

Причины неудач в лечении пациентов с нарушениями биоценоза кишечника

Член-корр. НАМН Украины,
проф. Харченко Н.В.

Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и
эндоскопии НМАПО им. П.Л.Щупика

Тело человека на 90% состоит из клеток микроорганизмов и вирусов, и лишь на 10% из собственных тканей. Это сложная биологическая сеть, содержащая 10 микробов в каждой в человеческой клетке и 100 микробных генов в каждом человеческом гене. Поэтому они оказывают такое большое влияние на разные аспекты здоровья человека, включающие иммунитет, воспалительные заболевания и ожирение.

Chris S. et al. Ecology drivers a global network of gene exchange connecting the human microbiome.

J.Nature, Dec., 2011

- 60% микрофлоры человека находится в кишечнике.
- Масса нормальной микрофлоры кишечника составляет более 2,5 кг, численность – 10^{14} КОЕ (около 500 биологических видов)
- Геном бактерий включает 400 тыс. генов (в 12 раз больше, чем геном человека!)

Маев И.В. И соавт., 2011г.

Микрофлора тонкой кишки

представлена грамположительными аэробами и факультативными анаэробами (стрептококки, лактобациллы) – 10^3 - 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ)/г кишечного содержимого в проксимальных и до 10^7 /г грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы в дистальных отделах .

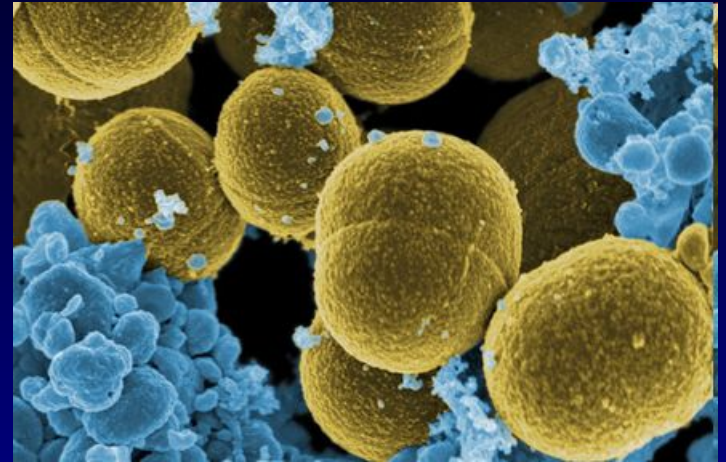
В **толстой кишке** – 10^{11} - 10^{12} КОЕ/г (>1/3 сухой массы)

- **Микробиота** является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов, обмениваясь генетическим материалом с клетками хозяина. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма.

Микрофлора имеет огромный метаболический потенциал.

Микробиотопы человека

- Полостной
- Пристеночный
- Внутриэпителиальный



Микрофлора кишечника

- В кишечнике специфические анаэробные условия для жизнедеятельности бактерий
- 80% кишечных бактерий не могут быть выделены обычными бактериологическими методами
- Бактерии, относящиеся к нормальной микрофлоре, могут вызвать
 - ВЗК
 - СРК
 - Аллергические реакции

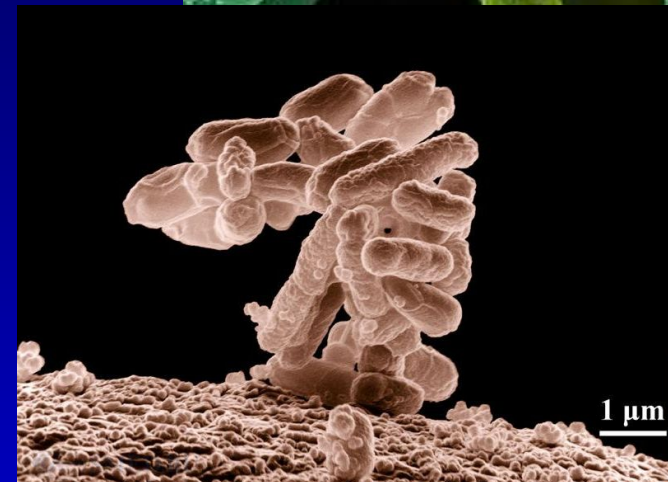
Eckburg et al. Science, 2005

Дисбиоз кишечника - клинико-
лабораторный синдром, вторично
возникающий при ряде заболеваний и

Дисбиоз кишечника - клинико-
лабораторный синдром, вторично
возникающий при ряде заболеваний и
изменений состояния организма и
сопровождающийся у большинства
пациентов клиническими синдромами

СИБР

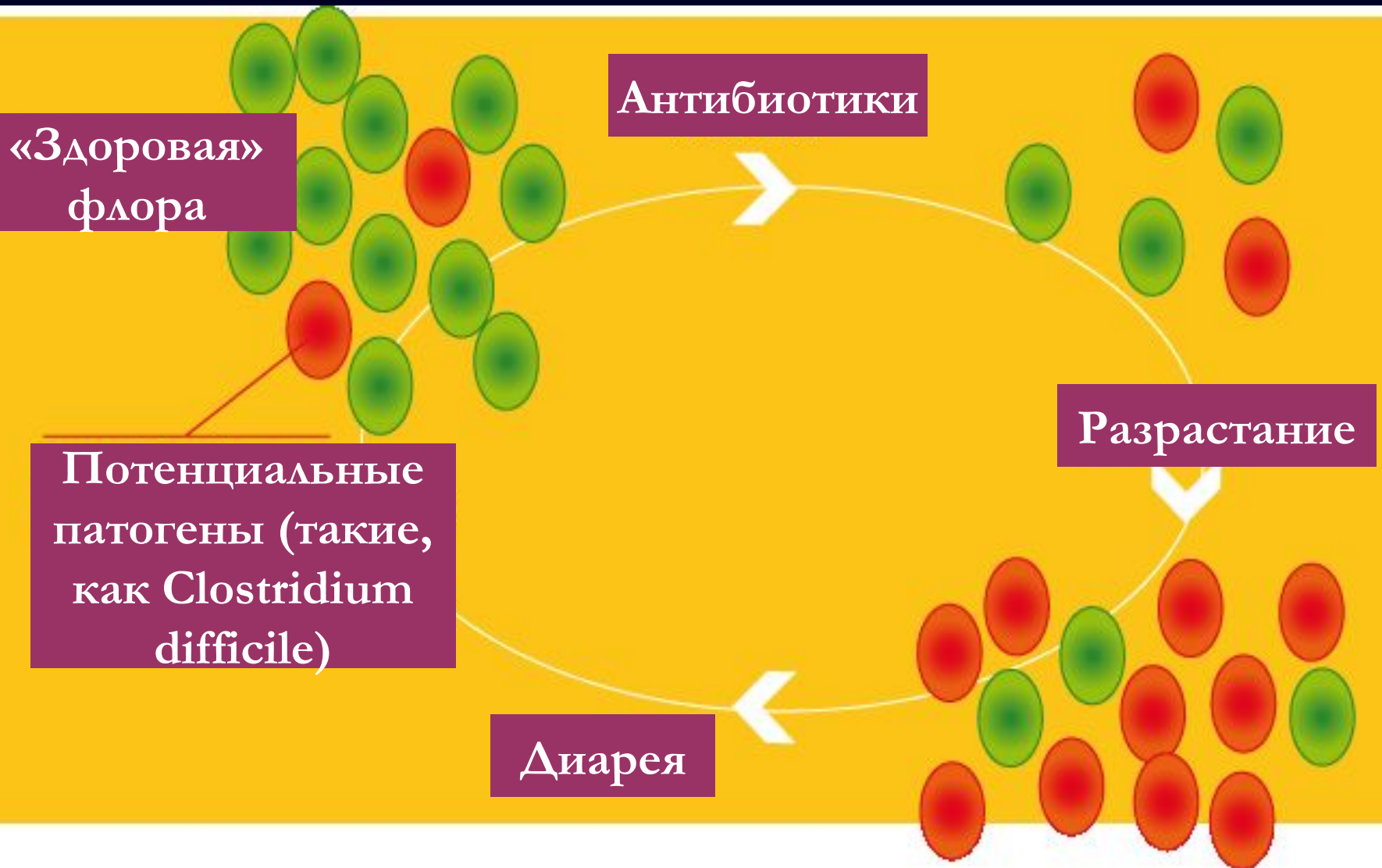
- *Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome – SIBOS) – увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке (у подавляющего числа пациентов с хронической патологией кишечника).*



Основные причины развития СИБР

- снижение секреции НС1; в т.ч. длительный прием ингибиторов желудочной секреции;
- нарушение моторики ЖКТ;
- хронический панкреатит, билиарные дисфункции;
- наличие глистов и паразитов;
- длительный прием НПВП и др. лекарственных средств;
- нерациональное питание и др. факторы.

