

Ústav pro lékařskou mikrobiologii a imunologii  
fakulty všeobecného lékařství KU, Praha,  
ředitel prof. dr. F. Patočka

## ÚLOHA MIKROORGANISMŮ PŘI CHRONICKÉ BRONCHITIDĚ\*)

Prof. MUDr. František Patočka

Mikrobiolog — diagnostik se setkává s problematikou chronické bronchitidy dosti pravidelně, nejčastěji při stadiu exacerbace, kdy dochází k manifestnímu zhoršení místní symptomatologie a vykašlávání většího kvanta hlenohnisavého až hnisavého sputa. Lokální symptomatologie při téže příležitosti bývá doprovázena celkovými příznaky, které připomínají lehčí až zřetelnější virovou infekci respiračního traktu.

Není tedy divu, že jak pro genezi chronické bronchitidy vůbec, tak zvláště pro stadia exacerbace je supponována akutní infekce, podle dnešního názoru spíše virová než bakteriální. U exacerbací je tento názor tím pravděpodobnější, že stadia akutního zhoršení eminentně chronického stavu zhusta časově koincidují s vlhčími a studenými sezónami roku, kdy široké rozprostření respiračních virů v populaci je pravděpodobné, případně je lze i dokázat.

Pátráme-li po tom, co je známo zejména z cizích (méně i našich) zkušeností o mikroorganismech ve sputu chronických bronchitiků, zjistíme, že snahou o určení etiologické role bakterií pro tuto chorobu se zabývala řada autorů. Naproti tomu pokusem o izolaci virových agens, a to zejména v širší odpovídající dnešním znalostem o mnohotnosti virů respiračních infekcí, existují jen zcela ojedinělé sestavy, z nichž lze vážně hodnotit dvě nové, tj. práci Jacka a Gandevie, a nejnovější Hennesyho.

Uvažujeme-li bakteriální flóru sputa bronchitiků jako celek, pak je pochopitelně velice pestrá, neboť v ní nikdy nechybí, ba dokonce jsou zřetelně pomnoženy bakterie, jež známe jako běžné slizniční epifyty, zejména různá genera neisserií a viridujících streptokoků, celkem ojediněle nepatogenní korynebaktéria a v posledním desetiletí zvláště pravidelně i stafylokoky, různí zástupci enterobakteriaceí, zejména *Escherichia coli*, *Aerobactery*, někdy i *Proteus* a kvasinkovité organismy. Celkem není pochyb o tom, že pravidelnější a ovšem nepřirozená přítomnost těchto posledních druhů v lidském sputu znamená stejný epifytismus, jako jejich existence v normálním sídlišti, tj. spodní části trávicího traktu, a že do značné míry je odrazem opětované a často neadekvátní léčby chemoterapeutiky nebo antibiotiky.

Nelze tedy potvrdit, že by kterýkoli ze všech uvedených zárodků byl pravidelně vážnější příčinou zánětlivých změn, probíhajících v hlubších partiích dýchacího traktu.

Pokud je to vůbec možno při rutinní diagnostice, bylo by žádoucí napodobit nesmírně pracný postup

\*) Sděleno v diskusi o problematice chronické bronchitidy na Pelnářově večeru ve Spolku českých lékařů 18. 3. 1963

podle Maye, který v řadě případů chronických bronchitid (zčásti při exacerbaci) téměř kvantitativně určoval bakteriální flóru odděleně v různých částech chrchlů, zejména v partiích mukózní, mukopurulentní a čistě hnisavé. Jeho neuvěřitelně namáhavý rozbor vedl k závěrům trochu skeptickým, neboť se ukázalo, že ani v hnisavé části sputa není bakteriální flóra vždy stejná. Přesto však dva druhy bakterií se v hnisavých partiích bronchiálního sekretu vyskytovaly s takovou pravidelností, že jim lze, zejména při exacerbaci choroby, ale nesporně i mimo ni, přisoudit důležitou roli, i když ne snad primárního, přesto však lokální i celkový stav podstatně zhoršujícího etiologického agens. Těmito druhy jsou především opouzdřený, tedy virulentní pneumokok kteréhokoliv typu, a pak opouzdřené různé sérotypy *Haemophilus influenzae*, velmi jemné gramnegativní tyčinky, s výraznými růstovými nároky a velmi účinným endotoxinem. Je podivuhodné, že tyto dva zcela různé bakteriální druhy, patřící dokonce k naprosto odlišným a vzdáleným čeledím, mají neuvěřitelně mnoho příbuzného v antigenicitě i chemismu své pouzdrné substance, která je podstatným faktorem jejich virulence.

