

MICROFLORA NORMALĂ A ORGANISMULUI UMAN

14.1. CONTAMINAREA MICROBIANĂ, O CONSTANTĂ A MEDIULUI AMBIANT

În cavitatea uterină a mamei normale embrionul și fătul se dezvoltă în condiții sterile. O dată cu antrenarea fătului în canalul de naștere, suprafețele organismului sunt expuse continuu contaminării cu microorganisme provenite de la mamă, apoi de la persoane din anturaj și, progresiv, din tot mai multe elemente ale mediului ambiant.

14.2. COLONIZAREA MICROBIANĂ NORMALĂ

Multe microorganisme de contaminare mor și dispar pentru că nu se pot adapta condițiilor de nutriție și fizico-chimice sau intră sub incidența mecanismelor de eliminare microbială proprii diferitelor învelișuri ale organismului.

Totdeauna între contaminanți se găsesc însă specii de microorganisme care proliferază, asimilează condițiile de găzduire și aderă la suprafețele organismului sau se înmulțesc mai repede decât sunt eliminate. Asemenea microorganisme sunt numite *microorganisme pionier*. Acestea au o existență tranzitorie, pentru că induc modificări ale *biotopului*¹ habitat, care le limitează creșterea sau chiar le elimină (modificări de pH, acumulare de metaboliți toxici, epuizarea unor nutrienți etc.). Aceste condiții inițiază o succesiune a microorganismelor de colonizare ale căror populații se echilibrează constituind *populațiile climax* caracteristice unei microbiocenoze relativ stabile, în echilibru cu condițiile de mediu.

Speciile pionier în tubul digestiv al sugarului hrănit la sân aparțin genului *Lactobacillus*. Prima succesiune se produce după 1—2 zile, când apar și se înmulțesc speciile de *Bifidobacterium*, care devin predominante numeric. Ulterior se adaugă *Escherichia coli*, enterococii ș. a. O succesiune majoră se produce o dată cu diversificarea alimentației când apar și se înmulțesc masiv bacteriile strict anaerobe nesporulate (*Bacteroides*, *Fusobacterium* ș. a.), iar cele aerobe și facultativ anaerobe diminuează numeric progresiv. Stadiul de climax al biocenozei intestinale este atins la înțarcare.

Alte succesiuni în microbiocenozele organismului pot fi ritmate prin modificări normale ale potențialului de oxidoreducere sau a unui substrat nutritiv. De exemplu:

¹ *Biotop*: porțiune de spațiu, cu condiții particulare de viață, habitată (populată) și transformată de un ansamblu de organisme vii care constituie o *biocenoză*.

■ la copil inaintea erupției dentare și la edentați, lipsind crevasele gingivale, in microbiocenoza cavității bucale proporția bacteriilor aerobe, microaerofile și facultativ anaerobe (streptococi viridans *Neisseria* sp., *Staphylococcus* sp., *Lactobacillus* sp.) este mai mare;

■ la femeia adultă glicogenul depus in celulele mucoasei vaginale sub controlul hormonilor estrogeni favorizează înmulțirea speciilor de *Lactobacillus* in microbiocenoza vaginală.

Ansamblul microorganismelor de colonizare a suprafețelor și cavităților organismului constituie o entitate ecologică, care este numită *microflora (microbiota) indigenă*.

Limitele colonizării sunt condiționate de mecanismele de eliminare și barierele antimicrobiene. Astfel, in organismul nostru se delimitează zone normal sterile, zone ocazional contaminate sau periodic contaminate, dar necolonizate, de zone normal colonizate.

Zonele normal sterile: mediul intern, țesuturile, cavitățile seroase.

Zonele ocazional contaminate și necolonizate: sinusurile paranazale, urechea medie, etajul infraglotic al căilor respiratorii, căile biliare, căile urinare de la rinichi până la uretra proximală, căile genitale interne (proximal endocolului uterin la femeie, proximal uretrei la bărbat).

Zonele periodic contaminate, dar necolonizate: stomacul, duodenul, jejunul. Aici bariera acidă gastrică, enzimele digestive și bila reduc drastic numărul contaminanților, care, pe nemâncate, nu depășesc 10^5 bacterii/ml, iar bacteriile strict anaerobe și bacili coliformi dispar aproape complet.

Zonele colonizate: colonul, ileonul terminal, cavitățile bucală, oro- și nazofaringiană, nazală, vaginul și uretra distală, tegumentul și conjunctiva.

