroorganismy nad grampozitivními. Běžně se zde vyskytují koliformní bakterie, z anaerobů

bakteroidy, bifidobakterie, fusobakterie, klostridia. Podobnost s flórou tlustého střeva je dána průnikem mikroorganismů přes ileocékální chlopně (back wash mechanismus).

Aborálně od ileocékální chlopně množství aerobních a anaerobních mikroorganismů narůstá. Asi jednu třetinu fekální sušiny tvoří živé bakterie. Mezi aeroby převládá *Escherichia coli* (může být izolována v koncentraci 10^{7-8} CFU/g stolice), další rody a druhy čeledi *Enterobacteriaceae* a entero-

koky. Mezi anaeroby dominuje *Bacteroides fragilis* a *Eubacterium* sp., časté jsou i anaerobní grampozitivní koky (*Peptostreptococcus* sp., *Peptococcus* sp.), *Clostridium* sp. Postupný přechod dominance aerobů v orálních částech trávicí trubice k převaze anaerobů v distálních partiích představuje základní funkčně strukturální změnu. Aeroby totiž pro celý mikroekosystém zajišťují tzv. scavenger effect tím, že s dominancí *E. coli* spotřebovávají kyslík v reakcích oxidativní fosforylace při energetick-

Tabulka 1. Složení mikroflóry lidského GIT (39)

Mikroorganismy	Počty mikroorganismů (CFU/g)			
	žaludek	jejunum	ileum	kolon
celkový počet bakterií	0– 10^3	0– 10^5	10^3 – 10^9	10^{10} – 10^{12}
aerobní bakterie				
čeleď <i>Enterobacteriaceae</i>	0– 10^2	0– 10^3	10^2 – 10^7	10^4 – 10^{10}
streptokoky	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 – 10^3	10^6 – 10^{10}
kvasinky	0– 10^3	0– 10^2	10^2 – 10^4	10^4 – 10^6
anaerobní bakterie				
bakteroidy	vzácné	0– 10^3	10^3 – 10^7	10^{10} – 10^{12}
bifidobakterie	vzácné	0– 10^4	10^3 – 10^9	10^4 – 10^{11}
peptostreptokoky	vzácné	0– 10^3	10^2 – 10^6	10^{10} – 10^{12}
klostridia	vzácné	vzácné	10^2 – 10^4	10^6 – 10^{11}
eubakterie	vzácné	vzácné	vzácné	10^{10} – 10^{12}

kém metabolismu. Tím klesá aborálním směrem redoxní potenciál, což umožňuje růst anaerobů, které jsou citlivé na přítomnost kyslíku, protože nejsou dostatečně vybaveny enzymy k eliminaci kyslíkových radikálů (kataláza, superoxidodismutáza). Takto je zajištěna vzájemná podmíněnost existence obou skupin mikroorganismů, neboť je zřejmé, že poškození aerobů vede následně k postižení anaerobní skupiny (2, 3). Mikroflóra tlustého střeva je velmi rozdílná v různých geografických oblastech a evidentně ovlivňována stravovacími zvyklostmi.

Faktory ovlivňující složení střevní mikroflóry

Složení střevní mikroflóry je regulováno již slinami (lysozymy), žaludeční kyselinou (pH), žlučí (lactoferrin, nekonjugované žlučové kyseliny), pankreatickou šťávou (lipáza) a také střevní motilitou. Důležitou roli hraje také regenerace buněk střevní sliznice. Střevní mikroflóra má vlastní regulační schopnosti (tzv. kolonizační rezistence), brání průniku nežádoucích organismů a látek, inhibuje patogenní mikroflóru baktericidním působením mastných kyselin s krátkým řetězcem a produkcí peroxidu vodíku a sirovodíku. Vedle těchto neimunologických obranných mechanismů existuje buněčný (GALT – the gut associated lymphoid tissue, T a B lymfocyty) a humorální (sekreční imunoglobulin A) imunitní obranný mechanismus (4).

