

Střevní mikroflóra a zdravotní obtíže – možnosti terapie



PhDr. Pavel Taněv
Edukafarm, Praha

Objev probiotických bakterií se datuje ještě do 19. století, na terapeutickou scénu však vstoupily o sto let později. S vysvětlením onoho zdržení, ale především přednáškou o tom, co probiotika v organismu zajišťují a jak se terapeuticky uplatňují, vystoupil v rámci jarního cyklu konferencí „Lékárna 2020“ předseda České gastroenterologické společnosti prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Zájem o studium mikrobiální flóry, která je prospěšná lidskému zdraví, se objevuje v době, kdy Pasteur s Kochem položili základy mikrobiologie. Za objev příznivého vlivu některých bakterií, především laktobacilů, na zdraví a délku života člověka získal Nobelovu cenu ukrajinský lékař Ilja Iljič Mečnikov již roku 1908. Brzy nato však studium probiotik upadlo. „Je to vcelku pochopitelné, neboť celou druhou polovinu 19. a první polovinu 20. století decimovala evropskou a severoamerickou populaci tuberkulóza a jiné infekce. Skutečnost, že jako jejich původci byly odhaleny mikroorganismy, vedla lékaře a vědce k nezvratnému přesvědčení, že potenciálním nebezpečím je v podstatě každý mikrob. Druhým důvodem byl Flemingův objev antibiotik roku 1928; celé 20. století pak žilo v jejich znamení a představa, že ideální je sterilní prostředí a život bez mikrobů, se ukázala jako chybná až před zhruba 30 lety,“ řekl na úvod svého vystoupení prof. Lukáš.

K objevu probiotik nepřímo přispěla válka

Jedním z probiotických průkopníků byl Theodor Escherich, rakousko-německý lékař a biolog, objevitel bakterie, která kolonizuje trávicí ústrojí již u novorozenců. Nazval ji *Bacterium coli commune*, po jeho smrti však byla pojmenována po něm *Escherichia coli*. Dnes známe mnoho jejích kmenů, z nichž některé jsou patogenní, jiné komenzální a některé vysloveně prospěšné zdraví člověka. Do popředí výzkumného zájmu však tohoto mikroba uvedl jiný významný německý vědec – Alfred Nissle, profesor mikrobiologie a hygieny na univerzitě ve Freiburgu.

„Nissle vědecky zfruktifikoval situaci, do které se v roce 1916, uprostřed bojů první světové války, dostali němečtí vojáci na Balkáně. Nebyla bojová. Octli se tehdy na hrnci nikoli vojensky, ale doslova – sužovala je epidemie dyzentérie, na niž zhusta umírali. Někteří však zůstali zdraví a právě z obsahu jejich střev dokázal Nissle izolovat jeden z kmenů *Escherichem* objeveného mikroba. Tak byla izolována první probiotická bakterie, která byla následně pasážována 80 let v laboratořích a nyní je dostupná jako komerční přípravek. Nese jméno *Escherichia coli* kmen *Nissle 1917* a od běžné flóry se liší vlastnostmi fyzikálními, chemickými i biologickými,“ uvedl prof. Lukáš.

Co probiotikum vlastně je? Je to živý mikrob, nejčastěji bakterie, která je většinou lidského původu a při dlouhodobém užívání je prospěšná pro zdraví konzumenta. Tím, že přispívá k vybalancování rovnováhy mikroflóry trávicí trubice, brání osídlení jejího prostředí patologickou flórou, čímž snižuje možnost propuknutí infekčních chorob. Také zlepšuje trávení. Pro svoji existenci potřebuje prebiotikum, což je nestravitelná složka potravy, většinou nevstřebatelná vláknina, která představuje živnou půdu pro bakterie, kde se mohou dělit a množit. Komplex probiotické flóry a prebiotika označujeme jako synbiotikum.

