

Intestinal microflora

part II – antibiotics, bacterial overgrowth, bacterial translocation

Jana Juránková¹, Jan Lata², Veronika Příbramská², Dagmar Koukalová³

¹Department of Clinical Microbiology, University Hospital Brno, Czech Republic

²Department of Internal Medicine – Hepatogastroenterology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno and University Hospital Brno, Czech Republic

³Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, Olomouc and University Hospital Olomouc, Czech Republic

Summary

The article presents an overview of potential effects of antibiotics on the intestinal microflora, including selective decontamination. Special attention is also paid to intestinal overgrowth of bacteria which may even lead to their translocation into

the extraintestinal sites. Besides bacterial factors, unwanted overgrowth is facilitated by the intestinal mucosal and immune systems, all of which may be positively affected by administration of probiotics.

KEYWORDS: ANTIBIOTICS, SELECTIVE DECONTAMINATION OF THE DIGESTIVE TRACT, INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH, BACTERIAL TRANSLOCATION, PROBIOTICS

ANTIBIOTICS AND THE INTESTINAL MICROFLORA

Antibiotics significantly affect microflora of the intestinal tract. They have proved beneficial in the treatment of intestinal infections including traveller's diarrhoea, symptomatic uncomplicated diverticular disease, idiopathic intestinal inflammation, bacterial overgrowth syndrome (blind loop syndrome) or hepatic encephalopathy. Equally importantly, they are indicated for the treatment of colitis due to adverse reactions to antibiotic therapy, pre- and postoperative prophylaxis of infectious complications in gastrointestinal surgery and in the so-called selective decontamination of the digestive tract in immunocompromised patients.

The adverse effects of antibiotics may manifest themselves either as AAD (Antibiotic-Associated Diarrhoea), i.e. simple diarrhoea during antibiotic therapy spontaneously resolving after antibiotics are finished, or as AAC (Antibiotic-Associated Colitis), ranging

from colitis to pseudomembranous colitis. In fact, administration of any antibiotic (in particular with broad-spectrum activity) may result in a wide range of clinical presentations, from an episode of diarrhoea without colitis, through diarrhoea with simple colitis to that with pseudomembranous colitis representing the most severe form, potentially complicated by toxic megacolon and perforation of the colon [24]. In AAD and milder AAC, the manifestations often disappear after antibiotics are discontinued and no further treatment is needed. However, more severe AAC, especially with detected clostridial toxins, must be treated with antibiotics, in particular in cases of pseudomembranous colitis. The suitable antibiotics are oral metronidazole, vancomycin and rifaximin, a newer drug. Although metronidazole is the first drug of choice, its systemic adverse effects (nausea, peripheral neuropathy, ataxia and mental changes) must be borne in mind. Oral vancomycin is poorly

absorbed from the digestive tract, it is well tolerated, its faecal concentration is high and most *Clostridium difficile* strains are susceptible to it. However, the risk of selection of vancomycin-resistant enterococci (VRE), which is difficult to treat and may even lead to sepsis, must always be considered. A relatively new alternative in the treatment of colitis-associated AAC is rifaximin, once again poorly absorbable, with high mucosal concentration and insignificant resistance so far. In an open randomised study with three 200-mg doses of the drug administered daily, rifaximin was shown to be nearly as effective as vancomycin [4].

The benefits of antibiotics for the microbial ecosystem of the digestive tract are found on several levels, as described by Krčméry [13]:

- the actual antimicrobial effects on pathogenic microorganisms;
- modulation of the intestinal tract microflora;
- affection of the immune system.

Střevní mikroflóra

II. část – antibiotika, bakteriální přerůstání, bakteriální translokace

Jana Juránková¹, Jan Lata², Veronika Příbramská², Dagmar Koukalová³

¹Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno

²Interní hepato-gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno

³Ústav mikrobiologie, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

V práci je podán přehled o možných vlivech antibiotik na střevní mikroflóru včetně selektivní dekontaminace. Dále je věnována pozornost střevnímu přerůstání bakterií, které může vést až k jejich translokaci do

mimostřevních lokalit. Na nežádoucím přerůstání se podílí, kromě faktoru bakteriálního, také systémy střevní slizniční bariéry a imunitní, všechny lze příznivě ovlivnit podáváním probiotik.