Nemoc a s ní spojená léčba může vážně ovlivnit střevní ekosystém. Příkladem může být redukce slinné sekrece u Sjögrenova syndromu nebo dlouhodobé radioterapie hlavy a krku, snížená produkce žaludeční kyseliny u perniciózní anémie, po chirurgických výkonech (gastrektomie, vagotomie), nebo při léčbě H_2 blokátory či inhibitory protonové pumpy. Za těchto okolností dochází často k nárůstu koliformních a potenciálně patogenních mikrobů, ke zvýšenému riziku salmonelové, shigelové či kandidové nebo klostridiové infekce. V případech porušené motility části gastrointestinálního traktu, jako je např. stáza v divertiklu duodena či tenkého střeva, při strikturách a stenózách ilea v rámci střevních zánětlivých chorob, u diabetické gastroparézy, sklerodermie či střevní pseudoobstrukce. Změny mohou působit také prokinetika či laxativa, neboť zcela vymítí přirozenou mikroflóru, zejména anaeroby. Také radioterapie, chemoterapie a malnutriční stavy obecně ničí buňky střevní sliznice. U imunodeficitních stavů chybějí buněčné i humorální obranné mechanismy (HIV infekce, deficit imunoglobulinů), a ačkoli v některých případech neimunologické mechanismy

zvládnou udržet rovnováhu v osídlení střeva dlouhou dobu, mohou tyto abnormality vést k významné střevní dysmikrobii a kolonizaci střeva patogenními mikroorganismy. Také stárnutí hraje ve střevním osídlení svoji roli. Věkem dochází k poklesu sekrece slin, polykání je méně častější a je snížena obnova slizničních buněk. Tak dochází snadněji ke kolonizaci gramnegativními bakteriemi, jako jsou enterobakterie a pseudomonády. Věkem také klesá počet střevních bifidobakterií a predominantními se tak stávají koliformní bakterie, klostridia a kandidy. Tyto změny však mohou být sekundární při zhoršené motilitě a při častější atrofické gastritidě ve stáří, stejně tak jako snížená imunologická tolerance a zpomalená buněčná regenerace (4).

Zevní faktory, které ovlivňují složení střevní flóry, zahrnují výživu, léčbu, zevní prostředí a stres. Změny ve stravování a léky, jako např. laxativa nebo antibiotika, přímo ovlivňují střevní mikroflóru. Antibiotika mohou způsobit pseudomembranózní kolitidu nebo kolitidu vyvolanou toxinem *Clostridium difficile*.

Funkce fyziologické mikroflóry

Střevní mikroflóra musí být schopna zajistit mnoho funkcí: udržovat mikrobiální bariéru proti patogenům a potenciálním patogenům, ovlivňovat motilitu a prokrvení střevní stěny, stimulovat imunitní systém a tím i tzv. společný slizniční imunitní systém, redukovat bakteriální translokaci a v neposlední řadě produkovat vitaminy.

Kolonizační rezistence

Mikrobiální bariéra prospěšných komenzálních bakterií ve střevě, zabraňující přerůstání patogenů a potenciálních patogenů, bývá označována jako kolonizační rezistence gastrointestinálního traktu vůči patogenům (salmonely, shigely, yersinie, kampylobakter, vibria atd.) a potenciálním patogenům (klostridia, kandidy atd.) (5). Je to tedy schopnost fyziologické střevní mikroflóry zabránit uchycení a proliferaci patogenů. Součástí je také kontrola oportunní mikroflóry (proteus, pseudomonády, enterobakterie, stafylokoky, streptokoky atd.). Kolonizační rezistenci definoval van der Waaij a je zajišťována následujícími mechanismy (5, 6): obsazení potenciálních vazebných míst střevní výstelky – tzv. receptorová blokáce, brzdění růstu a/nebo usmrcení cizích mikroorganismů, konkurence v získávání látek, vitaminů a růstových faktorů, snížení střevního pH a přímý antagonismus fyziologické mikroflóry vůči mikroflóře patogenní a potenciálně patogenní.

