

Как поставить диагноз практическому врачу?



- «Дисбиоз кишечника» клиничко-микробиологическое понятие и его нет в МКБ-10.
- Но и понятия антибиотик-ассоциированная диарея также нет в МКБ-10!

Наиболее распространенные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, используемые за рубежом для производства пробиотиков и продуктов функционального питания

| Штаммы | Фирма-производитель |
|---------------------------------|--------------------------|
| <i>L.acidophilus</i> NCFM | Rhodia Inc. |
| <i>L.acidophilus</i> DDS-1 | Nebraska Cultures |
| <i>L.acidophilus</i> SBT-2062 | Snow Brand Milk Products |
| <i>L.acidophilus</i> LA-1/ LA-5 | Chr. Hansen |
| <i>L.casei</i> Shirota | Yakult |
| <i>L.casei</i> Immunitas | Danone |
| <i>L.fermentum</i> RC-14 | Urex Biotech |
| <i>L. johnsonii</i> La 1/Lj1 | Nestle |
| <i>L.paracasei</i> CRL 431 | Chr.Hansen |
| <i>L.plantarum</i> | Probi AB |
| <i>L.reuteri</i> SD 2112/MM2 | Biogai |
| <i>L.rhamnosus</i> GG | Valio |
| <i>L.rhamnosus</i> GR-1 | Urex Biotech |
| <i>L.rhamnosus</i> 271 | Probi AB |
| <i>L.rhamnosus</i> LB21 | Essum AB |
| <i>L.salivarius</i> UCC 118 | University College Cork |
| <i>L.lactis</i> L 1A | Probi AB |
| <i>B.animalis</i> | Danone |
| <i>B.lactis</i> B6-12 | Chr. Hansen |
| <i>B.longum</i> BB 536 | Morinaga Milk Industry |
| <i>B.longum</i> SBT- 2928 | Snow Brand Milk Products |
| <i>B.breve</i> | Yakult |

Основные виды пребиотических соединений

| Группа | Ростстимулирующее вещество |
|------------------------------------|---|
| Моносахариды, спирты | Ксилит, мелибиоза, ксилобиоза, раффиноза, сорбит и др. |
| Олигосахариды | Лактулоза, лацитол, соевый олигосахарид, латитололигосахарид, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, диксилоолигосахарид и др. |
| Полисахариды | Пектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан и др. |
| Ферменты | b-микробные галактозидазы, протеазы сахаромикетов и др. |
| Пептиды | Соевые, молочные и др. |
| Аминокислоты | Валин, аргинин, глутаминовая кислота и др. |
| Антиоксиданты | Витамины А, С, Е, а-, b-каротины, другие каротиноиды, глутатион, убихинол, соли селена и др. |
| Ненасыщенные жирные кислоты | Эйкозопентаеновая кислота и др. |
| Органические кислоты | Пропионовая, уксусная, лимонная и др. |
| Растительные и микробные экстракты | Морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др. |
| Другие | Лецитин, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюконовая кислота, крахмальная патока и др. |

| | |
|---------------------|--|
| Брусника | Уменьшает рост грибов Кандида |
| Абрикос | Уменьшает процессы брожения, помогает справиться с протеем, стафилококком, энтерококком, клебсиеллой, синегнойной палочкой |
| Гранатовый сок | Помогает справиться с бактериями дизентерийной группы, эшерихиями |
| Земляника | Уменьшает рост стрептококка, стафилококка, энтерококка |
| Сок кизила | Помогает справиться с бактериями дизентерийной группы, сальмонеллами |
| Клюква | Останавливает процессы брожения, помогает справиться с протеем, клебсиеллами, сальмонеллами |
| Барбарис | Помогает справиться стафилококком, энтерококком, стрептококками, с бактериями дизентерийной группы |
| Малина | Уменьшает рост стафилококка, энтерококка, энтерококка, шигелл |
| Черника | Уменьшает рост стафилококка, стрептококка, энтерококка, шигелл, протеем, клебсиеллы |
| Шиповник плоды | Уменьшает рост стафилококка, эшерихий |
| Черноплодная рябина | Обладает антимикробным действием |
| Черная смородина | Помогает справиться со стафилококком, энтерококком, протеем, шигеллами |
| Лук | Уменьшает рост эшерихий |
| Гвоздика | Помогает справиться с эшерихиями, протеем, клебсиеллой, синегнойной палочкой, грибами рода Кандида |
| Яблоки | Уменьшают рост протеем, клебсиеллы, шигелл |
| Чеснок | Помогает справиться с протеем, клебсиеллой |
| Хрен | Убивает протеем, клебсиеллу, синегнойную палочку |
| Укроп | Уменьшают рост протеем, клебсиеллы |
| Тмин | Помогает справиться с протеем, клебсиеллой |
| Редька черная | Уменьшают рост протеем, клебсиеллы, синегнойной палочки |
| Перец стручковый | Помогает справиться с протеем, клебсиеллой, грибами |
| Морковь | Уменьшает рост сальмонелл, клостридий, грибов |
| Корица | Помогает справиться с протеем, эшерихиями, клебсиеллой, синегнойной палочкой, грибами рода Кандида |

Действие некоторых растительных продуктов на кишечную микрофлору

<http://www.vitasite.ru/articles/pishhevaritelnaja-sistema/disbacteriose/>

Шендеров Б.А. Современное состояние и перспективы развития концепции « Пробиотики, пребиотики и синбиотики» Часть1.