KLÍČOVÁ SLOVA: ANTIBIOTIKA, SELEKTIVNÍ STŘEVNÍ DEKONTAMINACE, STŘEVNÍ BAKTERIÁLNÍ PŘERŮSTÁNÍ, BAKTERIÁLNÍ TRANSLOKACE, PROBIOTIKA

ANTIBIOTIKA A STŘEVNÍ MIKROFLÓRA

Antibiotika významně ovlivňují mikroflóru trávicího traktu. K jejich nesporně pozitivním vlivům patří možnost terapie střevních infekcí včetně cestovatelských průjmů, symptomatických nekomplikovaných divertikulárních nemocí, idiopatických střevních zánětů, syndromu bakteriálního přerůstání (syndromu slepé kličky) či jaterní encefalopatie. Důležitou indikační oblast představují i v léčbě kolitid, které vznikly v asociaci s nepříznivě působící antibiotickou léčbou, dále v pre- a postoperační profylaxi infekčních komplikací v gastrointestinální chirurgii a konečně v tzv. selektivní střevní dekontaminaci u imunokompromitovaných nemocných.

Negativní vlivy antibiotik se mohou projevit jako AAD (Antibiotic-Associated Diarrhoe), která představuje prostý průjem v průběhu antibiotické léčby a krátce po ukončení užívání antibiotik spontánně ustoupí, dále jako AAC (Antibiotic-Associated Colitis) zahrnu-

jící kolitidu až pseudomembranózní kolitidu. Jako důsledek použití v podstatě kteréhokoli antibiotika (častěji se širokým spektrem účinku) se tedy může objevit široká paleta příznaků, od epizody průjmu bez kolitidy, s kolitidou prostou až pseudomembranózní, která představuje nejzávažnější formu s možností komplikace toxickým megakolonem a perforací tračnicku [24]. Při AAD a u lehčích AAC příznaky často ustoupí po vysazení antibiotik bez další terapie, ovšem manifestní AAC, dokonce s nálezem klostridiových toxinů, musí být léčena antibiotiky, zejména v případě pseudomembranózní kolitidy. V antibiotické léčbě lze použít per os Metronidazol, Vancomycin a nověji také Rifaximin. Lékem volby v první linii je Metronidazol s vědomím jeho systémových nežádoucích účinků (nauzea, periferní neuropatie, ataxie a psychické změny). Vancomycin podaný per os je z trávicího traktu špatně vstřebatelný, má vysokou koncentraci ve stolici, bývá dobře tolerován a většina kmenů *Clostridium difficile*

je na něj citlivá. Vždy však nutno myslet na riziko selekce vancomycin rezistentních enterokoků (VRE), které mohou vést až k sepsi a které jsou jen obtížně léčebně zvladatelné. Relativně novou variantou v terapii AAC asociované s kolitidou reprezentuje Rifaximin, rovněž nevstřebatelný, s vysokou slizniční koncentrací a rezistencí zatím nevýznamnou. V otevřené randomizované studii, při podávání Rifaximinu v denní dávce 3 × 200 mg byla prokázána jeho téměř stejná účinnost jako při aplikaci Vancomycinu [4].

Pozitivní vlivy antibiotik na mikrobiální ekosystém trávicího traktu mají několik úrovní, které popsal v experimentu Krčméry [13]:

- vlastní antimikrobiální efekt na patogenní mikroorganismus;
- modulace mikroflóry trávicího traktu;
- ovlivnění imunitního systému.

Přímé antimikrobiální působení a modulace struktury mikrobiálního

Direct antimicrobial effects and modulation of the structure of the microbial digestive ecosystem represent the main indications for administration of antibiotics. The immune system responds to the presence of certain antibiotics mainly by decreasing chemotaxis of phagocytes and blastic transformation of lymphocytes, resulting in decreased phagocytosis.

Antibiotics are also used for selective decontamination of the digestive tract. This is performed by oral administration of non-absorbable antibiotics with a relatively narrow spectrum of activity. The aim is to possibly spare the normal intestinal microflora, suppress mainly gram-negative enterobacteria, non-fermenting rods and yeasts, and to achieve the prevalence of gram-positive bacteria and anaerobes [12]. Selective decontamination of the digestive tract has a long history dating back to the 1930s when sulfonamides were first used in colorectal surgery. These were almost completely replaced by aminoglycosides in the 1950s and by combinations of neomycin, colistin and nystatin (an antifungal), or tobramycin, colistin and amphotericin B [21].

It is clear that selective decontamination of the digestive tract decreases bacterial load in the intestine and the number of endogenous nosocomial infections caused by pathogens originating from the gastrointestinal tract. At the same time, it is known that decontamination regimens are not selective enough to preferentially destroy potential pathogens, which makes the desired effect less prominent. However, it has been reported that selective decontamination of the digestive tract in combination with enteral nutrients and probiotics may promote bacterial translocation from the intestine [6].

INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH

The digestive tract microflora is continuously affected by numerous physi-

cal, chemical and biological factors, many of which may disrupt its balance. Therefore, it is a constant potential source of diseases of the digestive tract or the entire organism. Changes may occur in the total number, localisation, representation of genera or species, and in the metabolic activity of microorganisms. Impaired physiology of the digestive tract microflora may either directly lead to certain conditions or contribute to them. These are in particular infectious diarrhoea, drug-, antibiotic- and radiation-induced diarrhoea and colitis, functional disorders of the digestive tract (chronic constipation, irritable bowel syndrome), idiopathic intestinal inflammation, immunodeficiency disorders, colorectal cancer, certain extraintestinal diseases and, last but not least, liver disease [10,23]. Patients with liver cirrhosis were found to have their small intestines abnormally colonised by colonic bacteria which occur in only small numbers in the small intestines of healthy subjects. This is because of the activity of gastric acid, bile, pancreatic secretion and normal intestinal motility. There is a reciprocal regulatory interaction between the intestinal microflora and small intestinal motility, with the motility being regulated by the presence of intestinal bacteria. Inhibition of the production of gastric acid induces bacterial overgrowth into the small intestine while overgrowth into the proximal part correlates with translocation of bacteria to extraintestinal sites such as the mesenteric lymph nodes, liver and spleen.

Intestinal bacterial overgrowth was described in about one third of patients with alcoholic cirrhosis, ascites and progressive liver dysfunction. In cirrhotic patients, it is thought to increase bacterial translocation and thus contribute to infection generally. Especially, it is the main predisposing factor for spontaneous infection of ascitic fluid – spontaneous bacterial

peritonitis (SBP) [19]. The main causes are achylia and hypochlorhydria, decreased IgA secretion and malnutrition due to liver dysfunction or alcoholism. Impaired immune mechanisms of the small intestinal mucosa which facilitate bacterial overgrowth could be one of the explanations for recurrent SBP in patients with liver cirrhosis [19]. By contrast, suppression or eradication of intestinal facultative anaerobic gram-negative bacteria was shown to inhibit their translocation and development of SBP, both in experimental cirrhotic rats and in patients with liver cirrhosis [9]. Bacterial overgrowth into the small intestine is also facilitated by decreased intestinal motility together with cirrhotic liver damage.

BACTERIAL TRANSLOCATION

Infectious complications are often caused by bacterial strains from the digestive tract. In severely ill patients, such as those with liver cirrhosis, small intestinal motility is impaired, resulting in bacterial overgrowth and the related translocation of microbes through dysfunctional mucosal barrier. The increased intestinal permeability and thus impaired function of the intestinal barrier are mainly due to portal hypertension. The consequences are dilated vessels in the intestinal mucosa, oedema of the lamina propria mucosae, fibromuscular proliferation, hypertrophy of the lamina muscularis mucosae, compromised integrity of the intestinal mucosa due not only to portal hypertension but also toxic effects of alcohol, bile secretion disorders, malnutrition, decreased secretion of growth factors (insulin-like growth factor I), changes in the composition and flow of bile, or higher levels of nitrous oxide. Increased intestinal permeability is likely to be proportional to the degree of portal hypertension, but independent of the severity and aetiology of liver disease [5]. In patients with liver cirrhosis and

digestivního ekosystému pak představují hlavní indikace aplikace antibiotik. Imunitní systém na přítomnost některých antibiotik reaguje zejména snížením chemotaxe fagocytů a blastické transformace lymfocytů, dochází tak k poklesu fagocytózy.

Antibiotika se užívají i k selektivní dekontaminaci střeva. Jedná se o perorální aplikaci nevstřebatelných antibiotik s relativně úzkým spektrem účinku. Snahou je pokud možno ušetřit fyziologickou střevní mikroflóru, potlačit hlavně gramnegativní enterobakterie, nefermentující tyčinky a kvasinky, a dosáhnout tak převahy grampozitivních bakterií a anaerobů [12]. Selektivní dekontaminace střeva má dlouhou historii, datující se již od 30. let minulého století, kdy se v kolorektální chirurgii začaly používat sulfonamidy. Od 50. let je téměř nahradily aminoglykosidy, v 80. letech pak kombinace neomycinu, kolistinu a antimykotika nystatinu nebo tobramycinu, kolistinu a amfotericinu B [21].

