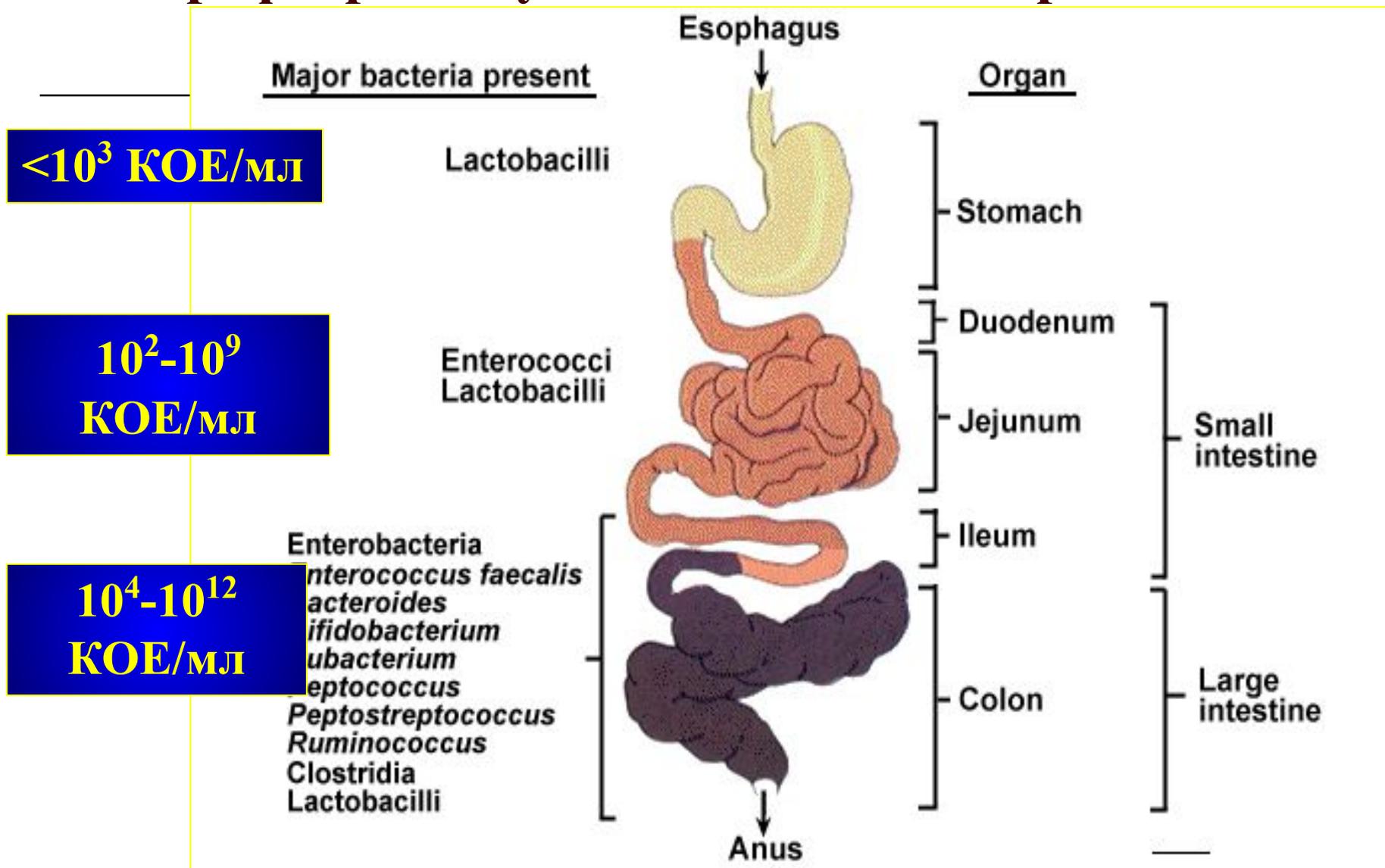


**Роль нарушений микрофлоры
кишечника в этиопатогенезе
заболеваний желудочно-кишечного
тракта**

Современные тенденции в терапии

Микрофлора желудочно-кишечного тракта



Нормальный состав кишечных бактерий

А. Тонкая кишка

1. Двенадцатиперстная кишка стерильна

2. Тощая кишка: $0-10^4$ в 1 г содержимого

Анаэробы отсутствуют

Аэробы: стрептококки, лактобактерии, энтеробактерии, стафилококки

3. Подвздошная кишка: 10^5-10^8 в 1 г содержимого

Анаэробы: бактериоиды, бифидобактерии

Аэробы: стрептококки, лактобактерии, стафилококки, энтерококки, грибы

В. Слепая кишка: $10^{10}-10^{12}$ в 1 г содержимого

Анаэробы: бактериоиды, бифидобактерии, эубактерии, клостридии

Аэробы: стрептококки, лактобактерии, стафилококки, энтеробактерии, грибы

Основные функции нормальной кишечной микрофлоры

1. Защитная – пристеночная микрофлора, повышая колонизационную резистентность кишечной стенки, предупреждает колонизацию кишечника патогенной и условнопатогенной микрофлорой
2. Ферментопродуцирующая – осуществляет гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгацию желчных кислот и др.
3. Синтетическая – синтез витаминов группы В, С, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот
4. Иммунизирующая - поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов

Виды нарушений микрофлоры кишечника

- Патогенная микрофлора
- Условно-патогенная микрофлора
- Нарушения количественного и качественного состава нормальной микрофлоры
- Нормальной микрофлора с измененными свойствами

Основные определения

- **Кишечная инфекция** (обязательное наличие патогенных бактерий!)
- **Дисбиоз кишечника**
(Изменение количественного и качественного состава микрофлоры в различных биотопах (тонкая и толстая кишка) и появление факультативных штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры: Proteus, Morganella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Hafnia, E.coli с ферментативной недостаточностью, гемолизирующими свойствами, Pseudomonas и др.)

Наиболее распространенное использование терминов

- **Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке**
- **Дисбиоз или дисбактериоз толстой кишки**



Основные причины количественных и качественных нарушений кишечной микрофлоры

- Острые кишечные инфекции
- Заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся очагами воспаления и моторно-секреторными расстройствами
- Перенесенные острые кишечные инфекции и инвазии
- Длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия пищеварительного тракта, а также антибиотиков
- Неполюценные диеты, приводящие к развитию гнилостной и бродильной диспепсии и другим расстройствам процессов пищеварения и всасывания
- Декомпенсированные заболевания всех органов и систем

Основные заболевания ЖКТ, в этиопатогенезе которых значима роль нарушения микрофлоры кишечника

- Острые кишечные инфекции (этиологический фактор)