//<http://www.gastroportal.ru/content.php?id=110981>

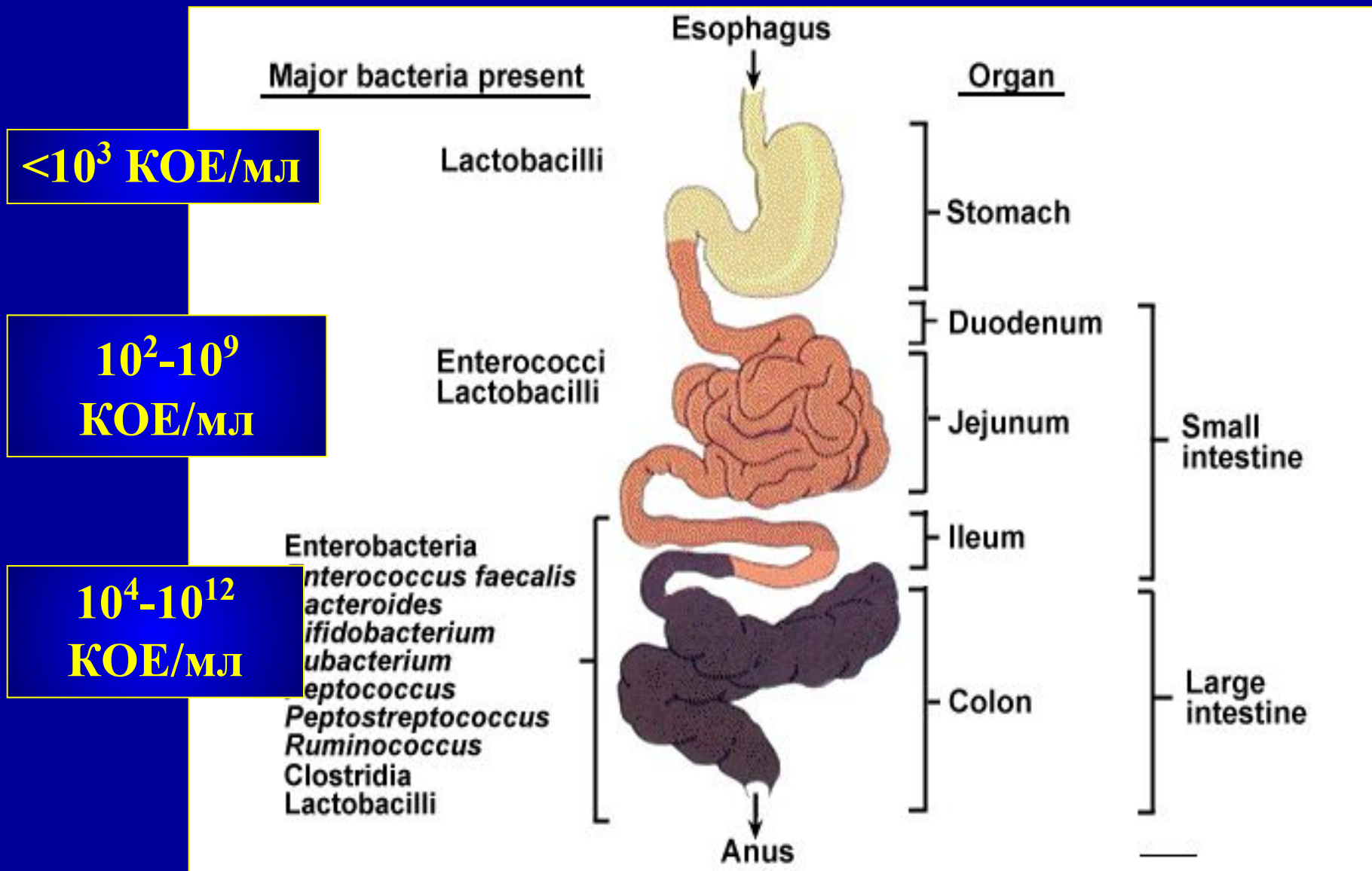
Синдром избыточного бактериального
роста
при заболеваниях билирного тракта.

