



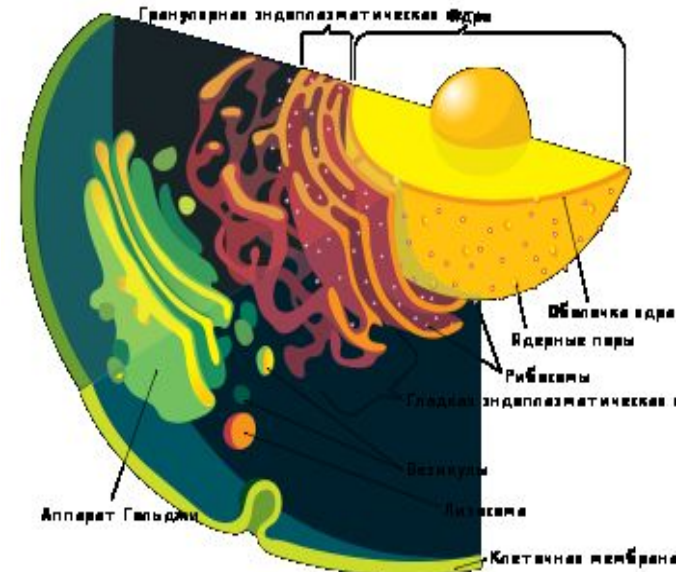
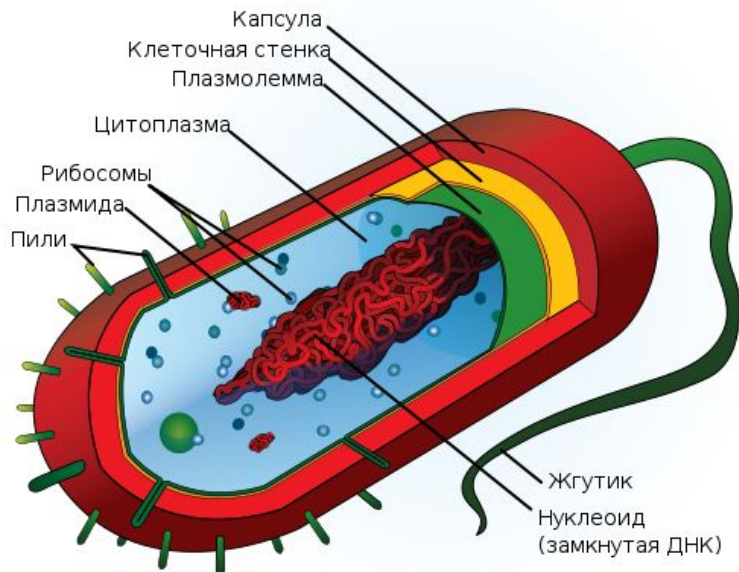
# **Современные возможности пробиотической терапии в клинике внутренних болезней**

**Юлия Александровна Фоминых**

ГОУ ВПО «СПбГМА им. И.И. Мечникова»  
Минздравсоцразвития России  
Санкт-Петербург, Россия

# Все живые клетки на Земле подразделяются на:

- **прокариоты** (или **доядерные**) - одноклеточные живые организмы, не обладающие оформленным клеточным ядром и другими внутренними мембранными органоидами (бактерии, цианобактерии, археи)
- **эукариоты** (или **ядерные**) – царство живых организмов, клетки которых содержат ядра (животные, растения, грибы, протисты)



# Эукариоты (лат. Eukaryota, от греч. εὖ- -хорошо и κάρυον - ядро)

- подразделяют на одноклеточные и многоклеточные организмы
- делят по типу питания:
  - гетеротрофное питание (царство животных)
  - автотрофное питание (царство растений).

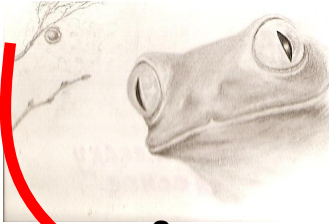




# Микробы на Земле появились 4.5млрд. лет назад!

Приблизительно **1,5 млрд. лет** назад произошел переход от  
маленьких клеток **прокариот** к большим по размеру

**эукариотическим** клеткам, подобным клеткам высших животных



Земноводные  
(400 млн лет)



Пресмыкающиеся  
(300-320 млн лет)

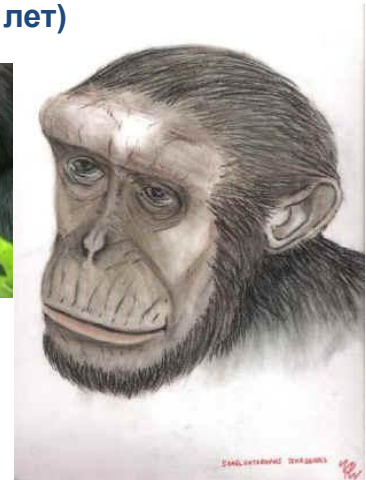
Птицы (220-240 млн лет)



Млекопитающие (200-250 млн лет)



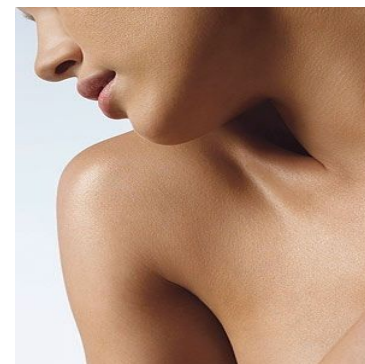
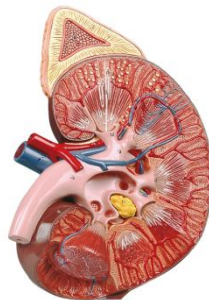
Высшие приматы  
(38-25 млн лет)



Прочеловек (8 млн лет)

# Места локализации микроорганизмов в организме человека

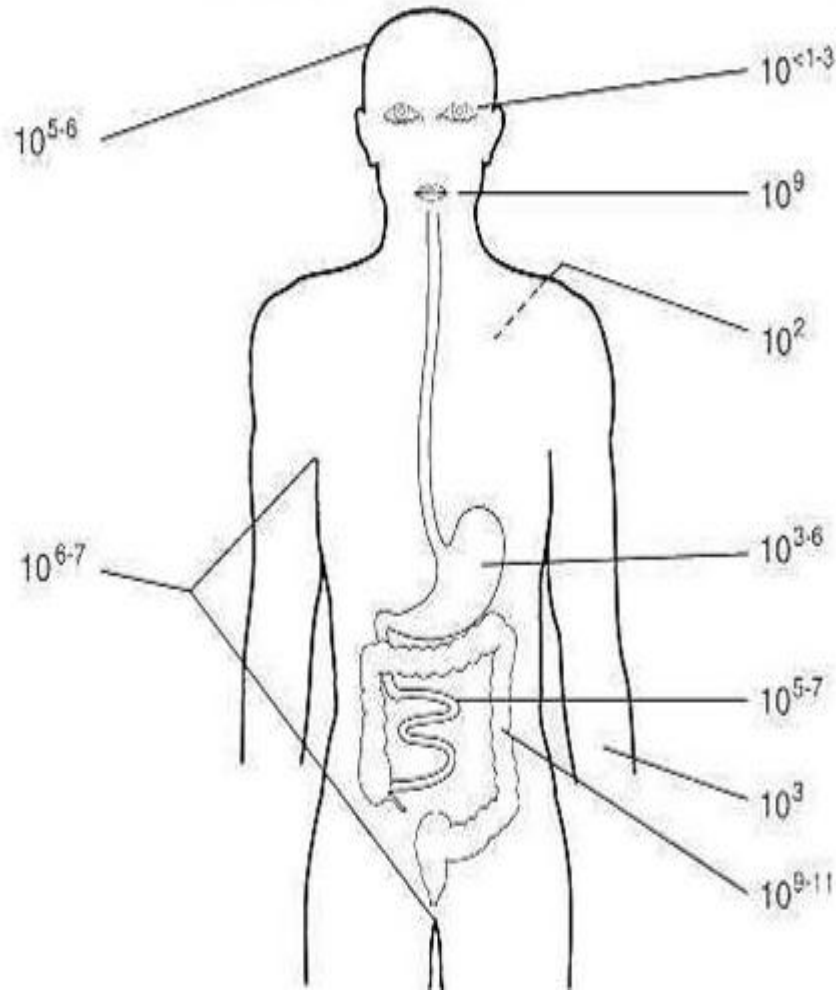
- Желудочно-кишечный тракт
- Кожа
- Дыхательные пути
- Моче-половая система



# Характеристика микробиоты

общая масса всех микроорганизмов составляет 3-5 кг

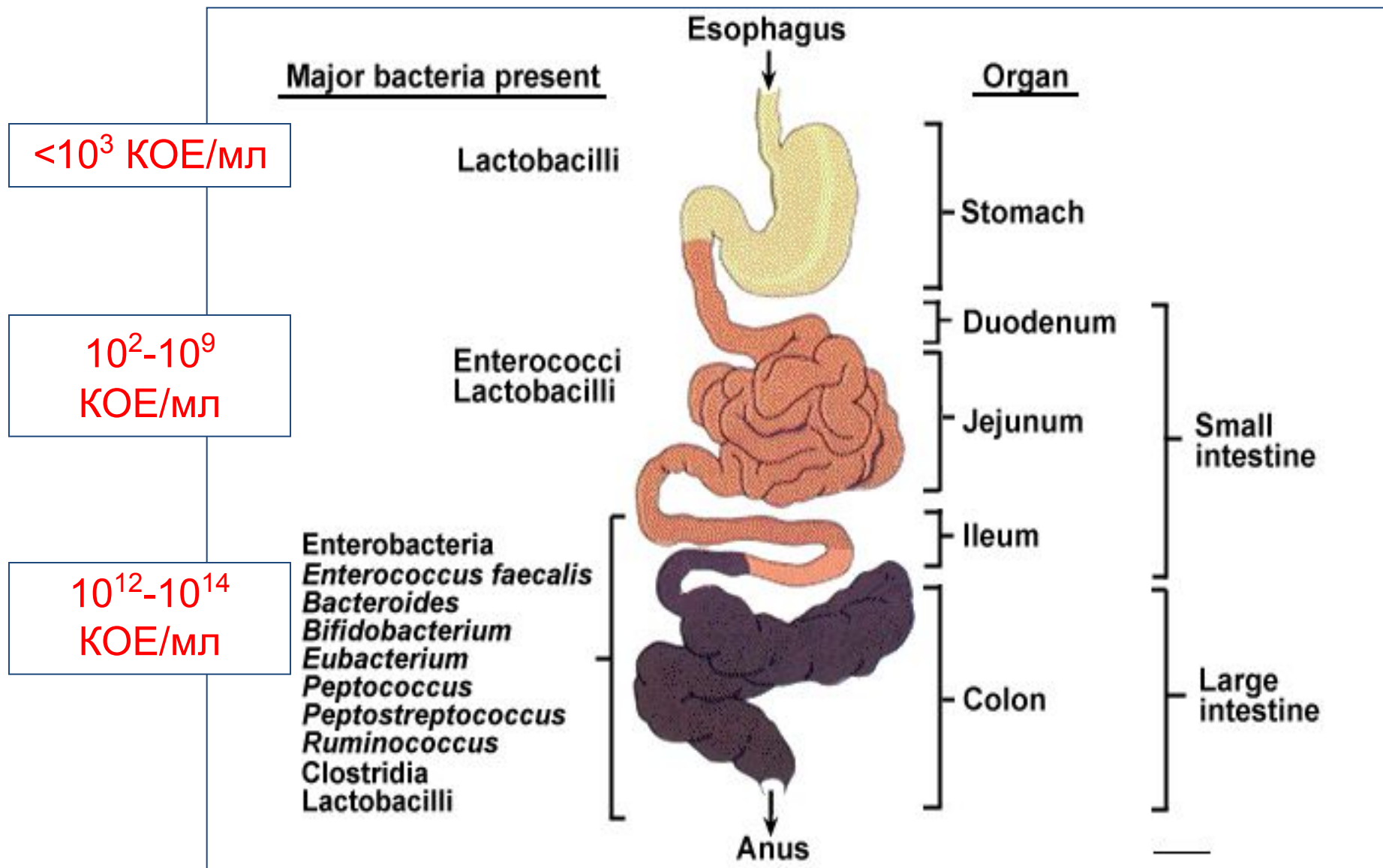
более 500 видов микроорганизмов



$10^{14} - 10^{15}$   
микробных клеток

около 60% из них  
находятся в  
кишечнике

# Микрофлора желудочно-кишечного тракта



# Некоторые представители кишечной флоры

## ОСНОВНОЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА

### Протеолитический

(\*потенциально патогенные микроорганизмы)