- Основные хронические заболевания ЖКТ
 - Дивертикулярная болезнь
 - Хронический панкреатит
 - ЖКБ
 - Цирроз печени
 - СРК
 - Воспалительные заболевания кишечника
 - Антибиотикоассоциированные диареи
 - Мукозиты, обусловленные химиотерапией и радиационной терапией

Роль нарушений микрофлоры кишечника в патогенезе острых и хронических заболеваний органов пищеварения

- **Нарушения внутрипросветной микрофлоры кишечника**
- **Роль транслокации кишечных бактерий**

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

1. Избыточная продукция органических кислот

Увеличение осмолярности кишечного содержимого

Снижение интракишечного уровня pH

Нарушение процессов пищеварения и всасывания

Клинические симптомы: боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая уменьшается или купируется после 24-часового голодания, потеря массы тела

2. Бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксилирование жирных кислот

Стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов,

Химические повреждения слизистой оболочки

Клинические проявления: секреторная диарея которая не купируется после 24-часового голодания, наличие воспаления и эрозий в слизистой оболочке

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

3. Моторные расстройства кишечника

гипермоторная дискинезия с наличием поносов

гипомоторная дискинезия с наличием безболевых запоров

гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции (интенсивные боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм)

спастическая дискинезия с наличием запоров с бобовидным калом и болями в животе



Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

- 4. Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника
 - Прямое цитотоксическое воздействие бактериальных эндо- и экзотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток
 - Антигенная стимуляция слизистой оболочки антигенами бактерий с формированием патологических иммунных механизмов
- Клинические проявления: наличие воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

5. Снижение содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов

Снижение внутрикишечного уровня pH

Разрушение ферментов микрофлорой

Разведение кишечного содержимого и снижение их концентрации

Структурные нарушения щеточной каймы энтероцитов

Клинические проявления: признаки дисахаридазной недостаточности, развитие бродильной и/или гнилостной диспепсии

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

Развитие полигиповитаминозов, нарушение обмена макро- и микроэлементов

Снижение синтеза витаминов

Разрушение и нарушение всасывания витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР и др)

Потеря микро- и макроэлементов с калом

Клинические признаки: астеновегетативные расстройства, мышечная слабость, судороги, онемение дистальных частей конечностей, боли в трубчатых костях и др.