Kolonizace střevního epitele pokusných zvířat se sterilním střevem komenzálními bakteriálními kmeny vedla k expresi širokého množství genů, které umožňují dozrávání střevních epitelálních buněk a posílení slizniční bariéry (7). Kromě lokální genové exprese ve střevním epitelu komenzální bakterie mohou regulovat i genovou expresi ovlivňující charakteristiku hostitele, jako například ukládání tuků (8) a s tím související vliv aberantní mikroflóry na vznik obezity a dlouhověkosti (9).

Střevní slizniční bariéra

Primární funkce střevní slizniční bariéry je udržení integrity hostitele monitorováním střevního lumina a uzavřením před invadujícími bakteriemi a jejich toxiny (10). Střevní epitelální buňky tvoří důležitou fyzikální bariéru mezi střevním lumenem a hostitelem. Spojení epitelálních buněk, sekrece tekutin a těsná spojení představují nespecifickou, strukturální ochranu proti bakteriální translokaci. Epitelální buňky využívají ostatní obranné systémy, jako je hlen a produkce defenzinu (defenziny jsou malé peptidy s vysokým obsahem cysteinu, mající vysokou antimikrobní účinnost) a těsné spojení.

Přítomnost komenzální bakteriální mikroflóry je důležitá pro všechny obranné systémy (10). Biologický tlak střevních mikrobů je nezbytný pro udržení slizniční bariérové funkce (11). Porušení normální mikrobiální rovnováhy (např. u akutní pankreatitidy, jaterní cirhózy, vlivem aplikace morfinu) vyúsťuje v dysfunkci slizniční bariéry, způsobuje vzestup bakteriální translokace a mimo střevo se tak dostávají potenciálně patogenní bakterie. Pokud obligátní anaerobní střevní bakterie převyšují svým množstvím více než 100násobně aerobní druhy, tato flóra pouze výjimečně translokuje ze střevního lumina (12). Při přechodu přes stěnu střevní je většina bakterií fagocytována buňkami střevního imunitního systému a tak je zhoršena střevní zánětlivá odpověď. Tato odpověď způsobuje další strukturální poškození střevního epitele.

Specifická obrana proti intraluminálním antigenům je udržována kontinuálním monitorováním střevního obsahu pomocí střevního imunitního systému (GALT). GALT je součástí imunitního systému. Je schopen rozpoznat rozdíly mezi invazivním mikroorganismem a neškodným antigenem, jako jsou např. proteiny obsažené v potravě a komenzální mikroorganismy. Primární imunologická bariéra proti setkávání s intraluminálními bakteriemi je vrstva střevních epitelálních buněk. Mimo jejich nespecifickou bariérovou funkci jsou střevní epitelální buňky schopny poznat zachovalé mikrobiální struktury pomocí tzv.

Toll-Like receptorů (TLRs). Aktivací těchto receptorů lipopolysacharidy, které jsou součástí stěny gramnegativních bakterií, nebo kyselinou lipoteichoovou, což je součást stěny grampozitivních bakterií, iniciuje proces vyúsťující v zánětlivou a imunitní obrannou odpověď (13). Když bakterie poruší slizniční linii enterocytů, setkají se buňky vrozeného imunitního systému, jako jsou makrofágy a dendritické buňky. Dendritické buňky hrají důležitou roli ve střevní imunologii. Jejich úloha spočívá v monitoraci střevního obsahu. Dlouhé výběžky vyčnívají do střevního lumina, aniž by došlo k narušení pevného spojení mezi epiteliálními buňkami a bez poškození slizniční bariéry. Tyto dendrity vzorkují intraluminální bakterie a ostatní antigeny a předkládají je střevnímu imunitnímu systému – buňkám GALT. Tímto způsobem je udržována kontinuální komunikace mezi střevními bakteriemi a GALT (14). Určitá bakteriální translokace je fyziologická a jen posun v rovnováze vede k infekčním komplikacím (15). Jakmile střevní bakterie nebo jejich produkty penetrují přes slizniční hranici, jsou přítomné makrofágy aktivovány, což vede ke kaskádě prozánětlivých mediátorů a infiltraci neutrofilů. Z různých zvířecích modelů je známo (16), že tyto místní zánětlivé změny způsobují gastrointestinální hypomotilitu až ileus. Toto zhoršení průchodu střevem je spojeno s přerůstáním kolonických bakterií do tenkého střeva. Zároveň neadekvátní podávání antibiotik může způsobit bakteriální selekci a potenciální zhoršení bakteriálního přerůstání. Bakteriální přerůstání do tenkého střeva je nejčastějším mechanismem vedoucím k bakteriální translokaci do extraintestinálních systémů. Fulminantní bakteriální translokace může vyústit v bakteriémi. Vyvážená gastrointestinální mikroflóra a intaktní strukturální a imunologická slizniční bariéra hrají nezbytnou roli v prevenci infekčních komplikací. Z toho vyplývá, že prevence bakteriálního přerůstání, podpora slizničních bariér a modulace imunitní odpovědi nabízejí příslib pro profylaktickou péči a prevenci časných i pozdních infekčních komplikací u těžce nemocných pacientů.