Je zřejmé, že selektivní dekontaminace střeva snižuje bakteriální střevní nálož a počet endogenních nozokomiálních infekcí, jejichž původci vycházejí z gastrointestinálního traktu. Současně je známé, že dekontaminační režimy nejsou dostatečně selektivní, aby skutečně preferenčně likvidovaly možné patogeny, takže žádoucí efekt není tak výrazný. Objevují se však informace, že kombinace selektivní střevní dekontaminace s enterálními nutrienty a probiotiky mohou příznivě ovlivnit bakteriální translokaci ze střeva [6].

STŘEVNÍ BAKTERIÁLNÍ PŘERŮSTÁNÍ

Mikroflóra trávicího traktu je nepřetržitě ovlivňována řadou fyzikálních, chemických a biologických faktorů, které mohou narušit její rovnováhu, je tedy trvalým potenciálním zdrojem onemocnění trávicího traktu či organismu jako celku. Může dojít ke změnám v celkovém množství, lokalizaci,

rodovém či druhovém zastoupení a v metabolické aktivitě mikroorganismů. Narušení fyziologie mikroflóry trávicího traktu může vést k některým chorobným stavům přímo nebo být jejich kofaktorem. K takovým patří především infekční průjmy, dále polékové, poantibiotické a poradiační průjmy a kolitidy, funkční onemocnění trávicího traktu (chronická obstipace, syndrom dráždivého tračníku), idiopatické střevní záněty, imunodeficitní stavy, kolorektální karcinom, také některé mimostřevní choroby a v neposlední řadě i onemocnění jater [10,23]. U nemocných s jaterní cirhózou byla prokázána abnormální kolonizace tenkého střeva bakteriemi z kolon, zatímco u zdravých osob je jejich množství v tenkém střevě malé. Jedná se o důsledek působení žaludečních kyselin, žluči, pankreatických sekretů a správné motility střeva. Mezi střevní mikroflórou a motilitou tenkého střeva existuje reciproční regulační vliv, kdy je motilita regulována přítomností střevních bakterií. Inhibice produkce žaludečních kyselin indukuje bakteriální přerůstání do tenkého střeva, přerůstání do proximální části pak koreluje s translokací bakterií do extraintestinálních prostor, jako jsou mezenterální lymfatické uzliny, játra a slezina.

Zhruba u třetiny pacientů s alkoholickou cirhózou, ascitem a pokročilou jaterní dysfunkcí bylo popsáno střevní bakteriální přerůstání (intestinal bacterial overgrowth). U cirhotiků patrně zvyšuje bakteriální translokaci, a může tak přispívat ke vzniku infekce obecně. Především je hlavním predisponujícím faktorem spontánní infekce ascitické tekutiny – spontánní bakteriální peritonitidy (SBP) [19]. Za hlavní příčiny jsou považovány achylie a hypochlorhydrie, pokles sekrece IgA a malnutrice způsobená jaterní dysfunkcí, případně alkoholizmem. Poškozené imunitní mechanismy sliznice tenkého střeva, usnadňující bakteriální přerůstání, mohou být jedním

z vysvětlení opakovaného výskytu SBP u pacientů s jaterní cirhózou [19]. Naopak suprese nebo eradikace střevních fakultativně anaerobních gramnegativních bakterií brání jejich translokaci a SBP jak u cirhotických krys v experimentu, tak u pacientů s jaterní cirhózou [9]. Také pokles střevní motility spojený s cirhotickým poškozením jater usnadňuje bakteriální přerůstání do tenkého střeva.

BAKTERIÁLNÍ TRANSLOKACE

Infekční komplikace jsou velmi často způsobeny bakteriálními kmeny, které vycházejí z trávicího traktu. U těžce nemocných pacientů, např. s jaterní cirhózou, je narušena motilita tenkého střeva, vedoucí k bakteriálnímu přerůstání a související translokaci mikrobů přes dysfunkční slizniční bariéru. Na zvýšené střevní propustnosti, a tedy zhoršené funkčnosti střevní bariéry, se podílí zejména portální hypertenze. Dochází k dilataci cév ve sliznici střeva, edému lamina propria, fibromuskulární proliferaci, hypertrofii muscularis mucosae, dále je porušena integrita střevní sliznice, na níž se mohou kromě portální hypertenze podílet i toxické vlivy alkoholu, poruchy biliární sekrece, malnutrice, pokles sekrece růstových faktorů (insulin-like growth faktoru I), změny ve složení a proudění žluči či zvýšené hladiny oxidu dusnatého. Zvýšení střevní propustnosti je zřejmě úměrné stupni portální hypertenze, avšak nezávislé na tíži a etiologii jaterního postižení [5]. U pacientů s jaterní cirhózou a portální hypertenzí klesá cévní rezistence a stoupá splachnický průtok. Tyto změny působí hypoperfuzi sliznice a hypoxii, která dále poškozuje střevní stěnu. V konečném důsledku pak snadno dochází k translokaci střevních bakterií [7].