Принципы диагностики и лечения

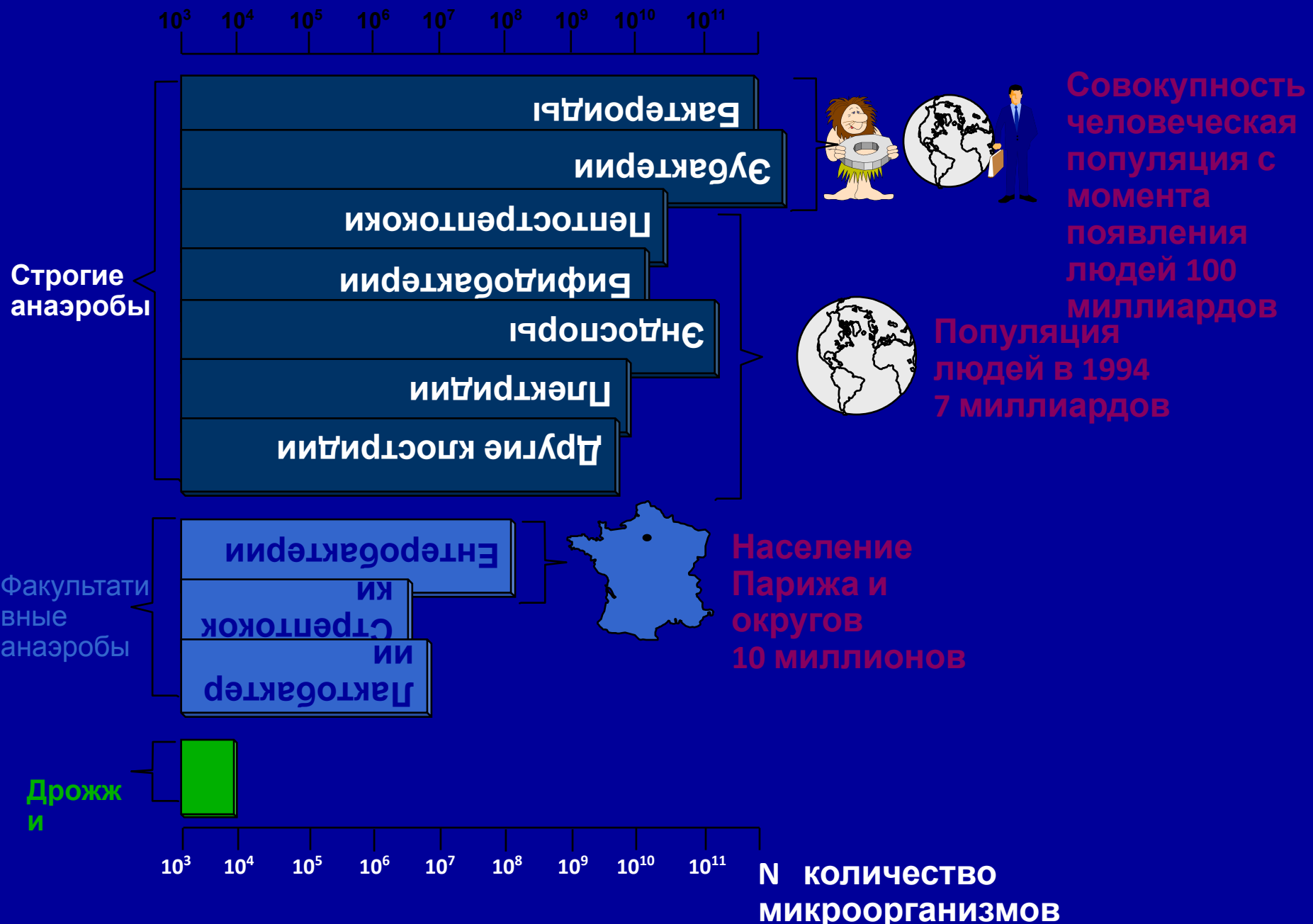
Основные заболевания ЖКТ, в этиопатогенезе которых значима роль нарушения микрофлоры кишечника

- 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
лучевой терапией

Микрофлора желудочно-кишечного тракта



Пример нормальной микрофлоры человека



Кишечная экосистема, система с многофакторным механизмом действия



Основные защитные механизмы кишечника

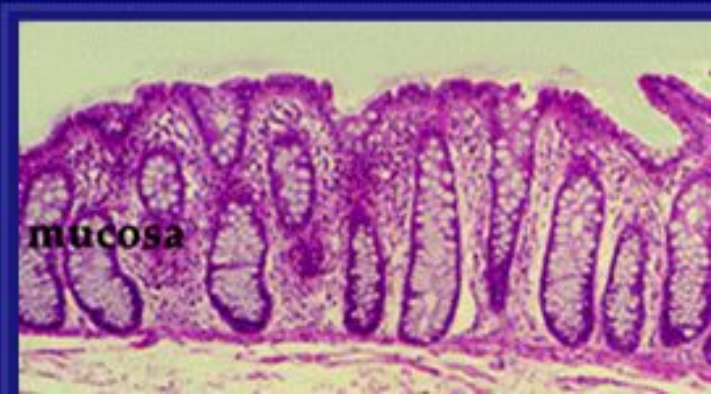
- Бактериальный барьер
 - Противомикробная защита
 - Антитоксический эффект
- Иммунологический барьер
- Кишечная перистальтика

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

Иммуногенность микрофлоры

- Синтез органических кислот и многоатомных спиртов
(снижение рН до 5,5-5,6 → подавление адгезии и роста патогенной флоры).
- Бактериоцины, микробный лизоцим, перекиси.
- Стимуляция синтеза IgA и фагоцитоза.
- Стимуляция выработки ИФН и цитокинов колоноцитами.
- Поддержание «физиологического воспаления».