Probiotika

Historie probiotik začíná počátkem minulého století Mečnikovem, který přisuzoval vyšší průměrný věk určitých etnických skupin většímu příjmu fermentovaných mléčných produktů a doporučoval jejich požívání.

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje probiotika jako „živé mikroorganismy, které, pokud jsou podány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele“ (17) a jsou v posledních letech hojně využívána v léčbě

celé řady vnitřních chorob. Nejvíce výsledků je pochopitelně v oblasti gastroenterologie.

GASTROENTEROLOGIE

Léčba průjmů

Akutní infekční průjem

Normalizace bakteriální střevní mikroflóry může příznivě ovlivnit infekční průjmovitá onemocnění, především u dětí. Byla publikována řada studií i několik metaanalýz, které prokázaly, že léčba probiotiky snižuje dobu trvání průjmů o 1–2 dny. Ve studiích byly podávány především lactobacily, ale v některých i bifidobakterie, saccharomycety, streptokoky, event. enterokoky. Navíc se zdá, že toto osídlení ihned po narození snižuje frekvenci nozokomiálních infekcí i alergií v dlouhodobé perspektivě až 20 let. Jednoznačný klinický význam ani ekonomický dopad této léčby však není doposud zcela jasný a je vyžadováno více studií, především které kmeny a v jakém dávkování budou optimální v léčbě průjmů u dětí, event. u dospělých jako prevence nozokomiálních infekcí (18).

Cestovatelské průjem

Cestovatelské průjem jsou velmi časté a vzhledem ke stále se zvyšujícímu počtu cestovatelů do mimoevropských zemí se stávají problémem i v České republice. V této indikaci jsou probiotika velmi často podávána, jednoznačný průkaz efektivity však chybí. Většina publikovaných studií je poměrně stará a jejich výsledky jsou kontroverzní a z hlediska evidence based medicine je nelze v této indikaci doporučit (19).

Průjem po antibakteriální léčbě

Průjem po podání antibiotické léčby se vyskytne u 5–25 % nemocných, příčinou je porušení intestinální flóry, především přerůstání *Clostridium difficile* a kvasinek. Podání probiotik se v této indikaci jeví jako zcela racionální (20) a empiricky se využívá již delší dobu. Dvě metaanalýzy studií, ve kterých bylo léčeno více než 2000 nemocných a probiotika byla podávána současně s antimikrobiální léčbou, potvrdily účinek tohoto postupu v prevenci průjmů navozených touto terapií (21).

Idiopatické střevní záněty

V etiopatogenezi idiopatických zánětů střevních (IZS) hraje důležitou roli rovnováha mezi prozánětlivými (např. bakterie v lumen střeva, bakteriální i potravinové antigeny) a protizánětlivými (např. slizniční bariéra, hlen) faktory, které jsou modifikovány vlivy genetickými a faktory

podmíněnými prostředím. Důležitou roli hraje slizniční kompartment mikrobiální flóry, kdy některé kmeny jsou považovány za agresivní (např. *Bacteroides* sp., *Enterococcus faecalis*, enteroinvazivní *Escherichia coli*), jiné mohou mít naopak protektivní účinek (*Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp.). Vzhledem k tomu, že probiotika mohou řadu těchto faktorů pochopitelně ovlivnit, jejich podání se v této indikaci jeví teoreticky prospěšným. První popis efektivity *Escherichia coli* Nissle pochází již z první poloviny minulého století. Pozitivní výsledky jsou především u ulcerózní kolitidy, u Crohnovy choroby není efekt jednoznačný.