Транслокации кишечной
микрофлоры во внутреннюю среду
макроорганизма - генерализации
процесса нарушений
внутрипросветной микрофлоры

Кишечный слизистый барьер

Механизмы, препятствующие транслокации

1. Преэпителиальный защитный барьер

- Защитная слизь
- Иммуноглобулины А1 и А2, связанные с гликопротеинами слизи
- Гликокаликс, его нормальные реологические параметры, обеспечивающие резистентность эпителия к бактериальным и химическим агентам

Ряд низкомолекулярных кишечных метаболитов, продуцируемых нормальной микрофлорой, обеспечивающих колонизационную резистентность слизистой оболочки в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов

2. Эпителиальный (внутренний) защитный барьер

- Апикальные клеточные мембраны, блокирующие пассаж в клетку макромолекул
- Тесные межклеточные соединения, блокирующие межклеточный пассаж в клетку макромолекул

Кишечный слизистый барьер

Механизмы, препятствующие транслокации (продолжение)

3. Постэпителиальный барьер

- Сеть кровеносных капилляров и кровотоков, обеспечивающие фагоцитоз, гуморальные иммунные реакции и другие механизмы защиты, а также функционирование презэпителиального эпителиального барьеров

4. Кишечная лимфатическая система

- Внутриэпителиальные Т-лимфоциты
- Пейеровы (Peyer) бляшки
- Собственная пластинка (Lamina propria) слизистой оболочки кишки, содержащая иммуноциты, макрофаги и др.

Факторы, приводящие к повреждению кишечного барьера и транслокации кишечной микрофлоры

- Микроорганизмы и их токсины
- Приём нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушающих основные механизмы эпителиальной защиты
- Приём глюкокортикостероидов, цитостатиков, нарушающих иммунологическое звено защитного барьера
- Деконъюгированные желчные кислоты, оказывающие детергентный эффект на слизистую оболочку
- Нарушение кровотока (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия и др.)

Органы и системы, участвующие в механизмах предупреждения

генерализации бактериального процесса

- Лимфатическая система брюшной полости (лимфоузлы брыжейки, печени и др.)
- Печень (фагоциты соединительной ткани, эндотелиоциты, купферовские клетки синусоидов, иммуноциты, гепатоциты)
- Внутри и внепечёночная билиарная система (экскреция микроорганизмов и их токсинов)
- Кровь (комплекс неспецифических и специфических реакций клеточного и гуморального иммунного ответа)
- Почки и мочевыводящие пути (экскреция микробных тел и токсинов)

Принципы коррекций нарушений микрофлоры кишечника при заболеваниях ЖКТ

1. Лечение основного заболевания (этиологическое лечение)
2. Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры
3. Восстановление кишечного слизистого барьера
4. Нормализация структурно-функциональных нарушений в органах, вовлекающихся в патологический процесс при транслокации бактерий за пределы кишечника

Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры

1. Диета в зависимости от типа диспепсии и основного заболевания
2. При наличии показаний проведение курсов антибактериальной терапии, предшествующих назначению пре- и пробиотиков
3. Восстановление процессов гидролиза и всасывания основных ингредиентов пищи
4. Нормализация моторной функции кишечника
5. Снижение агрессивности кишечного содержимого
6. Назначение пре- и пробиотиков



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ДЕКОНТАМИНАЦИИ КИШЕЧНИКА

- Избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Транслокация кишечных бактерий за пределы кишки
- Воспалительные процессы в кишечнике
- Выявление условно-патогенной флоры в кишечнике
- Отсутствие эффекта от лечения без деконтаминации

Тактика ведения больных с заболеваниями ЖКТ с нарушением нормального состава кишечной микрофлоры (пример стандартной терапии)