Повреждение 90% нормальной микрофлоры под действием антибиотиков



Некоторые из основных функций кишечной флоры

- **Микробиота** принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов и др.), массивный сорбент

- выводит из организма токсические продукты с кишечным содержимым

- утилизирует субстраты в реакциях метаболизма для своих нужд.

Некоторые из основных функций кишечной флоры

- **Высокая** (почти как у печени!) **способность детоксикации в организме.**
- Образование полноценного надэпителиального слизистого слоя (**защита СО** от деградации, физической и химической агрессии, атак микроорганизмов, бактериальных токсинов и паразитов и др.)
- Биопленка толстой кишки – 500-1000 слоев – результат коллективного «социального»

Некоторые из основных функций кишечной флоры

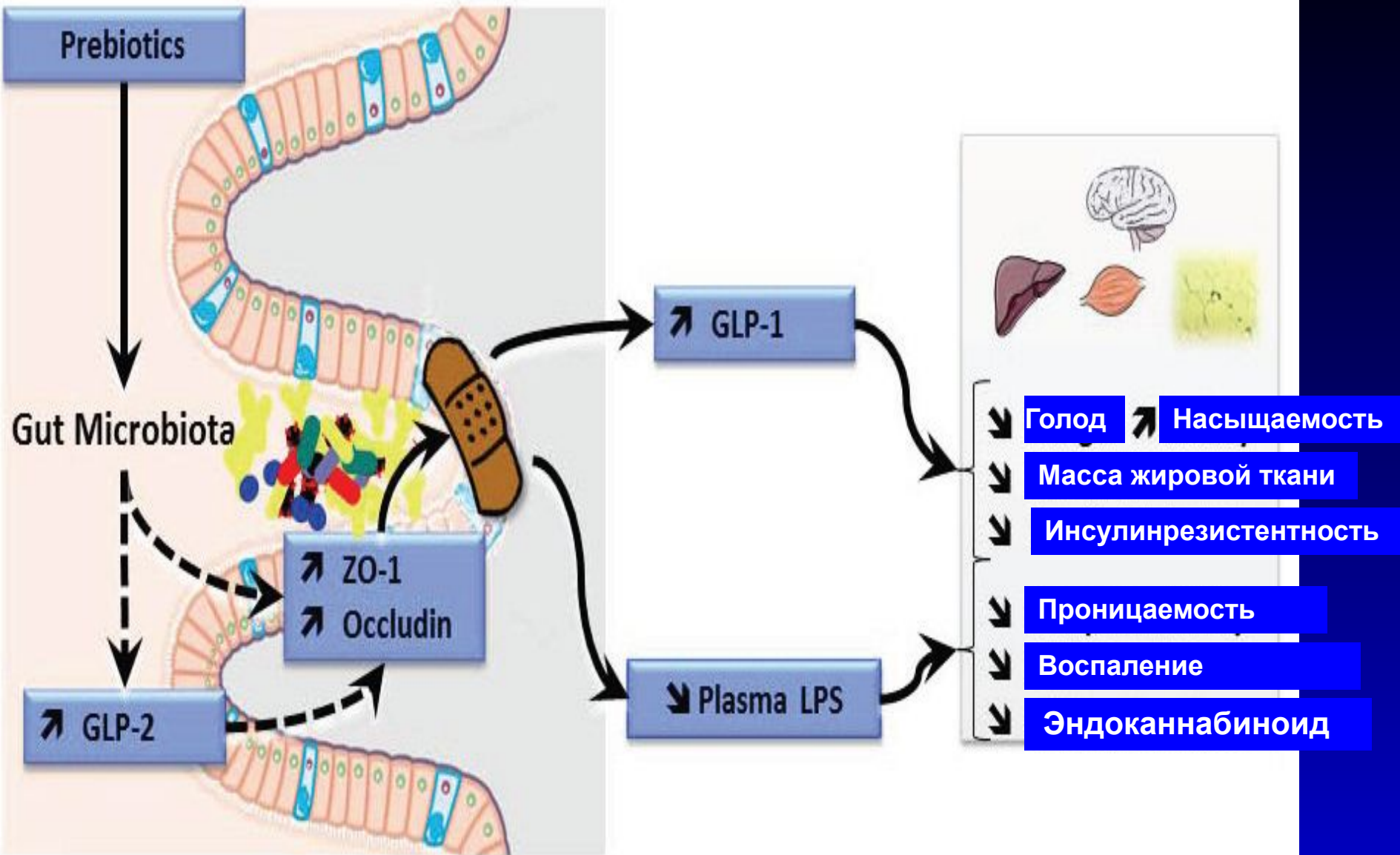
- Участие в пищеварении (гидролиз белков, сбраживание углеводов, омыление жиров, амилазная казеинолептическая активность и др.)
- Иммунологическая защита организма
 - Обеспечение пищевой толерантности
 - Стимуляция локального иммунитета

выработка липополисахаридов, которые отвечают за формирование пищевой толерантности. Также уменьшается

Преобладание грамположительной флоры – фактор риска развития пищевой аллергии, т.к. отсутствует выработка липополисахаридов, которые отвечают за формирование пищевой толерантности. Также уменьшается синтез IgG (снижение локального иммунитета)

Маев И.В., 2011

Влияние на метаболизм



Некоторые из основных функций кишечной флоры

Участие в холестериновом обмене –
участие в поддержании липидного состава
крови (бифидобактерии ограничивают
выход холестерина из гепатоцитов,
стрептококки усиливают превращение
холестерина в желчные кислоты).

Взаимосвязь микрофлоры и метаболизма холестерина

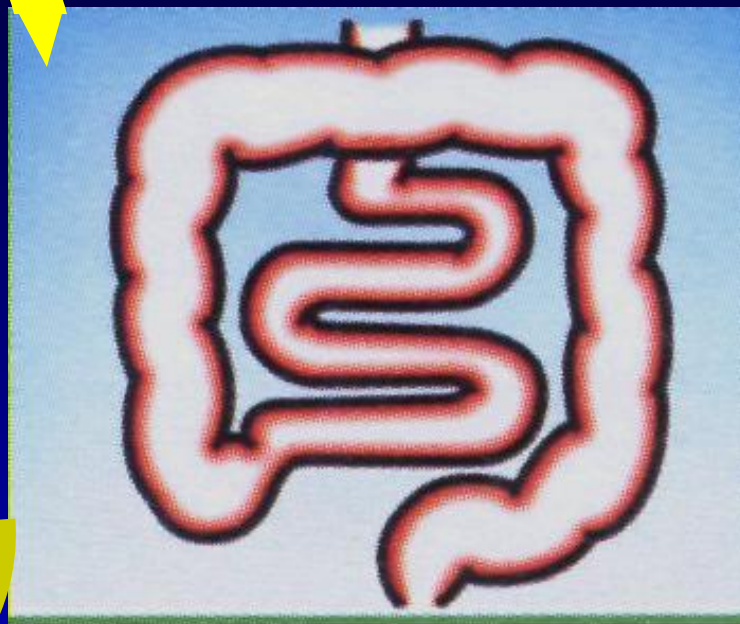
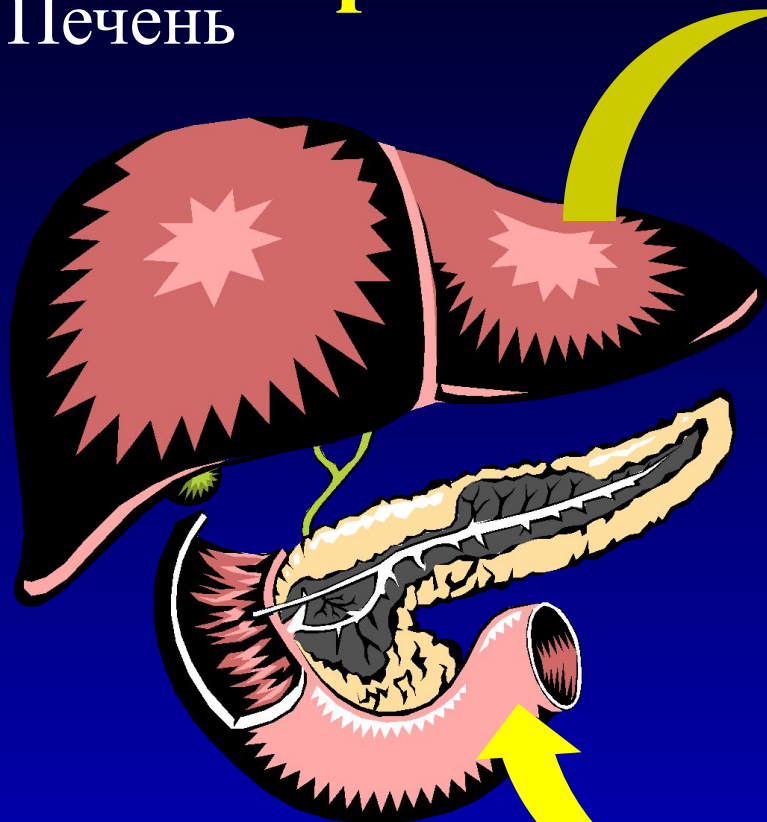
- Желчные кислоты являются основными метаболитами холестерина (ХОЛ).
- Первичные желчные кислоты (СА и CDCA)) производятся эндогенными ферментами в печени и изменяются бактериями рода клостридий в кишечнике до вторичных желчных кислот (LCA и DCA).
- Кишечные бактерии рода Lactobacillus катализируют превращение метаболитов холестерина (копростанола (COPR)) и могут ограничивать кишечную абсорбцию холестерина в кровь.