Probiotikum by mělo splňovat následující kritéria:

- humánní původ; u všech mikroorganismů používaných jako léky nebo dietní doplňky by měl být popsán genotyp, aby bylo průkazné, že ani potenciálně nejde o patogenní organismy, tedy že riziko přenesení mutace a rezistence je minimální,
- odolnost vůči trávicím sekretům; ty jsou velmi agresivní, ať je to v žaludku kyselina solná, jejíž pH se pohybuje okolo 1,5, nebo žlučové kyseliny, pankreatická šťáva či fermenty,
- musí mít schopnost přilnout ke sliznici trávicího ústrojí; v trávicí trubici je bakteriální nebo mikrobiální obsah přítomen jednak intraluminálně, kdy je promíšený s tráveninou, jednak je pod tenkou vrstvou hlenu pevně adherován ke sliznici; právě přilnavost k ní a komunikace s výstelkou gastrointestinálního traktu, epiteliálními buňkami, hraje u probiotika důležitou roli,
- mikroorganismus musí mít schopnost pomnožit se na sliznici střeva a setrvat v něm.

Každý člověk má specifickou a neopakovatelnou střevní mikroflóru

„Koncentrace mikrobiální flóry v trávicím ústrojí se liší podle etáže, v níž se pohybujeme. V proximální části trávicí trubice, v jícnu, žaludku a duodenálním tenkém střevě je bakteriální obsah relativně malý, pohybuje se okolo 10^2 na gram obsahu, směrem aborálním k tlustému střevu však stoupá a dosahuje hodnot 10^{11} až 10^{12} na gram střevního obsahu. V útrobach máme tedy obrovské množství bakterií. Je třeba říci, že jsme schopni popsat, pojmenovat a podrobněji poznat pouze 20 % z nich; 80 % neznáme a nevíme, k čemu slouží. Je to proto, že většina bakteriálního střevního obsahu funguje v anaerobním

režimu, a je tedy v přirozeném prostředí nekultivovatelný. Nevíme tak, která z těchto anaerobních bakterií je „hodná“, „zlá“ nebo komenzální,“ vysvětlil prof. Lukáš.

Další významný poznatek z nedávné doby odhalil skutečnost, že každý člověk má v trávicím ústrojí zcela specifickou a neopakovatelnou mikroflóru. Týká se to nejen druhů samotných, ale také jejich vzájemného poměru. Tím lze vysvětlit, že probiotika někomu pomáhají, u jiného jedince stav zhoršují, kdy mohou přivodit např. nadýmání a křeče. „Je to podobné jako s otisky prstů, takže střevní mikroflóra vykazuje v rámci užších i širších společenství spojených dietními návyky podobnosti jak genetické, tak co do složení,“ dokreslil svůj výklad prof. Lukáš, jenž si poté vypomohl ještě jedním výstižným příměrem.