Pojem bakteriální translokace byl poprvé použit v roce 1979 [3]. Bakteriální translokace je definována jako aktivní či pasivní penetrace živých mikroorganismů a jejich toxic-

portal hypertension, vascular resistance drops and splanchnic blood flow rises. These changes lead to mucosal hypoperfusion and hypoxia further damaging the intestinal wall. Eventually, intestinal bacterial translocation occurs easily [7].

The term bacterial translocation was first used in 1979 [3]. Bacterial translocation is defined as either active or passive penetration of living microorganisms and their toxic products through the mucosal epithelial layer to the lamina propria mucosae. From there, microbes migrate to mesenteric lymph nodes and/or extraintestinal sites [3]. Under normal circumstances, these are only small numbers of bacteria readily destroyed by the immune system in the lamina propria mucosae. Translocation is only possible if their numbers are high, up to 10⁸ bacteria in 1 gram of faeces as reported in the literature [9,10,24].

According to clinical significance, there are four degrees of bacterial translocation [7,24]:

Degree 0: bacteria and/or their components penetrate the mucosa by various mechanisms: active intracellular penetration, diffusion, absorption, endocytosis or phagocytosed by macrophages.

Degree 1: bacteria and/or their components enter the mesenteric lymphatic system and penetrate it centripetally.

Degree 2: bacteria and/or their components are already detectable in the systemic circulation and certain organs. They may also pass directly into small intestinal venules and from there into the portal circulation. Part of the bacteria are probably even capable of intracellular passage through the muscularis propria into the peritoneal cavity (this was the reason for adjusting the original 1985 Berg's definition according to which bacterial translocation is a passage of bacteria and/or their components from the intestinal lumen into the lymphatic system with potential systemic penetration into various organs).

phatic system with potential systemic penetration into various organs).

Degree 3: the organism is systemically overwhelmed by bacteria and/or their components, leading to the septic response.

Bacteria escaping both phagocytosis and destruction by the complement system may even get into the bloodstream. Enterobacteria, staphylococci and enterococci are capable of translocation, i.e. passing live across the intestinal epithelium to the mesenteric lymph nodes, blood and other organs, whereas most anaerobic organisms lack this ability. Bacterial translocation may be confirmed by positive culture from the mesenteric lymph nodes. The main mechanisms underlying the translocation are deficient local mucosal immune response, lower phagocytic activity of both macrophages and neutrophils, increased permeability of the intestinal barrier and the above-mentioned intestinal bacterial overgrowth [9,19].

The factors influencing bacterial translocation may be divided into three groups. Firstly, bacterial factors including the nature of the translocating agents and condition of the surrounding normal microflora. Secondly, factors of the intestinal wall, i.e. its morphological and functional status. And finally, the so-called defensive factors, local and systemic antibacterial activities of the organism [24].

Bacterial factors

The presence of commensal microflora is important for all defence mechanisms [8]. The biological pressure of intestinal microbes is essential for maintaining mucosal barrier function [11]. Impaired physiological microbial balance (e.g. in acute pancreatitis, liver cirrhosis, or due to morphine administration) results in dysfunction of the mucosal barrier and increased bacterial translocation. Thus, potential pathogens penetrate to the outside of the intestine. If obligate anaerobic intestinal bacteria outnumber the aerobically growing species by more than 100 to 1, translocation is exceptional [20].

aerobic intestinal bacteria outnumber the aerobically growing species by more than 100 to 1, translocation is exceptional [20].

Factors of the intestinal mucosal barrier

The primary function of the intestinal mucosal barrier is to maintain the host's integrity by monitoring the contents of the intestinal lumen and protection against invading bacteria and their toxins [8]. Thus, intestinal epithelial cells form an important physical barrier between the intestinal lumen and the human internal environment. Their tight arrangement and fluid secretion represent non-specific protection from bacterial translocation. The function of epithelial cells is supported by other defensive products such as mucus and defensins (small peptides containing cysteine, with high antimicrobial activity).