Bacteroides

Proteus

Clostridium\*

Escherichia coli\*

### Сахаролитический

(◇ полезные микроорганизмы)

Bifidobacterium

(различные виды) ◇

Lactobacillus

(различные виды) ◇

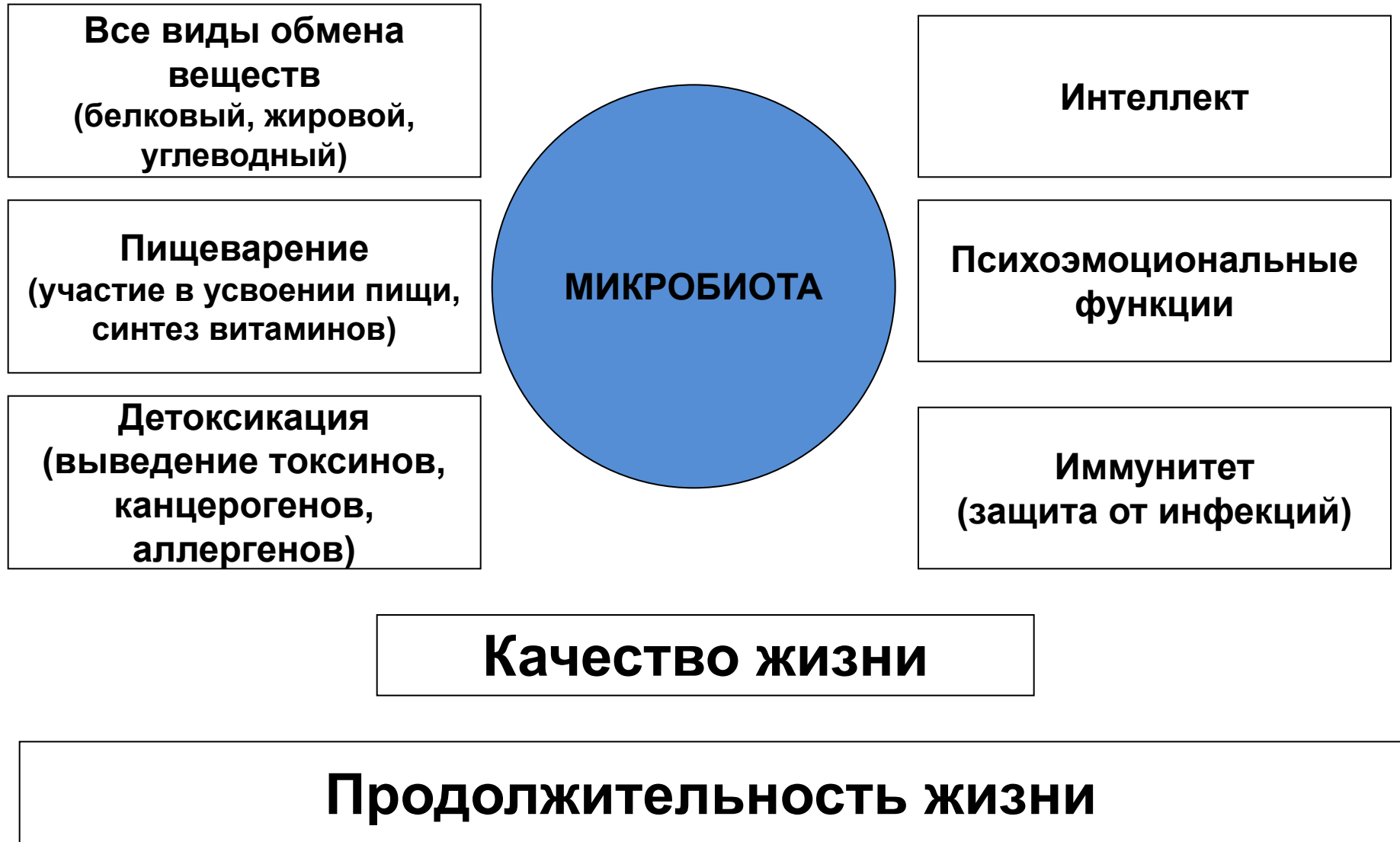
Streptococcus faecalis



# 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

# Основные эффекты микробиоты для человека



# С какими неблагоприятными факторами ежедневно сталкивается современный человек?

**Загрязнение среды обитания  
(воздуха, воды, пищи)**



**Стрессы**

**Неадекватное питание**



**Информационная нагрузка**

**Физические факторы**  
•электромагнитные поля  
•радиация  
•шумы



**Резкое снижение физической активности**

# Неблагоприятные факторы питания

- нерегулярное питание;
- дефицит пищевых волокон;
- дефицит других пребиотических компонентов (пищи для микробиоты);
- несбалансированное по составу нутриентов, витаминов, микроэлементов питание;
- потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты;
- резкая смена рациона или режима питания.

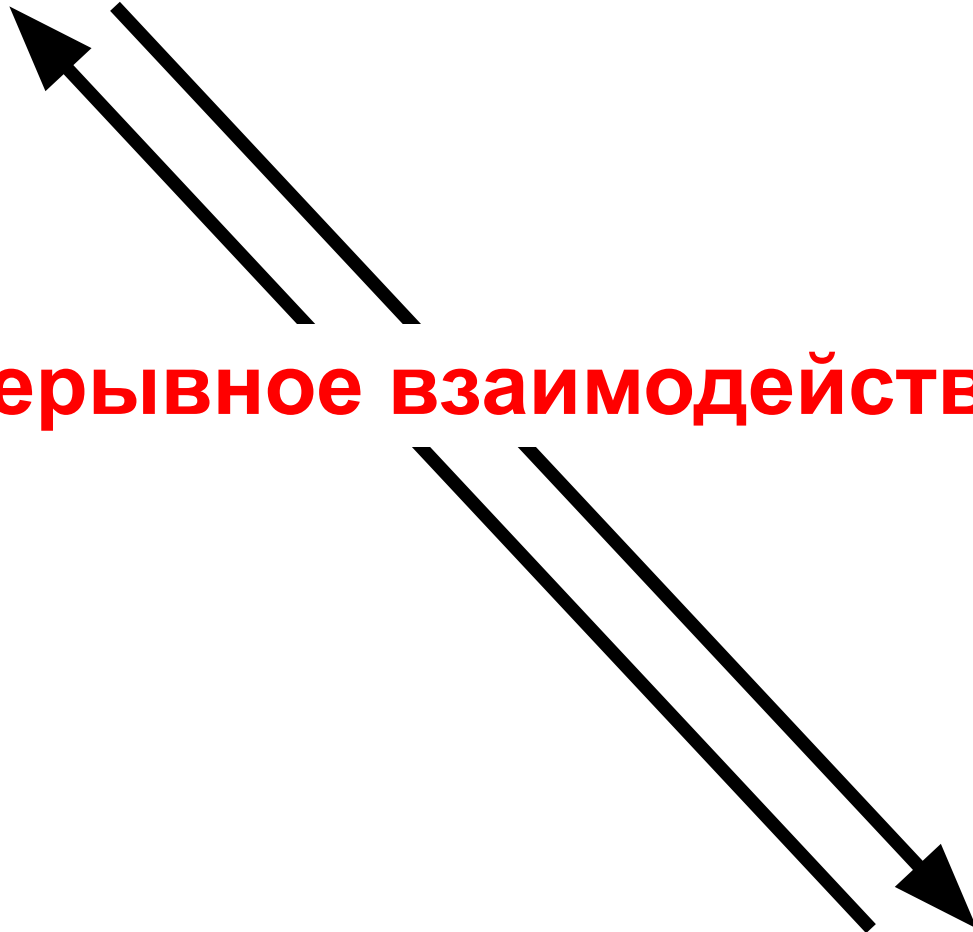
*Пища, которая не переваривается, съедает того, кто ее съел.*

*Абу-ль-Фарадж*

**макроорганизм**

**Непрерывное взаимодействие**

**микробиота**



Современный этап развития  
человечества характеризуется  
развитием **глубоких противоречий** в  
эволюционно выработанной **системе**  
**взаимоотношений** между  
**макроорганизмом** и его симбионтной  
**микрофлорой**

# Дисбактериоз кишечника

клинико-лабораторный синдром,  
связанный с изменением качественного  
и/или количественного состава микрофлоры  
кишечника с последующим развитием  
метаболических и иммунологических нарушений  
с возможным развитием желудочно-кишечных  
расстройств

# Клинические проявления дисбиоза кишечника

## Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта

- Боль в животе
- Урчание в животе, вздутие живота
- Отрыжка
- Тошнота
- Рвота
- Металлический привкус во рту
- Чувство неполного опорожнения кишечника
- Императивные позывы на дефекацию
- Запор
- Понос
- Изменение каловых масс (пробкообразный стул, овечий кал)
- Снижение аппетита





# Общие клинические проявления дисбиоза кишечника

## Гиповитаминоз

- Заеды
- Сухость кожи и слизистых

## Аллергический синдром

- Зуд кожи и слизистых
- Аллергические высыпания

## Общие симптомы

- Головные боли
- Слабость
- Утомляемость
- Нарушение сна

# Что происходит при дисбиозе?



# Основные эффекты микробиоты для человека



# Чем опасен дисбиоз?

- Ухудшает клиническое течение имеющихся у пациента заболеваний
- Повышает риск развития многих заболеваний
- Ухудшает результаты проводимой терапии
- Снижает качество жизни пациентов.

# В чем коварство дисбиоза?

- Отсутствие специфической симптоматики
- Отсроченность возникновения выраженных клинических проявлений.

*Тяжелую болезнь в начале легко вылечить, но трудно распознать. Когда же она усилилась, ее легче распознать, но уже труднее вылечить.*

*Н. Макиавели*

# Основные пути воздействия на микрофлору

- **Пребиотики** - неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке. Не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, а поступать в толстую кишку для селективной стимуляции роста и/или метаболической активации полезных, заселяющих толстый кишечник бактерий, приводя к нормализации их соотношения
- **Пробиотики** - это живые микроорганизмы (молочнокислые бактерии, чаще бифидо- или лактобактерии, иногда дрожжи), которые, относятся к нормальным обитателям кишечника здорового человека и улучшают микробный баланс кишечника
- **Синбиотики** – комбинация «пробиотик+пребиотик»
- **Симбиотики** – комбинация «пробиотик+пробиотик»

Учитывая антибактериальные, антивирусные, регуляторные, метаболические эффекты, можно говорить о бурно развивающемся направлении в медицине - **пробиотической терапии**.

И хотя в настоящее время продукты «функционального питания» составляют около **3%** рынка, в ближайшие **15-20 лет** их доля достигнет **30%**.

*Е.И. Ткаченко. Горизонты и точки соприкосновения гастроэнтерологии и науки о питании в 21 веке.*

*Актовая речь. 2005*

# Пробиотики

- Впервые термин «пробиотик» ввел в 1954г. Ф. Виржин. Греческие корни «pro» — «содействующий» и «bios» — «жизнь» означали, что такие вещества способствуют жизни в противоположность антибиотикам.
- В. Коллат в 1954г. использовал термин «пробиотик», понимая под ним все важные для жизни организмы, в отличие от опасных «антибиотиков».
- В 1965г. Д. Лилли и Р. Стиллуэлл доказали, что пробиотики выделяют факторы, способствующие росту прочих микроорганизмов и предложили использование самого термина «пробиотик» в современной трактовке.



# Пробиотики - обеспечение колонизационной резистентности

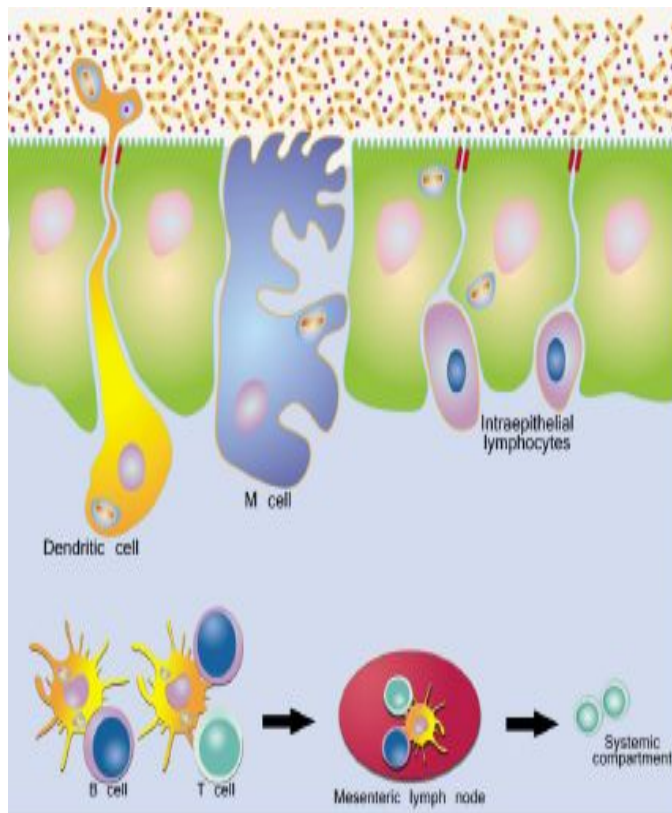
## Иммунологические эффекты:

1. Активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно;
2. Модулирование цитокиновых профилей.