- Клинические наблюдения за больными, страдающими гиперлипидемией, получавшими один штамм лактобацилл (*L. helveticus* Tsh) в виде кисломолочного продукта на протяжении шести недель, продемонстрировали не только тенденцию к нормализации состава кишечной микрофлоры, но и снижение уровня сывороточного холестерина у 80% больных на 15-20%. Одновременно отмечалось снижение содержания в сыворотке крови липидов низкой плотности и триглицеридов и увеличение липидов высокой плотности у 60% больных.

Печеночно-кишечная рециркуляция разных органических и неорганических соединений

Печень

Кишечник



Реакции окисления,
синтеза

Реакции гидролиза и
восстановления



Толстая кишка
pH – 8 и более
(дисбиоз)

Хроническая перегрузка дезинтоксикационной функции печени

Синтез токсинов из продуктов питания, выделение канцерогенов из некачественных продуктов питания



Кровь



Печень



Конъюгация
(присоединяются
остатки серной или
глюкуроновой
кислоты)

Нетоксичные конъюгаты



В кишечник

В мочу



Кровь

Токсичные вещества

Патогенная
флора

Деконъюгация

Деконъюгазы активны
при pH 8 и более

Условия сохранения нормального биоценоза

- Кислая желудочная среда
- Нормальная моторно-эвакуаторная функция ЖКТ
- Уровень рН в биотопах кишечника
- Сохранная иммунная система слизистых оболочек
- Наличие бактерицидных веществ, вырабатываемые слизистой
- Фагоцитарная активность макрофагов СО, секреторный IgG
- Герметичность эпителиального слоя
- Сохранная функция илеоцекального клапана

состоя
ние
СО

Почему не всегда удается устранить нарушения биоценоза?

I. Нарушения в месте существования микрофлоры:

- нарушение моторики,
- воспаление СО,
- нарушение процессов пищеварения (снижение НС1 и др.),
- аллергические реакции СО кишечника,
- недостаточное “питание” микробиоты
- наличие глистов, простейших и т.д.



Причина неудач в лечении –
недооценка нарушений среды
обитания бактерий



II. Проблемы лечения:

- некорректное исследование
- неправильный подбор препаратов
- некачественные препараты (лиофилизированные бактерии)
- недооценка коррекции образа жизни:
 - полноценное питание,
 - психологическая коррекция;

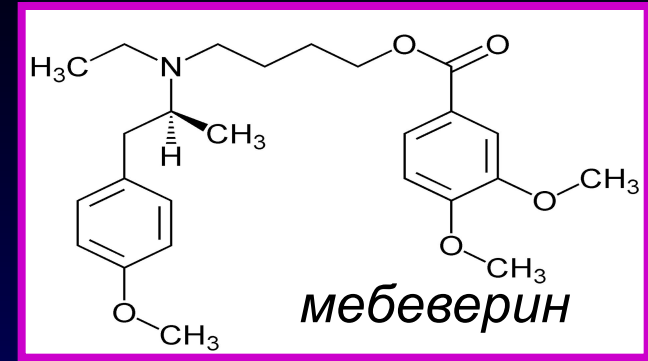


Дуспаталин

2011 год...

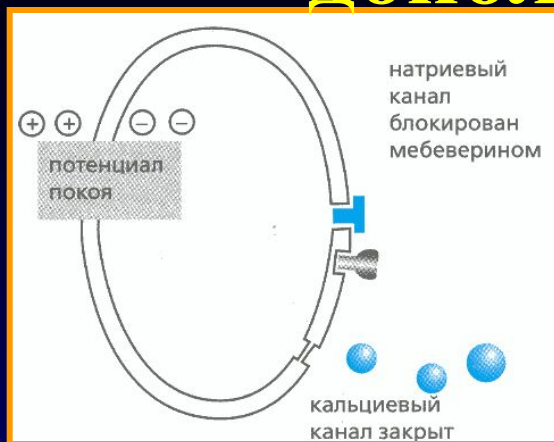
- Препарат зарегистрирован под различными торговыми названиями более чем в 70 странах мира
- Ежегодно около 7 млн. больных с хронической абдоминальной болью получают Дуспаталин

Уникальность структуры – уникальность действия

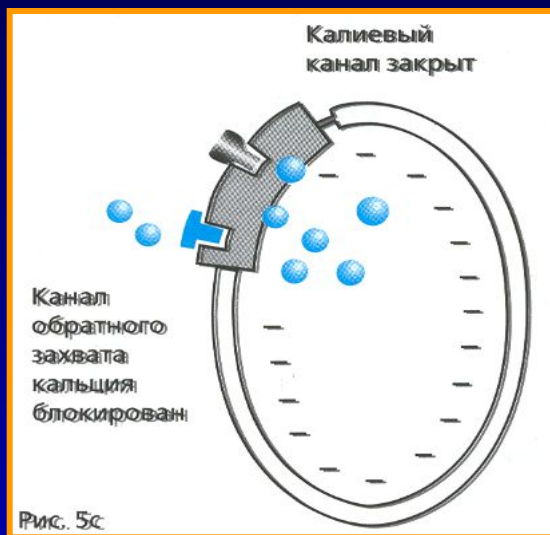


Сравнительная характеристика	Системные спазмолитики (папаверин, дротаверин)	Селективные спазмолитики (мебеверин)
Селективность в отношении ЖКТ	–	+++
Тропность к сфинктеру Одди	–	↑ в 20-30 раз
Побочные эффекты	↓ АД, сердцебиение, АВ-блокада, головная боль, головокружение, нарушение зрения, атония кишечника и т.д.	Редко – кожные высыпания и головокружение
Противопоказания	Печеночная, почечная и сердечная недостаточность, гипотония, АВ-блокада, глаукома, аденома простаты и т.д.	Гиперчувствительность

Уникальность действия – дополнительные преимущества



- Положительный ток ионов Na^+ в клетку блокирован.
 - Кальциевый канал закрыт.
- ✓ **РАССЛАБЛЕНИЕ КЛЕТКИ**