Nálezy Mayovy jsou dnes zhusta potvrzovány, takže o dílčí patogenetické roli pneumokoka a hemofila při chronické bronchitidě (na rozdíl od výše uvedené, pestré a většinou epifytické flóry) se prakticky nepochybuje. Někteří američtí autoři zdůrazňují z obou agens více roli pneumokoka, který mimochodem je dnes často neprávem počítán za obsoletní patogenní agens. Většina ostatních mikrobiologů však zvláště zdůrazňuje roli hemofila, jakožto bakteriálního faktoru, potencujícího jak fáze exacerbace, tak i přispívajícího k udržování eminentně chronického zánětu.

Jak už uvedeno, je Mayův typ precizního a téměř kvantitativního vyšetření sputa v rutinní praxi ne realizovatelný. Propírání vložek ve fyziologickém roztoku nám nedalo lepší výsledky než náš běžný rutinní způsob. Do jisté míry náhradou za vyšetření 5—6 míst, každého zvláště, z jediné velké vložky sputa, by bylo snad možno zkusit Rawlinsem doporučené ztekucení sputa pankreatinem, s čímž zatím nemáme zkušenosti.

Podstatně chudší jsou zkušenosti mikrobiologů s virovými infekcemi a jejich vztahu k chronické bronchitidě, případně k její exacerbaci. Otázka virů jako dílčích etiologických agens v průběhu chronické bronchitidy je nasnadě z několika důvodů. Především, jak obecně známo, viry se množí uvnitř buňky, konkrétně viry respiračních infekcí v epitelu horních i spodních částí dýchacího traktu, v závažných případech i bronchů a bronchiolů. Svou replikou uvnitř epitelálních buněk vyvolávají z převážné části jejich nekrózu, která při masivních infekcích může zachvátit velké partie slizniční, aniž by při tom docházelo k projevům sebelehčího hnisavého zánětu. Znekrotizovaný epitel je pak zpravidla dosti rychle nahražován buňkami novými, které však někdy při rychlé reparaci mohou mít charakter epitelu abnormálního. Není vyloučeno, že se takto může virová infekce zařadit do začátku syndromu chronické bronchitidy. Naproti tomu však nutno konstatovat, že až dosud nebyl podán žádný přímý virologický průkaz o tom, že se tak skutečně děje.

Stewart a Harris prozatím jediní ukázali, že pokud v průběhu typické epidemie chřipky docházelo k exacerbacím chronické bronchitidy, velká část těchto pacientů skutečně trpěla interkurentní chřipkovou infekcí, přibližně stejně často jako ostatní část zachvácené populace.

Nejdůkladnější dosud známé, v průběhu celého roku konané studie pocházejí jednak od Jacka a Gandewie, a to na 19 pacientech s chronickou bronchitidou tak těžkého rázu, že čtyři z nich během pozorovací doby dokonce zemřeli, přičemž byly učiněny pokusy nejen kultivovat viry z krčních výplachů v celkem pravidelných intervalech, nýbrž dokonce i kontrolovat dynamiku protilátek proti virům influenzy i adenovirům každého čtvrt roku. V žádném ze zkoumaných případů se nepodařilo autorům potvrdit etiologickou roli virů influenzy, adenovirů ani virů parainfluency.

Druhá práce (Hennesy) neměla v programu sérologický průkaz virové choroby, ale zato pracovala s tak dokonalou metodikou izolací, že byla schopna kromě myxovirů (včetně parainfluency) zachytit adenoviry, reoviry, RS virus a dokonce i agens ze skupiny nejnověji izolovaných virů, tzv. common coldu. Celkem bylo takto sledováno 27 pacientů, a to každý více než 25násobně opakovanými kultivacemi, z nichž většina spadala do období mezi měsícem září a koncem dubna. Výsledky všech kultur, ať byl stav pacienta jakýkoliv, byly rovněž zcela negativní.