При наличии показаний для проведения антибактериальной терапии

Проведение 1-2 курсов антибактериальной терапии со сменой препаратов в очередном курсе. Продолжительность курсового лечения 5-7 дней. Например: 1 курс – ципрофлоксацин 0,25г 2 раза + метронидазол 0,5г 2 раза или 0,25г 4 раза 5 дней, 2 курс – интетрикс 1 капс. 4 раза или фуразолидон 0,1 г 3 раза в день 5 дней

Рифаксимин 0,2 г 3 раза в день 5-7 дней

Одновременно назначаются пребиотики: дюфалак или др. при запорах - по 15 – 30 мл/сут., при нормальном стуле – по 10 мл / сут или хилак форте 40 – 60 кап / сут - при выраженных поносах. После окончания антибактериальной терапии назначаются пробиотики на 2 и более недель. Предпочтение отдается комбинированным препаратам (бифиформ, линекс и др.)

3. Одновременно по показаниям назначаются:

Кишечные адсорбенты

Ферментные препараты

Препараты, нормализующие моторику кишечника

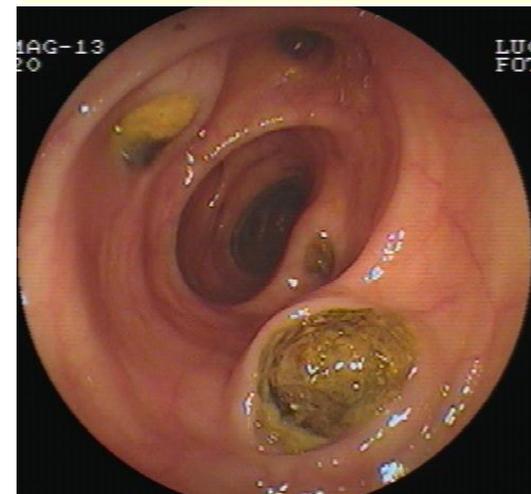
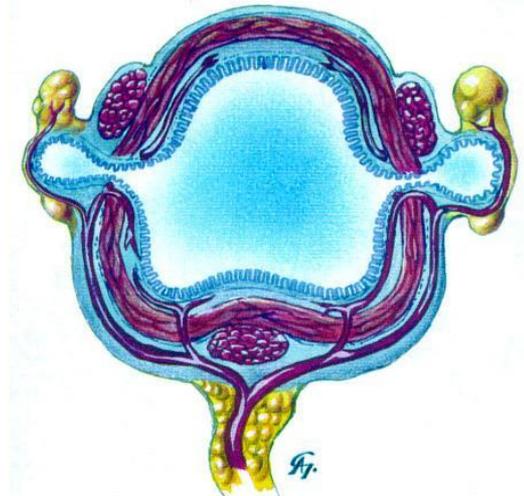
Витамины В₁, В₂, В₆, РР и др.