14.3. MICROBIOCENOZELE ORGANISMULUI

Microflora normală a organismului este o sumă de microbiocenoze (tabelul 14.1) a căror componență se autoreglează prin interrelațiile stabilite, in condițiile date de găzduire, dintre microorganismele rezidente și cele flotante (noii contaminanți).

Bacteriile și fungii constituie majoritatea microflorei normale a omului. Bacteriile anaerobe domină asupra celor aerobe și facultativ anaerobe in proporție de 1000:1 până la 10:1, in funcție de microbiocenoza considerată. Protozoarele sunt mai slab reprezentate și apar mai des in condiții de conviețuire in promiscuitate. Micoplasmele sunt slab reprezentate, iar virusurile lipsesc.

Condițiile nutritive și fizico-chimice oferite de organismul omului conturează in microflora indigenă trei mari sectoare.

Primul sector include colonul și crevasele gingivale și se caracterizează prin umiditate, pH și mari cantități de materie organică variată, care favorizează o dezvoltare microbială foarte variată și luxuriantă, de ordinul a 10^{11-12} UFC/g de conținut al colonului sau 10^{8-9} UFC/mg de conținut al crevaselor gingivale, unde aproape tot volumul este ocupat de bacterii.

Microbiocenoza colonului insumează câteva sute de specii strict anaerobe, din care relativ puține au fost izolate *in vitro* și identificate până in prezent. Bacteriile anaerobe nesporulate reprezintă peste 99% din total. Clostridiile sunt prezente constant in cantități de ordinul 10^{5-9} UFC/g. Dintre bacteriile facultativ anaerobe domină net *Escherichia coli* cu cca 10^8 UFC/g. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, enterococii și stafilococii apar frecvent, dar in cantități de numai 10^{2-4} UFC/g (tabelul 14.1).

Tabelul 14.1. Microflora normală a adultului sănătos: principalele specii din microbiocenoze ale organismului (după T. Rosebury, 1965; B. S. Drasar și M. J. Hill, 1974; J. H. Tashjian, 1976)

Microorganismele	Frecvență ¹ /Concentrații ²			
	Colon	Gură	Orofaringe	Nazo-faringe
<i>Actinomyces</i> sp.	7,8/9,2	+	+	
<i>Bacteroides fragilis</i> (grup)	99,3/11,3			
<i>B. melaninogenicus</i> (grup)		+	+	+
<i>Bifidobacterium</i> sp.	74/10,2	+		
<i>Candida</i> sp.	14—31/0—5,4	6—49/0—5	6—28	
<i>Clostridium</i> , predominant <i>C. perfringens</i>	100/9,8	±		
Coci anaerobi: ■ grampozitivi ■ gramnegativi	94/10,7 34/7,9	++ 100/6—8	+	
<i>Corynebacterium</i> sp.	+	59	+	+
Enterobacteriaceae	98—100/7—9	65/0—3	+	21—23
<i>Eubacterium</i> sp.	94/10,7			
<i>Fusobacterium</i> sp.	18/8,4	14—28/3—5	+	
<i>Haemophilus</i> sp.		25—100	3—97	43—90
<i>Lactobacillus</i> sp.	78/9,6	95		
<i>Mycobacterium</i> sp.	+		±	±
<i>Mycoplasma</i> sp.		+	+	
<i>Neisseria</i> sp.		95—100/5—7	98	10—97
<i>Propionibacterium</i> sp.	±	±		
Stafilococi coagulazonegativi	31/7,4	75—100/1—4	±	+
<i>S. aureus</i>	11*/5,4	+	36—42	+
Streptococi: ■ grup D, inclusiv enterococi ■ pneumococi ■ piogeni ■ viridans	99/8,9 16** +	4—22 26 12—30/3—5 100/6—8	± 8—71 5—30 100	0—50 0—9 24—99
Spirochete	28	+	+	
<i>Actinomyces</i> sp.				
<i>Bacteroides fragilis</i> (grup)		41/8,2	+	
<i>B. melaninogenicus</i> (grup)				
<i>Bifidobacterium</i> sp.				