ANNE GEDDES®

www.annegeddes.com

© 1995 Anne Geddes

Различия микрофлоры по характеру метаболизма

Протеолитические бактерии :

- кишечная палочка,
- бактероиды,
- клостридии,
- протей и др.



- Гнилостные процессы
- Образование токсинов (аммиака, ароматических аминов, эндогенных канцерогенов, сульфидов)

Способность вызывать диарею (условно-патогенный характер)

Сахаролитические бактерии :

- бифидобактерии,
- лактобактерии,
- пропионобактерии,
- пептострептококки



- Выработка короткоцепочечных жирных кислот
- Подавление протеолитических бактерий

Значимость для поддержания гомеостаза

Короткоцепочечные жирные КИСЛОТЫ

- Вырабатываются микрофлорой в процессе гидролиза углеводов.
- Обеспечивают до 20% ежедневной энергетической потребности организма, в т.ч., трофику эпителия.
- Повышают митотическую активность и регулируют дифференцировку эпителия (**масляная, пропионовая**).
- Создают кислую среду в кишечнике и обеспечивает антимикробное действие (**молочная, уксусная, пропионовая**).
- Регулируют обмен ионов и липидов (**молочная, пропионовая**).

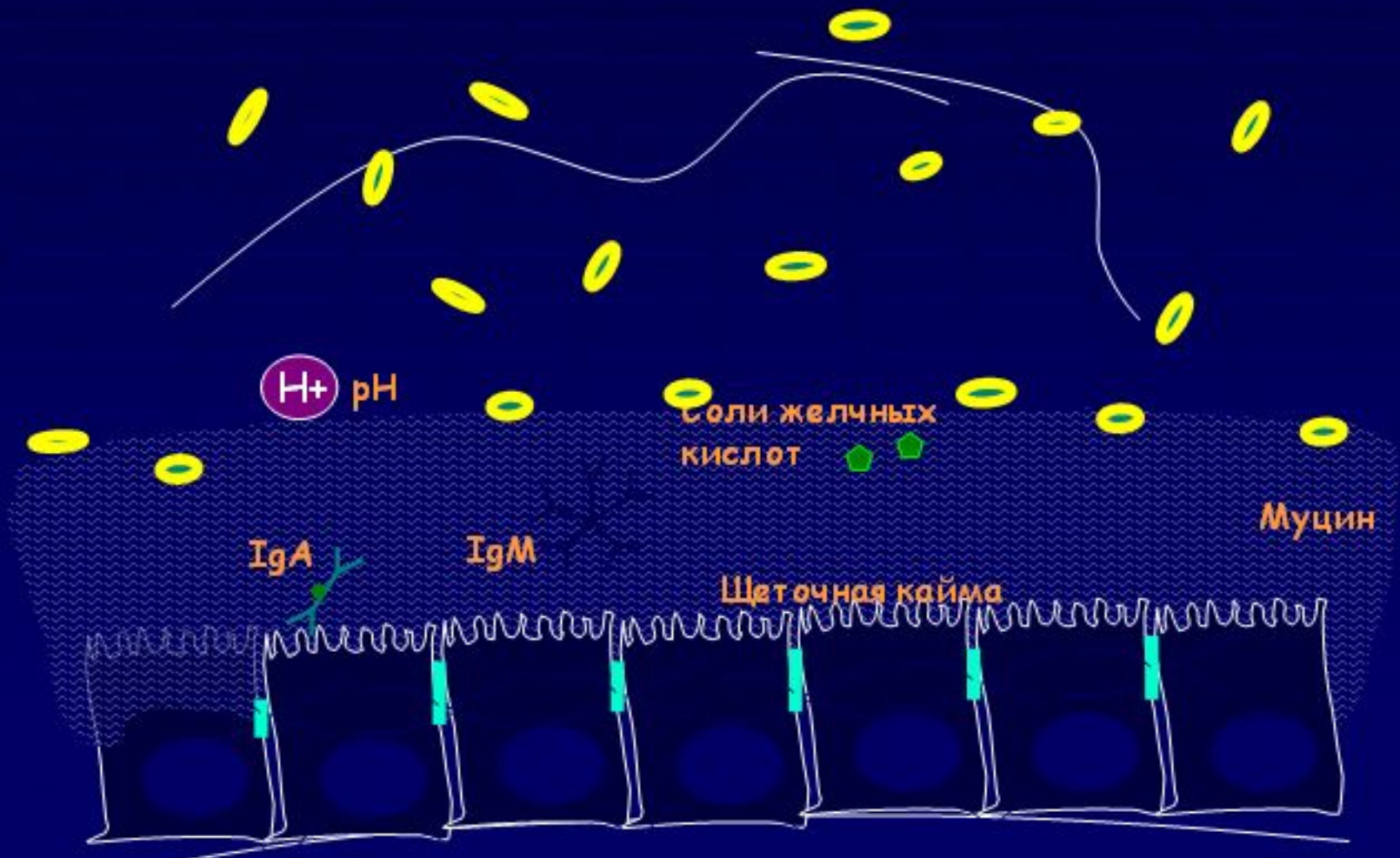
Метаболические функции резидентной микрофлоры