Uvedené práce samozřejmě nevyjadřují definitivně negativní názor mikrobiologů na virovou genezi chronické bronchitidy. Bude nutno pracovat dále na větším materiálu, citlivějšími metodami a pamatovat i na to, že dnes ještě stále více než 15 % virových akutních respiračních infekcí lidských zůstává etiologicky zcela neobjasněno.

Osobně uvažuji o tom (a zcela určitě nejsem sám zastáncem možnosti této koncepce), do jaké míry může být úloha mikroorganismů v etiopatogenezi chronické bronchitidy spoluobjasněna systematickým pátráním po nových druzích mykoplasmat (PPLO), jejichž výskyt v řadě chronických infekcí lidských je již prokázán. Jde totiž o třídu mikroorganismů stále ještě co do patogenity málo prostudovanou, i když jejich význam byl uznán průkazem, že specifické etiologické agens primární atypické pneumonie je PPLO organismem.

Z uvedeného je patrné, že mikrobiolog nemůže prozatím jednoznačně zodpovědět otázku, která všechna mikrobiální agens, tj. bakteriální i virová, udržují chronicitu procesu bronchitidy, a to tím spíše, že ani neví, do jaké míry vůbec jsou mikroorganismy její primární příčinou, příp. které z nich (zejména virových) preponderantně souvisí s jejími exacerbacemi.

Tolik je jisto, že vyšší partie respiračního traktu si nelze představit bez bakterií. Z nich pak nejméně pneumokoky a hemofily svou téměř trvalou perzistencí a občasným pouštěm rozmnožením podstatně přispívají k udržení chronického zánětlivého stavu, nepřehlíděje k tomu, že některé z nich se mohou přeměnit v L-formy, jejichž existenci považujeme za jednu z možných příčin chronicity bakteriálních infekcí. Virové infekce od raného dětství zřejmě opětovaně zasahují epitel i drobných bronchů a bronchiolů, jak prokázáno zejména pro RS virus, některé typy adenovirů a virů parainfluency (časté závažné klinické onemocnění u malých i větších dětí — perzistence protilátek až do dospělosti). Do jaké míry jsou schopny navodit sled pro chronickou bronchitidu charakteristických změn, zejména u individuí přecitlivělých, zbývá ovšem dokázat. Tolik

je jisto, že každá nekroza epitelu respiračních cest, vyvolaná virovou infekcí, znamená předilekční místo pro rozmnožení infekce bakteriální, která aktivitou na buňky ze zevnějška a vyvoláním zánětů až hnisavých může škodlivé dílo virů ukončit.

Otázka léčby chronické bronchitidy — a zejména jejích exacerbací — chemoterapeutiky nebo antibiotiky může být zodpověděna na základě předcházejících údajů celkem jasně. Vzhledem k tomu, že bakterie téměř nesporně nejsou primárním etiologickým agens v genezi chronické bronchitidy, nelze od nich očekávat (i když jsou dávána cíleně, tj. po zjištění citlivosti a v adekvátních dávkách) vyléčení tohoto komplikovaného syndromu. Přesto však zůstávají důležitým a v případě exacerbací neopominutelným léčebným prostředkem, který dočasně uleví nemocnému a sníží akutní potíže na minimum.

Pozologii antibiotik má předcházet důkladné vyšetření sputa a zjištění jednotlivých potenciálně patogenních druhů na citlivost proti antibiotikům. Zásadně lze ovšem říci, že pneumokok, jedna z nejzávažnějších bakterií při chronické bronchitidě, je vždy citlivý na penicilin a samozřejmě i na tetracyklin. Haemophilus influenzae se stejnou pravidelností reaguje na streptomycin, chloramfenikol a tetracyklin. Tím je také dán zhruba možný sled antibiotické terapie v případech, kde není možné bakteriologické vyšetření.

Je ovšem nutno pamatovat na to, že příliš dlouhá pozologie antibiotik v těchto kombinacích, a to zejména s tetracykliny, může situaci flóry zkomplikovat a zatemnit tím, že nejvýraznější patogenní agens ustoupí do pozadí a je překryto v těchto případech velkým a tedy s jistotou iritačně působícím kvantem bakterií druhořadých, buď ze skupiny Enterobacteriaceae, anebo kvasinkových mikroorganismů. Doporučuje se tedy i v průběhu antibiotické terapie kontrolovat sputum s cílem příslušné obměny léčiv.