## Неиммунологические эффекты:

1. Переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами; Конкуренция с патогенами за адгезию.
2. Изменение локальной рН для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов;
3. Производство бактериоцинов для подавления патогенов. Модификация патогенных токсинов;
4. Устранение супероксидных радикалов;
5. Стимуляция продукции эпителиального муцина;
6. Усиление барьерной функции кишечника.

# Пробиотическая терапия – механизмы защиты кишечника



- уровень 1 – в просвете кишечника (защита от патогенных микробов)
- уровень 2 – стенка кишечника (восстановление плотного соединения клеток эпителия)
- уровень 3 – иммунная система (активизация выработки секреторного IgA здоровой микрофлорой)

# В современном мире фармакологической индустрии

Происходит разработка все новых и новых  
лекарственных средств,  
их постоянное совершенствование является  
неотъемлемой частью данного процесса



# Пробиотическая терапия... – какой препарат выбрать?



# БАКТИСТАТИН



Активные  
метаболиты  
*B. subtilis*

Цеолит

Гидролизат соевой  
муки



# БАКТИСТАТИН

**уникальная модель** в области конструирования комбинации продуктов биологических технологий и природных минералов

**АКТИВНЫЕ  
МЕТАБОЛИТЫ  
B. subtilis**  
пробиотическая  
составляющая

**ЦЕОЛИТ**  
природный селективный  
энтеросорбент  
(минерал  
алюмосиликат)

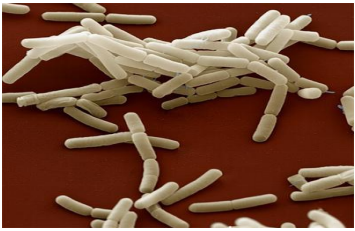
**ГИДРОЛИЗАТ СОЕВОЙ  
МУКИ**  
пребиотическая  
составляющая



**нормализация кишечной эндоэкологии**



**реализация биологических эффектов  
симбионтной микрофлоры кишечника**



## **Bacillus Subtilis** **(сенная палочка)**

- При назначении **B. Subtilis** - содержащих препаратов вводимые микроорганизмы не размножаются в ЖКТ, клинический эффект обусловлен присутствующими в концентрате веществами и ферментами с высокими медико-биологическими свойствами (лизоцим, бактериоцины, каталазы)
- Для исключения риска возникновения осложнений наиболее целесообразно готовить очищенные лекарственные препараты из культуральной жидкости сенной палочки, которые бы не содержали живых бактерий и спор этого микроорганизма.

*Б.А. Шендеров, 2001*

# B. Subtilis

- отсутствие живых бацилл, чужеродных для желудочно-кишечного тракта человека
- высокая антагонистическая и иммуномодулирующая активность





# ЦЕОЛИТ – природный минерал из группы алюмосиликатов



- селективная сорбция токсинов (соли тяжелых металлов, радионуклиды, токсины, альдегиды, газы);
- селективный ионный обмен с организмом;
- улучшение процессов пищеварения;
- дополнительное обеспечение широким спектром необходимых микроэлементов (кремний и др.);
- адресная доставка компонентов по всему протяжению кишечника;
- длительное поддержание высокого уровня активности препарата;
- в препарате используют маленькие частицы размером 100 мкм, имеющие овальную форму кристалла, которые не могут повредить стенку кишечника.

# Гидролизат соевой муки

- Смесь сахарозы (44%), стахилозы (23%), раффинозы (7%) и моносахаридов
- Является источником полноценного набора незаменимых аминокислот, олигосахаридов, витаминов, микроэлементов, необходимых для микробиоты и кишечного эпителия
- не содержит трансгенных компонентов



# Соевый олигосахарид



- является источником питания и высокоэффективным стимулятором роста бифидобактерий
- отмечено заметное снижение активности микробных ферментов, принимающих участие в образовании продуктов с потенциальным токсическим эффектом на организм человека

# Соевый олигосахарид

- не деградируется и не утилизируется в желудке и тонкой кишке, но подвергается ферментации и ассимиляции микроорганизмами толстой кишки.
- назначение крысам соевого олигосахаридов сопровождалось уменьшением количества экскретируемых с фекалиями N-нитрозосоединений с канцерогенным потенциалом.



*Rowland I., 1995*

# Основные преимущества и отличительные особенности Бактистатина

- поддерживает свою активность на оптимальном уровне в течение суток (постепенное высвобождение биологически активных компонентов);
- способствует улучшению микрoэкологических параметров в кишечнике, т.е. создает благоприятные условия для роста симбионтной микрофлоры;
- обладает выраженным селективным бактериостатическим и бактерицидным действием по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре;
- обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом;
- нормализует процессы пищеварения;
- оказывает антитоксическое действие;
- обладает рядом сопутствующих позитивных эффектов в отношении различных органов и систем

**Пленарный митинг экспертов в области пищевой  
биотехнологии  
FUFOSE (Functional Food Science in Europe),  
Ницца**

Основные точки приложения благоприятного действия на организмов продуктов функционального питания:

1. Физиологические функции (рост, развитие и дифференциация)
2. Метаболизм различных субстратов
3. Защита против соединений, обладающих оксидантной активностью
4. Сердечно-сосудистая система
5. Поведенческие реакции и состояние психического здоровья.

# Возможности пробиотической терапии

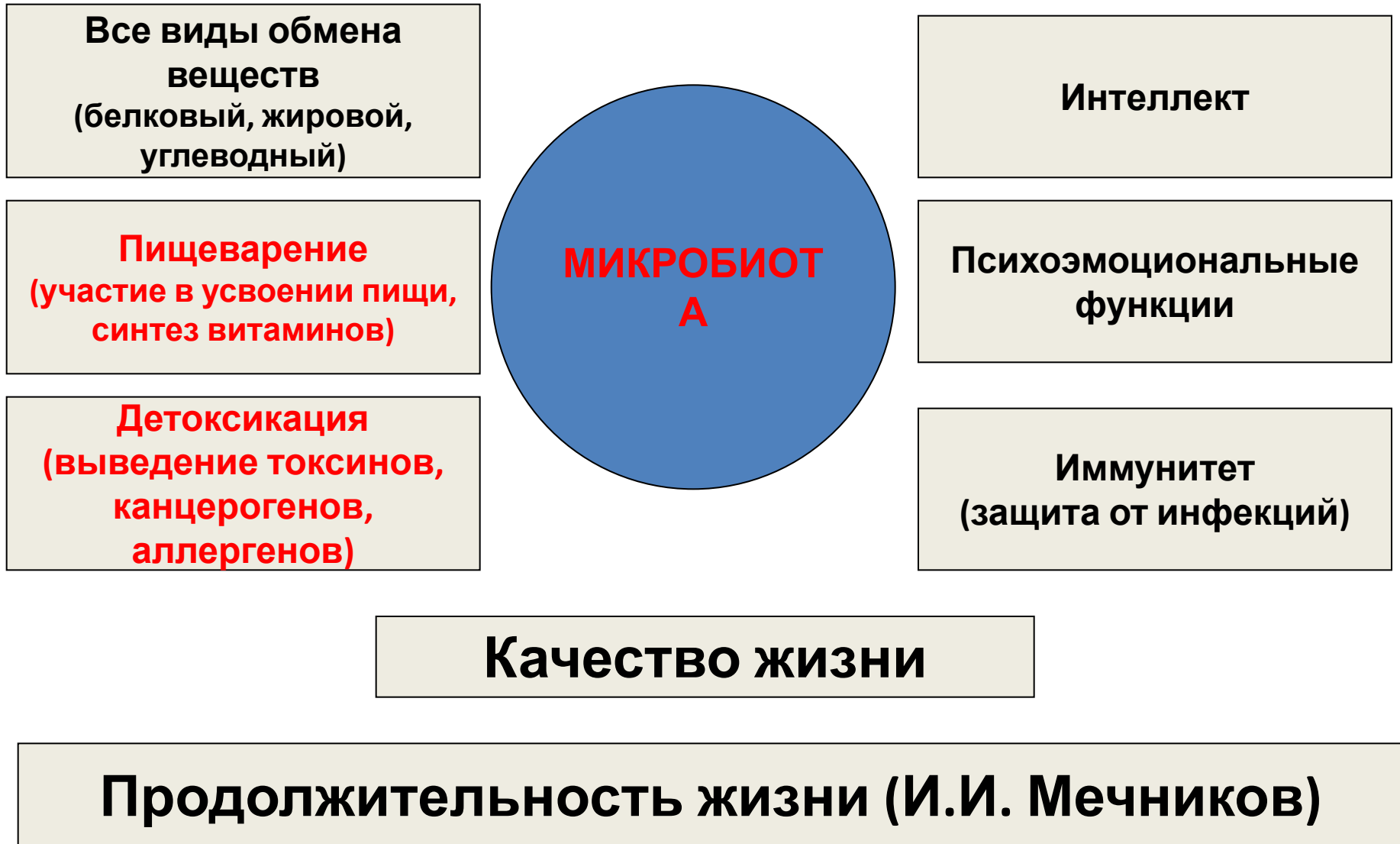
1. Клиника внутренних болезней - коррекция дисбиоза кишечника и оптимизация гомеостатических параметров организма у терапевтических больных различного профиля;
2. Клиника инфекционных болезней - лечение острых кишечных инфекций, профилактика антибиотикоассоциированной диареи;
3. Клиника хирургических болезней, включая узкоспециализированные стационары - повышение иммунотолерантности, потенцирование действия антибиотиков в борьбе с инфекционно-септическими осложнениями;
4. Клиника онкологии - протекция побочных эффектов полихимиотерапии, коррекция статуса питания, снижение риска развития рецидивов и генерализации неопластического процесса;
5. Клиника психоневрологии- оптимизация состояния психологического статуса, нивелирования личностных расстройств;
6. Условия эколого-профессионального напряжения - средство
  - 1) стресс-протекции
  - 2) повышения адаптационного потенциала
  - 3) умственной и физической работоспособности, интеллектуальных возможностей организма.