| Компоненты | Биохимические процессы, их продукты | Значение для организма «хозяина» |
|---------------------------|--|---|
| Метаболизм желчных кислот | Деконъюгация | Энтеро-гепатическая циркуляция. Стеаторея при избыточном росте в тонкой кишке. |
| | Дегидрирование | |
| | Дегидроксилирование | |
| Метаболизм билирубина | Деконъюгация | Экскреция билирубина |
| | Образование уробилина | |
| Метаболизм холестерина | Копростанол | Экскреция холестерина |
| Муцин | Деградация | Поддержка для микрофлоры |
| Липиды | Жирные кислоты и гидроксилированные жирные кислоты | Диарея |

Метаболические функции резидентной микрофлоры

| Компоненты | Биохимические процессы, их продукты | Значение для организма «хозяина» |
|------------|-------------------------------------|---|
| Белки | Аммиак | Метаболическая энцефалопатия. |
| | Амины | |
| Углеводы | Органические кислоты | Сохранение калорий, воды и электролитов в толстой кишке. |
| | CO ₂ , H ₂ | Роль в патогенезе СРК, рака, печеночной комы. Дыхательные тесты для выявления мальабсорбции. |
| | Метан | Микровзрывы при колоноскопии. |
| | D-лактат | Энцефалопатия. |

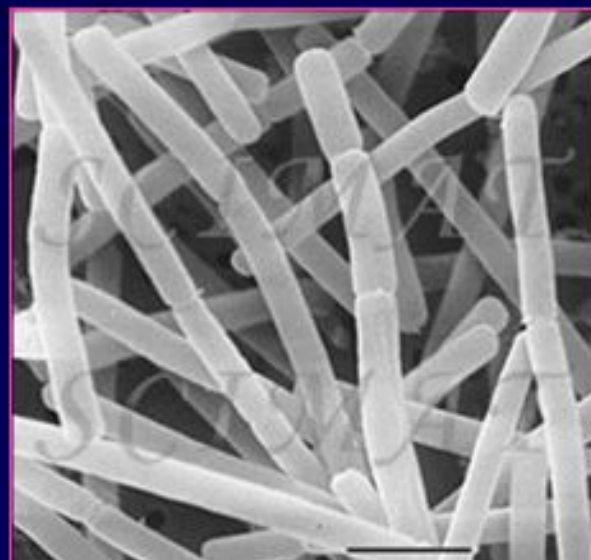
Взаимоотношение микробов и стенки кишечника



Микробы основной популяции:

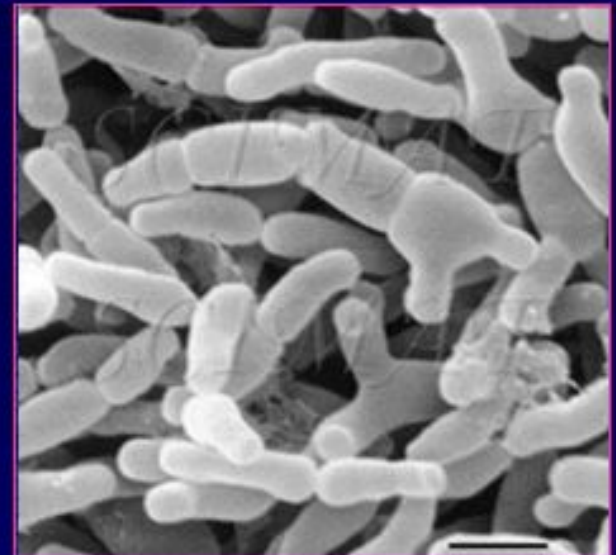
Lactobacillus

- Главные обитатели тонкой кишки.
- Факультативные анаэробы, Грам +.
- Выделено 56 видов.
- Сахаролитические («молочнокислые»).
- Выраженный антагонизм по отношению к условно патогенной флоре.
- Выраженная иммуногенность.
- Высокая способность к синтезу витаминов группы В, К, F, РР.
- Трофика эпителия.



