

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Česká zemědělská
univerzita v Praze**

**Střevní mikrobiota a Crohnova choroba
Bakalářská práce**

**Martina Řezanková
Výživa a potraviny**

**Vedoucí práce: prof. Ing. Eva Vlková, Ph.D.
Konzultant: MUDr. Věra Martinů**

© 2021 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Střevní mikrobiota a Crohnova choroba" vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 30. 4. 2021

Poděkování

Velmi ráda bych poděkovala své školitelce prof. Ing. Evě Vlkové, Ph.D. za pomoc při psaní této práce, dále pak za rady, čas, a hlavně trpělivost, se kterou mi po celou dobu věnovala.

Také bych chtěla poděkovat mé konzultantce MUDr. Věře Martinů za ochotu, vstřícnost, odborné vedení a rady.

Střevní mikrobiota a Crohnova choroba

Souhrn

Tato bakalářská práce se zabývá úlohou střevní mikrobioty v etiologii Crohnovy choroby a využitím probiotické terapie v léčbě tohoto onemocnění.

Crohnova choroba (CD) je chronické, relapsující zánětlivé onemocnění střeva, které bývá diagnostikováno převážně u mladých pacientů a společně s ulcerózní kolitidou (UC) se řadí mezi idiopatické střevní záněty (Inflammatory Bowel Disease IBD). Etiologie Crohnovy choroby není zcela jasná, pravděpodobně se jedná o souhrn faktorů jako je genetická predispozice, snížená diverzita střevní mikrobioty, snížená funkce slizničního imunitního systému a vnější vlivy jako je stres.

Cílem této práce bylo vytvořit ucelený literární přehled o úloze střevní mikrobioty v etiologie Crohnovy choroby a posoudit případné využití probiotických bakterií při léčbě tohoto onemocnění.

Stále častěji do léčby Crohnovy choroby zasahují probiotické bakterie. Probiotika jsou živé mikroorganismy, které mají v přiměřeném množství pozitivní vliv na svého hostitele. Mezi nejčastěji používaná probiotika patří bifidobakterie a laktobacily. Bylo provedeno několik studií na kmenech bakterií, které by mohly přispívat k léčbě Crohnovy nemoci. Jednalo se o kmeny *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (L.GG), *Escherichia coli* Nissle 1917 a *Bifidobacterium longum*.

Mnoho studií, které se zabývaly působením probiotik v terapii Crohnovy choroby prokázaly pozitivní vliv během léčby tohoto onemocnění. Další studie dokládaly neutrální či negativní výsledky při probiotické léčbě. Je zapotřebí provést další experimenty či studie, které by v této problematice přinesly nové poznatky.

Klíčová slova: Zánětlivá střevní onemocnění; Crohnova choroba; střevní mikrobiota; etiologie; patogeneze; probiotika.

Intestinal microbiota and Crohn disease

Summary

This bachelor thesis deals with the role of intestinal microbiota in etiology of Crohn's disease and the use of probiotic therapy in the treatment of this disease.

Crohn's disease (CD) is a chronic, relapsing inflammatory bowel disease that is mainly diagnosed in young patients and, along with ulcerative colitis (UC), is an idiopathic bowel disease (IBD). The etiology of Crohn's disease is not entirely clear, it is probably a combination of factors such as genetic predisposition, reduced diversity of intestinal microbiota, reduced function of the mucosal immune system and external influences such as stress.

The aim of this work was to create a comprehensive literature review of the role of intestinal microbiota in the etiology of Crohn's disease and to assess the possible use of probiotic bacteria in the treatment of this disease.

Probiotic bacteria are increasingly involved in the treatment of Crohn's disease. Probiotics are living microorganisms that have a positive amount of a positive effect on their host. The most commonly used probiotics include bifidobacteria and lactobacilli. Several studies have been performed on bacterial strains that could contribute to the treatment of Crohn's disease. These were strains of *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (L.GG), *Escherichia coli* Nissle 1917 and *Bifidobacterium longum*.

Many studies looking at the effects of probiotics in the treatment of Crohn's disease have shown a positive effect during the treatment of this disease. Other studies have shown neutral or negative results in probiotic treatment. It is necessary to carry out further experiments or studies that would bring new knowledge in this area.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; intestinal microbiota; etiology; pathogenesis; probiotics.

Obsah

1 Úvod	9
2 Cíl práce.....	10
3 Literární rešerše.....	11
3.1 Anatomie a fyziologie střeva	11
3.1.1 Histologie střeva	11
3.2 Slizniční imunitní systém.....	12
3.2.1 Funkce slizničního imunitního systému	13
3.3 Střevní mikrobiota	13
3.3.1 Složení střevní mikrobioty.....	13
3.3.2 Fyziologický význam střevní mikrobioty	15
3.4 Idiopatické střevní záněty	15
3.4.1 Etiopatogeneze idiopatických střevních zánětů.....	16
3.4.2 Ulcerózní kolitida	17
3.4.3 Crohnova choroba.....	17
3.4.3.1 Epidemiologie Crohnovy choroby	17
3.4.3.2 Patogeneze Crohnovy choroby.....	18
3.4.3.3 Léčba Crohnovy choroby	18
3.5 Střevní mikrobiota a střevní idiopatické záněty	19
3.5.1 Mikroorganismy související s Crohnovou chorobou.....	20
3.5.1.1 <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	20
3.5.1.2 Adherentně-invazivní <i>Escherichia coli</i>	20
3.5.1.3 Rod <i>Helicobacter</i>	21
3.6 Probiotika	21
3.6.1 Probiotika a jejich historie	22
3.6.2 Probiotika a zánětlivá onemocnění střeva	22
3.6.3 Možné bakterie přispívající k léčbě Crohnovy choroby	24
3.6.3.1 Bifidobakterie	24
3.6.3.2 Bakterie mléčného kvašení.....	24
3.6.3.3 <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	25
3.6.3.4 <i>Saccharomyces</i>	25

3.6.4	Probiotika v terapii Crohnovy choroby	26
4	Závěr.....	28
5	Seznam literatury	29
6	Seznam obrázků	38

Seznam zkratek

AIEC	Adherent-Invasive <i>Escherichia coli</i> ; Adherentně-invazivní <i>Escherichia coli</i>
BALT	Bronchus Associated Lymphoid Tissue; Součást slizničního imunitního systému
CD	Crohn's Disease; Crohnova choroba
CDAI	Crohn's Disease Activity Index; Bastův index
CDI	<i>Clostridium difficile</i>
FMT	Fekální mikrobiální transplantace
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue; Součást slizničního imunitního systému
GIT	Gastrointestinální trakt
IBD	Inflammatory Bowel Disease; Zánětlivá onemocnění střev
L.GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
LAB	Lactic Acid Bacteria; Bakterie mléčného kvašení
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue; Slizniční imunitní systém
NALT	Nose Associated Lymphoid Tissue; Součást slizničního imunitního systému
PEG	Perkutánní endoskopická gastrostomie
RCT	Randomised Controlled Trials; Randomizovaná dvojité zaslepená studie
SCFA	Short Chain Fatty Acid; Mastná kyselina s krátkým řetězcem
TNF	Tumour Necrosis Factor; Tumor nekrotizující faktor
UC	Ulcerative Colitis; Ulcerózní kolitida

1 Úvod

Mezi zánětlivá onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease IBD) patří ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. IBD jsou onemocnění s ne zcela objasněnou etiologií, pravděpodobně se jedná o souhrn faktorů, u Crohnovy choroby hrají roli také genetické predispozice. Crohnova choroba je onemocnění, které může postihovat celý gastrointestinální trakt, nejčastěji je však postižena ileo-cekální oblast ve všech vrstvách trávicí trubice. Onemocnění se projevuje průjmy, bolestmi břicha, úbytkem hmotnosti či únavou. Objevuje se zde typické střídání fází remise a relapsu. V terapii jsou podávány léky jako jsou kortikoidy, imunosupresiva či mesalazin, v krajním případě je indikován chirurgický zákrok. Toto onemocnění není zcela vyléčitelné, jsou pouze zmírňovány jeho symptomy.

Složení střevní mikrobioty ovlivňuje mnoho faktorů, jako jsou stravovací návyky, genetické predispozice, stres či prostředí. Tyto faktory se tak mohou podílet na ne zcela správně imunitní odpovědi, která je za vznik IBD zodpovědná. V současné době je kladen důraz na léčbu pomocí probiotik, která mají za úkol zlepšit a obnovit rovnováhu mezi mikroorganismy v gastrointestinálním traktu a zmírnit tak zánět. Mnohé studie ukazují, že tato léčba by mohla nabídnou novou směr léčby IBD.

2 Cíl práce

Cílem mé bakalářské práce bylo vytvořit ucelenou literární rešerši o významu střevních bakterií a mikroorganismů v etiologii a patogenezi Crohnovy choroby. Dalším cílem bylo z nastudované literatury dokázat či vyvrátit účinnost a vhodné využití terapie pomocí probiotik u tohoto onemocnění.

3 Literární rešerše

3.1 Anatomie a fyziologie střeva

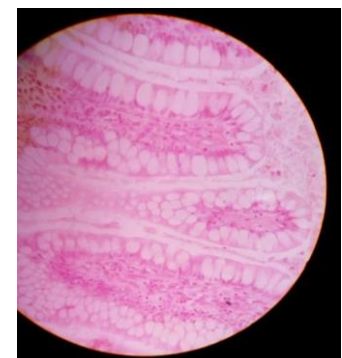
Trávicí trubice začíná dutinou ústní a končí řitním otvorem. Všechny orgány mají typickou stavbu, skládají se se čtyř základních vrstev: sliznice, podslizniční vazivo, vrstva svalová a povrchová část. Sliznice (*tunica mucosa*) je bledě růžová kyprá vrstva se schopností resorpce. V některých oddílech je pokryta hladkou svalovinou, jinde složena v řasy. Sliznice v tenkém střevě vybíhá v drobné výběžky klky (*villi intestinales*). Podslizniční vazivo (*tela submucosa*) je řídká vrstva vaziva, která umožňuje připevnění sliznice ke svalovině trávicí trubice. Tato část obsahuje velké množství cévní sítě a autonomní podslizniční nervovou pletěň. Třetí částí je vrstva svalová (*tunica muscularis*), která tvoří nejsilnější vrstvu stěny trávicí trubice. Začátek a terminální část trávicí soustavy tvoří svalovina příčně pruhovaná, zbývající oddíly jsou tvořeny svalovinou hladkou. Zpravidla se svalovina dělí do dvou vrstev, a to vnitřní kruhové a zevní podélné. Povrchová vrstva (*tunica externa*) má podobu průsvitné blány, která je tvořena plochým epitelem, pod kterým se nachází tenká vrstva subserózního vaziva (Dylevský 2009; Dylevský 2011; Čihák 2016)



Obr. 1: *Tunica mucosa et submucosa* (zvětšení 20×)



Obr. 2: *Tunica mucosa et submucosa* (zvětšení 100×)



Obr. 3: Klky (Zvětšení 100×)

Autorem fotografií je student Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy. Fotografie byly pořízeny s laskavým dovolením vyučujících při hodinách Morfologie a fyziologie člověka 2018.