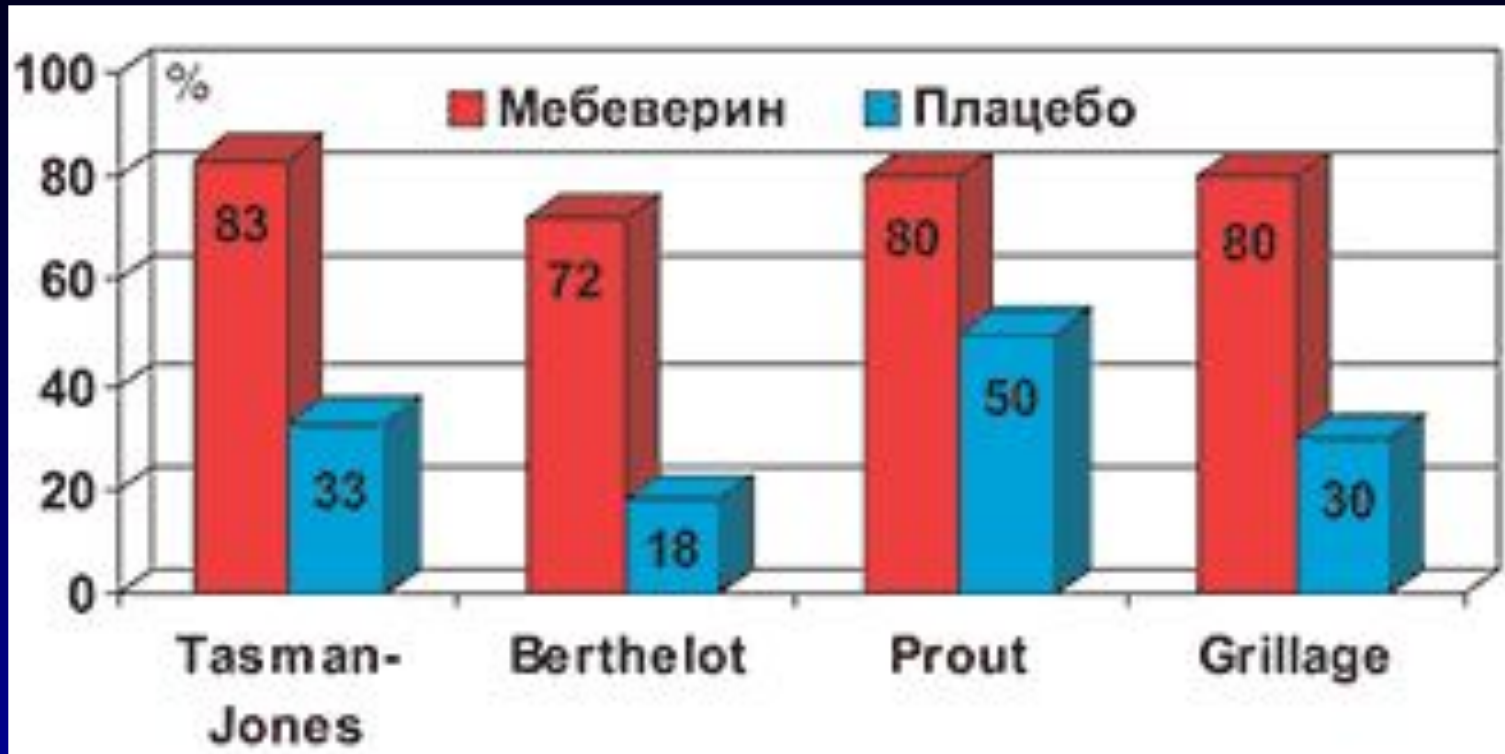
- Депо ионов Ca^{2+} блокировано.
 - Отрицательный ток ионов K^+ уменьшен
- ✓ **ПОСТОЯННОЙ РЕЛАКСАЦИИ НЕТ**

**Дуспаталин устраняет спазм, не вызывая
атонии кишечника**

Доказательная база

- Проведено множество масштабных двойных слепых плацебо контролируемых исследований: Connell (1965), Tasman&Jones (1973), Berthelot&Centonze (1981), Prout (1983), Tudor (1986), Salandre&Mignon (1989), Grillage et al. (1990).
- Данные относительно профиля безопасности и переносимости препарата базируются на результатах испытаний, включавших свыше 3,5 тыс. пациентов

Оценка эффективности Дуспаталина при лечении СРК



- У пациентов с СРК отмечен высокий эффект плацебо в отношении общего улучшения состояния.
- Roynard и соавт. в двух мета-анализах продемонстрировали, что спазмолитики обладают достоверной эффективностью у пациентов СРК по сравнению с плацебо.

Питание микрофлоры и ее нормальное функционирование зависит от поступления:

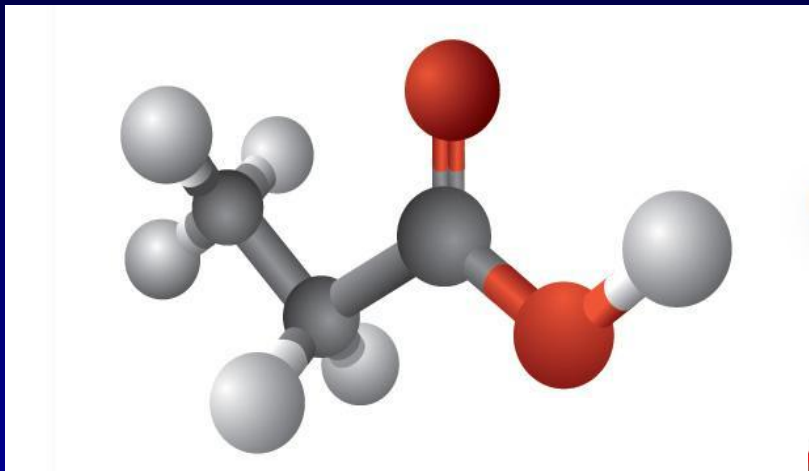
- **непереваримых углеводов для энергетических целей;**
- **белков, аминокислот, пуринов, жиров, витаминов, минералов и др.**

Залог здоровья микрофлоры – рациональное питание

- Ежедневная потребность микроорганизмов толстой кишки в ферментируемых углеводах составляет порядка 301 грамм в сутки. При этом современная пища лишь на 30% удовлетворяет эту потребность.
- Наибольшее значение имеют олигосахариды и пищевые растворимые волокна типа инулина. В Европе и США взрослый человек принимает в сутки в среднем 3-4 г подобных олигосахаридов.