Tabelul 14.1 (continuare)

Microorganisme	Frecvență ¹ /Concentrații ²					
	Nas	Vagin	Organe genitale externe	Uretră distală	Piele	Conjunctivă
<i>Actinomyces</i> sp.						
<i>Bacteroides fragilis</i> (grup)		41/8,2	+			
<i>B. melaninogenicus</i> (grup)						
<i>Bifidobacterium</i> sp.						
<i>Candida</i> sp.		28—46	+	±	±	+
<i>Clostridium</i> , predominant <i>C. perfringens</i>		18/8,2	+	±	±	
Coci anaerobi: ■ grampozitivi ■ gramnegativi		86/8,7 9/7,6	+	±	±	
<i>Corynebacterium</i> sp.	+	31—74/7,2	+	+	53/5	3—83
<i>Enterobacteriaceae</i>	±	20—27/6,4	+	+	±	
<i>Eubacterium</i> sp.		36/8,4				
<i>Fusobacterium</i> sp.		23/8,5	+	+		
<i>Haemophilus</i> sp.	+					±
<i>Lactobacillus</i> sp.		45—86/8,2		±		
<i>Mycobacterium</i> sp.	±		+	±	+	
<i>Mycoplasma</i> sp.		+		+		
<i>Neisseria</i> sp.	12	+		+		±
<i>Propionibacterium</i> sp.	+	14/8,6		±	45—100/6	
Stafilococi coagulazonegativi	90	28—94/7,5	+	++	88—100/2—6	37—94
<i>S. aureus</i>	22—85	5—15/6,7		±	5—24*	0—30
Streptococi: ■ grup D, inclusiv ■ enterococi ■ pneumococi ■ piogeni ■ viridans	0—5 ±	27/7,0 ± 14/6,6	+	+		0—5 ±

Tabelul 14.1 (continuare)

Microorganisme	Frecvență ¹ /Concentrații ²					
	Nas	Vagin	Organe genitale externe	Uretră distală	Piele	Conjunctivă
Spirocheți			+			
¹ ± = rar; + = comun; ++ = foarte frecvent; cifrele fără alte mențiuni indică frecvența procentuală. ² Concentrații exprimate ca log ₁₀ (e. g. 7-9/g corespunde la 10 ⁷ -10 ⁹ UFC/g). * Asociat cu portajul nazal. *** Grup B, C, F, G, dar nu A.						

Microbiocenoza crevaselor gingivale este dominată de streptococi viridans, bacterii anaerobe nesporulate (specii pigmentogene de *Bacteroides*, specii de *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Neisseria nepretențioase* etc.

Ileonul este o zonă de tranziție, de la stomac la colon, în care colonizarea cu bacterii aerobe și anaerobe ajunge progresiv la cantități de ordinul 10⁷ UFC/g.

Al doilea sector include vaginul și căile aerodigestive superioare unde secrețiile, resturile celulare, respectiv și alimentare, oferă condiții pentru dezvoltarea unei microflore abundente cu cca 10⁷ UFC/g de conținut oral sau vaginal.

Microbiocenoza vaginului, de la pubertate până la menopauză, este dominată, cu cantități de 10⁸⁻⁹ UFC/g, de *Lactobacillus* sp., care prin fermentarea glicogenului din epiteliul vaginal asigură mucoasei un pH ușor acid. Frecvent, în cantități asemănătoare, se asociază și alte bacterii anaerobe: *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Fusobacterium* sp., *Veillonella* sp. Dintre bacteriile aerobe care se izolează în cantități de cca 10⁶ UFC/g reținem: streptococi viridans, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*. Frecvente, dar în cantități reduse, sunt levuri din genul *Candida* (tabelul 14.1).

Microbiocenozele gurii și faringelui reunesc peste 200 specii. Bacteriile anaerobe nesporulate și streptococi viridans domină constant cu cantități de ordinul a 10⁶⁻⁸ UFC/g, urmași fiind de *Neisseria nepretențioase* cu 10⁵⁻⁷ UFC/g. Frecvent izolați, dar în cantități mai mici de 10⁴⁻⁵ UFC/g sunt *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus* sp., bacilii difterimorfi, pneumococi, streptococi β-hemolitici (*S. pyogenes*, streptococi grup C, G), *Candida albicans*.

Al treilea sector include tegumentul. Condițiile de găzduire (umiditate, pH, densitatea unităților pilosebacee, secreția sebacee și sudorală) influențează larg în special cantitatea microorganismelor de colonizare: scalpul cu 10⁵⁻⁶ UFC/cm², fața cu 10³⁻⁶ UFC/cm², narile cu 10⁴⁻⁷ UFC/ml spălătură, conductul auditiv extern cu 10⁵⁻⁶ UFC/cm², pliurile axilare, inghinală, perineale, interdigitale cu cca 10⁶ UFC/cm² comparativ cu trunchiul și membrele care au numai 10¹⁻³ UFC/cm².