3.1.1 Histologie střeva

Tenké střevo je dlouhé 3–5 metrů, zprohýbá se do kliček a člení se na oddíly dvanáctník (*duodenum*), lačník (*jejunum*) a kyčelník (*ileum*), které v sebe plynule přecházejí. Sliznici tenkého střeva pokrývá jednovrstevný cylindrický epitel, jehož buňky, enterocyty, jsou na luminární straně opatřeny četnými mikrokly. Mezi buňkami epitelu se nacházejí pohárkové buňky, které jsou zodpovědné za tvorbu ochranného hlenu. Od obecné stavby trávicí soustavy se stěna tenkého střeva liší stavebními a funkčními detaily. Vnitřní povrch je mnohonásobně zvětšen díky slizničním řasám (*plicae circulares*), které jsou vytvořeny ve dvanáctníku a lačníku, postupně jich ale ubývá a dále jsou jen naznačeny, a paličkovitým výběžkům – klkům.

Klky jsou mírně zploštělé, v *duodenu* mají tvar lístkovitý a stojí napříč k podélné ose dvanáctníku, právě v tomto úseku jsou nejhustší. V dalších úsecích střeva jsou kyjovité nebo kuželovité. Jsou vysoké 0,3–1 mm a na 1 mm² podle místa střeva připadá 10–40 klků. Směrem do *ilea* se snižují a jejich hustota klesá. V pravé části střeva, v *duodenu* a části *jejuna*, jsou kruhovitě řasy, které střevním obsahem otáčejí a tím zajišťují jeho dokonalé promíchání, zde dochází k hlavnímu štěpení živin. V druhé polovině tenkého střeva řasy ubývají a převážně jsou zde štěpené látky resorbovány do krevního a lymfatického oběhu. Na klcích jsou vstřebávány aminokyseliny, jednoduché cukry, rozštěpené tuky a vitaminy transportující přes epitelové buňky do krevního, především žilního oběhu, kterým se následně dostávají do jater. Plocha klků představuje asi 40 m². Stejně jako celou sliznici tenkého střeva, tak i klky pokrývá jednovrstevný resorpční epitel. Podslizniční vazivová vrstva v klku je prostoupena cévními kapilárami, které vytvářejí mohutné pletence. V ose klku probíhá slepě začínající mízní kapilára, do které se vstřebává přibližně 60 % resorbovaných tuků. Velký význam mají pro vstřebávání látek pohyby klků, které se pomocí hladké svaloviny smršťují a vypuzují krev spolu s lymfou protékající klkem do odvodných cév. Napomáhají tak rychlejší cirkulaci v klku.

Konečným oddílem trávicího systému je tlusté střevo, které je přibližně 1,5 m dlouhé. Tlusté střevo se dělí na tři oddíly – slepé střevo (*intestinum caecum*), tračník (*colon*), který se dále dělí na tračník vzestupný (*colon ascendens*), přímý tračník (*colon transversum*), tračník sestupný (*colon descendens*) a esovitou kličku (*colon sigmoideum*) a konečník (*rectum*). Stěna v tlustém střevě je bledožlutá a tenká, jelikož zde došlo k redukci svalové vrstvy, což se projevuje výdutěmi stěny, tzv. haustrací. Na sliznici střeva se nachází množství hlenových žlázek, kdy jejich produkt – hlen, chrání vnitřní stavbu střevní stěny při tvorbě a posunu odpadních látek. V této části střeva se klky nenacházejí, jsou zde pouze nízké řasy, které mají malé množství resorpčních buněk (Dylevský 2011; Čihák 2016).

3.2 Slizniční imunitní systém

Mezi nejdůležitější ochranné humorální imunitní faktory, které chrání povrchy střev, jsou lokálně produkované protilátky IgA (McGhee et al. 1992). Některé části slizničního imunitního systému jsou určovány působením vnějších faktorů jako je přirozená mikrobiota. Slizniční imunita může být pozitivně ovlivněna vhodným stravováním, které na ni působí buď přímo či zprostředkovaně, a to stimulací mikrobioty. Narušení imunitního systému může způsobit nevhodná skladba potravy či přítomnost xenobiotik.

Slizniční imunitní systém MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) se skládá ze systémů NALT (Nose Associated Lymphoid Tissue), BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue) a GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Imunitní systém však vykazuje výrazné známky integrace tudíž je označován jako jednotný slizniční imunitní systém. První experimentální důkazy slizniční imunity byly vysvětleny ve 20. století francouzským imunologem Besredkou (Krejsek et al. 2016).

3.2.1 Funkce slizničního imunitního systému

Dle Spencer & Sollid (2016) probíhá imunitní odpověď střev v slizničním imunitním systému GALT a také ve střevních uzlinách. Antigeny, které se dostávají do trávicího traktu s potravou nebo vznikají natrávením potravy se nacházejí v tenkém střevě, zatímco v tlustém střevě je vyvolána imunitní reakce většinou mikrobiálními antigeny. Slizniční imunitní systém tvoří lymfoidní tkáň. Tento systém je nedílnou součástí imunitního systému, který má specializované chemické a mechanické vlastnosti. Tyto bariéry jsou překážkou pro vstup patogenů či antigenů z vnějšího prostředí. Sliznice se tímto brání před kolonizací patogeny, zároveň si ale zachovává odolnost vůči přirozené mikrobiotě a potravním antigenům (Tlaskalová-Hogenová et al. 1995).

3.3 Střevní mikrobiota

Fyziologická mikrobiota trávicího ústrojí je komplexní a dynamická populace sestávající se z bakterií aerobních i anaerobních, virů, hub a dalších mikroorganismů, které vytvářejí složité společenství (Mai & Draganov 2009; Thursby & Juge 2017). Lidské střevo osidluje přibližně 10 bilionů bakterií (Sender et al. 2016), přičemž genetické metody ukazují, že počet mikrobiálních kmenů nacházejících se ve střevní mikrobiotě dosahuje počtu až 40 000 (Mai & Draganov 2009). Střevní mikrobiota je velice rozmanitá, liší se mezi jednotlivci a může kolísat v čase – především během nemocí a raného vývoje (Lozupone et al. 2012), ale i přes to vykazuje značnou stabilitou a odolností vůči vnějším vlivům. Se stářím mikrobiota postupně ztrácí diverzitu i stabilitu (Biagi et al. 2010).

3.3.1 Složení střevní mikrobioty

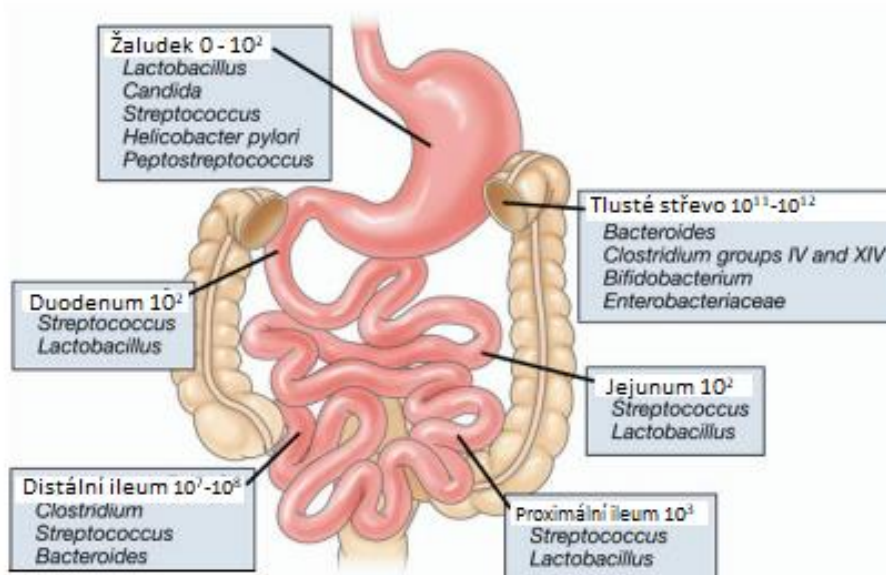
Kvalitativní složení a hustota zastoupení mikroorganismů v těle hostitele je závislá na prostředí, individuálních predispozicích, výživě a imunologických předpokladech střeva (Schindler 2010).

V celém trávicím systému se nacházejí histologicky odlišné oblasti, ve kterých se výrazně liší složení mikrobioty i množství mikroorganismů, které se postupně zvyšuje (obrázek č 4). V žaludku, duodenu a ileu nedosahuje koncentrace mikroorganismů hodnot vyšších než 10^2 – 10^8 /ml tráveniny. V horních částech trávicí trubice se jedná primárně o mikroorganismy, které byly přijaty s potravou (Schindler 2010; Baumgart 2015). Přibližně 90 % střevní mikrobioty zastupují kmeny Firmicutes (asi 64 %) a Bacteroidetes 23 %), následují kmeny Proteobacteria a Actinobacteria (Sartor 2008; Sartor & Mazmanian 2012). Převládajícími bakteriemi v žaludku a duodenu jsou laktobacily, streptokoky, enterokoky (Sadowsky & Whitman 2010). Na sliznici žaludku se může vyskytovat *Helicobacter pylori* (Schindler 2010). V tenkém střevě diverzita narůstá a objevují se zde *Clostridium* a *Bacteroidetes* (Sadowsky & Whitman 2010), dále také enterokoky, laktobacily, bifidobakterie (Schindler 2010). Tlusté střevo je kolonizováno především grampozitivními anaerobními bakteriemi. Gram střevního obsahu obsahuje až 10^{12}

anaerobních bakterií. V tlustém střevě je rozmanitost a hustota mikrobioty na vrcholu svého maxima. Dominují zde převážně kmeny Firmicutes, Bacteroides a Proteobacteria (Sadowsky & Whitman 2010; Baumgart 2015). Dále jsou zde přítomny bakteroidy, laktobacily, enterokoky a klostridie. Mohou se zde vyskytovat i pseudomonády, kvasinky a plísňe (Schindler 2010).

Výsledky nových studií ukazují, že ke kolonizaci střev mikroorganismy dochází již v prenatálním vývoji, a to prostřednictvím placenty a amniové tekutiny. Je zřejmé, že složení mikrobioty v prenatální vývoji je významně závislé na mikrobiotě matky, stejně tak na jejím zdraví a životním stylu (Jiménez et al. 2008; Aagaard et al. 2014; Rodríguez et al. 2015). K masivnější kolonizaci střev dochází již během porodu, kdy plod prochází porodními cestami a jeho trávicí systém je osídlen mateřkou mikrobiotou (Krejsek et al. 2016). Je dokázáno, že střevní mikrobiota jedinců, kteří byli porozeni císařským řezem se výrazně liší od jedinců, kteří byli porozeni přirozenou cestou. Při průchodu porodními cestami se novorozenec dostává do kontaktu s vaginální, střevní a kožní mikrobiotou matky. Přirozený porod je významným faktorem, který ovlivňuje střevní mikrobiotu jedinců v nejranějším věku (Narayan et al. 2015). U jedinců porožených císařským řezem se mikrobiota podobala složení bakterií vyskytujících se primárně na kůži, přičemž dominoval *Staphylococcus*, *Corynebacterium* a *Propionibacterium* (Dominguez-Bello et al 2010; Krejsek et al. 2016). Střevo je nadále kolonizováno během prvních dnů života (Musilova et al. 2015). Mezi prospěšné bakterie, které přispívají ke zlepšení zdraví, patří u novorozenětat bifidobakterie a laktobacily. Bifidobakterie jsou dominující skupinou u kojených jedinců, kteří byly porozeni vaginálně (Musilova et al. 2015).