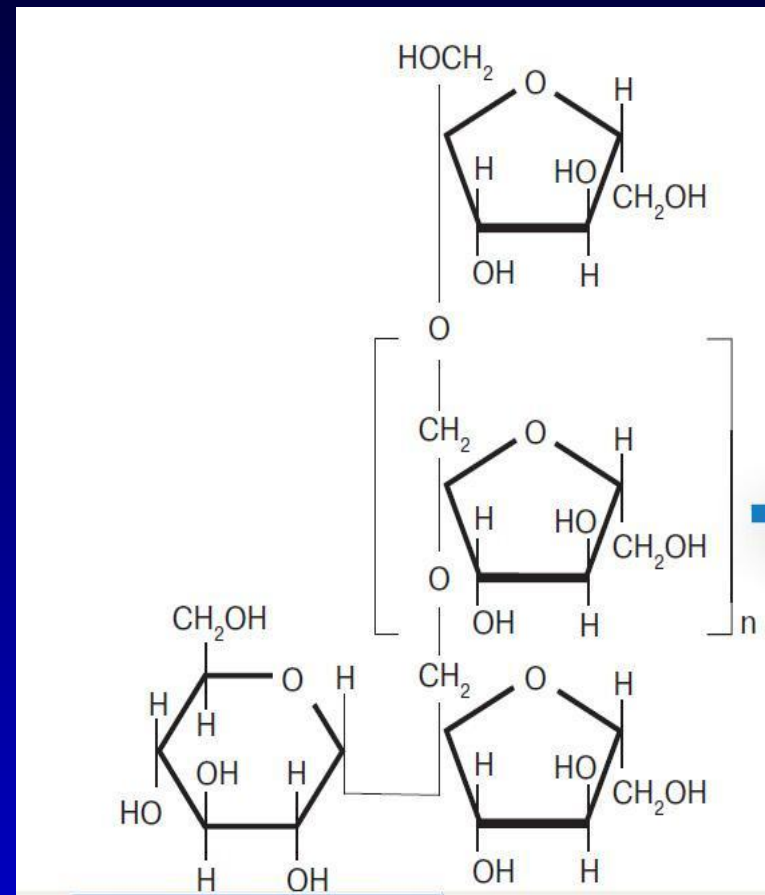
Закофальк NMX

Бутират 250 мг



+

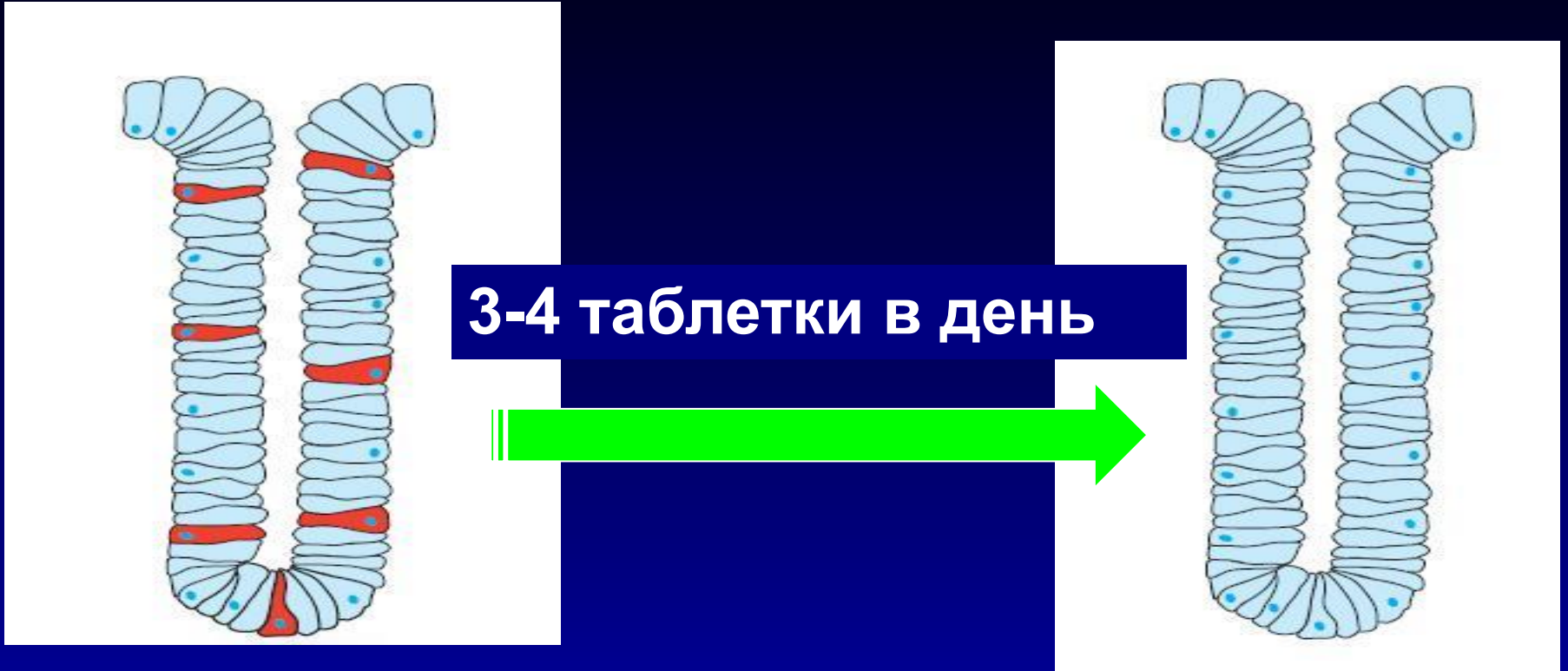
Инулин 250 мг



Функциональные эффекты инулина



Закофальк NMX



Таблетки принимать до еды, не разжевывая.
Длительность приема 1 месяц.
Доза зависит от исходного уровня бутирата.

Устойчивые (ферментируемые)

углеводы для colonic food

- Фруктаны (олигофруктоза, инулин, псиллиум)
 - Олигосахариды *бобовых* (соя, горох, чечевица, красная фасоль и др.), (рафиноза, тетрасахарид)
 - + пантотеновая кислота (морковь, пивные дрожжи, вит. А,С,Е, каротиноиды и др.)
 - + соли кальция, селена
- Бифидо-
~~генные~~
ВИТАМИНЫ

Пробиотические продукты: бобы, лук, сельдерей, морковь, брюссельская капуста, изюм, бананы, абрикосы, сливы, проростки пшеницы, ячменя, ягоды и др.

Мукофальк: терапевтические эффекты



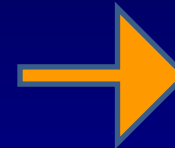
МУКОФАЛЬК: уникальное сочетание различных фракций пищевых волокон

I. Неферментируемая фракция

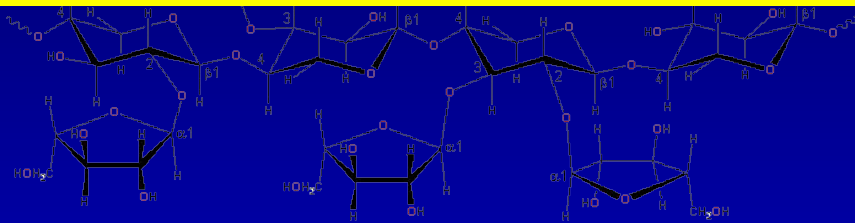


**Нормализация
моторики
кишечника**

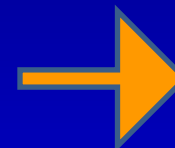
II. Гель-формирующая фракция
Высокоразветвленный
арабиноксилан,
частично ферментируемый