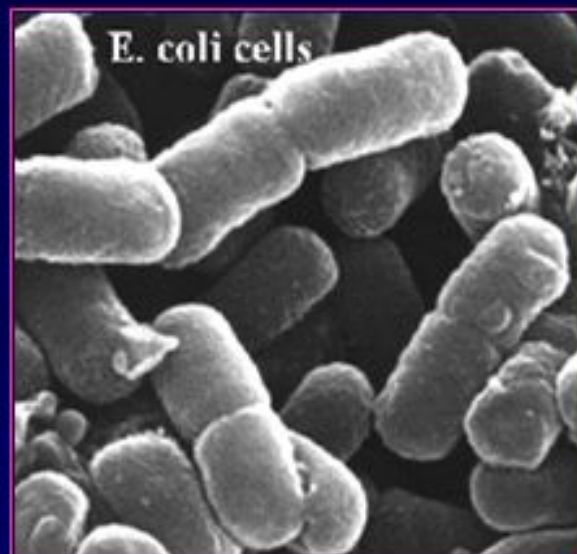
Микробы основной популяции: **Bifidumbacterium**

- Главные обитатели толстой кишки.
- Анаэробы, Грам +.
- Выделено 30 видов.
- Сахаролитические («молочнокислые»).
- Выраженный антагонизм по отношению к условно патогенной флоре.
- Выраженная иммуногенность.
- Высокая способность к синтезу витаминов группы В, К, F, PP, аминокислот.
- Трофика эпителия.



Микробы сопутствующей популяции: *Escherihia coli*

- Обитатели толстой кишки.
- Факультативные анаэробы.
- Протеолитические.
- Выраженный антагонизм по отношению к *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*.



Микробы сопутствующей популяции: Streptococcus

- Обитатели тонкой и толстой кишки.
- Факультативные анаэробы.
- Сахаролитические (многие – «молочнокислые»).
- Антагонизм по отношению к патогенной флоре (энтероцины).



Энтерококк:

- Выживает в желчи.
- Высокая ферментативная активность.
- Устойчивость ко многим антибиотикам.



Микробы сопутствующей популяции: **Bacillus**

- Обитатели тонкой и толстой кишки.
- Факультативные анаэробы.
- Способность к протеолизу и фибринолизу.
- Выраженный антагонизм по отношению к *Candida*, *Staphylococcus*, *Proteus*.



Условно патогенные микроорганизмы (входят в состав сопутствующей и остаточной микрофлоры)

- Представители сем. Candida:
C. albicans, C. steleatoidea.
- Представители сем. Enterobacteria
(Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Enterobacter,
Serratia, лактозо-негативные и гемолитические
E. coli).
- Представители сем. Pseudomonas.
- Представители сем. Clostridium.
- Некоторые виды Streptococcus, Staphylococcus.

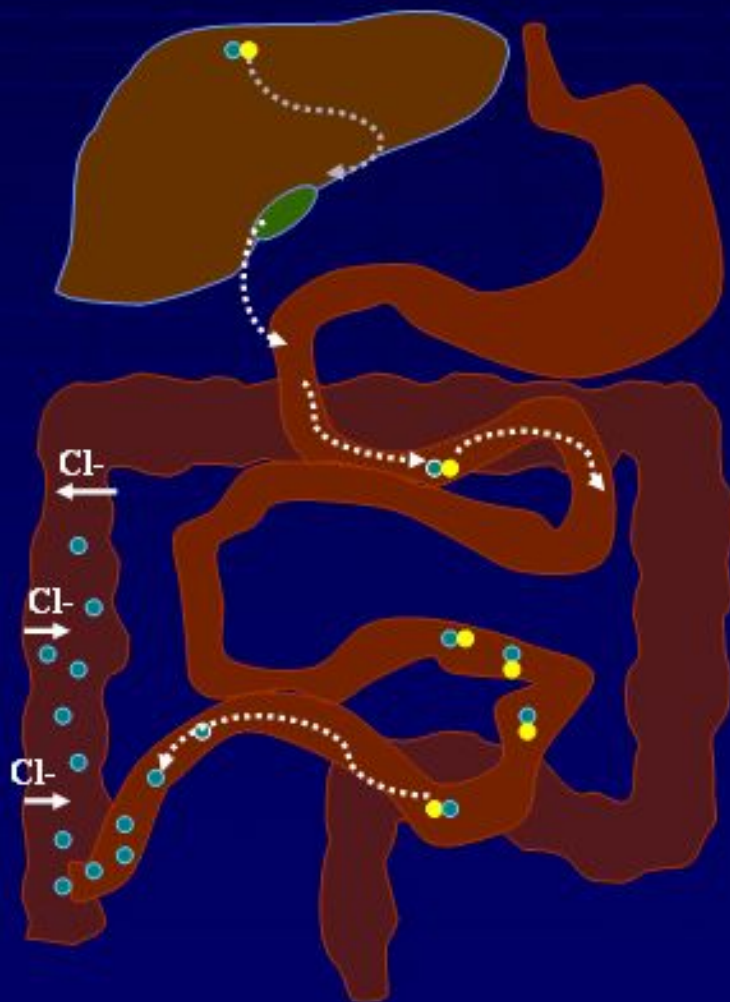


Патогенез нарушений стула

Нарушение
деконъюгации и
всасывания
желчных кислот



Секреторная
диарея



Нарушение
расщепления
углеводов в
толстой кишке



Осмотическая
диарея

Факторы, регулирующие состав кишечной микрофлоры

- Непрерывная пропульсивная перистальтика кишечника
- Кислотность желудочного сока
- Секреция иммуноглобулина А
- Целостность нормальной слизистой кишечника