**Возможности  
использования пробиотиков  
в гастроэнтерологии...**

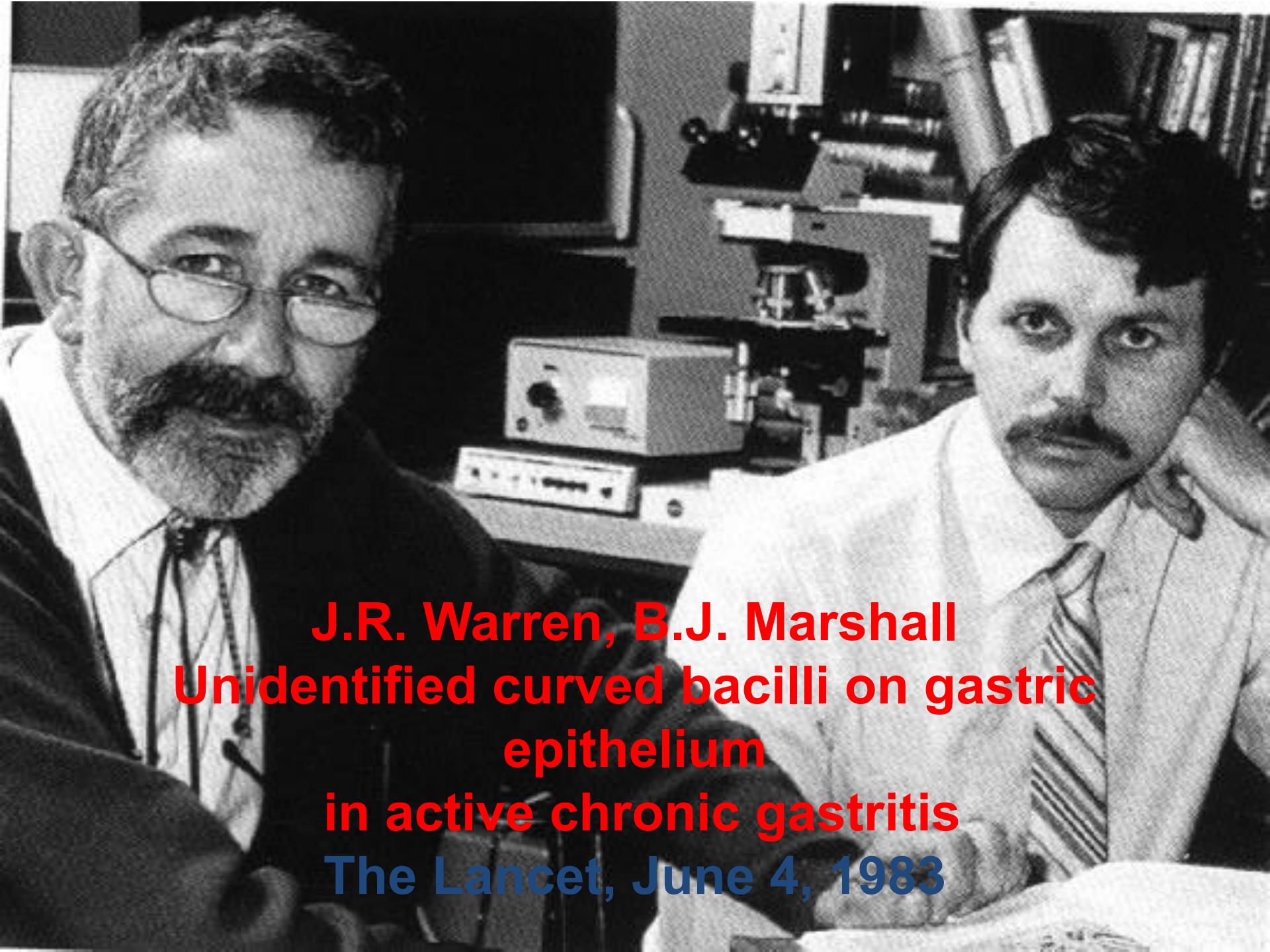


# Значение микробиоты для человека



# Показания к назначению пробиотиков в гастроэнтерологической практике:

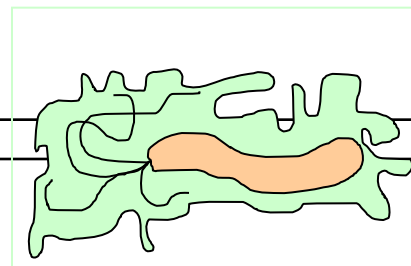
- эрадикационная терапия
- дисбиоз кишечника
- синдром раздраженного кишечника
- воспалительные заболевания кишечника
- хронический панкреатит
- хронические поражения печени
- и т.д.



**J.R. Warren, B.J. Marshall**  
**Unidentified curved bacilli on gastric**  
**epithelium**  
**in active chronic gastritis**  
**The Lancet, June 4, 1983**

**Годы**

**События**



1983г.

Открытие *Helicobacter pylori*

1986г.

Доказаны все постулаты Коха для *Helicobacter pylori* в отношении Хр. гастрита, а в 1995г. и в отношении язвенной болезни:

1. *H. pylori* обнаруживается у больных в местах наблюдаемых повреждений
2. *H. pylori* поддается культивированию вне тела человека, в чистой культуре
3. Чистая культура, выделенная из организма больного воспроизводит болезнь у других организмов.

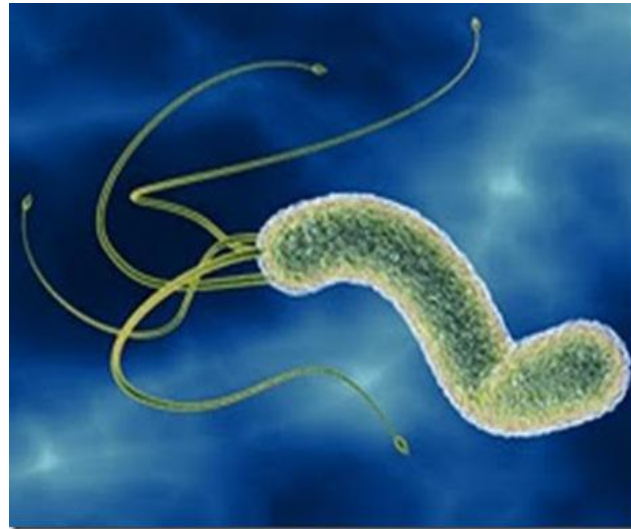
# Helicobacter pylori - мультидисциплинарная проблема

гастроэнтерология

кардиология

аллергология

пульмонология



гематология

эндокринология

дерматология

гинекология



# Эпидемиология *Helicobacter pylori*

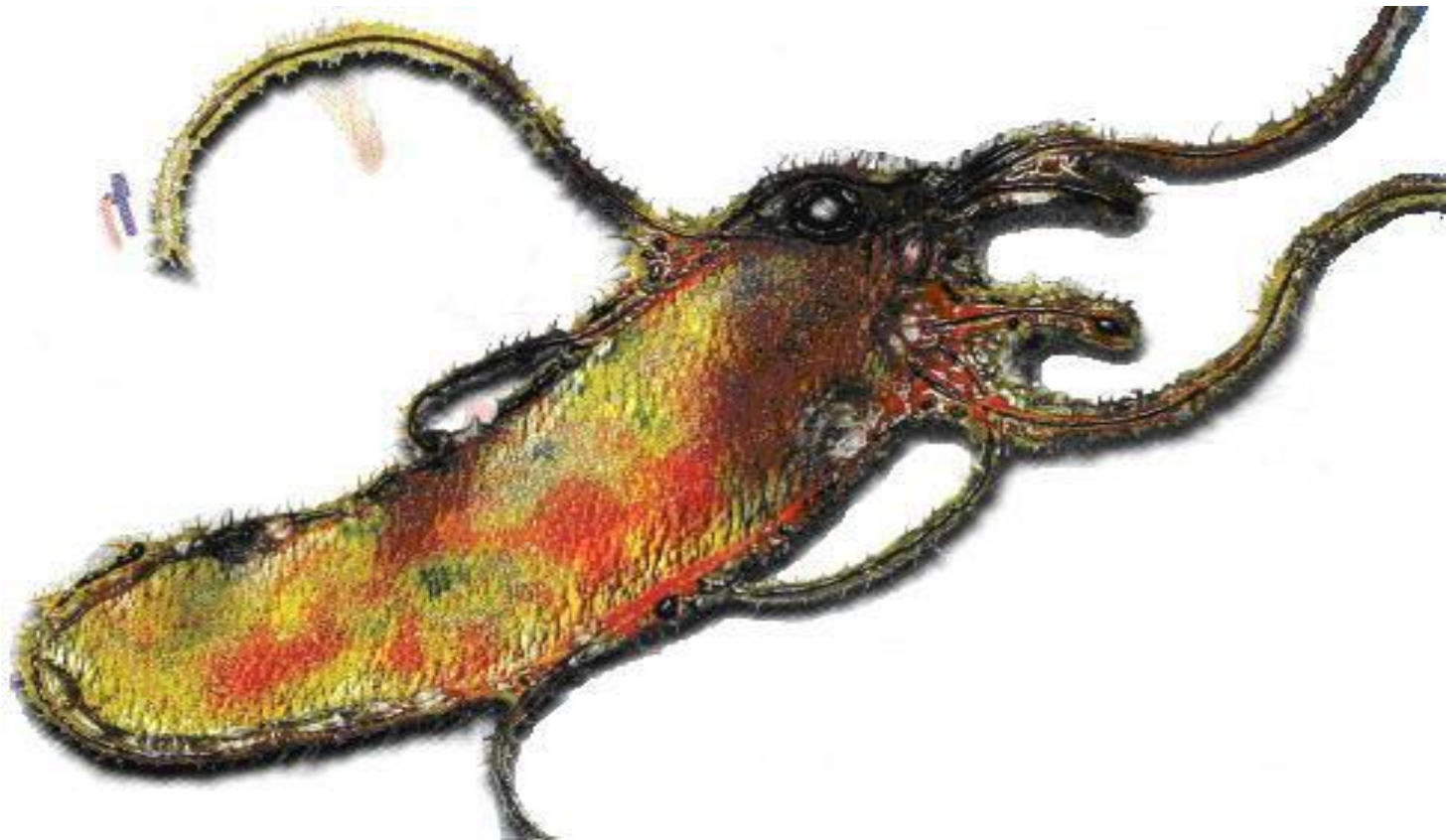
Частота встречаемости инфекции в **российской** популяции:

- от 10% до **82%** у детей
- от 55% до **90%** у взрослых

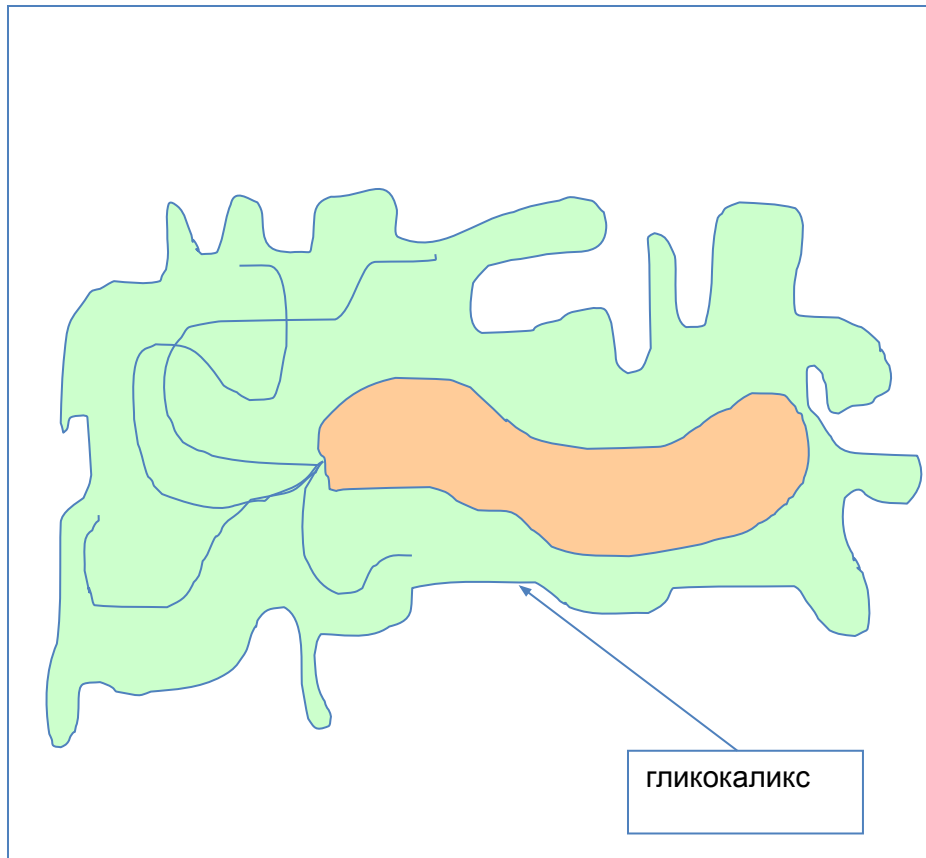


*О.В. Решетников, 2005, Л.А. Решетник, 2001, С.В. Бельмер, 2002,  
Е.В. Климанская, 1997, Л.Д. Новикова, 1997, В.В. Подусенко, 2001,  
Л.Б. Лазебник, 2010, В.В. Цуканов, 2009, И.Н. Юрченко, 2010,  
Е.И. Ткаченко, 2010*

# Helicobacter pylori (электронная микроскопия)



# В чем особенность *Helicobacter pylori*?



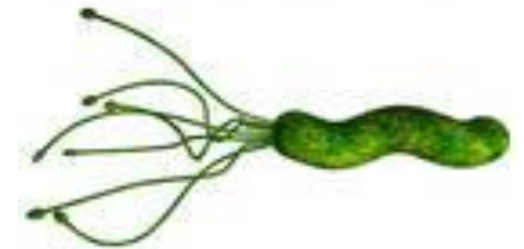
Идеально приспособлен для жизни в желудке:

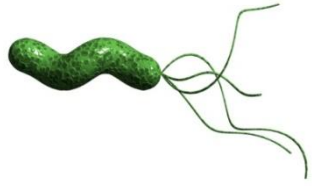
- живет в пристеночном слое слизи
- бактериальная клетка окружена хлопьевидным слоем геля - гликокаликсом с большим количеством уреазы
- размножается медленно, в связи с чем трудно поддается действию антимикробных препаратов



# Эффекты *H. pylori*, не связанные с влиянием на гастродуоденальную зону

- состояние кишечного микробиоценоза
- метаболические нарушения
- иммунологические нарушения





## Почему необходима эрадикация *H. pylori*?

- Доказана этиологическая роль *H. pylori* в развитии хронических гастритов и язвенной болезни
- Без эрадикации *H. pylori* невозможно достичь стойкой ремиссии заболевания и избежать рецидивов
- Длительная персистенция *H. pylori* на слизистой приводит к развитию атрофических изменений, кишечной метаплазии и, как следствие - канцерогенезу
- *H. pylori* способен провоцировать развитие внегастральной патологии (атеросклероз, сосудистые и аллергические нарушения, аутоиммунные заболевания и т.д.)