**Формирует
гидроколлоидн
ый матрикс,
связывающий
воду, желчные
кислоты и
токсины**

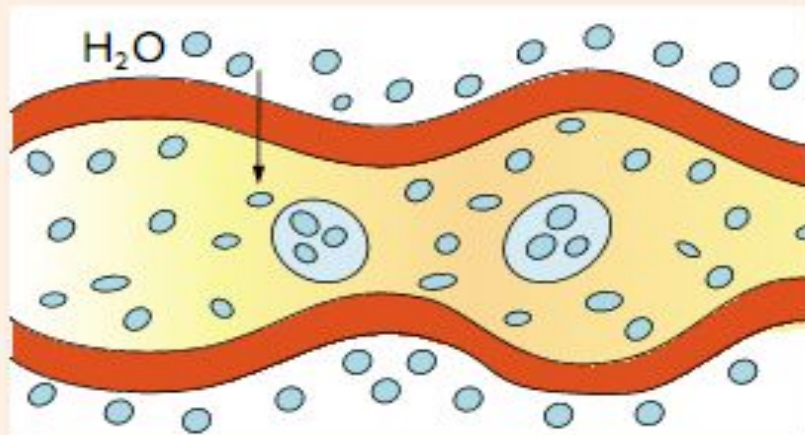


**III. Быстро ферментируемая
кишечными бактериями фракция**

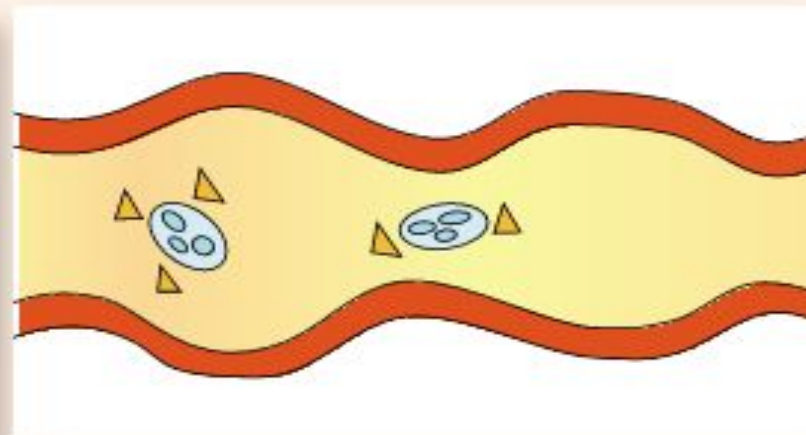


**Рост бифидо- и
лактобактерий
=
Пребиотическое
действие**

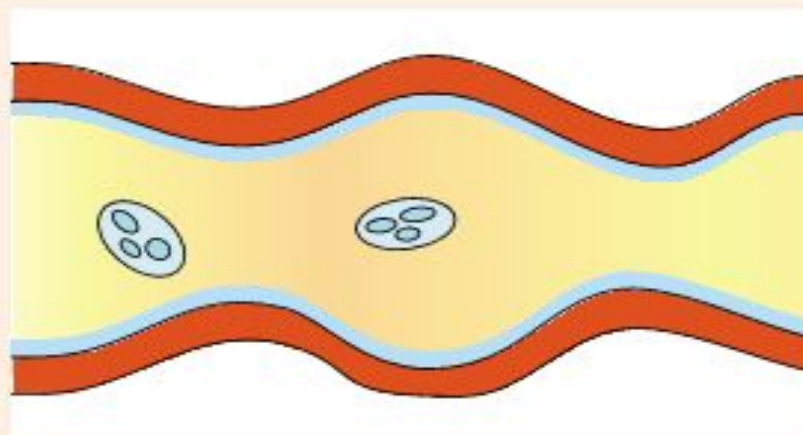
Механизм действия Мукофалька при запоре



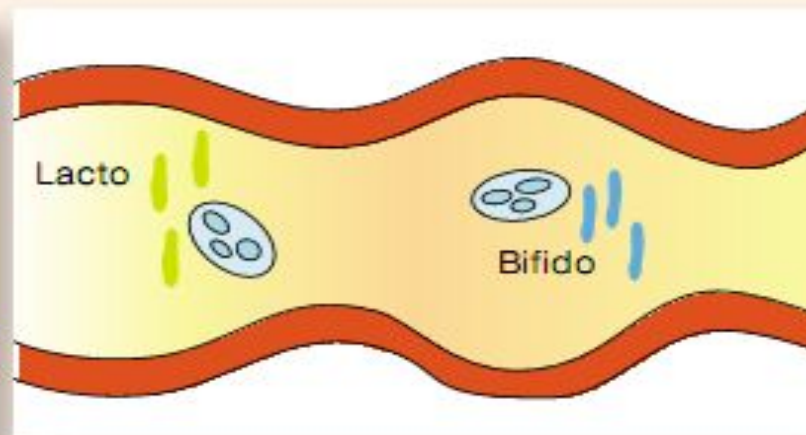
Осмотическое действие



Размягчающее действие

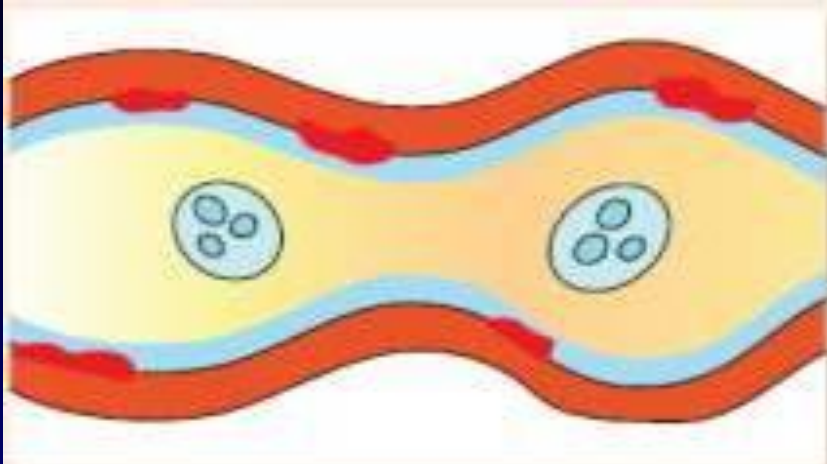


Смазывающее действие

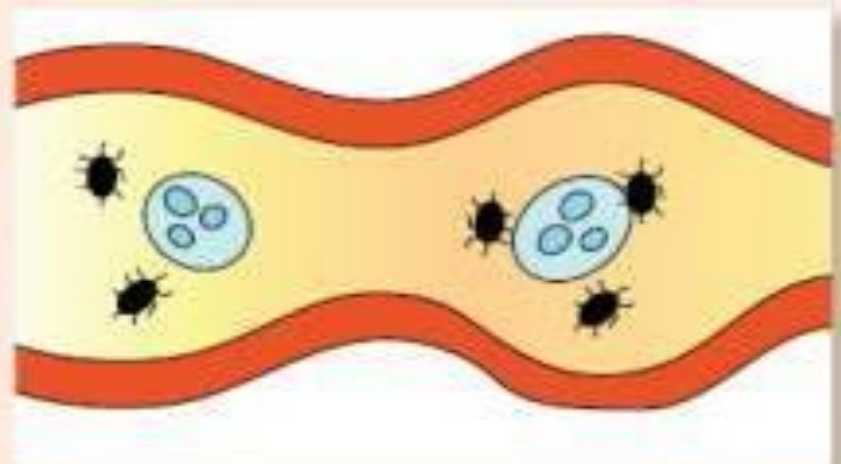


Пребиотическое действие

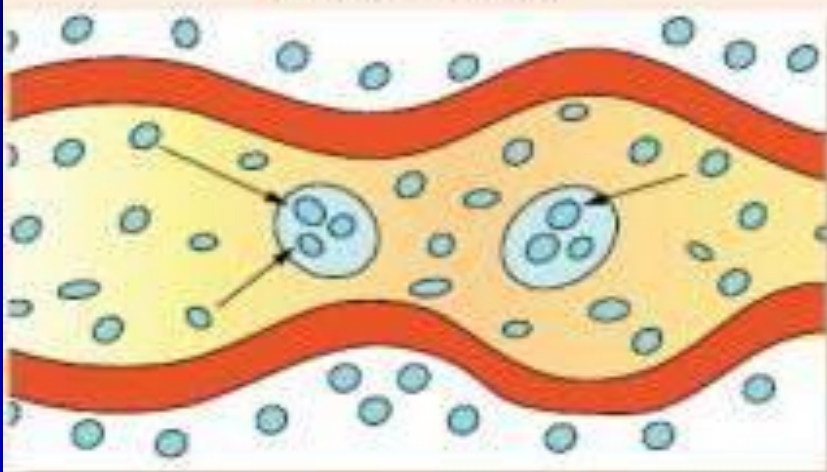
Механизм действия Мукофалька при поносе



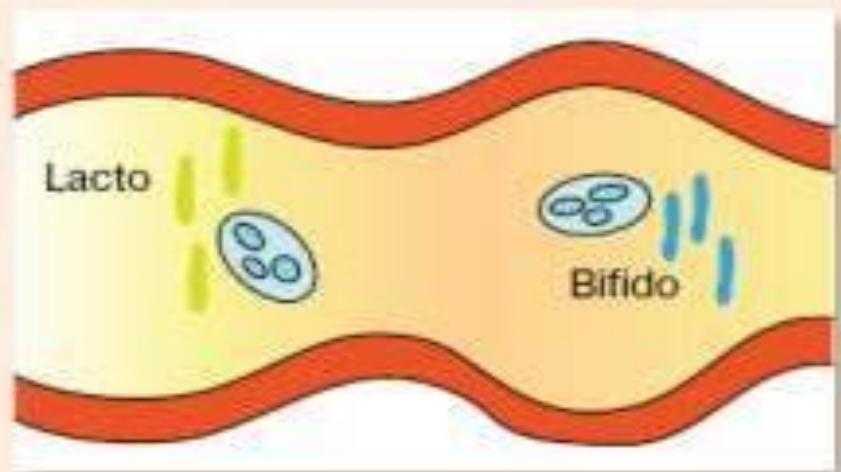
Цитопротективное/противовоспалительное действие слизи



Энтеросорбция бактерий и токсинов



Абсорбция излишков воды



Пребиотическое действие

Мукофальк: пребиотическое действие

Мукофальк в качестве пребиотика стимулирует рост собственной микрофлоры кишечника в отличии от пробиотиков

За счет быстроферментируемой фракции псиллиум обеспечивается быстрое наступление бифидогенного эффекта

Гель-формирующая фракция псиллиума, которая представляет собой высоко разветвленный арабиноксилановый олигосахарид и поэтому является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывает бифидогенное на более дистальные части толстой кишки, таким образом, расширяя зону действия псиллиума