S věkem dochází k poklesu počtu mikroorganismů v trávicím systému (Verhoef-Verhage et al. 1996).



Obr. 4: Zastoupení hlavních bakteriální rodů v GIT včetně jejich koncentrace (upraveno podle Sartor 2008).

3.3.2 Fyziologický význam střevní mikrobioty

Střevní mikrobiota hraje důležitou roli při syntéze řady vitaminů, zejména – K, B₁₂, kyseliny listové, biotinu a kyseliny pantothenové. Dále je podstatná pro metabolismus žlučových kyselin, metabolismus glukózy a cholesterolu. Mikrobiota je také zodpovědná za syntézu některých esenciálních aminokyselin (Gill et al. 2006 & Lefebvre et al. 2009).

V tlustém střevě je mikrobiotou metabolizována vláknina za vzniku monosacharidů, přičemž z nich fermentací vznikají mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short-chain fatty acid SCFA – jako jsou propionát, butyrát či laktát), které jsou zdrojem energie pro buňky ve střevním epitelu a podporují glukoneogenezi (Gill et al. 2006; Krejsek et al. 2016).

Fyziologická mikrobiota zastává důležitou úlohu při udržování homeostázy střevní epitelální bariéry, stejně tak poskytuje sliznicím hostitele diferenciací podněty, které jsou nepostradatelné pro dozrání a obnovu epitelových buněk (Vyas & Ranganathan 2012; Krejsek et al. 2016). Dále je zodpovědná za prokrvení střevní stěny a stimulace imunitního střevního systému (Van Der Waaij et al. 1972).

V neposlední řadě představují epitelové buňky střevní sliznice přirozenou bariéru vůči kolonizaci patogenů tzv. kolonizační rezistenci. Komenzální kmeny bakterií adherují ke střevní sliznici a tím ji brání před obsazením patogenními kmeny. Buňky epitelu se bezprostředně podílejí na obraně tvorbou hlenu, pohybem řasinek a působením peptidů antimikrobiálního charakteru. Funkčně jsou provázány s buněčnými složkami vrozené imunity slizničních povrchů. Mechanismy obrany u slizniční soustavy jsou výsledkem obranných aktivit zprostředkovaných přirozenou mikrobiotou vlastními epitelovými strukturami a imunitní soustavou (Van Der Waaij et al. 1972; Dabard et al. 2001; Krejsek et al. 2016).

3.4 Idiopatické střevní záněty

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou chronická multifaktoriální relapsující onemocnění s neúplně prozkoumanou patogenezi. Mezi tyto nemoci se řadí Crohnova choroba a ulcerózní kolitida (Vlček et al. 2014; Li et al. 2016). Dle Kohouta (2004) se jedná o relativně nová onemocnění dvacátého století, která se objevují v západních zemích (Coward & Kaplan 2017). Nejčastěji se IBD vyskytují v Evropě, Austrálii a USA, nejmenší počet případů byl zaznamenán v Asii, Africe či Jižní Americe. Obě onemocnění bývají nejčastěji diagnostikována během období dospívání. Tato onemocnění jsou typická především vleklými průjmy, bolestmi břicha, úbytkem hmotnosti a únavou. U IBD byly popsány také rasové rozdíly. Nemoci se častěji objevují u bělošského, než černošského obyvatelstva, zvýšená incidence je také u židovské populace (Vlček et al. 2014; Torres et al. 2017).

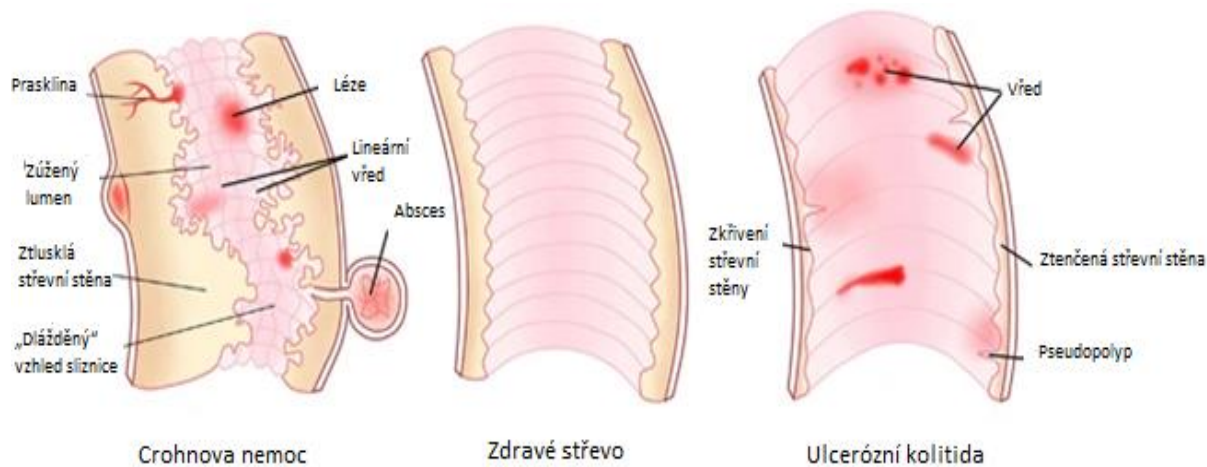
3.4.1 Etiopatogeneze idiopatických střevních zánětů

IBD mohou být výsledkem působení vnějších faktorů, genetických předpokladů v kombinaci se změnou střevní mikrobioty (Torres et al 2017). Jako vnější faktory uvádí Ferko et al. (2002) zvýšený příjem cukru, nedostatek vlákniny a mastných kyselin, hormonální antikoncepci, stres či užívání nesteroidních antirevmatik. Podle Way et al. (1998) jsou pro rizikovými faktory kouření a vysoký příjem cukru. Ananthakrishnan (2015) uvádí, že kouření je jeden z faktorů, který se nejvíce studuje a byla zde zjištěna souvislost mezi kouřením a IBD. Kouření zapříčiňuje zdvojnásobení rizika CD a zhoršuje průběh onemocnění, naopak u pacientů s UC snižuje riziko nemoci na polovinu, nicméně pokud přestane daný jedinec kouřit, riziko UC se zvyšuje (Baumgart & Carding 2007; Ananthakrishnan 2015).

Ačkoli není etiologie IBD známá, je dysbióza střevní mikrobioty považována za závažný faktor, který se na vzniku těchto onemocnění může podílet (Khan et al. 2019). Velkou roli hraje rovnováha mezi prozánětlivými (např. bakterie v lumen střeva, bakteriální i potravinové antigeny) a protizánětlivými (např. slizniční bariéra, hlen) faktory, které jsou modifikovány genetickými faktory či prostředím (Kruis et al. 2004).

V současnosti je akceptována tzv. hygienická hypotéza vzniku idiopatických střevních zánětů. Tato teorie pracuje s faktem, že za posledních sto let se změnil způsob zpracování, přípravy a uchovávání potravin.

Kvůli nižším hygienickým podmínkám konzumovali naši předci potraviny, které byly ve větším kontaktu s mikroorganismy. Imunitní systém střeva byl během fylogenetického vývoje stimulován k efektivitě díky souhře komponent, které jsou přirozenou součástí imunitního systému. U jedinců s predispozicemi k těmto onemocněním dochází ke stavu, který se nazývá ztráta imunitní tolerance vůči fyziologické střevní mikrobiotě. V současné době ztratil střevní imunitní systém střeva cílové struktury (patogenní mikroorganismy), proti kterým by měl bojovat. Imunitní systém pacienta začne cílit na vlastní sliznice či střevní stěny a napadat je. Ztráta střevního imunitního systému je způsobena používáním antimikrobiálních látek v medicíně či konzumací téměř sterilních potravin (Vlček et al. 2014). Podle Silva et al. (2016) jsou onemocnění geneticky předurčena.



Obr. 5: Střevo zasaženo CD, zdravé střevo, střevo postiženo UC (upraveno dle Wagnerova & Gardlik 2013).

3.4.2 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida patří mezi nemoci s nejasným původem. Zánět postihuje pouze sliznici, tedy mukózu a je lokalizován v tlustém střevě. Nejčastěji je postižen konečník a levý tračník. Na postižených částech střeva je možné pozorovat kontinuální zánětlivé změny. Mezi klinické příznaky je možné zařadit bolesti břicha, průjmy s příměsí krve a hlenu či hubnutí. Znamky zánětu se mohou projevit i v očích, ústech či na kůži (Papadakis & Targan 2000; Bouma & Strober 2003; Vlček et al. 2014).

3.4.3 Crohnova choroba

Poprvé byla Crohnova nemoc (CD) popsána v roce 1932. Dochovány jsou ale i popisy starší, které věrně připomínají současné pacienty s CD. Roku 1612 W. H. Fabry popsal, že při sekci adolescenta, který zemřel v krátkém čase po vzniku bolestí břicha a horeček, neležel v ileu výrazně ztlustělou střevní stěnou, která vedla k neprůchodnosti a následně perforaci střeva. Podobný popis pochází také od G. G. Morgagniho z roku 1769 (Fielding 1985; Kohout 2004).

U CD se jedná o chronicky recidivující zánětlivý stav, který může postihovat jakoukoli část gastrointestinálního traktu (GIT), nejčastěji se však nachází v ileo-cekální oblasti, přičemž jsou postihovány všechny vrstvy trávicí trubice (Vlček et al. 2014; Laube et al. 2018). Dle Way et al. (1998) má přibližně 50 % pacientů postiženo tenké i tlusté střevo zároveň. Nemoc je charakteristická segmentálními zánětlivými změnami, kdy je postižen jeden či více úseků tenkého a (nebo) tlustého střeva. Vzácně se může objevit postižení i žaludku a duodena. Pro průběh tohoto onemocnění je typické střídání fází klidu (remise) a fází zhoršení, vzplanutí zánětlivého procesu (relapsy). Charakteristickým nálezem jsou granulomy a obrovské buňky tzv. „epiteloidní buňky“ s proliferací lymfatické tkáně v mikroskopickém obrazu (Kohout 2004; Vlček et al. 2014). Choroba se může objevit v jakémkoli věku, nejčastěji je však diagnostikována u mladých lidí ve věku 15–30 let (Sands & Siegel 2016).