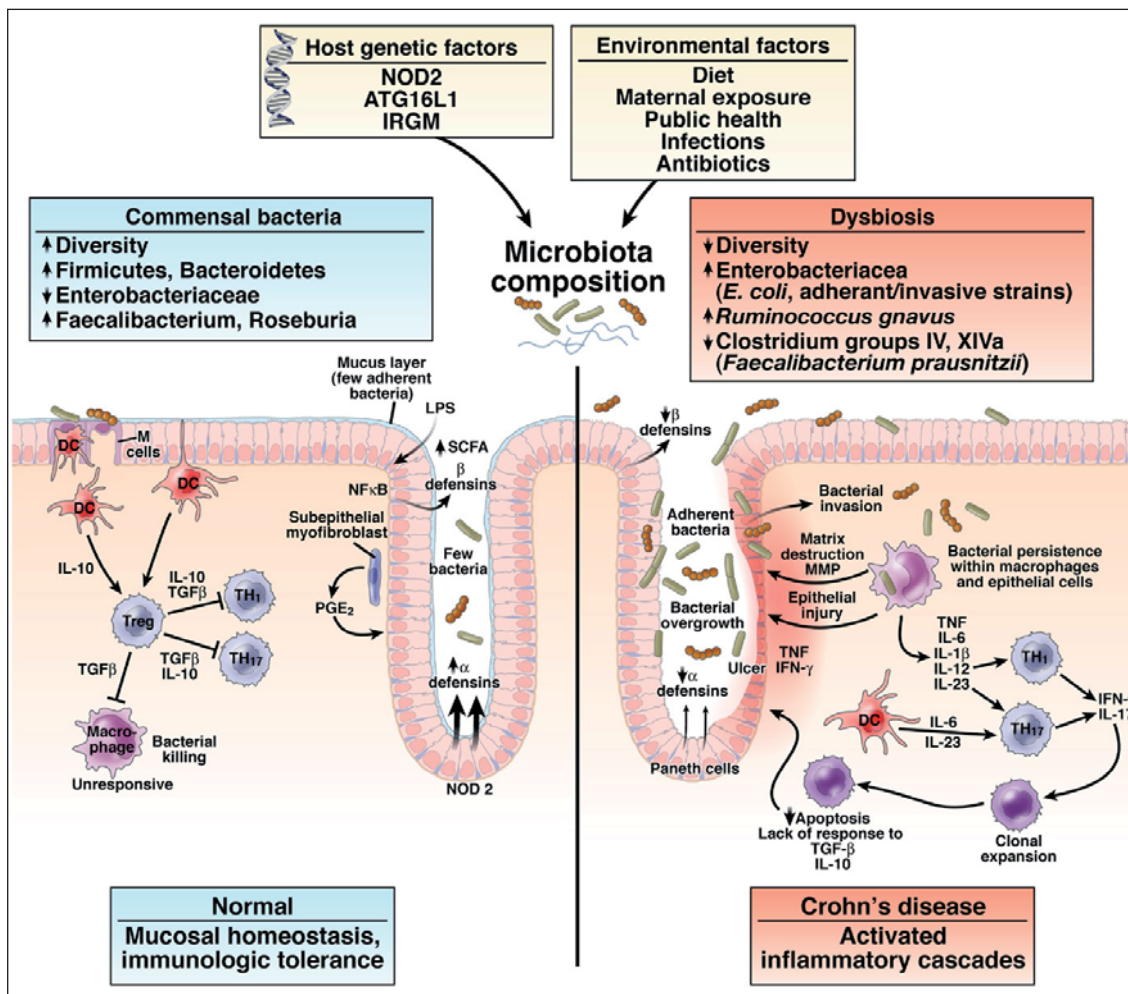
„Trávicí ústrojí není kanál, jímž protéká trávenina a do něhož jsou naházeny bakterie; je to důmyslný a aktivní systém. Dochází v něm ke komunikaci mezi bakteriemi, které jsou lokalizované a adheované na sliznici trávicího ústrojí, a epiteliálními buňkami. Trávicí ústrojí a především tenké střevo je z imunologického hlediska nejvýznamnějším orgánem v těle a samotné tenké střevo obsahuje kilogram lymfatické tkáně, tedy obrovské množství imunokompetentních buněk a imunologického materiálu, proti kterému stojí obrovské množství bakterií.“ Jejich počet je v přepočtu desetkrát větší než počet buněk, z nichž sestává lidský organismus; na každou buňku tedy připadá deset bakterií. Na prostoru setin milimetru se odehrává komunikace, která je u zdravého člověka dokonale vyladěna.

Formování a význam imunitní tolerance

Správné, fyziologické složení flóry trávicího ústrojí se objevuje hned po narození. Během prvních tří let života, kdy je dokončeno, se toto složení dotváří. Optimální komunikace mezi bakteriemi, epiteliálními buňkami a lymfatickým systémem je v tomto období zcela zásadní. Umožňuje totiž formování imunitní tolerance, díky níž imunitní systém na prospěšnou a komenzální flóru nereaguje, zatímco infekční mikroby rozeznává a likviduje.