Ulcerózní kolitida

V léčbě ulcerózní kolitidy byly publikovány studie především s výše uvedeným kmenem *Escherichia coli* Nissle. Opakovaně byla prokázána stejná účinnost této léčby v udržení remise v porovnání se zlatým standardem léčby – mesalazinem (22). Podobný efekt mělo i podání VSL#3 (obsahuje tři druhy *Lactobacillus* sp., tři druhy *Bifidobacterium* sp. a *Streptococcus thermophilus*). Pilotní studie ukazují, že v této indikaci by mohla být úspěšná i *Saccharomyces boulardii*. Překvapivě se zdá, že v praxi užívá probiotika poměrně velké procento nemocných s IZS, mnohdy však bez konzultací s lékařem a s výběrem kmenů, u kterých nebyl v této indikaci prokázán efekt (23).

Pouchitis

Bakterie jsou základním spouštěcím mechanismem této choroby. Ve dvou studiích bylo prokázáno, že probiotikum VSL#3 udrželo remise signifikantně častěji nežli placebo (24).

Dráždivý tračník

Hodnocení účinnosti léčby dráždivého tračníku je obecně obtížné, neboť v této indikaci hraje důležitou roli placebo efekt. Podání probiotik by však mohlo teoreticky být prospěšné, neboť určitou roli u této choroby může hrát i změna zastoupení některých skupin střevních bakterií. Výsledky studií jsou kontroverzní – kombinace *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* a/nebo *Bifidobacterium breve* prokázaly zlepšení obtíží, jiné studie s VSL#3 nebo *Lactobacillus* sp. toto zlepšení nepotvrdily (25).

Divertikulární choroba tračníku

Symptomatickou nekomplikovanou divertikulární nemoc často doprovází bolesti a nepravidelná stolice. Stáza střevního obsahu v divertiklech může vést ke změnám střevní mikroflóry, a podání probiotik by tudíž mohlo být efektivní. V jedné z prvních studií v této indikaci

podání *Escherichia coli* Nissle po antimikrobiálním přeléčení s adsorbentem prodloužilo remisi ze dvou na 14 měsíců (26). Ve studii se symbiotickou směsí s *Lactobacillus acidophilus* 145 a *Bifidobacterium* spp. 420 udrželo remisi 70% nemocných po dobu 6měsíční léčby (27).

Léčba infekce *Helicobacter pylori*

Mnoho druhů lactobacilů inhibuje in vitro růst *Helicobacter pylori*. Ve validní klinické studii byl popsán zajímavý efekt u nemocných, u kterých standardní trojkombinační léčba selhala. Přidání *Lactobacillus* sp. a *Bifidobacterium* sp. ke čtyřkombinační léčbě významně zlepšilo eradikaci v porovnání se čtyřkombinací samotnou (28).

Častěji se probiotikum přidává ke standardnímu režimu využívá ke snížení počtu nežádoucích účinků, tato kombinace může ovšem být diskutabilní z ekonomického pohledu. Tato oblast nicméně vzhledem k závažnosti tématu otevírá do budoucna řadu možností.

Akutní pankreatitida

Infekce je jednou ze zásadních komplikací, které hrají roli v prognóze akutní pankreatitidy, a preventivní podání probiotik se zdálo být možnou prevencí infekčních komplikací. Holandská studie Propatria však tyto naděje nepotvrdila. Po podání probiotické směsi byla popsána vyšší mortalita ve skupině léčené probiotiky v porovnání se skupinou léčenou placebem a nebyl rozdíl ve výskytu infekcí (29). V naší menší studii jsme při použití stejné probiotické směsi tyto nežádoucí účinky nenalezli, naopak jsme potvrdili pozitivní vliv probiotik na translokaci snížením hladiny endotoxinu (30). Nicméně lze konstatovat, že výsledky studie Propatria výrazně zbrzdily optimistická očekávání efektu probiotik u nemocných s akutní pankreatitidou a současné podání probiotik spolu s enterální výživou v průběhu těžké akutní pankreatitidy je v tuto chvíli kontraindikováno.