Microflora cutanată este dominată de stafilococi coagulazonegativi, care colonizează mai superficial unitățile pilosebacee, orificiul glandelor sudoripare, crevasele stratului cornos, scuamele, părul și unghiile sub formă de microcolonii care grupează de la câțiva până la sute și mii de coci. *Propionibacterium acnes* colonizează mai profund unitățile pilosebacee. Corinebacteriile nepatogene și levurile lipofile (*Malassezia* sp.) completează gama descrisă de microorganisme rezidente pe tegument. Frecvent, mai ales în condiții de igienă precară, pe tegument se dezvoltă și fungi dermatofiji (*Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum* sp.).

Nările sunt cel mai important rezervor de stafilococi din organism. *S. epidermidis* este prezent constant, iar rata portajului nazal de *S. aureus* variază de la 20-30% în colectivitatea generală până la 70% în mediul de spital.

14.4. ROLUL FIZIOLOGIC AL MICROFLOREI INDIGENE

14.4.1. Rolul nutritiv

La om microbiocenozele colonului furnizează importante cantități de vitamine din grupul B, vitaminele E și K. La animale, mai ales la ierbivore și rozătoare, implicațiile microflorei colonului în digestie și nutriție sunt mai importante.

14.4.2. Rolul protector

Microbiocenozele organismului ajunse în stadiul de climax funcționează ca *bariere ecologice*:

- *Se opun invadării suprafețelor organismului de către microbi patogeni* prin fenomene de antagonism microbial nespecific (competiția pentru substrat nutritiv și spațiu vital, producere de metaboliți cu acțiune antimicrobiană: H_2O_2 , pH acid) și specific (producere de bacteriocine).

- *Elimină microorganismele infectante* cu aceeași eficiență și, probabil, prin același mecanism care îndepărtează markerii de control inerți cum sunt sporiile unor specii termofile de *Bacillus*, incapabili să germineze.

În acest mod bacteriile patogene sunt menținute temporar la densități inofensive caracteristice stării de «purtător sănătos».

- *Asigură rezistența la colonizare și translocarea intestinală*. La sugari bacteriile aerobe și facultativ anaerobe sunt translocate din intestin, mai des din ileon, în curentul sangvin.

Când tulpina translocată are potențial patogen particular, e. g. tulpini de *Escherichia coli* serovar K1, urmările sunt grave (septicemii, meningite). O dată cu apariția bacteriilor anaerobe nesporulate în microbiocenoza intestinală colonizarea cu bacterii aerobe și facultativ anaerobe este drastic limitată, iar translocarea devine ne semnificativă. Reapare în condiții de dismicrobism, devenind periculoasă la pacienții cu deficite ale apărării antiinfecțioase sistemice (cancerosi, imunosupresați).

14.4.3. Efecte negative

Unele enzime, cum sunt β -glucozidaza, β -glucuronidaza, nitroreductaza, azoreductaza, 7- α -dihidrolaza, sunt produse de către microflora colonului în cantități mai mari la omnivori decât la vegetarieni, urmare a unor fenomene de inducție. Sub acțiunea acestor enzime unii aminoacizi, nitrații, azocoloranții alimentari se transformă în substanțe carcinogene. Așa se explică de ce cancerul de colon sau rect este semnificativ mai frecvent în colectivitățile cu dietă bogată în carne decât în cele cu dietă vegetariană.

Excesul de grăsimi alimentare determină o creștere a concentrației deoxicolatului sau litocolatului din intestin, unde, sub acțiunea enzimelor bacteriene, capacitatea lor de cofactori carcinogeni crește. Bacteriile intestinale nu numai că pot genera analogi de estrogeni din steroizii biliari, dar, prin β -glucuronidazele și sulfatazele pe care le produc, deconjugă estrogenii eliminați de ficat ca glucuronizi și sulfati, determinând reabsorbția lor intestinală (ciclul enterohepatic al estrogenilor). Prin ambele mecanisme bacteriile influențează evoluția cancerelor de sân estrogen dependente. La femeile adulte din colectivitățile vegetariene, eliminarea fecală a estrogenilor este de trei ori mai mare, iar eliminarea urinară de estrol-3-glucuronat (produsul de conjugare al estrogenilor intestinali în cursul resorbției prin mucoasa colonului, care nu se mai elimină prin ficat, ci prin rinichi) este semnificativ mai scăzută decât la femeile de aceeași vârstă din colectivitățile omnivore.