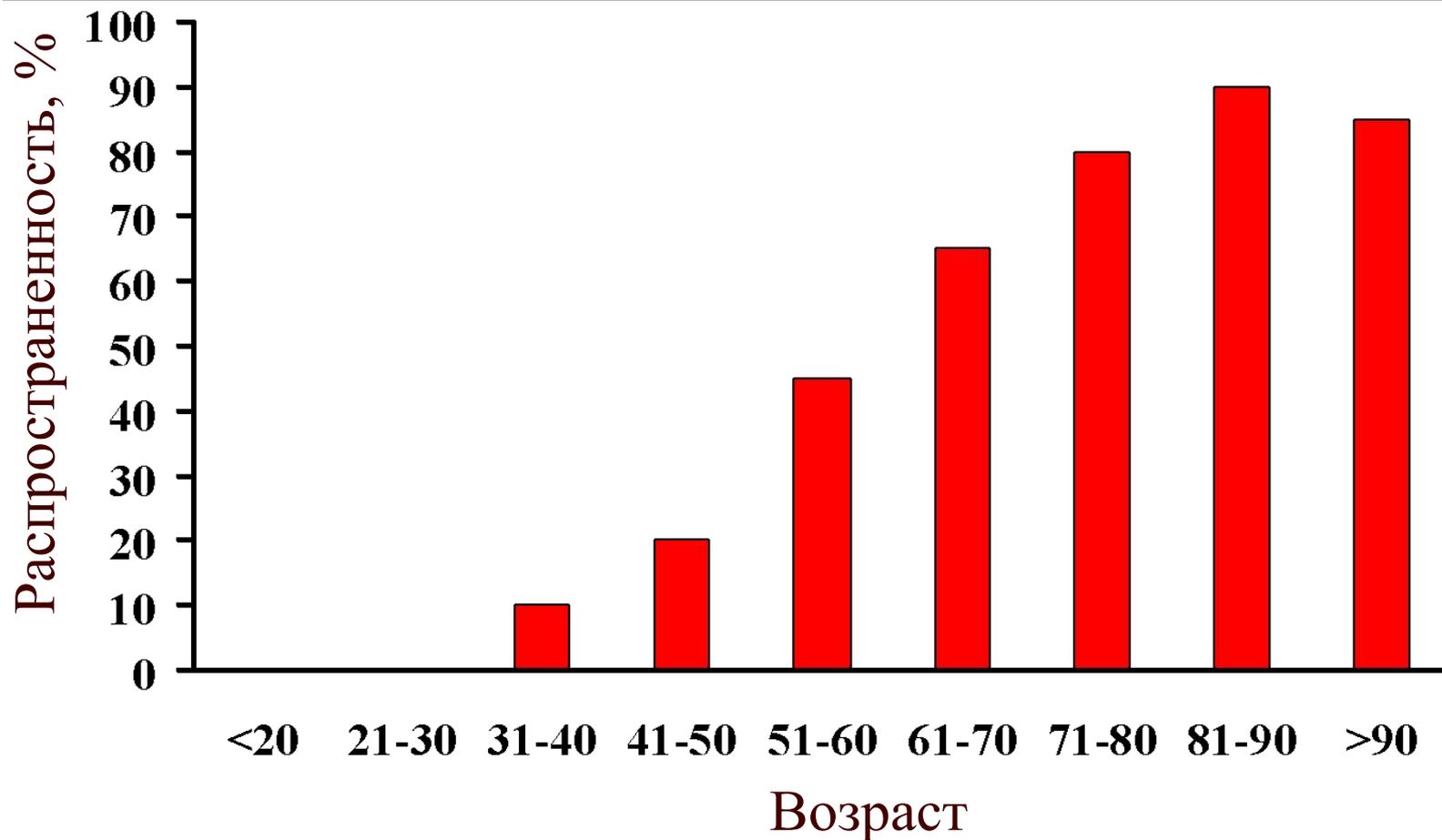
Дивертикулярная болезнь толстой кишки

Дивертикулярная болезнь толстой кишки

- Дивертикулы толстой кишки это грыжевидные выпячивания слизистой оболочки через мышечную стенку в месте, где проходит приносящая артерия
- Распространенность заболевания колеблется между 20% и 50% среди населения западных стран в возрасте старше 50 лет