Prevence vzniku kolorektálního karcinomu

Zajímavou oblastí je s pomocí probiotik možnost snížit výskyt kolorektálního karcinomu (KRK). Předpokládá se, že střevní mikroflóra může mít vliv na vznik KRK – určité bakteriální druhy (především hnilobné bakterie) produkují škodlivé substance hrající roli v etiologii vzniku KRK. Např. *Escherichia coli* je sice běžnou součástí střevní mikroflóry, ale některé kmeny mohou v myších enterocytech indukovat transienční poškození DNA s mutagenním a transformačním potenciálem (31). Některé probiotické druhy mohou zamezit

růstu těchto škodlivých bakterií, a některé druhy dokonce produkují anti-kancerogenní působky. Prospěšné mohou být také interakce s buňkami kolon či stimulace imunitního systému. Na zvířecím modelu byl opakovaně prokázán příznivý účinek probiotik na inhibici genotoxicity karcinogenů a inhibici raného vývoje adenomu kolon a redukci následných polypů a tumorů. Větší klinické či epidemiologické studie však zatím tento velmi nadějný efekt probiotik nepotvrdily (32).

HEPATOLOGIE

Minimální jaterní encefalopatie

Dominantní postavení v léčbě jaterní encefalopatie mají v současné době laktulóza a nevstřebatelná antibiotika. Jedním z mechanismů účinku laktulózy může být i prebiotický efekt pro lactobacily, které snižují aktivitu bakteriálních ureáz, což může vést k poklesu hyperamonémie. V pilotní studii na 97 nemocných byl prokázán příznivý efekt synbiotika (směsi probiotika a prebiotika) na minimální jaterní encefalopatii (MJE) – došlo ke snížení hladiny amoniaku i ke zlepšení projevů MJE. V léčbě klinicky rozvinuté jaterní encefalopatie byl v jedné studii popsán i příznivý efekt *Enterococcus faecium*, po jehož podání se zlepšil klinický stav, EEG nález a snížila se hladina amoniaku (33), výhodnou se zdá i kombinace *Bifidobacterii* + fructo-oligosacharidů (34). Užití probiotik v běžné klinické praxi stejně jako zhodnocení ekonomického efektu této léčby však bude vyžadovat více studií.

Ovlivnění bakteriální střevní translokace

U 50–70% nemocných s jaterní cirhózou dojde v tenkém střevě k mikrobiálnímu přerůstání v důsledku kontaminace gramnegativní kolonickou mikroflórou. Důsledkem je porucha střevní bariéry se zvýšením bakteriální translokace. Ta je patrně nejdůležitějším vstupem infekce u cirhotiků; obecně jsou infekce u jaterní cirhózy velmi časté a mohou se podílet na řadě komplikací s chorobou spojených. Podání synbiotika snížilo endotoxémii, která je ukazatelem stupně translokace. V naší studii jsme snížení endotoxémie dosáhli podáváním *Escherichia coli* Nissle po dobu 42 dnů (35). Klinický význam této skutečnosti bude nutné ověřit, ale lze předpokládat příznivý vliv na prevenci závažných infekčních komplikací i samotné jaterní choroby (36).

Nealkoholická steatohepatitida

Nealkoholická steatohepatitida (NASH) je v poslední době velmi studovanou chorobou,

neboť je relativně častá a může vést až k rozvoji jaterní cirhózy. Léčba doposud není jasná a probiotika by mohla hrát důležitou roli, neboť bakteriální přerůstání a s ním opět související vzestup prozánětlivých cytokinů jsou důležitým etiopatogenetickým mechanismem. Klinické studie v této oblasti zatím chybějí, ale ve dvou laboratorních studiích již byl příznivý vliv probiotik popsán. Bifidobakterie navíc příznivě ovlivní endotoxémii, což by mohlo mít i pozitivní vliv na diabetes mellitus (37). V Cochrane Library Review však také není doposud jednoznačné doporučení k této léčbě a je vyžadováno více randomizovaných studií (38).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT MSM 6198959223.