Механизм противовоспалительного и цитопротективного действия Мукофалька

- Прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника
- Связывание конечных токсичных продуктов метаболизма и канцерогенов в тонкой и толстой кишке
- Пребиотическое действие с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые в свою очередь (прежде всего бутират) обладают противовоспалительным и регенеративным действием

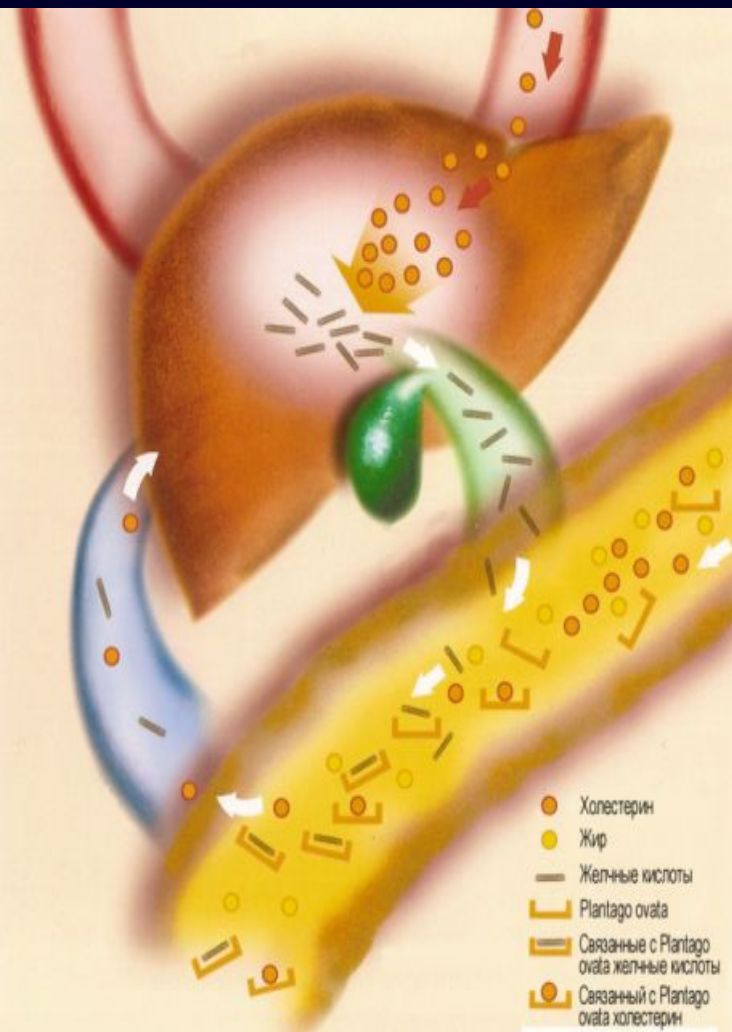
Механизм гиполипидемического действия Мукофалька

Адсорбция холестерина и желчных кислот (ЖК), и усиленное выведение их с калом

Для поддержания пула ЖК, выводимых с калом, происходит усиленный синтез их из холестерина, уменьшая его количество в желчи

Изменения качественного состава ЖК: свободные ЖК связываются больше, чем конъюгаты, что приводит к снижению индекса литогенности

Изменения метаболической активности и популяционной численности родов микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК



Эффективность различных пищевых волокон в снижении уровня холестерина в сыворотке крови и печени*

Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
Псиллиум (Мукофальк®)	-34	-53
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

Мукофальк (псиллиум) обладает наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сывороточного холестерина, так и холестерина печени

* Anderson, J.W., Jones, A.E., Riddell-Mason, S., 1994

Лечение и предупреждение дисбиозов

- Употребление бифидогенных веществ (олигосахариды, пантотеновая кислота – В₅ и др.), продуктов с пробиотиками.
- Ограничить прием антибиотиков, избытка белка.

Пища для микрофлоры толстой кишки (colonic food)

- Углеводы доступные микробиоте
- Неусвояемые углеводы (при тяжелых дисбиозах – осторожно!)

пребиотики

colonic food

- Неошуга (фруктовые олигомеры)
- ТОС (галактозные олигомеры)
- Изомальтоза (крахмальные олигомеры),
- Ксилоолигосахариды, соевые олигосахариды и др.
(Япония)

Фруктоолигосахариды - FOS

- Назначение FOS в количестве 1- 4 г в сутки оказывает выраженный клинический эффект при запорах, диареях, связанных с приемом антибиотиков, язвенном колите, снижает уровень сывороточного холестерина и триглицеридов, увеличивает абсорбцию минеральных солей из кишечного тракта.



Полисахариды

- **Инулин** - полисахарид, образованный остатками фруктозы.
- Присутствует в клетках многих растений (цикорий, артишок, корни одуванчика, клубни топинамбура, георгин, татарник колючий, петрушка, фасоль, тысячелистник и др.)
- Необходимо 3-4 г (до 9 г) в сутки 2-3 мес.



Лактулоза – активный пребиотик или бифидусфактор (дисахарид $C_{12}H_{22}O_{11}$)

гидролизация до уксусной, молочной, масляной, пропионовой - КЖК

в портальную вену

питание для лакто- и бифидумбактерий и не метаболизируется патогенной флорой

увеличение осмотического давления

используется
гепатоцитами в
качестве
питательных
(энергетических)
В-В

антимикробное действие на клебсиелы, клостридии, протей, шигеллы и др.

Лактулоза – активный пребиотик или бифидусфактор (дисахарид $C_{12}H_{22}O_{11}$) Дуфалак



Уменьшает продукцию аммиака

- связывает аммиак
- ингибирует разложение мочевины
- увеличивает его утилизацию сахаролитическими бактериями
- ускоряет связывание аммиака в процессе белкового синтеза
- ускоряет элиминацию из кишечника с калом



Гепатопротекторное действие
предупреждая поражение печени
или корригируя порто-системную энцефалопатию

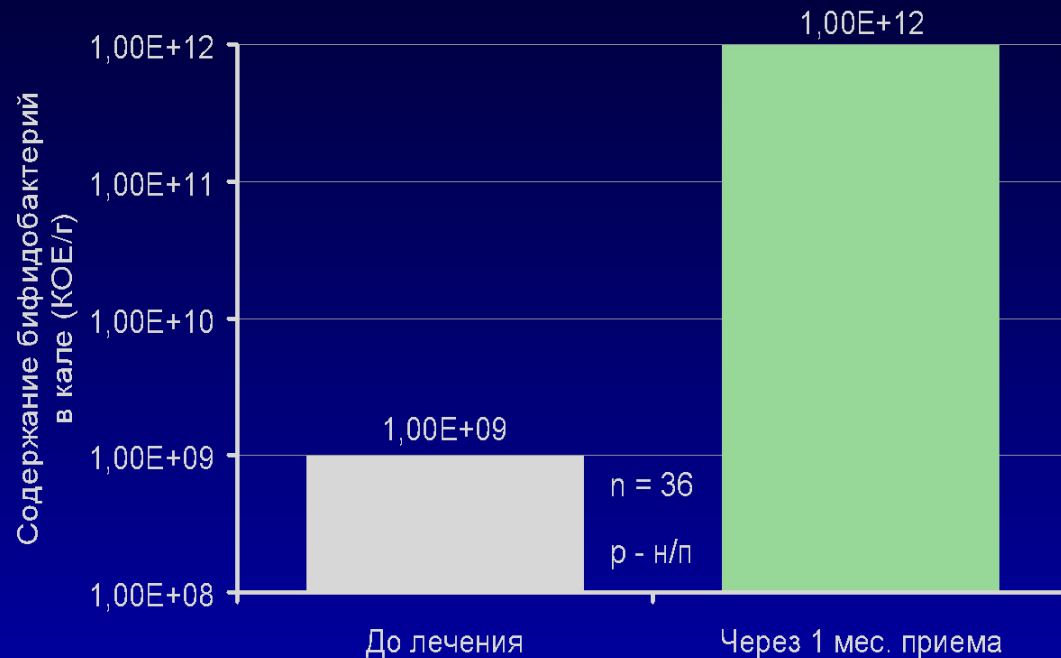


- Лактулоза – место действия (на 90%) слепая кишка.
- Инулин – утилизируется микробиотой больше в поперечно-ободочной, нисходящем отделе толстой кишки.
- Доза Лактулозы 5-10 г х 2 раза в сутки 2-3 месяца.