3.4.3.1 Epidemiologie Crohnovy choroby

V západních zemích indicie CD neustále roste a stále se posouvá do mladších věkových kategorií. Incidence tohoto onemocnění je v Evropě 12,7/100 000 obyvatel za rok. V USA je prevalence CD 201/100 000 dospělých a 43/100 000 u dětí a mladistvých do 20 let (Vlček et al. 2014; Sands & Siegel 2016). Ve 20. století podle Way et al. (1998) činila prevalence 20–90/100 000 obyvatel v USA a Evropě.

Odhaduje se, že v Evropě žije nyní přibližně 2,5 – 3 miliony obyvatel s IBD, přičemž náklady na zdravotní péči činí více než 4,5 miliard EUR za rok (Coward & Kaplan 2017).

3.4.3.2 Patogeneze Crohnovy choroby

Ambrůzová a Rádovájhash (2012) uvádí, že nové poznatky v mechanismu vzniku Crohnovy choroby odhalily studie, které se zabývaly genetickou podstatou tohoto onemocnění. Výsledky výzkumu poukázaly na selhávání mechanismů symbiózy mezi střevní mikrobiotou a střevním slizničním imunitním systémem. Studie ukazují, že Crohnova nemoc vzniká pravděpodobně nepřiměřenou reakcí imunitního systému na střevní mikrobiotu u jedinců s genetickými predispozicemi. S CD je spojována celá řada genů, přičemž mnoho z nich souvisí s funkcí nespecifické imunitní odpovědi (Ambrůzová & Rádovájhash 2012). Důležité postavení v patogenezi CD mají T lymfocyty, a především jejich subpopulace CD4+ lymfocyty tzv. pomocné T lymfocyty (T – helper lymfocyty). CD4+ lymfocyty se dělí podle tvorby cytokinů do tří skupin. Jsou to Th1, které vytvářejí prozánětlivě působící cytokiny (TNF α a interferon γ), druhou skupinou jsou Th2 buňky tvořící cytokiny s imunomodulačním účinkem (IL-4, IL-5). Poslední skupinou jsou buňky Th3 nebo Tr1. Jedná se o malou skupinu buněk, které produkují hlavně TGF β , což je imunoregulačně působící látka, která dokáže zablokovat uvolnění prozánětlivě působících cytokinů. Kohout (2004) uvádí, že důležitým objevem během posledních let bylo zjištění, kdy je diferenciaci CD4+ lymfocytů na Th1 či Th2 determinována účinkem IL-12, který je zodpovědný za uvolnění antigenu prezentujícího buňky (makrofágy, monocyty) po kontaktu s antigenem. Po rozdělení CD4+ do skupiny Th2 je klíčová přítomnost IL-4 a IL-6, které jsou tvořeny taktéž makrofágy – buňkami, které prezentují antigen. U CD jsou většinou zastoupeny CD4+ s fenotypem Th1. U UC je tento jev opačný (Kohout 2004).

3.4.3.3 Léčba Crohnovy choroby

Multifaktoriální patogeneze IBD vede k tomu, že se léčba odvíjí od závažnosti a rozsahu onemocnění (Wagnerova & Gardlik 2013).

Obecně je pro pacienty s CD doporučováno, aby jejich dieta byla vyvážená a měla by obsahovat dostatek vlákniny. Závidí však na fázi onemocnění. Strava, která je nízkotučná, bezesbytková a bez laktózy je ordinována u pacientů, kteří trpí laktózovou intolerancí či stenózami. Své místo v terapii má také enterální výživa, která je dle Dastych (2012) definována jako podávání vyvážených roztoků do trávicího traktu popíjením tzv. sipping nebo sondou, která může být nazogastriká, nazojejunální či PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie). Tento způsob léčby může sloužit jako primární či podpůrná terapie v počátcích remise (Lochs et al. 2006; Dastych 2012). Tento způsob výživy je úspěšný především u pacientů v dětském věku, jelikož u nich snižuje aktivitu nemoci a díky tomu je možné snížit podávání kortikosteroidů. U dospělých se prokázala nižší účinnost této léčby ve srovnání s léčbou kortikosteroidy (Zachos et al. 2001; Lakatos et al. 2007).

Jako podpůrná terapie u CD může být doporučena konzumace probiotik. O této problematice pojednává samostatná kapitola zařazená dále v textu.

Pokud je u pacienta zvolena biologická terapie, pak je klíčovým mediátorem zánětu při CD pro-zánětlivý cytokin TNF- α (tumor nekrotizující faktor alfa). Protilátky anti-TNF- α

mají celou škálu účinků, včetně toho, že mohou ovlivňovat apoptózu buněk (Richter & Bickston 2006).

Chirurgická léčba se týká přibližně 70-85 % pacientů trpících tímto onemocněním. Dle Ehrmann et al. (1991) bylo sledováno 144 pacientů, z čehož se chirurgická léčba týkala 72 % nemocných. Předpokladem k tomuto typu léčby je selhání konzervativní léčby, komplikace jako jsou stenózy, píštěle či perianální postižení (Rutgeerts et al. 1984; Rutgeerts 2002).

V posledních letech se uvažuje o transplantaci fekální mikrobioty (FMT) jako o možné léčbě do budoucna. Tato transplantace se zaměřuje na úpravu složení střevní mikrobioty a k překonání její dysbiózy. Jedná se o infuzi či štěpení fekálního kapalného filtrátu od zdravého dárce do střeva příjemce. Nedávné studie ukázaly, že FMT je účinná léčba rekurentních *Clostridium difficile* (CDI) s více než 90% úspěšností a lze ji považovat za antibiotickou náhradu rekurentních a refrakterních CDI, u kterých došlo k relapsu více než třikrát (Bak et al. 2017). Tato metoda je zatím v České republice zkoušena pouze experimentálně.

Léčba symptomů je nedílnou součástí komplexního přístupu u Crohnovy nemoci. Podávány jsou různé protiprůjmové léky, které snižují četnost vyprazdňování (Lukáš 1998). Feagan et al. (1995) uvádí, že ačkoli jsou kortikosteroidy vysoce účinné ke zlepšení příznaků, během snahy o ukončení léčby je přibližně 20 % pokusů neúspěšných. Pacienti mají z léčby nadále komplikace onemocnění anebo mohou trpět chronickou toxicitou.

Toto onemocnění není medikamentózně ani chirurgicky zcela vyléčitelné (Kohout 2004). Jeho léčba probíhá komplexně, například kombinací enterální výživy s kortikoidy či imunosupresivy.

3.5 Střevní mikrobiota a střevní idiopatické záněty

Dle Chassaing et al. (2011) je nejmarkantnější charakteristikou střevní mikrobioty u IBD snížená diverzita. U jedinců trpících CD ve srovnání se zdravými jedinci byl zjištěn pokles bakterií s protizánětlivým účinkem a nižší výskyt Firmicutes, *Faecalibacterium prausnitzi*, *Dialister invisus* či bakterie *Clostridium XIVa*. Dále byl zaznamenán snížený počet bakterií rodu *Clostridium* produkujících butyrát, který má protizánětlivé účinky a také schopnost snižovat cytokinovou odpověď. Dle Gophna et al. (2006) by mohl snížený počet klostridií zvyšovat šanci pro vznik CD. U jedinců s CD byl také zaznamenán nárůst *Ruminococcus gnavus* (Gophna et al. 2006; Joossens et al. 2010).

Nižší zastoupení u pacientů s IBD měly také bifidobakterie, klostridie, ruminokoky a laktobacily. Četnějšími zástupci jsou *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*. Pacienti s IBD pravděpodobně vykazují zvýšenou přítomnost potenciálně patogenních mikroorganismů jako jsou například *Escherichia coli* a salmonely (Chassaing et al. 2011; Derikx et al. 2016).

Symbiotická střevní mikrobiota svými metabolickými produkty moduluje imunitní systém tak, že podporuje tvorbu regulačních T lymfocytů, jako je tomu například u *Bacteroides* a některých bakterií rodu *Clostridium*. Další modulací je tzv. down regulace prozánětlivých cytokinů jako u bakterií rodu *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* či u *Faecalibacterium prausnitzi*. Bakterie *Faecalibacterium prausnitzi* vykazuje jako producent

butyrátu protizánětlivý efekt, přičemž právě počty těchto bakterií klesají u nemocných s idiopatickými střevními záněty a nadále je tento pokles popisován jako rizikový faktor pooperačního opětovného výskytu Crohnovy choroby (Chassaing et al. 2011; Nishida et al. 2018).

3.5.1 Mikroorganismy související s Crohnovou chorobou

Mezi mikroorganismy, které ovlivňují Crohnovu nemoc patří *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, adherentně-invazivní *Escherichia coli* a bakterie rodu *Helicobacter*.

3.5.1.1 *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*

Dle Golat et al. (2009) by mohla být bakterie *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* jedním z důvodů vzniku Crohnovy choroby. Tato bakterie je totiž zodpovědná za vznik Johnovy nemoci neboli paratuberkulózy, která způsobuje zánětlivá onemocnění střev u savců jako jsou ovce či krávy a Crohnově nemoci se velmi podobá. Ve studii, kterou Golat prováděl, bylo zjištěno, že *Mycobacterium avium* adheruje k mukóze střeva a migruje k povrchu pohárkových buněk, které napadne a kolonizuje, čímž dochází k jejich poškození a vzniku zánětu.

V roce 1999 byl Naserem a Shafranem vytvořen experiment, kdy došlo k reakci rekombinantních antigenů p35 a p36 *Mycobacterium avium* se vzorky krve od 110 lidí, přičemž 61 z nich trpělo Crohnovou chorobou, 12 ulcerózní kolitidou a 35 jedinců bylo zdravých. Výsledky prokázaly, že u sér pacientů s CD 93 % vzorků reagovalo alespoň s jedním antigenem a u 77 % proběhla reakce s oběma, 7 % vzorků nereagovalo vůbec. U 12 sér pacientů s UC reagovalo pouze 8 % alespoň s jedním antigenem. Z 35 vzorků od zdravých jedinců reagovalo 26 % s jedním antigenem, s oběma antigeny nereagovalo ani jedno sérum. Data potvrzují, že existuje významný rozdíl v reaktivitě mezi vzorky séra od pozitivního pacienta s CD a vzorky kontrolního séra. Tato skutečnost poukazuje na další důkazy, které ukazují na asociaci mykobakterií s CD. Data také naznačují, že existuje velký potenciál pro použití rekombinantních antigenů p35 a p36 *M. avium* subsp. *paratuberculosis*, a to jednotlivě nebo kombinovaně v sérologickém testu na diagnostiku a případný vývoj vakcíny.

V roce 2004 byla provedena další studie, která se zaměřovala přítomnost *Mycobacterium avium* v krvi pacientů s CD. Metodou PCR bylo zjištěno, že 50 % nemocných CD mělo v krvi tuto bakterii přítomnou. Pacienti trpící UC byly na tuto bakterii pozitivní ve 22 % případů, u zdravých jedinců se *Mycobacterium avium* nevyskytovala vůbec.