The immune system

Specific protection against the present antigens is maintained by continuous monitoring of the intestinal contents by the intestinal immune system GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) able to distinguish between invasive microorganisms and harmless antigens such as dietary proteins or commensal microorganisms. The primary immunological barrier is a layer of intestinal epithelial cells. In addition to their non-specific barrier function, they are capable of recognising preserved microbial structures by the so-called TLRs (Toll-Like Receptors). When these are activated by cell-wall lipopolysaccharides of gram-negative bacteria or by lipoteichoic acid of gram-positive pathogens, a process resulting in inflammatory defence response is initiated [17]. If bacteria break the mucosal line of enterocytes, they encounter macrophages and dendritic cells, currently intensively investigated for their essential role in intestinal immunology. Their task is to

kých produktů skrze epiteliální vrstvu sliznice do lamina propria mucosae. Mikrobi odtud migrují do mezenterálních lymfatických uzlin a/nebo do extraintestinálních lokalit [3]. Za normálních podmínek se jedná o malé množství bakterií, které jsou pohotově ničeny imunitním systémem v lamina propria. Translokace je možná teprve při jejich vysokém množství, v literatuře je uváděno až 108 bakterií v jednom gramu stolice [9,10,24].

Z hlediska klinické závažnosti jsou rozlišovány čtyři stupně bakteriální translokace [7,24]:

0. stupeň: bakterie a/nebo jejich komponenty pronikají submukózně pomocí různých mechanismů: aktivní intracelulární penetrací, difuzí, absorpcí, endocytózou nebo fagocytovaně makrofágy.

1. stupeň: bakterie a/nebo jejich komponenty vstoupí do lymfatického mezenterálního systému a jím centripetálně postupují.

2. stupeň: bakterie a/nebo jejich komponenty lze detekovat již v systémové cirkulaci a některých orgánech, přestoupit mohou i přímo do malých střevních venul a jimi do portálního řečiště, část bakterií je zřejmě schopna i intracelulární pasáže přes musculus propria do peritoneální dutiny (právě z tohoto důvodu byla původní Bergova definice z roku 1985, v níž označuje za bakteriální translokaci přestup bakterií a/nebo jejich komponent z lumen trávicího traktu do lymfatického systému s potenciální možností systémového průniku do různých tkání organismu, upravena).

3. stupeň: systémové zaplavení organismu bakteriemi a/nebo jejich komponentami vede k septické odpovědi.

Bakterie, které uniknou fagocytům i destrukci komplementem, mohou proniknout až do krve. Enterobakterie, stafylokoky a enterokoky mají schopnost translokovat, tedy živě přecházet přes střevní epitel do mezenterálních

lymfatických uzlin, krve a ostatních orgánů, zatímco většina anaerobních mikroorganismů tuto vlastnost postrádá. Bakteriální translokace je prokazatelná pozitivitou kultivace z mezenterálních lymfatických uzlin. Hlavními mechanismy vedoucími k translokaci jsou deficit lokální slizniční imunitní odpovědi, pokles fagocytární aktivity makrofágů i neutrofilů, zvýšená propustnost střevní bariéry a zmíněné intestinální bakteriální přerůstání [9,19].

Faktory, které ovlivňují bakteriální translokaci, lze rozdělit do tří skupin. Jednak je to faktor bakteriální, zahrnující povahu translokujícího agens a stav okolní fyziologické mikroflóry, jednak faktor střevní stěny, tedy její morfologický a funkční stav, v neposlední řadě tzv. defenzivní faktory, tj. lokální a systémové antibakteriální aktivity organismu [24].

Faktor bakteriální

Přítomnost komensální mikroflóry je důležitá pro všechny obranné systémy [8]. Biologický tlak střevních mikrobů je nezbytný pro udržení slizniční bariérové funkce [11]. Porušení fyziologické 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 mikroorganismy. Pokud obligátně anaerobní střevní bakterie převyšují svým množstvím více než 100krát aerobně rostoucí druhy, pak ke translokaci dochází jen výjimečně [20].

Faktor střevní slizniční bariéry

Primární funkcí střevní slizniční bariéry je udržení integrity hostitele monitorováním obsahu střevního lumen a ochranou před invadujícími bakteriemi a jejich toxiny [8]. Střevní epiteliální buňky tak tvoří důležitou fyzikální bariéru mezi střevním lumen a vnitřním prostředím člověka. Jejich těsná spo-

jení a sekrece tekutin pak představují nespecifickou ochranu proti bakteriální translokaci. Funkci epiteliálních buněk doplňují i ostatní obranné produkty, jako je hlen a defenziny (malé peptidy s obsahem cysteinu a vysokou antimikrobní účinností).