Je však zcela běžné, že děti v onom kritickém věku do tří let dostávají umělou výživu, berou antibiotika a žijí ve sterilních podmínkách, kdy jejich organismus není v kontaktu s přirozenou mikrobiální flórou. To vede k omezené a chybné komunikaci mezi střevními bakteriemi, epiteliálními buňkami a lymfatickým systémem, což ústí v dysbiózu a narušení či dokonce ztrátu imunitní tolerance. „Tím si vysvětlujeme, proč v posledních dvaceti letech tolik narůstá incidence autoimunitních a alergických onemocnění, ať jsou to potravinové alergie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, celiakie, revmatoidní artritida, diabetes I. typu ad. Bakteriální flóra je naprosto nezbytná, stejně jako její komunikace s imunitním systémem, významně ovlivňuje život a zdraví každého z nás,“ podtrhl prof. Lukáš.

Narušení imunitní tolerance má však smysl hledat i tam, kde bychom to nečekali: např. u refluxní ezofagitidy, která se u některých jedinců vyvíjí pouze symptomaticky, kdy mají virózu a regurgitují, u jiných vykazuje stejnou symptomatologii nebo menší, ale současně



Genetické faktory a vlivy prostředí determinují složení mikrobioty, která za fyziologických podmínek plní ochrannou roli organismu. U pacientů s Crohnovou nemocí je složení modifikováno abnormálními a agresivními bakteriálními kmeny (dysbióza). Změna složení mikrobioty aktivuje kaskádu zánětlivých pochodů.

Sartor. *Genetics and Environmental Interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. Gastroenterology. 2010;139:1816-1833*

vředy v jícnu. Někteří vědci to vysvětlují dysbiózou v oblasti žaludku a jícnu. Podle prof. Lukáše zde jako nepřímý důkaz slouží „příběh“ vředové žaludeční choroby. Jak uvedl, „až do roku 1983 vládlo přesvědčení, že v žaludku nemůže být žádná bakterie, protože by nepřežila tak agresivní prostředí. Dva Australané, gastroenterolog Marshall a patolog Warren ovšem prokázali, že žaludeční sliznice je kolonizována bakterií *Helicobacter pylori*, která vznik žaludečních vředů způsobuje. Eradikace této infekce antibiotiky eliminovala výskyt peptických vředů, které byly ještě před 30 lety velmi časté. Dnes se vyskytují řidče, většinou jako iatrogenní následek užívání nesteroidních antirevmatik“.

Dysbióza sice není patologie, ale může se podílet také na vzniku neoplazií, což je podle prof. Lukáše sice zatím představa více méně futuristická, ale lákavá a nikoli nelogická. Tento stav, kdy je poměr jednotlivých kmenů odlišný a jejich rozmanitost velmi úzká, zúžená i na několik kmenů, se podílí také na vzniku obezity. Článek publikovaný před časem v renomovaném periodiku Nature shrnul výzkumné výsledky, podle nichž obézní lidé mají významně nižší rozmanitost střevní flóry v porovnání se zdravými, neobézními jedinci. Svoji roli zde pak sehrává i genetika.

Probiotika v praxi

Probiotika se s oblibou používají především z důvodu protizánětlivého působení, v léčení akutní gastroenteritidy, u chronických zánětů střev, jako je ulcerózní kolitida, a významně postavení mají v prevenci průjmů a komplikací po ATB terapii, zvláště širokospektrálními antibiotiky. U pacientů s funkční střevní dyspepsií nebo dráždivým tračníkem lze s jejich pomocí vylepšit trávení.

Dělí se na dvě skupiny: probiotická léčiva, jichž není mnoho, vyznačují se vysokou mírou genetické čistoty a jednoznačnou verifikací mikrobiálního obsahu; prošla řadou studií, jež nezávisle prokázaly terapeutickou efektivitu u určité klinické jednotky. Ostatní probiotika jsou dietní doplňky s garantovanou nezávadností, efektivita jejich účinku u určitých klinických jednotek však testována nebyla.