# Показания для проведения эрадикации Hp (Маастрихт-3, 2005)

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
  - MALT-лимфома
  - Атрофический гастрит
  - Состояние после резекции по поводу рака желудка
  - Сибсы с первой степенью родства больным с раком желудка
  - Пожелания пациентов после консультации врача
- 
- Функциональная диспепсия
  - ГЭРБ
  - НПВП-гастропатия
  - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
  - Стойкая к терапии железodefицитная анемия



# Антихеликобактерная терапия (Маастрихт – 4, Дублин, 13.09.2011)

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- MALT-лимфома
- Атрофический гастрит
- Состояние после резекции по поводу рака желудка
- Сибсы с первой степенью родства больным с раком желудка
- Пожелания пациентов после консультации врача
- Функциональная диспепсия
- ГЭРБ
- НПВП-гастропатия
  
- Железодефицитная анемия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- В12-дефицитная анемия

# Проблема лечения H. pylori-ассоциированных заболеваний

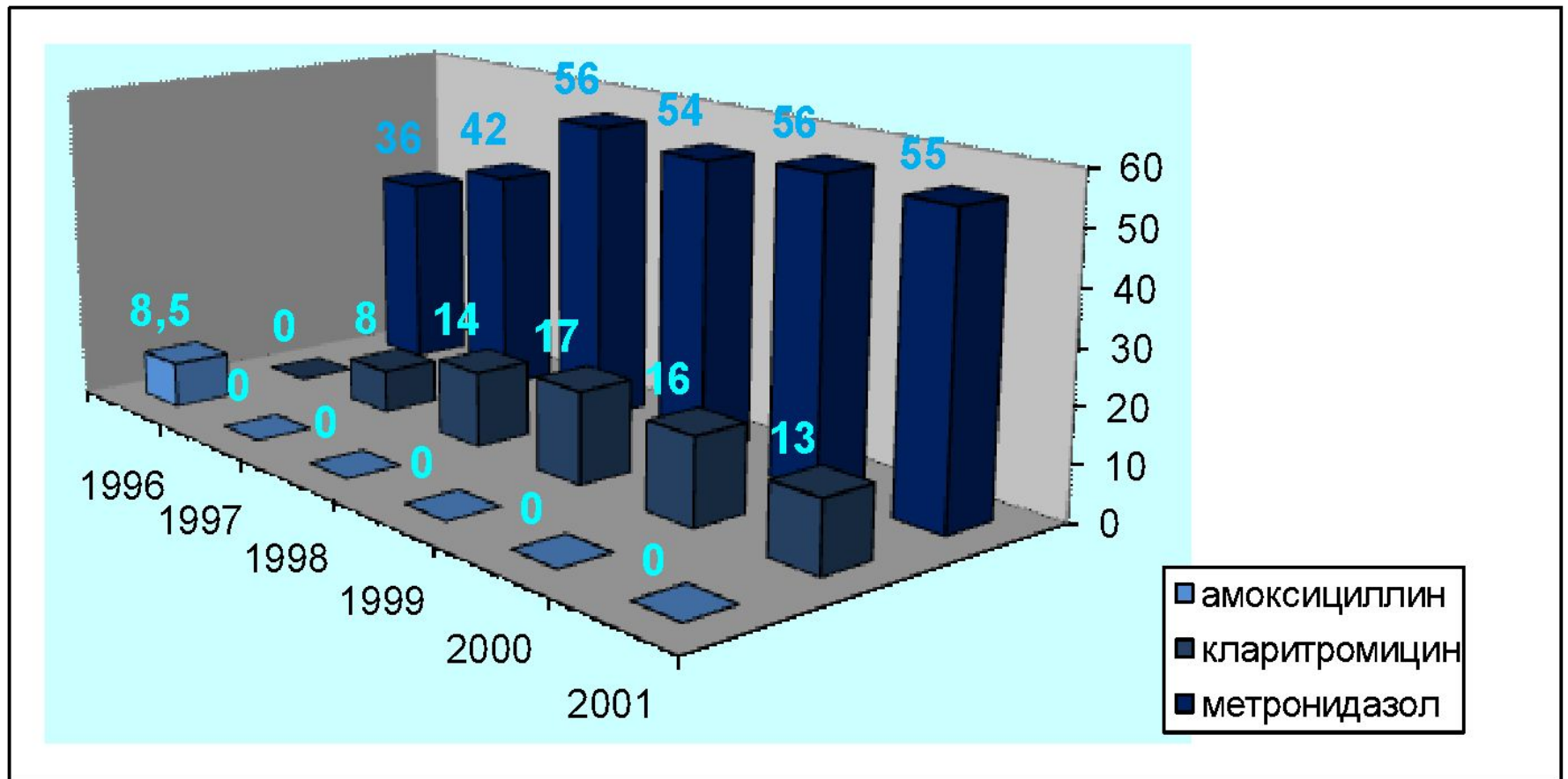


Жебрун А.Б. и соавт., 2002, 2008; Ткаченко Е.И. и соавт., 2006; Graham D. et al, 2007; de Bortoli N. et al, 2007; Yakoob J. et al, 2010; Yaşar B. et al, 2010; Zheng Q. et al, 2010; Nadir I. et al, 2011

# Причины неэффективности эрадикационной терапии

1. Назначение препаратов, к которым существует резистентность *H. pylori*
2. Некорректное назначение эрадикационной терапии
3. Несоблюдение пациентами правил приема препаратов

# Динамика резистентности 270 штаммов *H. pylori*, выделенных в Москве в 1996 - 2001 гг., у взрослых



**Динамика резистентности *H.pylori*  
к антибактериальным препаратам (1996-2006 гг.)  
(Вдовиченко В., Демидова А. и соавт.)**

| <b>Год/<br/>Антибиотик</b> | <b>1996</b> | <b>1998</b> | <b>2000</b> | <b>2002</b> | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Метронидазол</b>        | <b>32</b>   | <b>42.2</b> | <b>53.9</b> | <b>72.9</b> | <b>100</b>  | <b>100</b>  | <b>100</b>  |
| <b>Кларитромицин</b>       | <b>0</b>    | <b>2.2</b>  | <b>4.9</b>  | <b>11.9</b> | <b>25.0</b> | <b>25.7</b> | <b>27.4</b> |



# Изучение резистентности *H.pylori* к кларитромицину в г. Санкт-Петербурге

- было обследовано 150 пациентов с язвенной болезнью 12-перстной кишки из 5 районов Санкт-Петербурга (по 30 больных из каждого района).

С целью придания выборки клинической однородности и преодоления квазиэкспериментальных эффектов она была

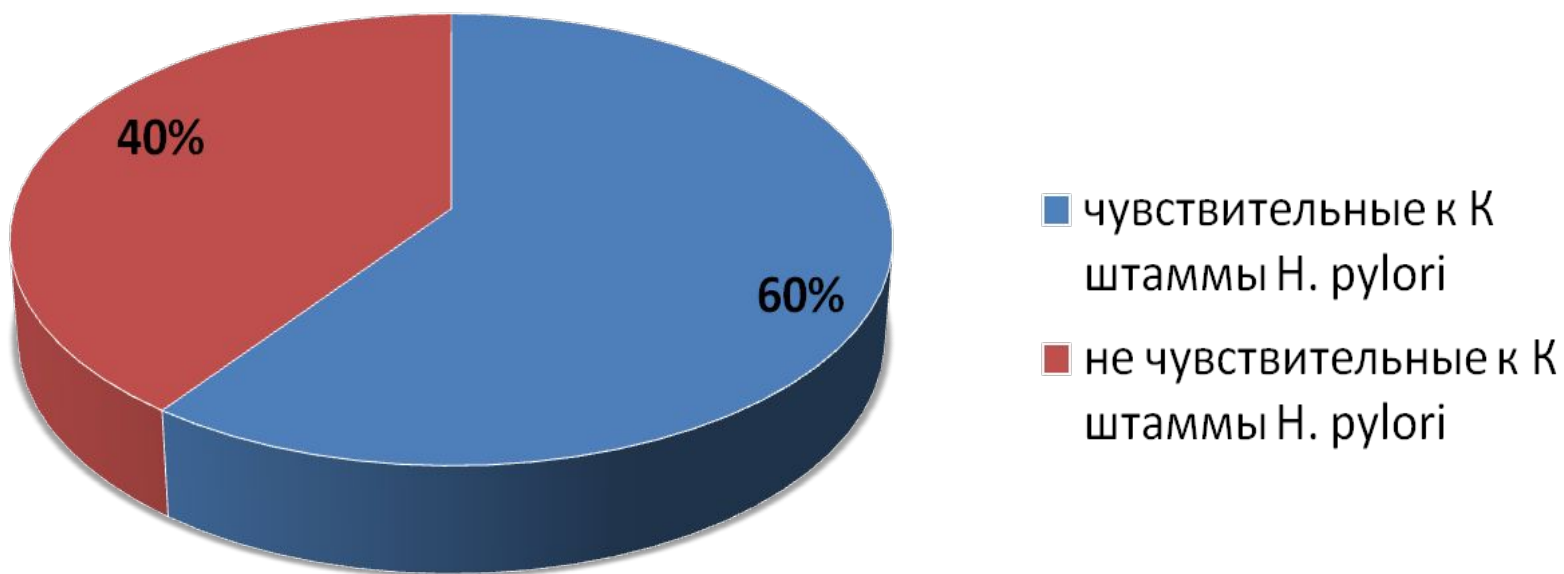
**рандомизирована:**

- по возрасту (в исследование не включались лица моложе 18 и старше 70 лет),
- язвенному анамнезу (включались пациенты с ранее подтвержденным хотя бы однократно диагнозом ЯБДК),
- характеру предшествующего лечения (включались только те больных, у которых отсутствовали анамнестические указания на проведение эрадикационной терапии с использованием кларитромицина по поводу ЯБДК, а равно указания на использование кларитромицина по поводу других заболеваний за последние 2 года.

Для проведения анализа в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка выявляли *H. pylori*, ДНК которого была выделена из биопсийного материала с помощью набора «ДНК-сорб А» (АмплиСенс, Россия) согласно инструкциям производителя.

Выделенные пробы ДНК анализировались на наличие мутаций устойчивости к кларитромицину **методом двухраундовой «полугнездовой» ПЦР с праймерами**, амплифицирующими участок гена 23S рРНК, в котором возникали точечные мутации, приводящие к устойчивости *H. pylori* к кларитромицину.

**Резистентность *H. pylori* к  
кларитромицину (К) у пациентов с ЯБДПК  
в г. Санкт-Петербурге, %**



## Вывод:

полученные данные определяют необходимость региональной модификации схем стандартной эрадикационной терапии и дифференцированного подхода к назначению антибиотиков, т.к. высокий уровень резистентности к кларитромицину ограничивает применение стандартных схем и делает их использование неоправданным с клинических и экономических позиций.