Tyto výsledky by měly podtrhnout domněnku, že vznik CD je spjat s bakterií *Mycobacterium avium* (Naser & Shafran 1999; Naser et al. 2004).

3.5.1.2 Adherentně-invazivní *Escherichia coli*

Adherentně-invazivní *Escherichia coli* (AIEC) je patotyp bakterie *E. coli*, který byl identifikován ve střevní sliznici u pacientů trpících Crohnovou nemocí. AIEC kolonizuje

sliznici střeva a adhezuje k buňkám epitelu. Díky makropincytóze je schopna proniknout do makrofágů, kde se replikuje bez vyvolání smrti hostitelské buňky a indikuje uvolňování velkého množství TNF- α . Toto stálé porušování vede ke střevnímu zánětu. Dle Darfeuille-Michaud et al. (2004), kteří prováděli výzkum, se ve vzorcích sliznic tenkého střeva nacházela AIEC u 21,7 % případů CD, oproti tomu u zdravých jedinců to bylo pouze 6,2 %. Porovnávané vzorky sliznic z tlustého střeva odhalily AIEC u 3,7 % pacientů trpících CD a u 1,9 % zdravých jedinců (Darfeuille-Michaud 2002; Darfeuille-Michaud et al. 2004).

3.5.1.3 Rod *Helicobacter*

U některých bakterií rodu *Helicobacter* se spekuluje o možném vlivu na vznik IBD. Bylo prokázáno, že druhy *Helicobacter* způsobují kolitidu u zvířecích modelů a byly také identifikovány u lidských průjmových onemocnění, včetně CD (Bell et al. 2003). U *Helicobacter pylori* byla prokázána podpora produkce protizánětlivých cytokinů. Vyšší množství antigenů proti *Helicobacter pylori* by mohlo přispívat k rozvoji CD (Oliveira et al. 2006). Nejnovější studie z roce 2021 ukazuje, že prevalence *Helicobacter pylori* u pacientů s IBD, zejména pak u CD, je nižší než u běžné populace. Tato bakterie tak může být ochranným faktorem pro pacienty s CD. Toto tvrzení však vyžaduje ještě další studium (Ding et al. 2021).

3.6 Probiotika

Pojem „probiotikum“ bylo poprvé použito v roce 1965. Lilly a Stillwell ho použili k označení a popisu látek, které jsou vylučovány jedním organismem a stimulují růst jiného (Gupta & Garg 2009). Probiotika jsou definována jako živé nepatogenní mikroorganismy, které jsou při užívání v dostatečném množství svému hostiteli přínosem. Používají se zejména ke zlepšení mikrobiální rovnováhy v gastrointestinálním traktu. Mezi probiotické organismy patří například kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* ssp. *bouardii*, dále bakterie *Bifidobacterium* či bakterie mléčného kvašení, jako je rod *Lactobacillus*. Probiotika mohou být užívána jako doplňky stravy či potraviny s vysokým podílem těchto mikroorganismů (Williams 2010; Gasbarrini et al. 2016). Probiotika byla uznána jako přední faktor podporující zdraví (George Kerry et al. 2018). Probiotika působí na příjemce různými mechanismy, jako je snižování střevního pH, snižování kolonizace a invaze patogenních organismů, regulují imunitní odpovědi hostitele podporují ochranné funkce střevního epitelu a modulují aferentní senzitivní dráhy (osa mikrobiom-střevo-mozek) (Verna & Lucak 2010; Williams 2010).

Aby byly probiotické bakterie schopny kolonizovat hostitele, tak musí odolávat kyselému prostředí v žaludku, stejně tak i působení žlučových kyselin (Cukrowska et al. 2009). Mechanismy působení jednotlivých probiotických kmenů mohou být různé, i přesto, že společný mechanismus je patrný u celé řady probiotických kmenů. Adherence ke střevní sliznici zabraňuje kolonizaci patogenních bakterií (Guarner & Malagelada 2003). Preparáty probiotických bakterií dokážou změnit střevní mikrobiální rovnováhu, zablokují adhezní místa, a konkurují patogenům v oblasti živin (Jonkers et al. 2012; Orel & Trop 2014).

Probiotika jsou zodpovědná za zvyšující se proliferaci epiteliálních buněk v tenkém střevě, céku a distálním kolonu (Ichikawa et al. 1999). Proliferace je způsobena schopností probiotických bakterií produkovat mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) fermentací polysacharidů. Butyrát poskytuje živiny kolonocytům a tím pozitivně ovlivňuje funkci střevní bariery zvýšením sekrece mucinu (Jonkers et al. 2012, Hudcovic et al. 2012).

3.6.1 Probiotika a jejich historie

Historie probiotik je pravděpodobně stejně stará jako historie člověka, jelikož je úzce spjata s používáním fermentovaných potravin. Ačkoli se přesně neví, kdy začal člověk získávat fermentované jídlo, významnou inovací bylo v historickém zemědělství zavedení mlékárenství, jelikož se jako součást stravy u našich předků začaly objevovat fermentované produkty jako jsou sýry či jogurty. Téměř každá civilizace využívala pro konzervaci potravin nějaký proces kvašení. V Asii se vyráběly fermentované nápoje především z rýže, ve starověkém Egyptě a Mezopotámii se vyrábělo víno z ovoce, medovina a ze sladových obilovin pivo.

Na začátku 20. století identifikoval Louis Pasteur mikroorganismy, které zodpovídají za proces fermentace. V roce 1907 vyslovil ruský biolog Ilja Mečnikov teorii, že za zdravím a dlouhověkostí bulharských zemědělců stojí pravidelná konzumace fermentovaného mléka, které obsahuje *Lactobacillus bulgaricus*. Mečnikov také popsal, jak bakterie mléčného kvašení zabraňují hnilobným procesům v gastrointestinálním traktu a tím zlepšují trávení a prodlužují život (Metchnikoff 1907; Gasbarrini et al. 2016).

3.6.2 Probiotika a zánětlivá onemocnění střeva

Probiotika jsou podávána během zdravotních problémů, které jsou spojeny se střevní dysbiózou. Mezi tato onemocnění se řadí IBD, u něhož byl zjištěn snížený výskyt bifidobakterií či laktobacilů, ale byl zde zaznamenán zvýšený výskyt proteobakterií – patogenní *E. coli* a salmonel (Derikx et al. 2016).

Mezi výhody probiotické terapie patří její relativní bezpečnost. Probiotika nemají prakticky žádné vedlejší či nežádoucí účinky (Borchers et al. 2009). Otázkou je, zda je bezpečné jejich podávání u těžce nemocných pacientů. V probiotické terapii může totiž docházet ke komplikacím jako je probiotická sepsis či endokarditida způsobená laktobacily. V případě endokarditidy se jedná o zánět vnitřního povrchu srdce důsledkem cirkulace bakterií v krevním řečišti, ke kterému dochází v případě, kdy má pacient poškozené srdeční chlopně. V obou případech se však jedná o velmi vzácné komplikace (Verna & Lucak 2010; „Infekční endokarditida“ 2015 - 2021).

Zatím bylo ale provedeno málo klinických studií, které by jasně dokazovaly léčebné či preventivní účinky podávání určitých probiotik u různých nemocí. Přesto se však najdou případy chorob, především gastrointestinálního traktu, kde bylo podáváním probiotik dokázáno jejich léčebné či preventivní působení (např. pouchitida, průjmy rotavirové či průjmy během antibiotické léčby). Z výsledků klinických studií vyplývá, že mají jistý léčebný účinek i u pacientů s ulcerózní kolitidou, zatímco u pacientů trpících Crohnovou nemocí nebyla

prospěšnost probiotik přesvědčivě prokázána (Frič 2002; Hansen & Sartor 2015). Léčba pomocí probiotik je indikovaná u pacientů s ulcerózní kolitidou s ileo-pouch anastomózou. Kombinace kmenů probiotik známý pod názvem VSL#3, kam jsou zařazeni *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* a *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, snižuje riziko akutního vzplanutí u chronické pouchitidy (Gionchetti et al. 2003). V případě přípravku VSL#3 se jedná o doplněk stravy, který není vázán na lékařský předpis a neprochází schvalovacím procesem. Výrobce má pouze povinnost zaslat etiketu na Ministerstvo zemědělství České republiky. Naproti tomu Colinfant New Born, který obsahuje lyofilizovanou *E. coli*, patří mezi léky, musí tudíž před uvedením na trh projít schvalovacím řízením (registrací), kde se hodnotí jeho účinnost, jakost a bezpečnost. Výrobce dále dokládá toxikologické a farmakologické zkoušky.

Kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 slouží jako rovnocenná náhrada mesalazinu při udržovací terapii ulcerózní kolitidy v případech, kdy z nějakého důvodu nemůže pacient tuto látku užívat. Mechanismus účinku tohoto probiotika je pravděpodobně ve stimulaci obranného systému (Travis et al. 2006). Analýzy by se měly zaměřit na skutečnost, které probiotické kmeny jsou skutečně nejúčinnější v konkrétním prostředí a zda jsou účinnější samostatně nebo ve spojení s dalšími kmeny (Shanahan 2004). Dle Tannock (2005), který se své studii uvedl, že je nepravděpodobné, aby mohla probiotika nějak zásadně ovlivňovat střevní mikrobiotu. Na druhou stranu četné studie dokázaly, že probiotika mohou opravdu pozměnit zastoupení střevní mikrobioty, jak u lidí, tak i u zvířat (Kuhbacher et al. 2006; Vlkova et al. 2012). V mnoha případech je však tato změna pouze krátkodobý stav do ukončení probiotické léčby (Tannock 2005). Mezi nejnovější směr k využití probiotických bakterií při léčbě střevních chorob patří možnost přípravy a aplikace rekombinantních kmenů bakterií, které jsou schopny produkovat biologicky aktivní molekuly, jako je např. cytokinin s protizánětlivým účinkem (Braat et al. 2006).

U probiotik existuje celá řada mechanismů účinků. Mají antimikrobiální aktivitu, některá mohou snižovat pH v lumenu střeva, produkují antimikrobiální peptidy nebo inhibují bakteriální invazi. Mezi další patří účinek patří i zlepšení funkce bariéry zvýšením produkce hlenu a celistvosti bariéry (Ng et al. 2009).

Guslandi et al. (2000) uvádí, že byla hodnocena role kvasinky *Saccharomyces boulardii*, která má příznivé účinky na lidské střevo při udržovací léčbě Crohnovy choroby. Třicet dva pacientů s CD v klinické remisi bylo po dobu šesti měsíců léčeno mesalaminem, který byl podáván po 1 gramu třikrát denně. Druhé skupině se podával mesalamin dvakrát denně ve stejném množství, ale zároveň byla pacientům podávána i *Saccharomyces boulardii*, a to 1 gram denně. Klinické relapsy, které byly hodnoceny pomocí hodnot Bastova indexu (CDAI), který kvantifikuje symptomy, byly pozorovány u 37,5 % pacientů, kteří užívali samotný mesalamin a u 6,25 % pacientů ve skupině, která byla léčena pomocí mesalaminu a probiotika. Výsledky studie naznačují, že *Saccharomyces boulardii* by mohla představovat užitečný nástroj při udržovací léčbě Crohnovy choroby.