14.4.4. Microorganismele probiotice

Aceste microorganismele adăugate la dietă influențează benefic organismul gazdei prin ameliorarea echilibrului din microbiocenoză ca stimulenți de creștere prin ameliorarea conversiei alimentelor, protecție față de infecții intestinale etc.

La om mai bine studiate sunt efectele probiotice ale lactobacililor. Epidemiologii atestă că în colectivitățile cu regim lactat sau lactovegetarian frecvența cancerului este mai scăzută. O asemenea dietă favorizează speciile de *Lactobacillus* din colon. Efectul anticancerigen al lactobacililor a fost explicat prin represiunea bacteriilor din colon a enzimelor implicate în conversia substanțelor precarcinogene în carcinogene și prin inhibarea creșterii celulelor tumorale.

14.5. DISMICROBISMUL

Dismicrobismul, adică dezechilibrul unor microbiocenoză ale organismului uman, alterează rolul de barieră ecologică a microflorei și deschide calea infecției sau produce el însuși perturbări resimțite de pacienți. Cauze de dismismicrobism:

1. *Lipsa sau insuficiența unor bariere antimicrobiene.* La pacienți cu hipo- sau aclorhidrie gastrică numărul bacteriilor din duoden și jejun depășește 10^6 UFC/ml, cu predominanța bacililor coliformi și a bacteriilor anaerobe. În aceste condiții infecții ale căilor biliare sunt frecvente, mai ales dacă se asociază și alte condiții favorizante (dischinezii, litiază, diverticuli duodenali etc.).

2. *Modificarea substratului nutritiv oferit pentru dezvoltare.* La persoanele cu ten seboreic excesul de sebum stimulează dezvoltarea stafilococilor, ale căror lipaze eliberează din sebum cantități sporite de acizi grași care irită țesuturile și favorizează apariția acneei, o infecție stafilococică superficială.

Deficitul congenital de β -galactozidază determină intoleranță la lapte (aliment bogat în lactoză). Lactoza neabsorbită în intestin este fermentată de microflora colonului cu acumulare de acizi iritanți și de substanțe osmotice active, care, prin aflus hidroelectrolitic, determină diaree.

3. *Modificarea condițiilor fizico-chimice de găzduire.* Transpirația abundentă favorizează colonizarea excesivă a tegumentelor cu *Malassezia furfur*, care determină pitiriazis verzicolar (o chermomicoză).

4. *Modificarea receptorilor epiteliali pentru liganzi bacterieni.* În condiții de stres și la vârstnici scade proporția fibronectinei în glicocalixul orofaringian. Fibronectina fiind parte a receptorilor pentru liganzii streptococilor viridans, proporția acestor bacterii cu rol important de barieră ecologică scade. Locul lor este luat de bacili gramnegativi care au un potențial patogen mai mare și pot iniția infecții respiratorii dacă pacienții au deficiențe ale apărării antiinfecțioase locale sau sistemice.

5. *Administrarea de antibiotice* labilizează microbiocenoză organismului, prin eliminarea bacteriilor sensibile, și permite colonizări anormale cu contaminanți rezistenți. Sub acțiunea tetraciclinelor microbiota colonului, cavității bucale, vaginului și pliiurilor anovulare ajunge dominată de *Candida albicans*, levură naturală rezistentă la antibioticele antibacteriene, care poate iniția infecții la aceste niveluri. Cunoscută după administrarea unor antibiotice sunt

colitele pseudomembranoase, adevărate boli ecologice. Frecventă, mai ales după administrarea de clindamicină sau lincomicină, este înmulțirea necontrolată a *Clostridium difficile*, care elaborează o citotoxină responsabilă de acest sindrom diareic grav.

Medicul trebuie să cunoască microflora indigenă a organismului uman pentru:

- a preveni și combate condițiile cauzatoare de dismicrobism;
- a reduce contaminarea prelevatelor patologice cu microfloră, e. g. prelevări «curate» sau pe căi care șuntează traiectele naturale contaminante;
- a stabili corect semnificația microorganismelor depistate în prelevate din zone contaminate sau contaminate la eliminarea prin traiecte colonizate.