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

Виды нарушений микрофлоры кишечника

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

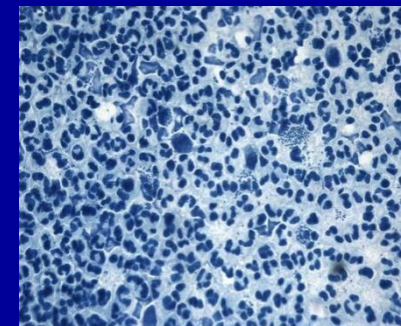
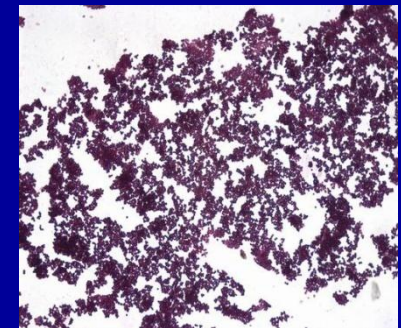
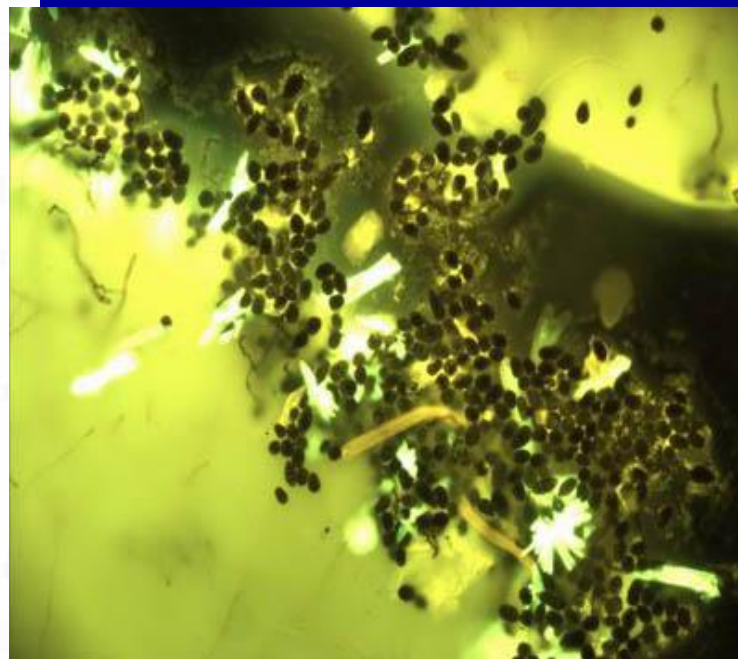
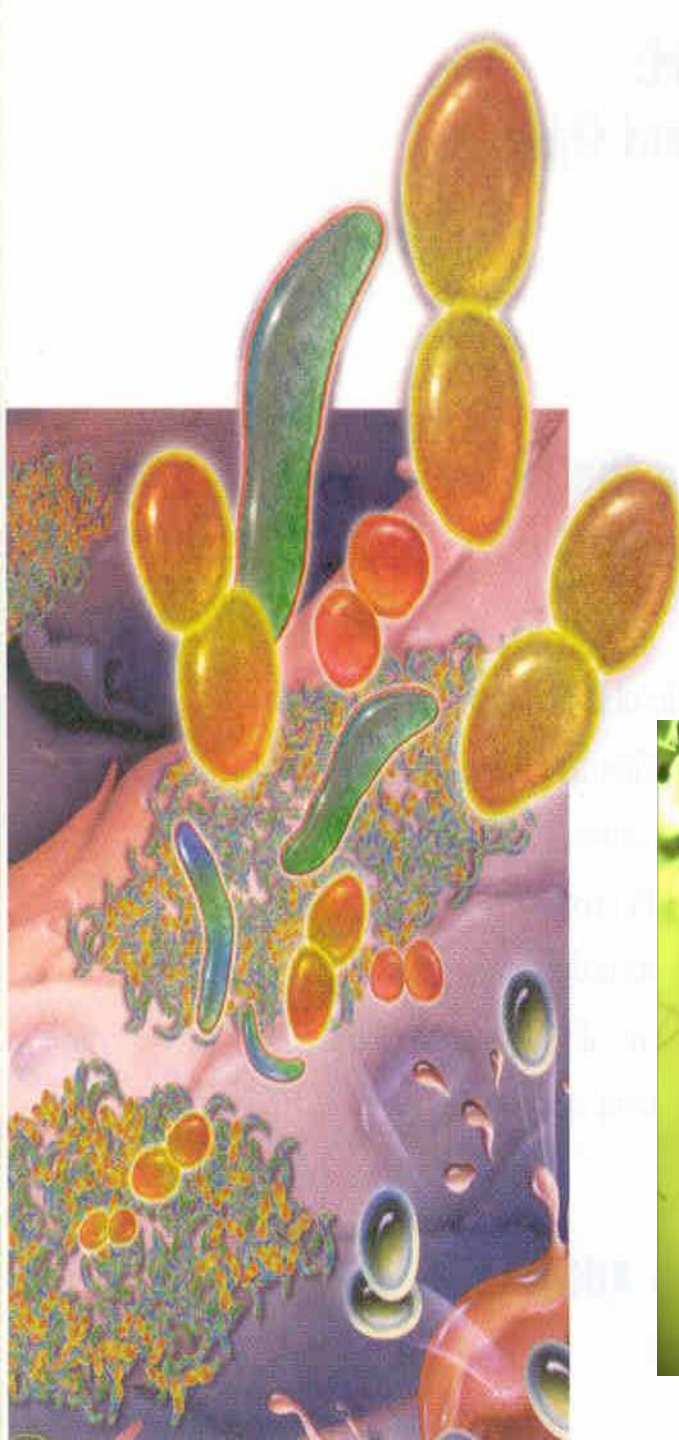
Основные определения