# Способы повышения эффективности эрадикационной терапии

1. Увеличение дозы традиционно используемых антибиотиков или использование антибиотиков резерва – резистентность
2. Увеличение длительности курса эрадикации – повышение эффективности всего на 9-12% , но резкое возрастание числа побочных эффектов (дисбиоз кишечника и др.)
3. Использование наиболее эффективных ИПП
4. Использование препаратов, к которым не формируется резистентность *H. pylori*
5. Использование дополнительных препаратов, повышающих эффективность и безопасность лечения – **пробиотическая терапия**

# Перспективный путь повышения эффективности эрадикации

## Пробиотическая терапия



# Пробиотическая терапия обладает

1. **Протективным** **действием** пробиотиков на фоне антибактериальной терапии по отношению к **симбионтной микрофлоре** кишечника
2. **Профилактикой** развития под влиянием антибактериальных компонентов эрадикации антибиотикоассоциированной диареи и индукции (прогрессирования) **дисбиоза** кишечника
3. Самостоятельным **противохеликобактерным** **действием** пробиотической терапии
4. **Улучшением** результатов **эрадикационной** терапии





# Опыт использования пробиотиков для достижения эрадикации НР

| Пробиотики в составе комплексной эрадикационной терапии   | Пробиотики в качестве монотерапии  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>•Bacillus clausii (Nista E.S. et al.2004)</li><li>•Lactobacillus casei (Tursi A. et al. 2004, Sykora J. et al. 2005 )</li><li>•Lactic acid bacteria (Plewinska E.M. et al., 2005)</li><li>•Baccilus subtilis (Ткаченко Е.И. и соавт., 2005, 2006)</li><li>•Bifidobacterium (Ткаченко Е.И. И соавт., 2004)</li><li>•Lactobacillus GG в (Armuzzi A., Gremonini F. et al., 2005)</li><li>•Enterococcus faecium (Симаненков В.И. и соавт., 2004, Ткаченко Е.И. и соавт., 2006)</li><li>•Bifidobacterium animalis and Lactobacillus casei (Goldman C.G. et al., 2006)</li><li>•Bifidobacterium longum and Enterococcus faecium (Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., 2005)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>•Lactobacillus salivarius (Aiba Y.1998)</li><li>•Lactobacillus johnsonii LA1, Lactobacillus casei YIT 9029 и Lactobacillus amylovorus DCE 471 (Avonts L et al. 2001)</li><li>•Lactobacillus gasseri (Sakamoto I. Et al., 2001)</li><li>•L. acidophilus (Canducci F. et al.2002)</li><li>•Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus (Wendakoon C.N. et al., 2002)</li><li>•Enterococcus faecium (Симаненков В.И. и соавт., 2004, Ткаченко Е.И. и соавт., 2006)</li><li>•Saccharomyces boulardii (Vandenplas Y. et al., 2005)</li></ul> |

# Опыт применения пробиотиков в составе схем эрадикационной терапии

Б.Д. Старостин

1997 г. - **первое в РФ** использование средств коррекции микробиоценоза кишечника в схемах эрадикации

В.И. Симаненков, А.Н. Суворов, Н.В. Захарова и др.

2000-2004 г. – использование пробиотика Ламинолакт в составе схем эрадикационной терапии и приоритетный опыт применения пробиотиков в качестве монотерапии инфекции *H. pylori*

Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Е.Б. Авалуева и др.

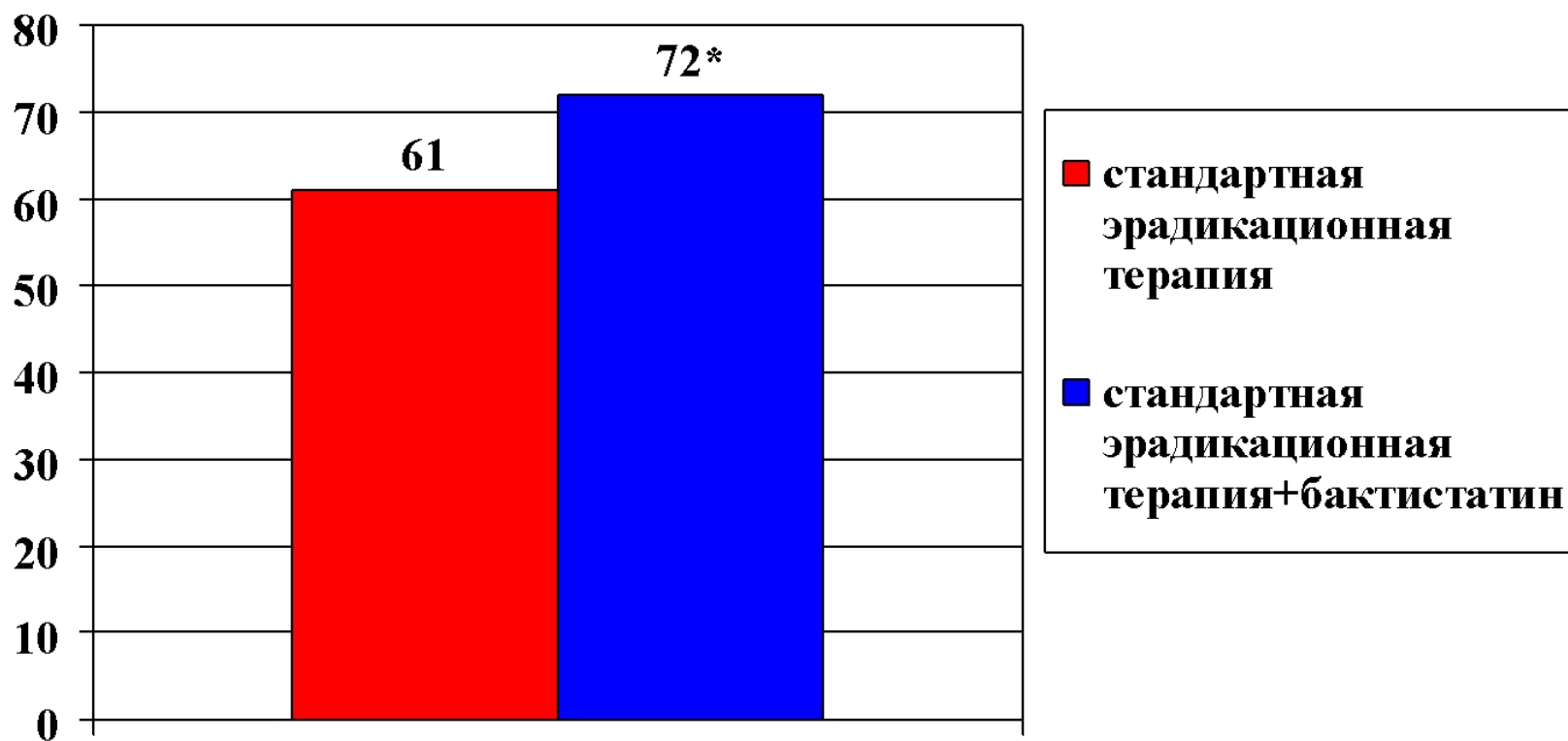
2004 г. - использование в схеме эрадикационной терапии препарата **Бактистатин**

# Данные оригинальных исследований

Результаты у больных, получавших  
**Бактистатин**, в клинике пропедевтики  
внутренних болезней с курсом  
нутрициологии и клинического питания  
ФПК СПбГМА им. И.И. Мечникова  
(руководитель-профессор Е.И.Ткаченко)

**Стандартная доза - по 2 капсулы 2 раза в день,  
курс 4 недели**

# Анализ эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* на фоне использования Бактистатина



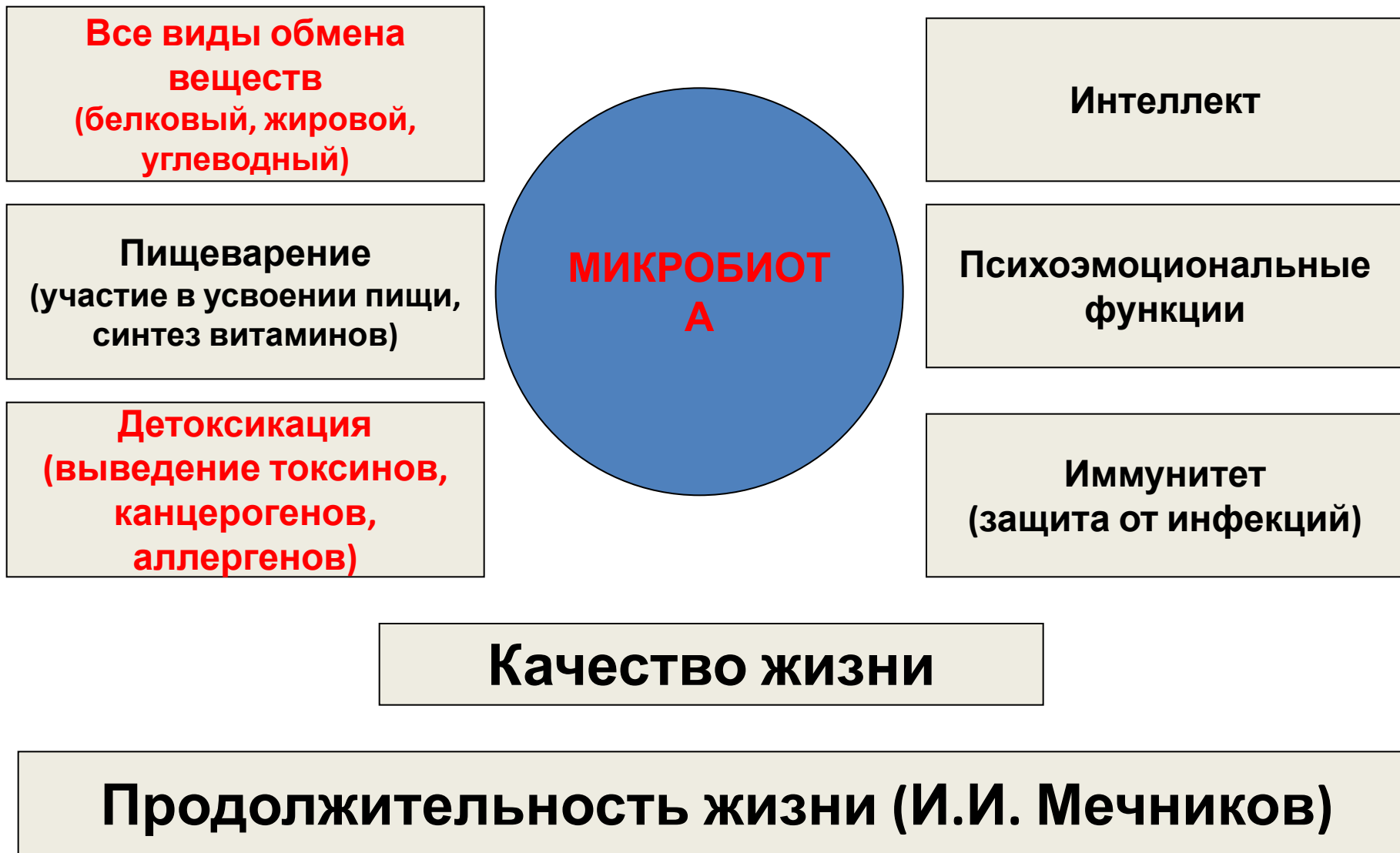
# Динамика состояния микробиоценоза кишечника на фоне использования Бактистатина (\* - $p < 0,05$ )

| Показатели,<br>IgKOE/г, M±m                  | Стандартная эрадикационная терапия<br>+ Бактистатин |                   | Стандартная эрадикационная терапия |                   |
|--|---|-------------------|------------------------------------|-------------------|
|  | До лечения  | После лечения     | До лечения                         | После лечения     |
| Бифидобактерии                               | <b>6,92±0,33</b>                                    | <b>7,70±0,26*</b> | 7,86±0,36                          | 7,21±0,59         |
| Лактобациллы                                 | <b>6,21±0,35</b>                                    | <b>7,34±0,28*</b> | <b>6,93±0,34</b>                   | <b>6,10±0,23*</b> |
| Бактероиды                                   | 6,16±0,34   | 6,43±0,24         | 6,54±0,53                          | 6,19±0,53         |
| Энтерококки                                  | 6,03±0,41   | 6,46±0,28         | 5,72±0,50                          | 6,17±0,31         |
| E. coli с нормальной<br>фермент. активностью | 3,67±0,61   | 3,28±0,58         | 3,08±0,89                          | 1,71±0,79         |
| E. coli со сниженной<br>фермент. активностью | 5,73±0,50   | 5,20±0,56         | 3,84±0,95                          | 5,17±0,98         |
| Klebsiella spp.                              | <b>1,93±0,47</b>                                    | <b>0,76±0,35*</b> | 1,41±0,75                          | 2,12±0,81         |
| Citrobacter spp.                             | 0,50±0,27   | 0,83±0,43         | 1,08±0,63                          | 1,03±0,70         |
| Enterobacter spp.                            | 1,65±0,45   | 1,47±0,48         | 3,88±0,84                          | 4,57±0,84         |
| Стафилококки                                 | 2,01±0,38   | 1,57±0,33         | 1,11±0,50                          | 1,68±0,50         |
| St. Aureus                                   | <b>0,95±0,29</b>                                    | <b>0,31±0,22*</b> | 0,82±0,44                          | 0,36±0,25         |
| Грибы рода Candida                           | <b>1,36±0,34</b>                                    | <b>0,62±0,23*</b> | 1,39±0,58                          | 1,69±0,69         |
| Степень тяжести<br>дисбиоза кишечника        | <b>2,21±0,12</b>                                    | <b>1,52±0,13*</b> | 2,14±0,18                          | 2,29±0,19         |