3.6.3 Možné bakterie přispívající k léčbě Crohnovy choroby

3.6.3.1 Bifidobakterie

Bifidobakterie jsou definovány jako grampozitivní, nepohyblivé anaerobní bakterie. Tyto mikroorganismy byly poprvé popsány v letech 1899-1900 (Sgorbati et al. 1995; Mayo & Van Sinderen 2010). Bifidobakterie jsou přidávány do jogurtů či mléčných výrobků a kojenecké výživy. Přítomnosti těchto bakterií ve vysokém počtu ve střevní mikrobiotě je totiž spojována s dobrým zdravotním stavem jedince (Bunešová et al. 2015).

V roce 2015 provedla Srutková et al. studii na myších s indukovanou kolitidou, kde byly porovnávány kmeny *Bifidobacterium (B.) longum* pro svůj vliv v prevenci a léčbě IBD. Bylo testováno devět různých probiotických kmenů, které byly hodnoceny na základě stimulace myších splenocytů. Ukázalo se, že *B. longum ssp. longum* CCM 7952 chránil myši před rozvojem experimentální kolitidy. Srutková et al. (2015) se domnívá, že některé imunomodulační vlastnosti mohou být u rodu *Bifidobacterium* rozšířené, jiné naopak vzácné a charakteristické pouze pro daný kmen. Pečlivý výběr těchto bakterií by mohl mít zásadní význam v klinických studiích s probiotiky u lidí trpících IBD (Srutkova et al. 2015).

3.6.3.2 Bakterie mléčného kvašení

Bakterie mléčného kvašení (Lactic Acid Bacteria, LAB) jsou mikroorganismy, které významně ovlivňují metabolické a imunitní procesy gastrointestinálního traktu (George et al. 2018). LAB jsou grampozitivní, nepohyblivé a nesporulující tyčinky či koky, které jsou aerotolerantní nebo fakultativně anaerobní a vždy mají s fermentativním metabolismem (Shanahan, 2002; Afouda et al. 2017). Tyto bakterie jsou schopny fermentovat sacharidy na laktát. Podle produktů vznikající během fermentace je možné LAB rozdělit na homofermentativní (OHOL) a to v případě, pokud je produktem fermentace pouze kyselina mléčná, dále pak na fakultativně homofermentativní (FHOL) a obligátně heterofermentativní (OHEL), kdy vzniká také acetát, ethanol a oxid uhličitý (Kiňová Sepová et al. 2008; Afouda et al. 2017). Tyto bakterie mají antioxidační, antimikrobiální a protizánětlivé účinky. Také přispívají k vyvážené odpovědi Th1 a Th2 imunitní odpovědi, jelikož stimulují Th regulační odpověď a produkci TGF- β (transforming growth factor β) (Kozakova et al. 2016). Yan et al. (2007) uvádí, že mezi nejznámější laktobacily s probiotickým účinkem patří např. kmen *Lactobacillus rhamnosus*. Z bakterie *Lactobacillus rhamnosus* GG (L.GG) byly izolovány a zkoumány dva proteiny, a to p75 a p40, které inhibují produkci TNF- α a podporují růst buněk (Yan et al. 2007). Předpokládá se, že L.GG má pozitivní vliv při léčbě CD (Gupta et al. 2000). Studie, kterou prováděl Gupta et al. (2000) zjišťovala, zda má L.GG nějaký vliv během léčby CD u dětí. Bylo zjištěno, že podávání L.GG snížilo aktivitu nemoci (došlo ke zmírnění zánětu) a napomohlo ji stabilizovat. Po 4 týdnech došlo ke snížení skóre průměrné aktivity Crohnovy choroby o 73 % oproti výchozím hodnotám, po 12 týdnech této terapie se také výrazně snížila propustnost střevní stěny (Gupta et al. 2000).

V roce 2004 provedl Schultz et al. experiment, který se zaměřoval na 11 dospělý trpící CD. U jedinců, kterým byla podávána L.GG po dobu 6 měsíců došlo u dvou pacientů k remisi, ve

skupině, které bylo podáváno placebo došlo ke stejnému výsledku. K relapsu u skupiny s L.GG došlo ve dvou případech, u jedinců, kterým bylo podáváno placebo ve třech. Tato studie tak nemohla prokázat přínos L.GG při vyvolání či udržení remise u dospělých pacientů s CD (Schultz et al. 2004). Pozitivní účinek L.GG byl pozorován jen u dětských pacientů (Gupta et al. 2000).

3.6.3.3 *Escherichia coli* Nissle 1917

Kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 je jeden z nejlépe studovaných probiotických kmenů, který byl izolován v roce 1917. Při léčbě tohoto onemocnění byl zaznamenán úspěch, později se jeho využití zaměřilo na léčbu chronických zánětlivých stavů (Schultz 2008). Jedná se o gramnegativní, pohyblivé, fakultativně anaerobní bakterie, které se řadí do čeledi Enterobacteriaceae. Tento kmen, který je nyní využíván jako probiotikum pod názvem Mutaflor, zabraňuje kolonizaci patogenních bakterií a je schopen pozitivně ovlivnit gastrointestinální homeostázu (Boudeau et al., 2003; Chibbar & Dieleman 2015). Malchow (1997) uvádí, že byla testována *E. coli* Nissle 1917 na účinnost a toleranci při udržování remise u pacientů s Crohnovou chorobou tlustého střeva. Fyziologické bakterie snížily riziko relapsu a minimalizovaly potřebu glukokortikoidů. Z této studie vyplývá, že část střevní mikrobioty, stejně jako imunitní odpověď hostitele se při narušení metabolické aktivity střevní mikrobioty podílejí na počátku remise CD tlustého střeva (Malchow 1997). Během další studie, která se zabývala působením *E. coli* Nissle 1917 proti patogenní adherentně-invazivní *E. coli*, jež byla izolována od pacientů trpících CD, bylo zjištěno, že *E. coli* Nissle 1917 vykazovala v závislosti na množství a čase závislou adhezí k buňkám střevního epitelu a inhibovala adhezí AIEC. V experimentu s koinfekcí dosáhl inhibiční účinek AIEC 78 – 99,9 %. Preinkubace intestinálních epitelálních buněk s kmenem Nissle 1917 snížila AIEC o 97,2 – 99,9 %. Jelikož byly při experimentech dokázány silné a významné inhibiční účinky, mohla by být *E. coli* Nissle 1917 účinná jako preventivní či léčebná probiotická terapie u pacientů s CD (Boudeau et al. 2003).

3.6.3.4 *Saccharomyces*

Saccharomyces je rod hub, zahrnující velké množství druhů kvasinek, patřících do čeledi *Sacharomycetaceae*. *Saccharomyces* jsou definovány jako jednobuněčné a saprofytické houby. Nejznámější kvasinkou využívanou v medicíně je *Saccharomyces cerevisiae* var *boulardii*. Tato kvasinka chrání střevní sliznici, má schopnost na sebe vázat toxiny či patogenní mikroorganismy, podporuje růst laktobacilů a bifidobakterií, dále napomáhá uvolňovat protilátky IgA (Guslandi et al. 2000; Sokol et al., 2017). Studie z roku 2000, kterou vytvořil Guslandi et al. porovnávala 32 pacientů s CD. Skupině 1 se 16 pacienty byl podáván 1 g mesalazinu třikrát denně. Skupina 2 dostávala 1 g mesalazinu dvakrát denně a 1 g preparátu se *Saccharomyces boulardii*. Po půl roce léčby bylo zjištěno, že klinické relapsy se vyskytovaly u jedinců, kterým byl podáván mesalazin, méně (6,25 %) než tomu bylo u pacientů, kterým byl podáván pouze mesalazin (37,5 %) (Guslandi et al. 2000).

Experiment z roku 2013 sledoval působení *S. boulardii* v remisi, které bylo dosaženo pomocí steroidů nebo salicylátů. 165 pacientů bylo náhodně rozděleno do skupin, kterým byla podávána *S. boulardii* a to 1 g/ den nebo placebo po dobu 52 týdnů. CD relapsovala u 80 jedinců, z čehož bylo 38 (47,5 %) ve skupině, která dostávala *S. boulardii* a 42 (53,2 %) ve skupině, které bylo podáváno placebo. I přes to, že jsou tyto kvasinky bezpečné a dobře snášené, nezdá se, že by měly příznivé účinky v léčbě remise u osob trpících CD po terapii steroidy či salicyláty (Bourreille et al. 2013).

Sivananthan & Petersen (2018) zkoumali účinky *S. boulardii* v léčbě CD. Po vyloučení irelevantních informací měli k dispozici celkem 16 odborných článků. Tři z klinických studií prokázaly pozitivní účinek léčby pomocí *S. boulardii* u IBD, ve dvou případech se jednalo o CD, v jednom o UC. Jedna studie neprokázala v otázce CD žádný účinek. Informace, které byly použity pro tyto důkazy, zahrnovaly také pokusy na zvířatech či buněčné testy, které popisovaly různé protizánětlivé mechanismy, kdy *S. boulardii* podpořila možný účinek v léčbě IBD. Pro jasné prokázání účinku *S. boulardii* v terapii CD není bohužel dostatek důkazů, je zapotřebí provést více studií. I přes tuto skutečnost je ale možnost léčby tímto způsobem do budoucna zvažována (Sivananthan & Petersen 2018).

3.6.4 Probiotika v terapii Crohnovy choroby

Následující klinické studie shrnují výsledky probiotické léčby u jedinců trpících Crohnovou nemocí.

Mezi lety 2015–2017 bylo v Pekingské nemocnici vybráno celkem 83 pacientů s CD, u kterých studie zkoumala účinek léčby pomocí glukokortikoidů v kombinaci s probiotiky. Tito pacienti byli náhodně rozděleni do skupiny kontrolní a léčené. Do studie bylo zahrnuto také 40 zdravých jedinců. Kontrolní skupině byl podáván sulfasalazinem, zatímco léčebné skupině byly podávány i probiotika v kombinaci s glukokortikoidy. Po léčbě se hladiny zánětlivých faktorů u obou skupin významně snížily, přičemž k výraznějšímu snížení došlo u léčebné skupiny. Hladina zánětlivých cytokinů v léčebné skupině se přiblížila hodnotám u zdravých jedinců. Dále se také významně snížil počet kvasinek, enterokoků u obou skupin, zatímco hladina laktobacilů se v léčené skupině významně zvýšila. Bylo dokázáno, že léčba byla účinnější u léčené skupiny, tudíž užívání probiotik v kombinaci s glukokortikoidy v léčbě CD by mohlo zlepšit klinický léčebný účinek a snížit sekreci zánětlivých faktorů (Su et al. 2018). Tuto myšlenku podporuje také Guslandi (2015), který uvádí, že při udržovací léčbě neaktivní CD byla probiotika, která byla podávána samostatně, shledána neúčinnými v prevenci tohoto onemocnění. Oproti tomu kombinace probiotického činidla např. *Saccharomyces boulardii* a standardní farmakologické terapie může podpořit klinický přínos.