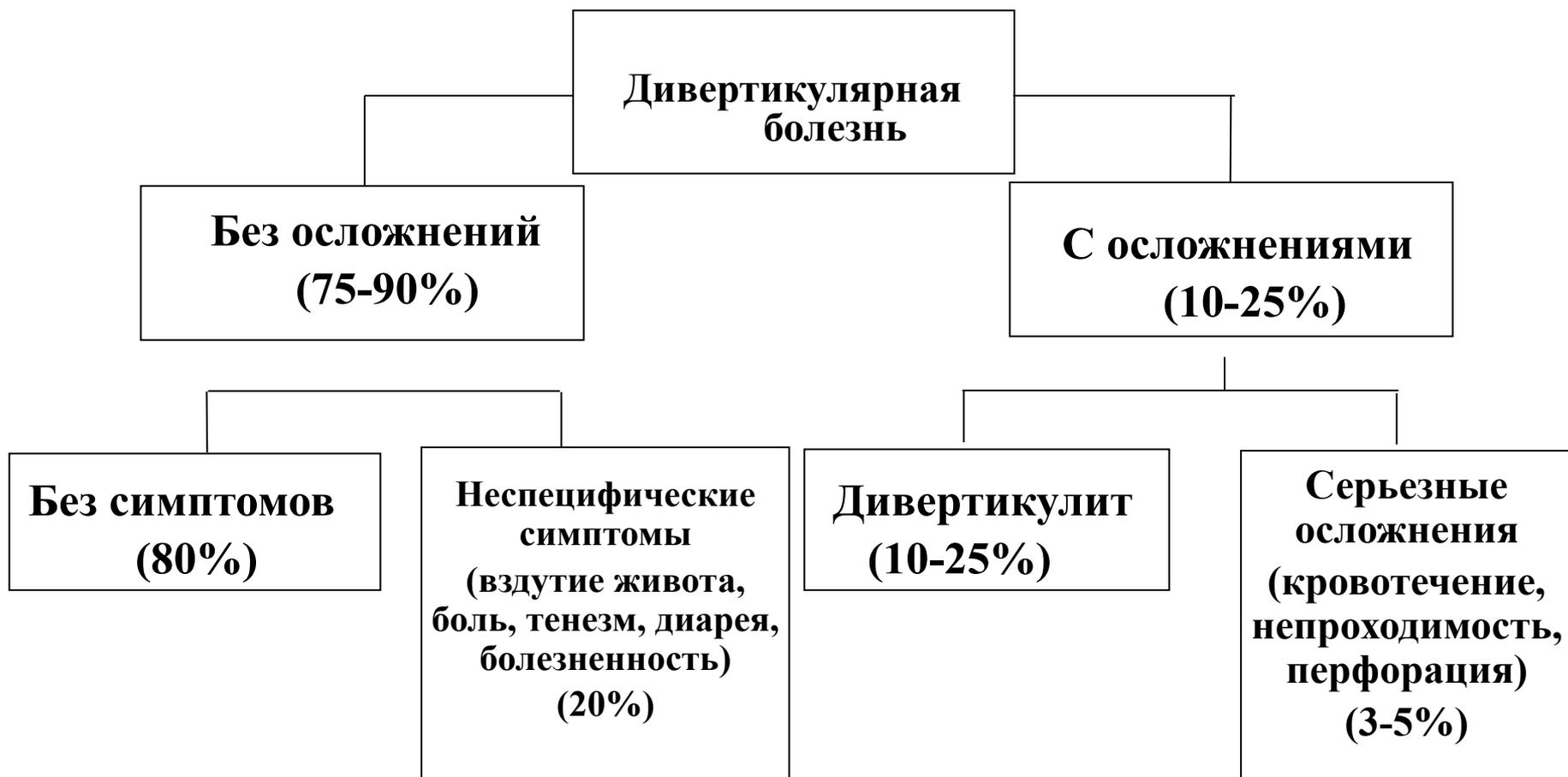


Распространенность дивертикулярной болезни в зависимости от возраста



Дивертикулярная болезнь

Клиническая картина



Механизмы развития клинических проявлений дивертикулярной болезни толстой кишки

- Большинство пациентов не имеют выраженной симптоматики или она представлена минимально
- Развитие абдоминальной боли, метеоризма, флатуленции, нарушений стула обусловлено избыточным газообразованием микрофлорой, заселяющей дивертикулы толстой кишки
- Активность микрофлоры, заселяющей дивертикул, способствует развитию и поддержанию воспаления, что может и приводить к развитию дивертикулита, в том числе, с осложнениями (кровоотечение, непроходимость, перфорация)

Подходы к терапии дивертикулярной болезни толстой кишки

- Нормализация микрофлоры кишечника с целью купирования симптомов и профилактики рецидивов и осложнений
- Восстановление моторной функции толстой кишки
- Лечение осложнений

Механизмы терапевтического действия антибактериальной терапии при дивертикулярной болезни толстой кишки

- **Нарушения микрофлоры кишенчика играют ключевую роль в возникновении симптомов при дивертикулярной болезни за счет следующих механизмов:**
 - **бактерии вызывают воспаление внутри и вокруг дивертикула**
 - **бактерии – основной источник продукции кишечных газов, которые расширяют кишечную стенку, что приводит к появлению метеоризма и болей**
 - **бактерии расщепляют пищевые волокна и снижают вес стула**

- **Периодическое назначение курсов антибактериальной терапии подавляет кишечную флору, ответственную за хроническое воспаление в слизистой, что способствует профилактике развития дивертикулита и его осложнений**



Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника

- Болезнь Крона
- Неспецифический язвенный колит
- Лимфоцитарный колит
- Коллагенозный колит
- Ишемический колит
- Радиационный колит

Терапия воспалительных заболеваний кишечника

- Противовоспалительные препараты (аминосалицилаты)
- Кортикостероиды
- Иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, инфликсимаб)
- Антибиотики (рифаксимин, метронидазол, цiproфлоксацин).