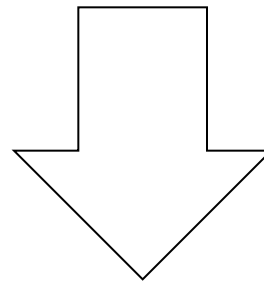


# **Возможности использования пробиотиков в кардиологии...**

# Значение микробиоты для человека



**Микробно-тканевой комплекс – источник гормонов, гормоноподобных субстанций (как минимум несколько десятков) и метаболитов**



**формирование гормонального и  
метаболического гомеостаза организма  
человека**

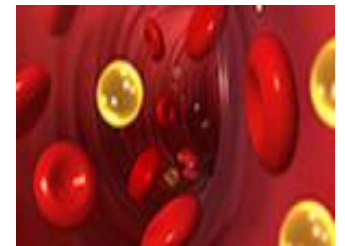


# Известные эффекты некоторых низкомолекулярных метаболитов, синтезируемых кишечной микрофлорой

| Метаболиты                             | Эффекты  |
|--|--|
| Масляная кислота (бутират)             | энергообеспечение эпителия;<br>поддержание ионного обмена;<br>влияние на процессы дифференцировки и пролиферации эпителия                        |
| Пропионовая кислота (пропионат)        | антибактериальное действие;<br>блокировка адгезии патогенов к эпителию;<br>субстрат глюконеогенеза;<br>индукция секреции инсулина                |
| Уксусная кислота (ацетат)              | усиление местного иммунитета;<br>субстрат липогенеза   |
| Изовалериановая, изокапроновая кислоты | индукция секреции инсулина   |
| Оксид азота (NO)                       | регуляция моторной активности кишечника;<br>антиапоптотический эффект;<br>регуляция сосудистого тонуса;<br>антиоксидантное действие              |
| Гистамин, серотонин                    | регуляция секреторной и моторной активности органов ЖКТ;<br>медиатор воспалительных реакций;<br>влияние на вазомоторные реакции, микроциркуляцию |

# Участие кишечной микрофлоры в метаболизме Холестерина

- трансформация Холестерина в кишечнике - синтез копростанола и нейтральных стеринов;
- ингибирование синтеза Холестерина в печени (пропионат);
- участие в метаболизме стероидных молекул - желчных кислот, гормонов



# Участие кишечной микрофлоры в метаболизме глюкозы и инсулина

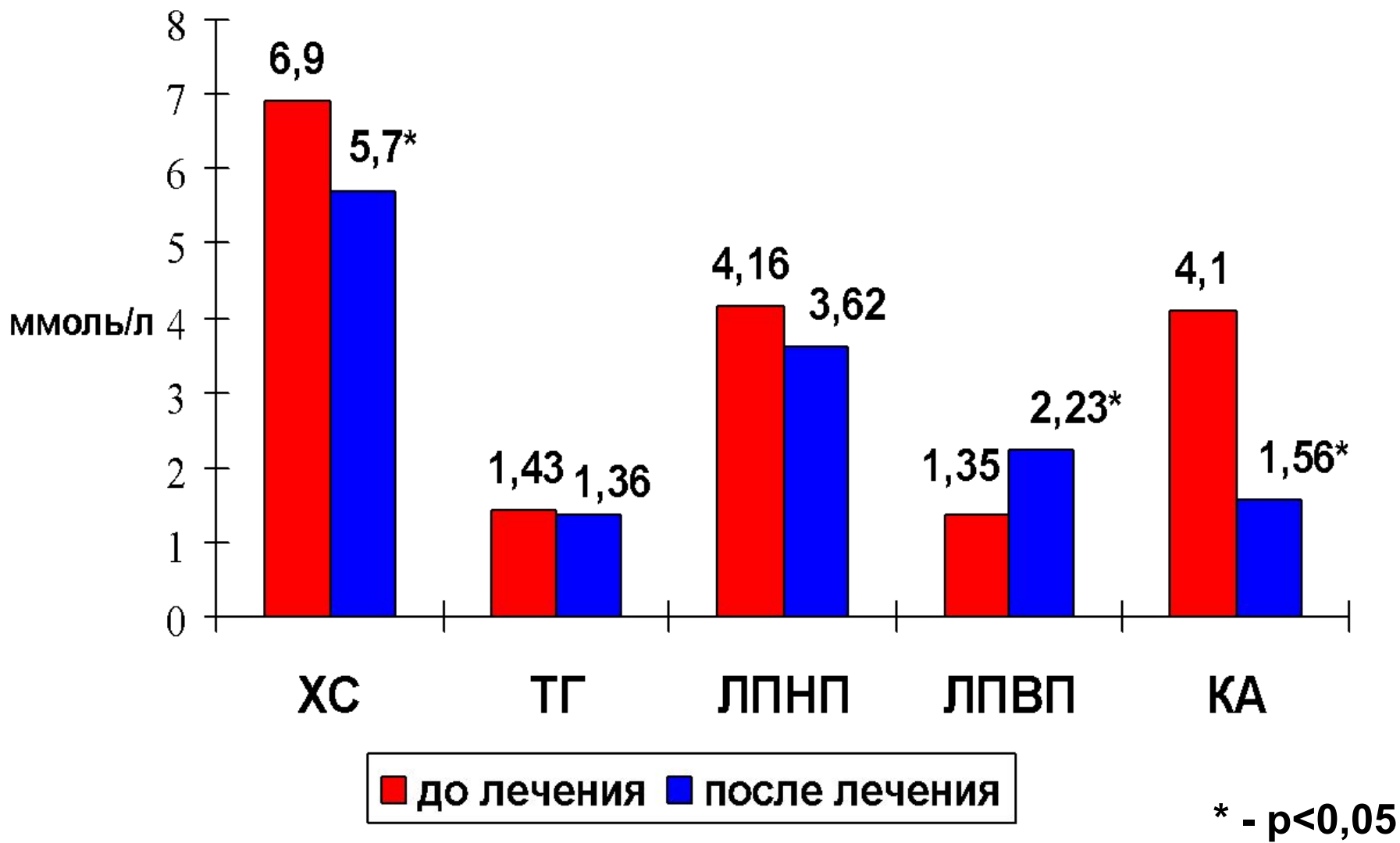
- Стимуляция синтеза инсулина (пропионат);
- Синтез инсулиноподобных субстанций (лактобактерии);
- Влияние микробных метаболитов на чувствительность инсулиновых рецепторов.

# Взаимосвязь дисбиоза и сердечной недостаточности



- Повышение концентрации грамотрицательной флоры как в просвете, так и в пристеночном слое, коррелирующее с тяжестью СН
- Повышение уровня эндотоксина и уровня СРБ в плазме, также коррелирующее с тяжестью СН и уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СРБ).

# Динамика показателей липидограммы у больных ИБС на фоне использования Бактистатина



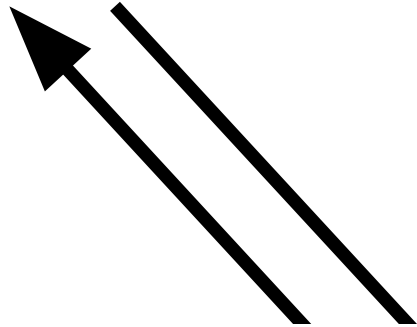
# Перспективы использования пробиотиков в кардиологической практике:

1. Профилактика заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом;
2. Уменьшение дозировок препаратов, снижающих синтез холестерина (статины, фибраты) и риска развития побочных эффектов в условиях комбинированного применения;
3. Отсутствие эффектов привыкания «феномен уклонения рецепторов», свойственных традиционным средствам;
4. Возможность в некоторых случаях выступать в качестве альтернативной терапии;
5. Дополнение существующих стандартных подходов к терапии ишемической болезни сердца, сахарного диабета, сердечной недостаточности и др. заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами.

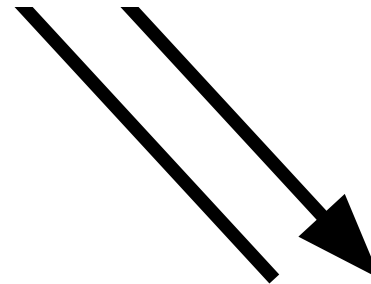


**Перспективы  
использования  
пробиотиков в  
психокоррекции...**

# макроорганизм



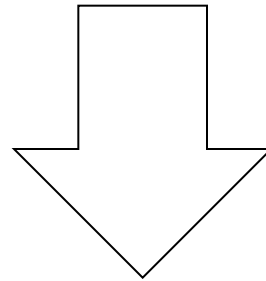
*Сигнальные молекулы (гормоны  
или гормоноподобные вещества,  
нейромедиаторы или  
нейротрансмиттеры)*