Fedorak et al. (2015) prokázali, že suplementace probiotik u pacientů s CD byla po operaci prospěšná ve srovnání s pozdější indikací suplementace. Další studie však prokázala, že probiotická adjuvantní léčba u více probiotických kmenů neměla po terapii u pacientů s CD žádné významné změny ve střevním zánětu (Bjarnason et al. 2019).

V roce 2019 byla provedena metaanalýza, pro kterou bylo prohledáno velké množství databází a shromáždění randomizovaných dvojité zaslepených studií (randomised controlled trials RCT) srovnávající léčbu pomocí probiotik s placebem. Výsledkem metaanalýzy bylo navození a udržení klinické remise, druhotně se zkoumaly nežádoucí účinky, míra relapsů a endoskopické recidivy. Do této analýzy bylo zahrnuto celkem 8 RCT, přičemž nebyl detekován rozdíl z hlediska klinické remise ve srovnání mezi placebem a skupinou s probiotiky. Stejně tak nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v míře nežádoucích účinků. mezi probiotickou skupinou a skupinou s placebem. Autoři uvádí, že nebyl zjištěn ani žádný významný rozdíl v míře relapsu u jedinců v probiotické skupině ve srovnání s pacienty ze skupiny s placebem. Pokud se jednalo o míru endoskopické recidivy u pacientů, kteří podstoupili pooperační sledování, nebyl ani zde zjištěn výrazný rozdíl, u probiotické skupiny se jednalo o 55,4 %, u skupiny s placebem pak o 59,8 %. Dle autorů metaanalýzy je léčba pomocí probiotik potencionálně užitečná, i když se zdá, že je efektivní pro navození remise, ale v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo nemá žádné významné krátkodobé výhody Muhammed et al. (2019).

Limketkai et al. (2020) uvádí, že z databází vybrali 2 RCT se 46 dospělých pacienty. Jednalo se o klinické studie, kde byli lidé náhodně zařazeni do jedné ze dvou nebo více léčebných skupin. Tyto studie srovnávaly účinnost probiotik v léčbě CD v porovnání s placebem. RCT však neprokázaly žádný přínos probiotik v léčbě CD. Jelikož byl do experimentu zahrnut malý počet pacientů, nelze v tuto chvíli činit žádné závěry. Obecně však byla probiotika dobře snášena, došlo pouze k jednomu vedlejšímu účinku, který nebyl blíže specifikován. Je zapotřebí provést lépe navržené studie s více pacienty.

Guandalini & Sansotta (2019) uvádí, že pro získání lepších informací o tom, jaké kmeny a jaké dávky probiotik by mohly být použity v konkrétních klinických studiích je zapotřebí více údajů. Většina studií se shoduje, že probiotika jsou účinná pro léčbu UC, zvláště pak, pokud je podáváno několik kmenů. Druhy *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* jsou používány nejčastěji a některé studie naznačují, že by bylo možné lékařskou terapii nahradit probiotiky. Pokud se jedná o CD, výsledky studií jsou sporné a nedoporučující léčbu pomocí probiotik u této nemoci. Coqueiro et al. (2019) dále uvádí, že suplementace probiotiky je slibnou adjuvantní léčbou u UC, nikoli však u CD.

Probiotická terapie by měla být v každém individuálním případě vždy konzultována s lékařem, který pacientovi vysvětlí výhody a rizika léčby, která jsou s ní spojena.

4 Závěr

Cílem práce bylo vytvořit literární přehled o úloze střevní mikrobioty v etiologii Crohnovy choroby a posoudit případné využití probiotických bakterií při léčbě tohoto onemocnění.

Působení probiotik má pozitivní vliv na trávicí trakt hostitele. Mnoho studií dokládá jejich pozitivní působení během terapie Crohnovy choroby. Další studie však ukazují na jejich neutrální účinek během průběhu nemoci. U těžce nemocných pacientů může způsobit probiotická léčba i problémy. U studie, která byla provedena na molekulární úrovni je potřeba zohlednit laboratorní podmínky a modelovou situaci, která není u pacienta reálná. Důležité je také uvědomit si, že analýzy, kterých se v dotazníkových šetřeních zúčastnil jen malý počet respondentů nemohou být příliš validními studiemi. Dále je potřeba myslet i na to, že některé analýzy byly zahrnuty také do metaanalýz, čím mohou být výsledky těchto studií zkreslené nebo sporné.

Probiotická terapie se v kombinaci s medikací jeví jako slibná léčba Crohnovy nemoci, každopádně je ale zapotřebí provést další studie, které jasně podpoří či vyvrátí pozitivní, neutrální nebo negativní účinky působení probiotik v léčbě tohoto onemocnění.

5 Seznam literatury

- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. 2014. The Placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine* **6**:237ra65 LP-237ra65.
- Afouda P, Fournier PE, Raoult D, Merhei V. 2017. *Lactobacillus timonensis* sp. nov., a new bacterial species isolated from the human gut. *New microbes and new infections* **19**: 121-122.
- Ambrůzová B, Rádová M. 2012. Nové poznatky v patogenezi Crohnovy choroby. *Vnitřní lékařství* **58**:291-298.
- Ananthakrishnan AN. 2015. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: A Review. *Digestive Diseases and Sciences* **60**:290–298.
- Bak SH, Choi HH, Lee J, Kim MH, Lee YH, Kim JS, Cho Y-S. 2017. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease. *Intestinal Research* **15**:244–248.
- Baumgart DC, Carding SR. 2007. Series gastroenterology 1 Inflammatory bowel disease : cause and immunobiology. *The Lancet* **369**:1627–1640.
- Baumgart DC. 2015. Das Humane mikrobiom. *Dtsch Med Wochenschr* **149** (19):1451-1456.
- Bell SJ, Chisholm SA, Owen RJ, Borriello SP, Kamm MA. 2003. Evaluation of helicobacter species in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **18**:481-486.
- Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Bjarnason I, Sission G, Hayee B. 2019. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology* **27**: 465-473.
- Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. 2009. Probiotics and immunity. *Journal of Gastroenterology* **44**:26-46.
- Boudeau J, Glasser A-L, Julien S, Colombel J-F, Darfeuille-Michaud A. 2003. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **18**:45-56.
- Bouma G, Strober W. 2003. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology* **3**:521-533.
- Bourreille A et al. 2013. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **11**:982-987.
- Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon J-P, van Deventer SJH, Neiryck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. 2006. A Phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **4**:754-759.
- Bunešová V, Geigerová M, Vlková E. 2015. Bifidobakterie jako možná probiotika pro mláďata přežvýkavců. *Veterinářství* **7**:528-532.

- Collins MD, Gibson GR. 1999. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *The American Journal of Clinical Nutrition* **69**:1052-1057.
- Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, Tirapegui J, Rogero MM. 2019. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* **70**:20-29.
- Coward S, Kaplan GG. 2017. IBD in the new world, old world, and your world. *Inflammatory bowel disease*. Humana Press, New York, USA.
- Cukrowska B, Motyl I, Kozakova H, Schwarzer M, Gorecki RK, Klewicka E, Slizewska K, Libudzisz Z. 2009. Probiotic Lactobacillus Strains: in vitro and in vivo studies. *Folia Microbiologica* **54**:533-537.
- Čihák R. 2016. *Anatomie. Třetí, upravené a doplněné vydání*. Grada, Praha.
- Dabard J et al. 2001. Ruminococcin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces. *Applied and Environmental Microbiology* **67**:4111-4118.
- Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, Bringer M-A, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel J-F. 2004. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* **127**:412-421.
- Darfeuille-Michaud A. 2002. Adherent-invasive *Escherichia coli*: a putative new *E. coli* pathotype associated with Crohn's disease. *International Journal of Medical Microbiology* **292**:185-193.
- Dasty M. 2012. Enterální výživa v klinické praxi. *Interní medicína pro praxi*. **14**(4):152–156.
- Derikx LA, Dieleman LA, Hoentjen F. 2016. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **30**:55-71.
- Ding Z-H, Xu X-P, Wang T-R, Liang X, Ran Z-H, Lu H, Yamaoka Y. 2021. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease in China: A case-control study. *PLOS ONE* **16**.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**:11971–11975.
- Dylevský I. 2009. *Funkční anatomie*. Grada, Praha.
- Dylevský I. 2011. *Základy funkční anatomie. Poznání*, Olomouc.
- Ehrmann J, Gregar I, Zmeškal A. 1991. Long-term clinical observation of patients with the Crohn's disease. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* **130**:187-93.
- Feagan BG et al. 1995. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* **332**:292-297.

- Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. 2015. The probiotic VSL#3 has antiinflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **13**: 928-935.
- Ferko A, Vobořil Z, Šmejkal K, Bedrna J. 2002. *Chirurgie v kostce: vybrané kapitoly*. Grada, Praha.
- Fielding JF. 1985. "Inflammatory" bowel disease. *BMJ* **290**:47-48.
- Franceschi C, Brigidi, De Vos W, Ahmed N. 2010. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE* **5**.
- Frič P. 2002. Probiotics in gastroenterology. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **40**:197-201
- Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. 2016. Probiotics history. *Journal of Clinical Gastroenterology* **50**: S116–S119.
- George F, Daniel C, Thomas M, Singer E, Guilbaud A, Tessier FJ, Revol-Junelles AM, Borges F, Foligne B. 2018. Occurrence and dynamism of lactic acid bacteria in distinct ecological niches: A multifaceted functional health perspective. *Frontiers in Microbiology* **9** (2899) DOI: 10.3389/fmicb.2018.02899.
- George Kerry R, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin HS, Das G. 2018. Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug Analysis* **26**:927–939. Elsevier Ltd.
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut Microbiome. *Science* **312**:1355-1359.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. 2003. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* **124**:1202-1209.
- Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, Doolittle WF, Veldhuyzen van Zanten SJO. 2006. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Microbiology* **44**:4136-4141.
- Guarner F, Malagelada JR. 2003. Role of bacteria in experimental colitis. *Best practice and research clinical gastroenterology* **17**: 793-804
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. 2000. Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **31**:453-457.
- Gupta V, Garg R. 2009. Probiotics. *Indian Journal of Medical Microbiology* **27**.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. 2000. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* **45**:1462–1464.
- Guslandi M. 2015. Role of probiotics in Crohn's disease and in pouchitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* **49**: S46-S49.
- Hansen JJ, Sartor RB. 2015. Therapeutic manipulation of the microbiome in IBD: Current results and future approaches. *Current treatment options in gastroenterology* **13**:105-120.