Imunitní systém

Specifická obrana proti přítomným antigenům je udržována kontinuálním monitorováním střevního obsahu pomocí střevního imunitního systému GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Ten je schopen rozpoznat mezi invazivním mikroorganizmem a neškodným antigenem, jako jsou např. proteiny obsažené v potravě a komensální mikroorganismy. Primární imunologickou bariérou je vrstva střevních epiteliálních buněk. Mimo jejich nespecifickou bariérovou funkci jsou schopny rozpoznat zachovalé mikrobiální struktury pomocí tzv. TLRs (Toll-Like Receptors). Jejich aktivací stěnovými lipopolysacharidy gramnegativních bakterií nebo kyselinou lipoteichoovou grampozitivních agens dochází k iniciaci procesu vyúsťujícího v zánětlivou obrannou odpověď [17]. Pokud bakterie poruší slizniční linii enterocytů, setkají se s makrofágy a dendritickými buňkami, na které je v současnosti upřena pozornost pro důležitou roli ve střevní imunologii. Jejich úloha spočívá v monitorování střevního obsahu. Dlouhými výběžky vyčnívají do lumen střeva, aniž by došlo k narušení pevného spojení mezi epiteliálními buňkami a poškození slizniční bariéry. Dendrity vzorkují přítomné bakterie a ostatní antigeny a předkládají je GALT. Tímto způsobem je udržována kontinuální komunikace mezi střevními bakteriemi a GALT [16].

Z různých zvířecích modelů je známé, že místní zánětlivé změny způsobují gastrointestinální hypomotilitu až ileus [2]. Zhoršení průchodu střevem je pak spojeno s přerůstáním bakterií do tenkého střeva. Zároveň

monitor the intestinal contents. Their long processes reach the intestinal lumen, passing between tightly connected epithelial cells without breaking the mucosal barrier. Dendrites sample the present bacteria and other antigens and present them to the GALT. This is how continuous communication between intestinal bacterial and the GALT is maintained [16].

Various animal models suggest that local inflammatory changes cause gastrointestinal hypomotility or even ileus [2]. Impaired intestinal passage leads to overgrowth of bacteria into the small intestine. At the same time, inadequate administration of antibiotics may produce microbe selection and potentially worsen the condition. Bacterial overgrowth into the small intestine is the most common mechanism causing bacterial translocation into the extraintestinal systems. Fulminant translocation may even result in bacteraemia. In addition, the concept of bacterial translocation as a factor predisposing to infection in experimental cirrhosis is supported by evidence showing that bacteria isolated from the mesenteric lymph nodes are genetically identical

to strains causing spontaneous bacterial peritonitis in the same animals [14]. Higher levels of endotoxins contained in the walls of gram-negative bacteria are another phenomenon considered to prove translocation of bacteria from the intestine into the blood circulation. It is usually positive in cirrhotic patients with no apparent infection and it precedes possible later development of severe bacterial infection [1].

As already mentioned, intestinal bacterial translocation was in past decades prevented by extensive use of antibiotics. In recent years, an alternative strategy has been preferred – administration of probiotics, i.e. living organisms with potentially beneficial effects for their users, as shown by good results in numerous randomised, placebo-controlled studies. Research has focused on the impact of probiotics on microflora most commonly responsible for infections due to agents originating in the gastrointestinal tract, the structural mucosal barrier and the immune system. Probiotics are safe, cost-effective and highly beneficial to health. They contain living organisms which colonise

the intestine after enteral administration. They are assumed to positively affect all the three mechanisms behind bacterial translocation, i.e. intestinal motility and overgrowth of bacteria into the small intestine, structural mucosal barrier function and the immune system [15,18,22].

Although some of these effects are species-specific, even single-species probiotics possess all the expected qualities. In recent years, multi-species probiotics have been preferred, combining various probiotic strains with different health-promoting qualities.

The well-balanced gastrointestinal microflora, together with intact structural and immunological barriers, plays an essential role in preventing infectious complications. Therefore, prevention of bacterial overgrowth, promotion of intestinal barriers and modulation of the immune response are promising for prophylactic care and prevention of both early and late infectious complications in severely ill patients.

Financially supported by the Czech Ministry of Education research grant MSM 6198959223 and IGA NR 9116-3.

neadekvátní podávání antibiotik může způsobit selekci mikrobů a potenciální zhoršení stavu. Bakteriální přerůstání do tenkého střeva je nejčastějším mechanismem vedoucím k bakteriální translokaci do extraintestinálních systémů. Fulminantní translokace může vyústit až v bakteriemii. Koncept bakteriální translokace jako predisponujícího faktoru vzniku infekce u experimentální cirhózy je dále podpořeno daty, která ukazují, že bakterie izolované z mezenterálních lymfatických uzlin jsou geneticky identické s kmeny způsobujícími spontánní bakteriální peritonitidu u stejných zvířat [14]. Také zvýšení hladiny endotoxinu jako součásti stěny gramnegativních bakterií je fenomén považovaný za důkaz translokace bakterií ze střeva do krevního oběhu. Bývá pozitivní u cirhotických pacientů bez zjevné infekce, a předchází tak možnému pozdějšímu rozvoji těžké bakteriální infekce [1].