Převzato z Interní Med. 2011; 13(10): 63–69.

Literatura

- Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *J Gastroenterol* 2009; 15: 81–85.
- Frič P. Probiotika a prebiotika – renesance terapeutického principu. *Postgraduální medicína* 2005; 7(5): 472–477.
- McGhee JR, Strober W. Mucosal immune responses: an overview. *Mucosal Immunology*. San Diego: Academic Press 1999: 485–501.
- Verhoef-Verhage EA, Schaafsma G, et al. A guide to the intestinal microflora. *Yakult Nederland B.V. In: Inside story*, 1996: 11–46.
- Van der Waaij D, Berguist-de Vries, Lekkerkerk J. Colonization resistance of the digestive tract and the spread of bacteria to the lymphatic organs in mice. *J Hyg* 1972; 70(20): 335–342.
- Van der Waaij D. The ecology of the human intestine and its consequences for overgrowth by pathogens such as *Clostridium difficile*. *Ann Rev Microbiol* 1980; 43: 69–88.
- Hooper L, Wong M, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291(5505): 881–884.
- Backhed D, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(44): 19–23.
- Ley R, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(31): 1107–1112.
- Guarner F, Malagelada J. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512–519.
- Hooper L, Gordon J. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115–1118.
- Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988; 157: 1032–1037.
- Mowat A, Thomas J, MacKenzie S, et al. Divergent effect of bacterial lipopolysaccharide on immunity to orally administered protein and particulate antigens in mice. *Immunology* 1986; 58: 677–683.
- Macpherson A, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662–1665.
- Sansonetti P. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 955–964.
- Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995; 3(4): 149–154.

17. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria (October 2001).
18. Allen SJ. Probiotics for threatening infectious diarrhoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2004: 4.
19. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990; 22: 53–56.
20. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80–85.
21. D'Souza AL, Rajkumar CR, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361–1364.
22. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
23. Mullard M, Sharratt E, Jansen C, et al. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010; 16(12): 2099–2108.
24. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114.
25. Kim HJ, et al. A randomized controlled trial of probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895–904.
26. Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 313–315.
27. Lamiki P, Tsuchiya J, Pathak S, et al. Probiotics in diverticular disease of the colon: an open label study. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2010; 19(1): 31–36.
28. Sudu BS, Cheby HC, Kao AW, et al. Pretreatment with *Lactobacillus* – and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 864–869.
29. Besselink MG, Santyoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 651–659.
30. Lata J, Juránková J, Stibůrek O, et al. Probiotika u akutní pankreatitidy – randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie. *Vnitř. Lék* 2010; 56(2): 111–114.
31. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *PNAS* 2010; 107(25): 11537–11542.
32. Fotiadis C, Stoidis C, Spyropoulos BG, et al. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2008; 14(42): 6453–6457.
33. Boča M, Vyskočil M, Mikulecký M, et al. Komplexná liečba chronickej hepatálnej encefalopatie doplnená probiotikom. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 324–328.
34. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, et al. *Bifidobacterium* combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(2): 199–206.
35. Lata J, Juránková J, Příbramská, et al. Vliv podání *Escherichia coli* Nissle (Mutaflor) na střevní osídlení, endotoxemii, funkční stav jater a minimální jaterní encefalopatii u nemocných s jaterní cirhózou. *Vnitř. Lék* 2006; 52(3): 215–220.
36. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010; 52(5): 1829–1835.
37. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–2383.
38. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 1: CD005165.
39. Nord CE, Kager J. The normal flora of the gastrointestinal tract. *Neth J med* 1984; 27: 249–252.

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní klinika LF OU a FN Ostrava
Syllabova 19, 703 00 Ostrava
jan.lata@osu.cz