# микробиота

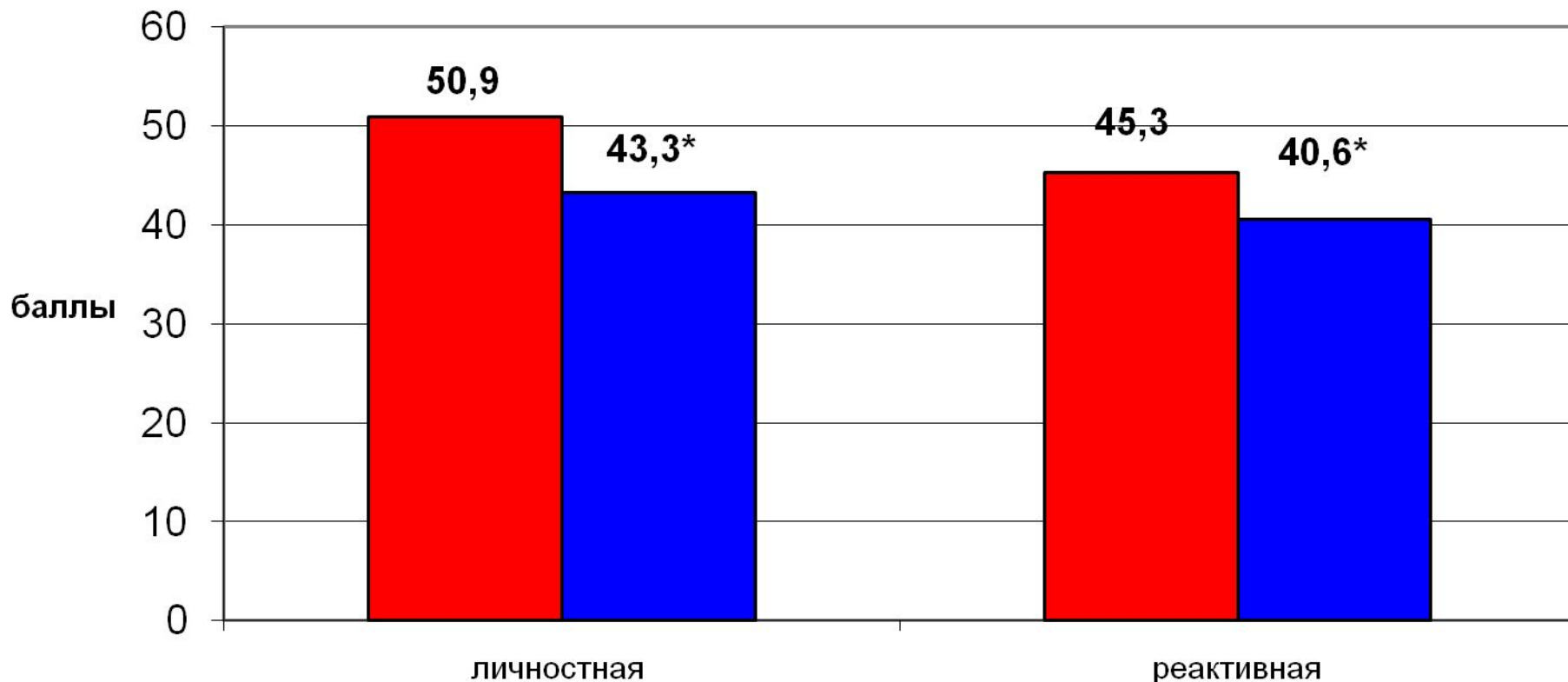


**Микробиота – источник  
нейротропных метаболитов  
(ГАМК, глутамат, серотонин,  
гистамин, пептиды)**



**НЕЙРОПСИХОМОДУЛИРУЮЩЕЕ  
ДЕЙСТВИЕ**

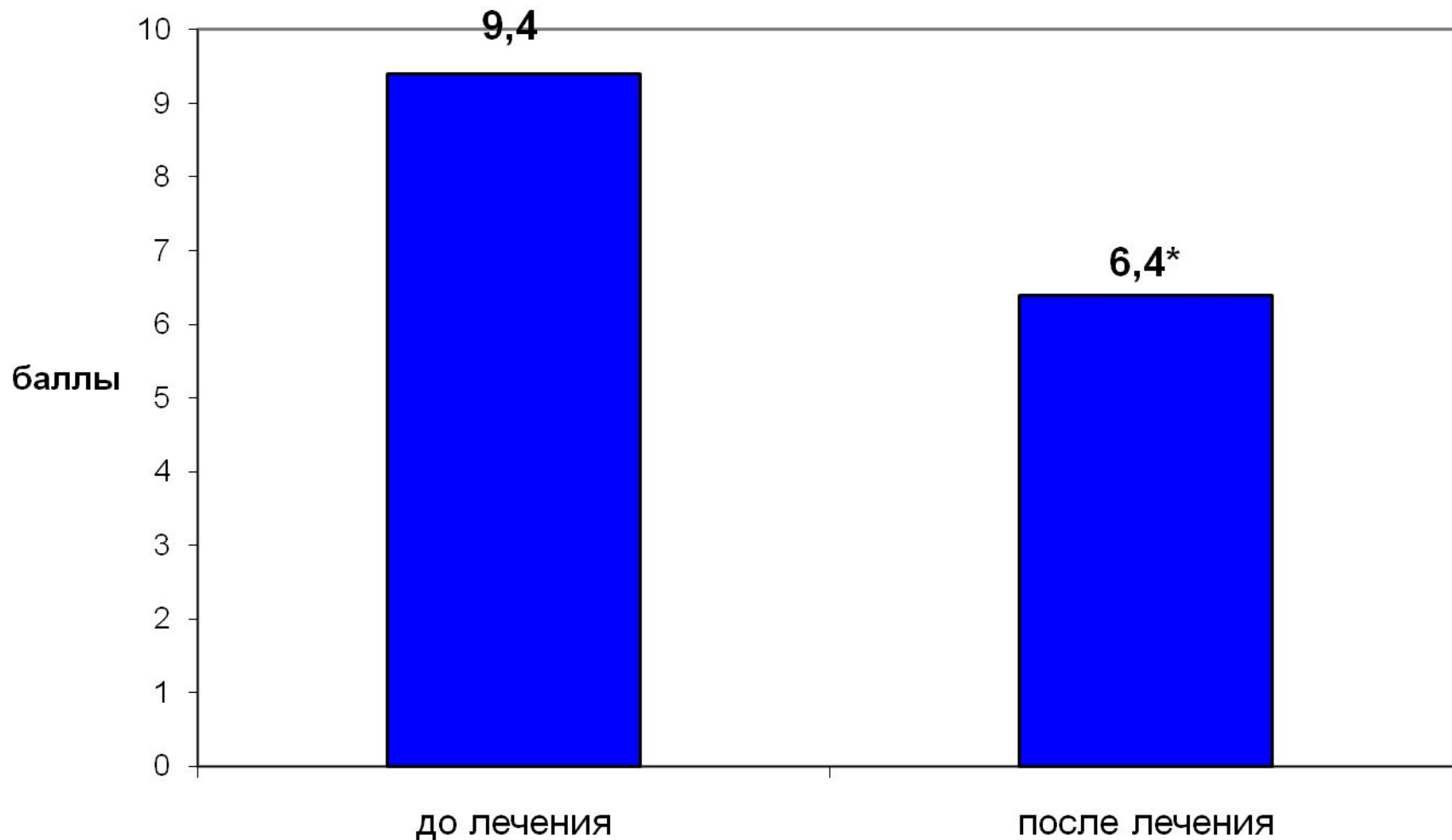
# Динамика уровня тревожности (тест Спилбергера-Ханина) у пациентов с СРК на фоне использования Бактистатина



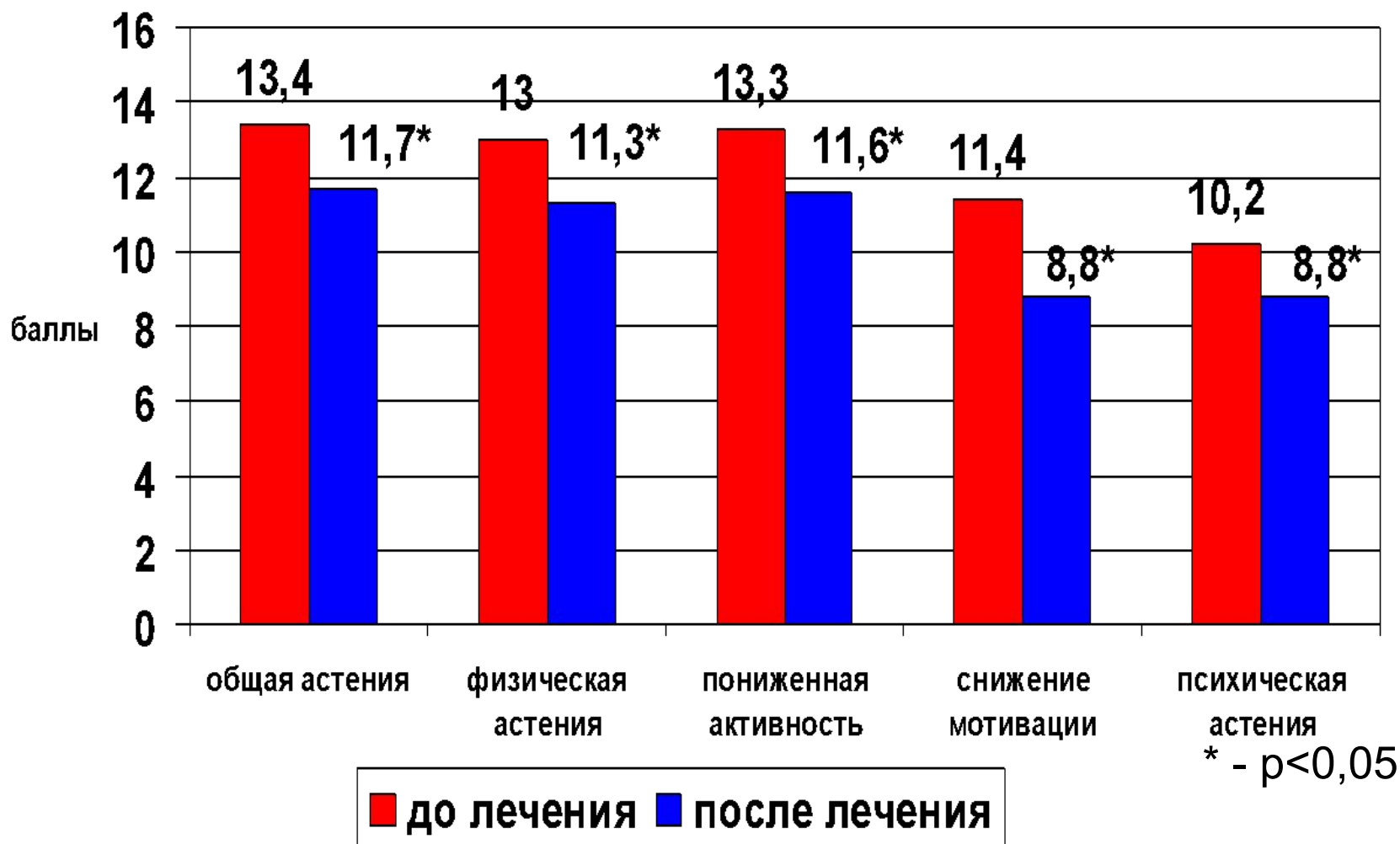
■ до лечения    ■ 3 недельный курс

\* -  $p < 0.05$

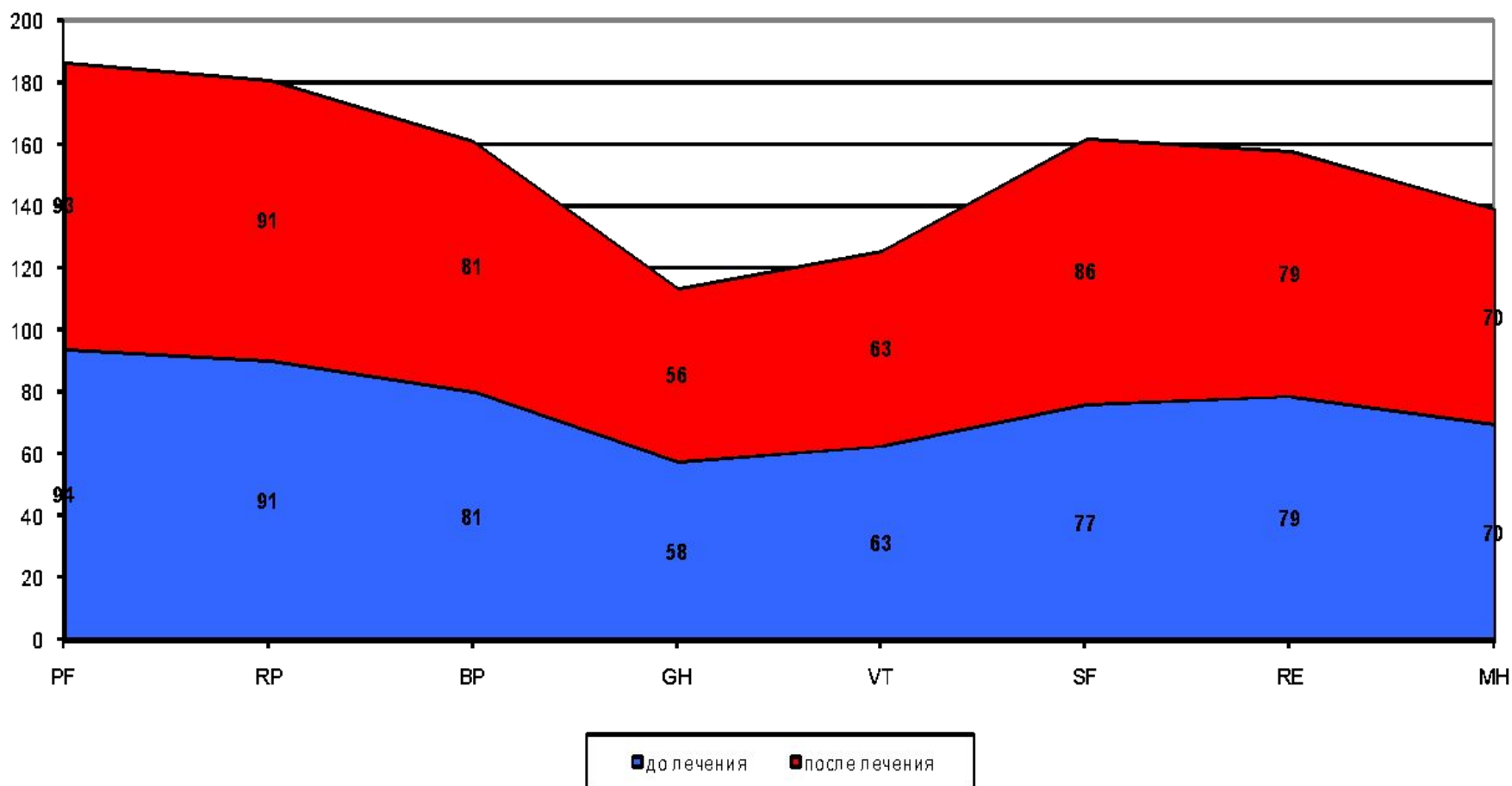
# Динамика уровня депрессии у пациентов с СРК (госпитальная шкала тревоги и депрессии) на фоне использования Бактистатина



# Динамика выраженности астенических проявлений (MFI-20) у пациентов с СРК на фоне использования Бактистатина



# Влияние приема Бактистатина на качество жизни пациентов с хроническим гастродуоденитом



# Пробиотическая терапия: Резюме

- не является компонентом эрадикационной терапии, следовательно **ее использование** у больных, **не** может быть **ограничено** рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций;
- **длительность назначения** не регламентируется **жесткими временными рамками**;
- **отсутствие побочных эффектов** при взаимодействии пробиотиков с другими препаратами и **кумуляции** пробиотиков в организме;
- **протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре** на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);
- **усиление антихеликобактерного эффекта** эрадикационной терапии (терапия адъювант)

# Заключение

Пробиотическая терапия характеризуется широкими возможностями в различных разделах медицины, что способствует неуклонно возрастающей частоте ее применения в клинике внутренних болезней





**4-ый Международный конгресс по пробиотикам –  
XXXIV Международный конгресс Общества  
"Микробная экология и болезни" ([SOMED](#))**

Санкт-Петербург, 2011 год





**Благодарим Вас за внимание!**