Jak již bylo uvedeno, k prevenci translokace střevních bakterií se

v minulých desetiletích široce používala antibiotika. V posledních letech se dostává do popředí alternativní strategie – podávání probiotik, tj. živých mikroorganismů s potenciálně příznivým působením na příjemce, které ukazuje dobré výsledky v mnoha randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích. Výzkumy byly zaměřeny na efekt probiotik na mikroflóru nejčastěji zodpovědnou za infekce, jejichž původci vycházejí z gastrointestinálního traktu, dále na strukturální slizniční bariéru a imunitní systém. Probiotika jsou bezpečná a ekonomicky nenáročná, obsahují živé mikroorganismy, které po enterálním podávání osídlí střevo a vykazují široké, zdraví prospěšné vlastnosti. Předpokládá se, že mají příznivý účinek na všechny tři mechanismy spojené s bakteriální translokací: střevní motilitu a přerůstání bakterií do tenkého střeva, strukturální slizniční bariérovou funkci a imunitní systém [15,18,22].

I když některé z těchto účinků jsou druhově specifické, i jednodruhová probiotika v sobě ukrývají všechny tyto očekávané vlastnosti. V posledních letech jsou preferována vícedruhová probiotika, ve kterých se kombinují odlišné probiotické kmeny s různými, zdraví prospěšnými vlastnostmi.

Vyvážená gastrointestinální mikroflóra, intaktní strukturální a imunologická slizniční bariéra tak 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.

Finanční podpora výzkumným záměrem MŠMT MSM 6198959223 a grantem Interní grantové agentury MZ ČR č. NR 9116-3.

References/Literatura

1. Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lip polysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004; 363(9421): 1608–1610.
2. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995; 3(4): 149–154.
3. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23(2): 403–411.
4. Di Febo G, Calabrese C, Matassoni F. New trends in non-absorbable antibiotics in gastrointestinal disease. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24 (9 Suppl 2): 10–13.
5. Ersöz G, Aydın A, Erdem S et al. Intestinal permeability in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(4): 409–412.
6. Gatt M, Reddy BS, MacFie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill – evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(7): 741–757.
7. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353(9147): 139–142.
8. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361(9356): 512–519.
9. Guarner C, Runyon BA, Young S et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26(6): 1372–1378.
10. Hanson LA, Yolken RH. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999: 18–67.
11. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292(5519): 1115–1118.
12. Nozokomiální infekce. *Biology estranky* [online]. 2008. Dostupné z: <<http://www.biology.estranky.cz/clanky/mikrobiologie-a-virologie/nozokomiální-infekce>>.
13. Krčmery V. Manuál antimikrobiální chemoterapie. Bratislava: Osveta 1993.
14. Llovat JM, Bartoli R, March F et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998; 28(2): 307–313.
15. Luyer MD, Buurman WA, Hadfoune M et al. Strain-specific effects of probiotics on gut barrier integrity following hemorrhagic shock. *Infect Immun* 2005; 73(6): 3686–3692.
16. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303(5664): 1662–1665.
17. Mowat AM, Thomas MJ, MacKenzie S, Parrott DM. Divergent effects of bacterial lipopolysaccharide on immunity to orally administered protein and particulate antigens in mice. *Immunology* 1986; 58(4): 677–683.
18. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 520–528.
19. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis. Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(6): 607–612.
20. 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.
21. van Saene HKF, Petros AJ, Sonj N. The essential of intensive care is the prevention of complications. *Cur Anaesth CritCare* 2001; 12(1): 1.
22. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kaufmann SS. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(2): 155–160.
23. Zbořil V. Fyziologie mikroflóry trávicího traktu. *Vnitř Lék* 2002; 48: 300–303.
24. Zbořil V a kol. Mikroflóra trávicího traktu – klinické souvislosti. Praha: Grada Publishing 2005.

Correspondence to/

Adresa pro korespondenci:

Jana Juránková, MD

Department of Clinical Microbiology

University Hospital Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

Czech Republic

e-mail: jjurankova@fnbrno.cz