V těch případech, kde ještě nejde o příliš pokročilé zhroucení celkového stavu (včetně imunologické pohotovosti), vykoná léčba autovakcínou daleko větší a trvalejší služby než léčba antibiotiky. Kmeny mají být zachyceny pokud možno ve stadiu exacerbace, kdy je pravděpodobnost záchytu nejpatogennějších agens maximální. Přitom má vakcína obsahovat pokud možno všechny vypěstované kmeny (i anaerobní), i když jde o bakterie označované jen jako potenciálně patogenní. Je to nutné z téhož důvodu, pro který vždy před započetím terapie pacienta na všechny použité kmeny bakterií testujeme na zjištění přecitlivělosti. Zkušenost totiž ukázala, že v řadě případů chronických bronchitid se právě v důsledku perseverantní bakteriální infekce vyvinul stav alergicky zvýšené reaktivity, projevující se i klinicky náznakem astmoidní symptomatologie, a to i na zárodky, které nelze brát za zřetelně patogenní.

I když nelze vykázat přesnou statistiku, jsou i u nás s dobře připravenou a správně podávanou vakcínou nejlepší zkušenosti. Zdá se dokonce, že je schopna oddálit, příp. zmírnit stadia akutní exacerbace.

Soudíme proto, že by dobrodiní této terapie mělo být dopřáno, a to ne jednou, nýbrž opětovaně, každému chronickému bronchitiku, u něhož to stav choroby dovolí.

## S o u h r n

V přehledu jsou uvedeny novější mikrobiologické názory na bakteriální, případně virovou genezi chronické bronchitidy. Souhrnně lze říci, že až dosud není známo žádné bakteriální či virové agens (ani jejich synergistický účinek), které by bylo lze s jistotou považovat za specifického vyvolavatele této choroby.

Z bakterií jsou ve sputu chronických bronchitiků — zejména při recidivách — pravidelně nacházeny dva druhy přesvědčivě patogenních bakterií: opouzděné formy diplokoka pneumonie a mukózní fáze hemofila influenzae kteréhokoliv typu (mimo četné zástupce jiné bakteriální flóry, spíše epifytické). Je jisto, že antibiotická terapie zaměřená proti nim, a ještě mnohem vydatněji autovakcína tyto zárodky v převaze obsahující (kromě ostatních v témže sputu zjištěných), navodí výrazné zlepšení ve zdravotním stavu pacienta.

Dvě veliké studie, snažící se objasnit úlohu virů v průběhu chronických bronchitid u pacientů sledovaných po dlouhou dobu (včetně recidiv), neprokázaly ani séroreakcemi, ani záchytem etiologickou

aktivitu jakéhokoliv virového agens z doposud známých.

Autor nepovažuje ovšem tyto negativní výsledky za zcela definitivní, tím spíše, že bude nutno pátrání rozšířit i na případně nové typy mykoplazmat. Přesto však konstatuje, že prozatím není přesvědčivých důvodů pro to, aby bylo možno bakterie nebo viry považovat za primární vyvolavatele chronické bronchitidy, ačkoli obojí nesporně hraje důležitou roli v jejím eminentně chronickém průběhu, zhoršování a exacerbacích.

Rovněž není vyloučeno, že opěťované virové infekty v raném dětství (spalničky, RS virus, viry parainfluenzy) mohou destrukcí typického epitelu bronchů a bronchiolů a změnami z toho navozenými vést k lézím, ze kterých se u primárně disponovaných lidí chronická bronchitida vyvinuje.

## Literatura

1. Mulder, J.: Acta med. scand. 94, 98, 1938. — 2. Stuart-Harris, C. H.: Quart. J. Med. 22, 121, 1953. — 3. May, R.: Lancet II, 525, 1953. — 4. Rawlins: Lancet II, 537, 1953. — 5. Jack, I., Gandevia, B.: Amer. Rev. resp. Dis. 82, 482, 1960. — 6. Hennesy, A. V.: Amer. Rev. resp. Dis. 86, 350, 1962.
- F. P., Praha 2, Studničkova 7