•Количество бифидобактерий в содержимом толстой кишки после приёма лактулозы повысилось в 1000 раз¹

Повышение количества бифидобактерий и угнетение роста протеолитической флоры в кале способствовало следующим изменениям:

- снижение активности проканцерогенных ферментов
- повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот
- снижение рН кишечного содержимого
- снижение концентрации токсических ароматических соединений



36 здоровых добровольцев получали лактулозу в дозе 10 г/д

¹ Ballongue J. et al., 1997.

Дуфалак –

преимущества оригинальности.

Данные доказательной медицины.

- Bouhnik Y. et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, No 8. – P. 889-899.

Сравнение Дуфалака и полиэтиленгликоля-4000. Дуфалак эффективен и хорошо переносится пациентами, обладает пребиотическим действием.

- Bouhnik Y. et al. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: A randomised double-blind study in healthy humans // Eur. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 58. – P. 462–466.

Дуфалак оказывает явное пребиотическое действие даже у здоровых лиц.

Дуфалак – преимущества оригинальности. Данные доказательной медицины.

- Crowther A.G. Management of constipation in terminally ill patients // J. Int. Med. Res. – 1978. – Vol. 6, No 4. – P. 348-350.
Дуфалак эффективен в лечении запоров у пациентов с терминальными заболеваниями.
- Tuohy K.M. et al. A Human Volunteer Study to Determine the Prebiotic Effects of Lactulose Powder on Human Colonic Microbiota // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2002. – Vol. 14. – P. 165–173.
Дуфалак оказывает явное пребиотическое действие даже у здоровых лиц.

Дуфалак –

преимущества оригинальности.

Данные доказательной медицины.

- Rouse M. et al. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults // Br. J. Clin. Pract. – 1991. – Vol. 45, No 1. – P. 28-30.

Показано преимущество Дуфалака перед семенами испангулы (подорожника) при лечении хронического запора у взрослых.

- Smits B.J. et al. Lactulose in the treatment of symptomatic diverticular disease: a comparative study with high-fibre diet // Br. J. Clin. Pract. – 1990. – Vol. 44, No 8. – P. 314-318.

Эффективность Дуфалака при лечении дивертикулеза кишечника по сравнению с диетой, богатой пищевыми волокнами.

Лациум ТМ

(производитель Winclove Bio Industries bv,
Amsterdam, Нидерланды)

Bifidobacterium bifidum,
Bifidobacterium lactis (2
штамма),
Enterococcus faecium,
Lactobacillus acidophilus
(2 штамма),
Lactobacillus paracasei,
Lactobacillus plantarum,
Lactobacillus rhamnosus,
Lactobacillus salivarius,

Минеральные вещества – 5%
Смесь рафтилоза (инулин,
олигофруктоза) – 15%

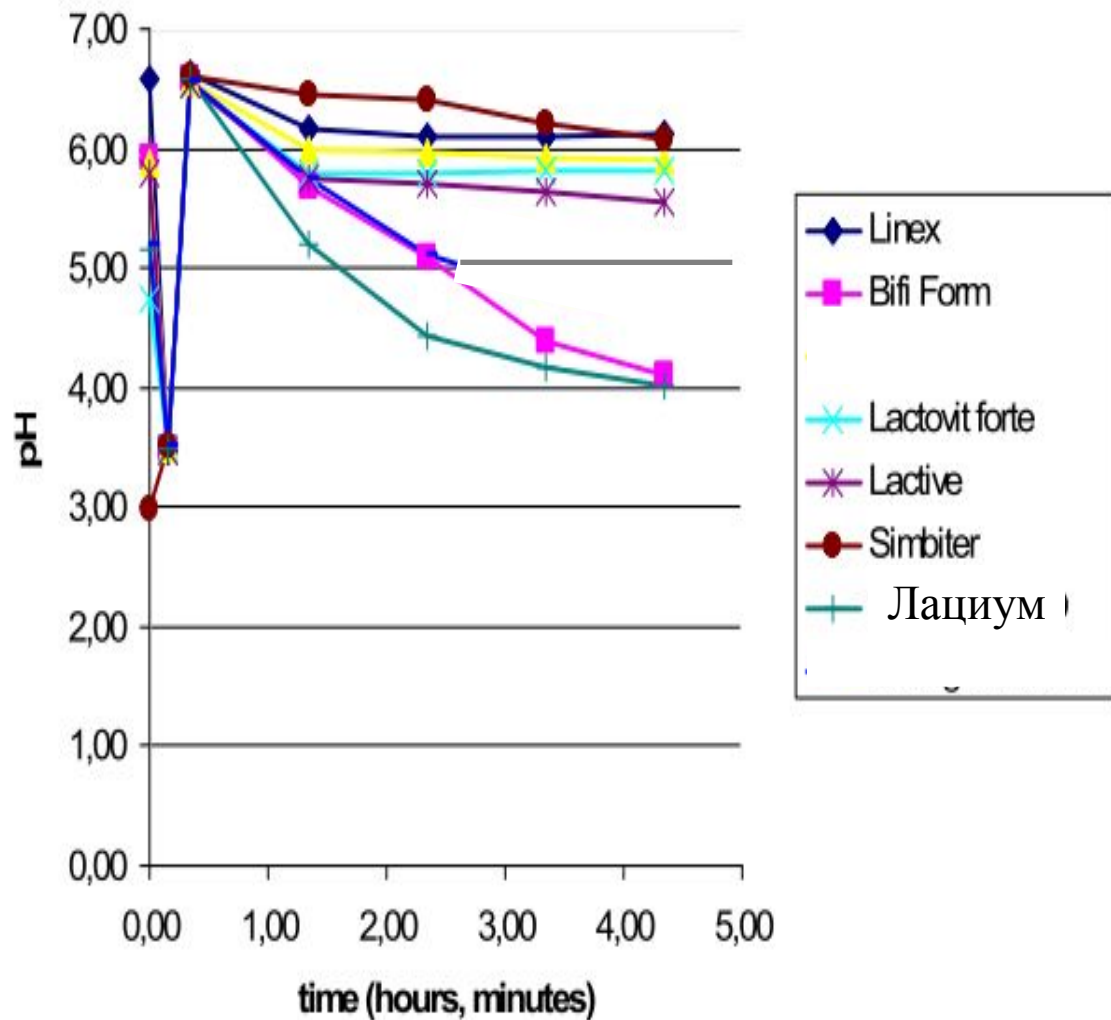
«Матрица», обеспечивающая
бактериям метаболическую
активность, максимальную
выживаемость в кислой среде
желудка и длительность
пребывания в кишечнике

Колонизация на фоне приема антибиотиков

- На 8 и 14 день приема пробиотика бактериальное число было существенно выше в бактериограммах пациентов, получавших Lасіum™ на фоне приема антибиотиков

Am Journal of Gastroenterology 2/2008

Тест на метаболическую активность пробиотиков



Метаболическая активность определяет возможность сохранить жизнеспособность микроорганизмов после взаимодействия с желудочным соком (прохождения кислого барьера)

Предотвращение антибиотик-ассоциированной диареи (3 правила)

- 1. Начать прием пробиотиков с первого дня приема антибиотиков!**
- 2. Необходимо назначать пробиотик через 3 часа после приема антибиотиков**
Утром: антибиотик
После обеда: Lасіum™
Вечером: антибиотик
Перед сном: Lасіum™
2 саше в день
- 3. Срок приема пробиотиков в 3 раза больше срока приема антибиотика!**

Нет эффекта

**Штаммы данного вида бактерий не
попадают в цель**

Резервный путь

- Определение аутоштаммов
- Определение антагонистической активности выделенных условнопатогенных штаммов:

✓ есть – поддержать
свою флору

✓ нет – пробиотикограмма
и подбор препарата

The image features a close-up of several maple leaves in various stages of autumn color, ranging from bright yellow to deep red. The leaves are set against a soft, blurred background of warm colors, including shades of orange, pink, and yellow, suggesting a sunset or sunrise. The text "Благодарю за внимание" is centered over the image in a white, serif font.

Благодарю за внимание