- Hudcovic T, Kolinska J, Klepetar J, Stepankova R, Rezanka T, Srutkova D, Schwarzer M, Erban V, Du Z, Wells JM, Hrcir T, Tlaskalova-Hogenova H, Kozakova H. 2012. Protective effect of *Clostridium tyrobutyricum* in acute dextran sodium sulphate-induced colitis: differential regulation of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-18 in BALB/c and severe combined immunodeficiency mice. *Clinical and Experimental Immunology* **167**:356–365.
- Chassaing B, Rolhion N, Vallée A, Salim Sa'ad Y, Prorok-Hamon M, Neut Ch, Campbell J, Söderholm Johan D, Hugot JP, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. 2011. Crohn disease-associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *Journal of Clinical Investigation* **121**:966-975.
- Chibbar R, Dieleman LA. 2015. Probiotics in the management of ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* **49**: S50-S55.
- Ichikawa H, Kuroiwa T, Inagaki A, Shineha R, Nishihira T, Satomi S, Sakata T. 1999. Probiotic bacteria stimulate gut epithelial cell proliferation in rat. *Digestive diseases and Sciences* **44**:2119-2123.
- Infekční endokarditida. 2015–2021. Institut klinické a experimentální medicíny, Praha. Available at <https://www.ikem.cz/cs/infekcni-endokarditida/a-433/> (accessed March 21, 2021).
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. 2008. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in microbiology* **159**:187–193.
- Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. 2012. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease A systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* **72**:803-823.
- Joossens M et al. 2010. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* **16**:58-67.
- Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, Che T, Zhang C. 2019 Alternation of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): Cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens* **8**:1-28
- Kišnová Sepová H, Bilková A, Bukovský M. 2008. Laktobacily a ich probiotické vlastnosti. *Ceska a Slovenska Farmacie* **57**:95–98.
- Kohout P. 2004. Výživa u pacientů s idiopatickými střevními záněty. Maxdorf. Praha.
- Kozakova H, Schwarzer M, Tuckova L, Srutkova D, Czarnowska E, Rosiak I, Hudcovic T, Schabussova I, Hermanova P, Zakostelska Z, Aleksandrak-Piekarczyk T, Koryszewska Baginska A, Tlaskalova-Hogenova H, Cukrowska B. 2016. Colonization of germ-free mice with a mixture of three lactobacillus strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cell Mol Immunol* **13**: 251-262.
- Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. 2016. Imunologie člověka. Garamond, Hradec Králové.
- Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J,

- Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. 2004. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* **53**:1617-1623.
- Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleesen B, Gionchetti P, Blaut M, Campieri M, Fölsch UR, Kamm MA, Schreiber S. 2006. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* **55**:833-841.
- Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. 2007. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World Journal of Gastroenterol* **13**:6134-9.
- Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. 2018. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* **33**:355–364.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. 2009. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological Reviews* **89**:147–191.
- Li YY, Ge QX, Cao J, Zhou YJ, Du YL, Shen B, Wan YJY, Nie YQ. 2016. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Chinese patients. *World Journal of Gastroenterology* **22**:3227–3233.
- Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD006634. DOI: 10.1002/14651858.CD006634.pub3.
- Lochs H, De Jong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L, Lubke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. 2006. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clinical Nutrition* **25**:260-274.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012, **489**(7415), 220-230. ISSN 0028-0836. DOI: 10.1038/nature11550
- Lukáš M. 1998. Idiopatické střevní záněty: nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. Galén, Praha.
- Mai V, Draganov PV. 2009. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World Journal of Gastroenterology* **15**:81-85.
- Malchow HA. 1997. Crohn's Disease and *Escherichia coli*. *Journal of Clinical Gastroenterology* **25**:653-658.
- Mayo B, Van Sinderen D. 2010. *Bifidobacteria: Genomics and molecular aspects*. Caister Academic, Norfolk, UK.
- McGhee JR, Mestecky J, Dertzbaugh MT, Eldridge JH, Hirasawa M, Kiyono H. 1992. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* **10**:75-88.
- Metchnikoff E. 1907. *The prolongation of life: optimistic studies, the potential lifelengthening properties of lactic acid bacteria*. Heinemann, London.

Muhammed E et al. 2019. P006 Probiotics treatment in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *American Journal of Gastroenterology* **114**: S2-S2.

Musilova S, Rada V, Vlkova E, Bunesova V, Nevoral J. 2015. Colonisation of the gut by bifidobacteria is much more common in vaginal deliveries than Caesarean sections. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* **104**: e184–e186.

Narayan NR, Méndez-Lagares G, Ardeshir A, Lu D, van Rompay KKA, Hartigan-O'Connor DJ. 2015. Persistent effects of early infant diet and associated microbiota on the juvenile immune system. *Gut Microbes* **6**:284–289.

Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. 2004. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *The Lancet* **364**:1039-1044.

Naser SA, Shafran I. 1999. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in Crohn's Disease Is Serologically Positive. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. **6**(2):282.

Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. 2009. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* **15**:300-10.

Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. 2018. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology* **11**:1–10. Springer Japan.

Oliveira AG et al. 2006. Isolation of *Helicobacter pylori* from the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Helicobacter* **11**:2-9.

Orel R, Trop TK. 2014. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* **20**:11505-11524.

Papadakis KA, Targan SR. 2000. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* **51**:289-298.

Richter JA, Bickston SJ. 2006. Infliximab use in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* **35**:775-93.

Roberfroid M. 2007. Prebiotics: The concept revisited. *The Journal of Nutrition* **137**:830-837.

Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. 2015. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease* **26**.

Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. 1984. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* **25**:665-72.

Rutgeerts P. 2002. Protagonist: Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut* **51**:152-3.

- Sadowsky MJ, Whitman RL. 2010. *The Fecal bacteria*, 2nd. ASM Press, Washington, DC, USA.
- Sands BE, Siegel CA. Crohn's Disease. In Feldman M, Friedman LS, Brant L.J. (eds.) *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2016; 1990-2022.
- Sansotta N, Guandalini S. 2019. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. 101-107 in *Probiotics and Child Gastrointestinal Health: Advances in microbiology, infectious diseases and public health volume 10*. 1st edition. Springer, Cham.
- Sartor RB, Mazmanian SK. 2012. Intestinal microbes in inflammatory bowel diseases. *The American Journal of Gastroenterology Supplements* **1**:15–21.
- Sartor RB. 2008. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **134**:577–594.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. 2016. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* **164**:337–340.
- Sgorbati B, Biavati B, Palenzona D. 1995. *The Genus Bifidobacterium. The Genera of Lactic Acid Bacteria*. Chapman and Hall, London.
- Shanahan F. 2002. Probiotics and inflammatory bowel disease: from fads and fantasy to facts and future. *British Journal of Nutrition* **88**: S5–S9.
- Shanahan F. 2004. Probiotics in inflammatory bowel disease – therapeutic rationale and role. *Advanced Drug Delivery Reviews* **56**:809-818.
- Schindler J. 2010. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů*. Grada, Praha.
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. 2004. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* **4**.
- Schultz M. 2008. Clinical use of E. coli Nissle 1917 in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* **14**:1012-1018.
- Silva FAR, Rodrigues BL, Ayrizono MDLS, Leal RF. 2016. *The Immunological basis of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology Research and Practice 2016.
- Sivananthan K, Petersen AM. 2018. Review of *Saccharomyces boulardii* as a treatment option in IBD. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* **40**:465-475.
- Sokol H et al. 2017. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* **66**:1039-1048.
- Spencer J, Sollid LM. 2016. The human intestinal B-cell response. *Mucosal Immunol* **9**:1113–1124.
- Spinler JK et al. 2014. From prediction to function using evolutionary genomics: Human-specific ecotypes of *Lactobacillus reuteri* have diverse probiotic functions. *Genome Biology and Evolution* **6**:1772-1789.

- Srutkova D, Schwarzer M, Hudcovic T, Zakostelska Z, Drab V, Spanova A, Rittich B, Kozakova H, Schabussova I. 2015. *Bifidobacterium longum* CCM 7952 promotes epithelial barrier function and prevents acute DSS-induced colitis in strictly strain-specific manner. *Plos One* 10 (e0134050) DOI: 10.1371/journal.pone.0134050.
- Su H, Kang Q, Wang H, Yin H, Duan L, Liu Y, Fan R. 2018. Effects of glucocorticoids combined with probiotics in treating Crohn's disease on inflammatory factors and intestinal microflora. *Experimental and Therapeutic Medicine* 16:2999-3003.
- Tannock GW. 2005. New perceptions of the gut microbiota: Implications for future research. *Gastroenterology clinics of North America* 34: 361-382.
- Thursby E, Juge N. 2017. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* 474:1823–1836.
- Traskalová-Hogenová H, Farré-Castany MA, Štěpánková R, Kozáková H, Tučková L, Funda DP, Barot R, Cukrowska B, Šinkora J, Mandel L, Karská K, Kolínská J. 1995. The gut as a lymphoepithelial organ: the role of intestinal epithelial cells in mucosal immunity. *Folia Microbiol (Praha)* 40:385-391.
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. 2017. Crohn's disease. *The Lancet* 389:1741–1755.
- Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ, European Crohn's and colitis organisation. 2006. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 55:16-35.
- Van Der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk-Van Der Wees JEC. 1972. Colonization resistance of the digestive tract and the spread of bacteria to the lymphatic organs in mice. *Journal of Hygiene* 70:335–342.
- Verhoef-Verhage EA, Schaafsma G, et al. 1996. A guide to the intestinal microflora. Yakult Nederland B.V. In: Inside story 11–46.
- Verna EC, Lucak S. 2010. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 3:307-319.
- Vlček J, Fialová D, Vytřísalová M. 2014. *Klinická farmacie*. Grada, Praha.
- Vyas U, Ranganathan N. 2012. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice* 2012:1-16.
- Wagnerova A, Gardlik R. In vivo reprogramming in inflammatory bowel disease. *Gene Ther* 20, 1111–1118 (2013). DOI 10.1038/gt.2013.43
- Way LW. et al. 1998. *Současná chirurgická diagnostika a léčba*. Grada, Praha.
- Williams NT. 2010. Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy* 67:449-458.

Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. 2007. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* **132**:562-575.

Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. 2001. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease.

Zbořil V. 2005. Mikroflóra trávicího traktu: klinické souvislosti. Grada, Praha.

6 Seznam obrázků

Obrázek č. 1 - Tunica mucosa et submucosa zvětšeno 20× (Autorem fotografie je student Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy. Fotografie byly pořízeny s laskavým dovolením vyučujících při hodinách Morfologie a fyziologie člověka 2018).

Obrázek č. 2 - Tunica mucosa et submucosa zvětšeno 100× (Autorem fotografie je student Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy. Fotografie byly pořízeny s laskavým dovolením vyučujících při hodinách Morfologie a fyziologie člověka 2018).

Obrázek č. 3 - Klky zvětšeno 100× (Autorem fotografie je student Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy. Fotografie byly pořízeny s laskavým dovolením vyučujících při hodinách Morfologie a fyziologie člověka 2018).

Obrázek č. 4 - Zastoupení hlavních bakteriálních rodů v GIT včetně jejich koncentrace (Sartor 2008), upraveno.

Obrázek č. 5 - Střevo zasaženo CD, zdravé střevo, střevo postiženo UC (Wagnerova & Gardlik 2013), upraveno.