Synbiotec je doplněk stravy. Jde o specifickou kulturu obsahující laktobacily, které byly izolovány ze střevního obsahu zdravých vysoké dlouhověkých jedinců, může proto predisponovat i ve zmíněném ohledu. Obě hlavní obsahové látky přípravku mají silné synergické probiotické vlastnosti, konkrétně adhezenci ke sliznici, produkci kolicinů, bakteriální i kolonizační rezistenci a dlouhé přežívání v trávicí trubici. Tyto vlastnosti jsou slabší, podáme-li každou z látek zvlášť. Synbiotec se používá v některých funkčních potravinách, které jsou na českém trhu k dostání (např. Imunel). Obsahuje jej však také **Eubiomed**, což jsou tablety, kapsle k symptomatickému zlepšení trávení pacientů s dráždivým tračníkem, nemocných, kteří přestáli infekční enterokolitidu, a s úspěchem je užívají i někteří alergici. „Testovali jsme Synbiotec u pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří jsou v remisi, také u dětí a výsledky byly dobré, zejména pokud jde o snášenlivost. Studie provedená na zvířatech prokázala, že je vhodný také k ochraně genetického materiálu,“ řekl prof. Lukáš.

Dalším potravinovým doplňkem je **Enterina**, monokultura obsahující mj. *Lactobacillus sporogenes*. Existuje v tekuté formě, jejím základem je výtažek z borůvek a obsahuje prebiotický substrát, aby se bakterie dobře pomnožovaly. Používá se už od věku 6 měsíců.

Pro děti je vhodný také potravinový doplněk **Probacin**, obsahující spóry *Bacillus clausii* a prebiotikum. Kmen je rezistentní vůči širokému spektru antibiotik, proto je vhodný po ATB terapii nasazené jako prevence vzniku enterokolitidy nebo střevní dyspepsie a postantibi-



Jak prof. Lukáš zdůraznil, problematika objevování a významu střevní mikroflóry má své historické souvislosti.

otických průjmů. Může být podáván i současně s antibiotiky. Studie dále prokázaly, že zprostředkovává specifickou imunitní odpověď a tak chrání před rozvojem alergických a autoimunitních onemocnění.

Také **Probio fix** a **Probio fix baby** jsou dietní doplňky. Prvně zmíněný přípravek obsahuje *Bifidobacterium lactis* a *Lactobacillus rhamnosus* a je vhodný pro děti od čtyř měsíců. Probio fix baby obsahuje samostatnou kulturu, jež je především bifidobakterií tenkostřešní a má příznivý vliv na komunikaci mezi imunitním systémem a epiteliálními buňkami.

Závěrem prof. Lukáš zmínil také jeden přípravek ze skupiny léčiv, **Mutaflor**. Obsahuje *Escherichia coli* kmen *Nissle 1917*, což je v současné době patrně nejlépe popsána bakterie. Přípravek se používá v klinické medicíně jako léčivo u pacientů, kteří mají střevní záněty, především ulcerózní kolitidu, kteří jsou v remisi a u nichž je nutné minimalizovat riziko relapsu. Mutaflor je vhodný pro jedince nesnášející sulfasalazin a mesalazin. Panevropské studie s několika sty pacientů potvrdila, že Mutaflor je stejně dobrý v udržení remise jako mesalazin.

Jinou indikací Mutafloru, z gastroenterologického hlediska důležitou, je snížení rizika infekce *Clostridium difficile*. Tato anaerobní bakterie je častým původcem nozokomiální nákazy, kdy se její spóry dostávají do organismu seniorů, kteří přestáli nějakou závažnou chorobu a leží na oddělení JIP. U těchto pacientů se po propuštění do domácího ošetřování obvykle vyvinou průjmy. Spóry totiž dávají vznik vegetativní formě bakterie, která je citlivá na antibiotika, kdežto spóra sama je neživá forma, rezistentní vůči dezinfekci, takže se udrží na rukavicích a přístrojích. Zdravého člověka neohrozí, avšak oslabeného seniora, jehož organismus antibiotika zbavila téměř veškeré mikroflóry, ano. Klostridiová infekce se projevuje průjmy, často s teplotami, křečemi a chátřáním, vysokým CRP v podobě klostridiové kolitidy nebo se vyvíjí někdy až těžký septický stav, kdy hrozí až prasknutí střeva. Podávání Mutafloru současně s ATB terapií nebo po ní minimalizuje riziko infekce, která způsobuje až 10% mortalitu. Bakterie obsažená v přípravku posiluje sliznici střeva a brání přichycení klostridiové infekce.