- **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

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ (СИБР) - обнаружение более 10^5 микроорганизмов в одном мл аспирата из тощей кишки и/или появление флоры, характерной для толстой кишки



Два МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ СИБР



СИБР с размножением грамположительной флоры*

- Механизм – недостаточность кислотной барьерной функции желудка
- Этиология:
 - пернициозная анемия
 - атрофический гастрит (Н.р.+ или Н.р.-)
 - резекция желудка, ваготомия, гастрэктомия
 - прием блокаторов желудочной секреции (блокаторы H_2 – рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы) !!!
- Флора – преимущественно ГРАМ+
- Типичный представитель – α -гемолитический стрептококк
- Локализация – желудок, 12ПК, проксимальная тощая кишка

* Источник обсеменения – ротовая полость и верхние дыхательные пути

Влияние рН в желудке на СИБР

| рН в теле желудка | ПРИЧИНА | Количество бактерий в желудочном содержимом |
|-------------------|---|---|
| 2-3 | H ₂ -блокаторы | $< 10^3 - 10^5$ |
| 3-4 | ИПП у Н.р.- пациентов | $10^4 - 10^6$ Риск СИБР |
| 4-6 | ИПП у Н.р.+ пациентов Проксимальная ваготомия Резекции желудка Умеренный Н.р.-ассоциированный атрофический гастрит | $10^5 - 10^7$ Умеренный СИБР |
| 6-7,5 | Резекции желудка Тяжелый Н.р.-ассоциированный атрофический гастрит Аутоиммунный атрофический гастрит | $10^8 - 10^9$ Выраженный СИБР |

СИБР с размножением грамотрицательной флоры*

- Механизм – нарушение клиренса кишечника
- Этиология:
 - нарушения моторики 12-п.к. и тонкой кишки (*болезнь Крона, склеродермия, радиационный энтерит, СРК*)
 - панкреатическая недостаточность (*хр. панкреатит, муковисцидоз, резекции панкреас*)
 - **билиарная недостаточность** (*дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, ЖКБ, гепатиты и циррозы*)
- Флора – преимущественно ГРАМ - (в тяжелых случаях – анаэробы)
- Типичный представитель – E. coli и Bacteroides fragilis
- Локализация – подвздошная, тощая и двенадцатиперстная кишка

* Источник обсеменения – толстая кишка

Синдром билиарной недостаточности

Билиарная недостаточность – это полиэтиологический симптомокомплекс, характерный для большинства заболеваний органов пищеварения, ведущим патологическим звеном в развитии которого является изменение количества желчи и уменьшение желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя (В.А. Максимов).

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ БИЛИАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хронический некалькулезный холецистит

Хронический калькулезный холецистит

Отключенный желчный пузырь

Состояние после холецистэктомии

Нарушение концентрационной функции желчного пузыря



Нарушение нейрогуморальной регуляции процессов желчеобразования и желчеотделения

Хронический дуоденит

Эффекты желчи в пищеварительной системе

1. Участие в процессах пищеварения

Участие в гидролизе нейтрального жира, стимуляция функции поджелудочной железы (за счет желчных кислот).

• 2. Активизация моторной функции кишечника

- Прямой эффект желчных кислот на моторику кишки
- Опосредованный эффект - повышение тока жидкости в просвет кишки и повышение внутрипросветного объема и давления.

• 3. Предупреждение избыточного бактериального роста в кишечнике

- Прямой бактерицидный эффект желчных кислот.
- 4. Всасывание жирорастворимых витаминов

Синдром избыточного бактериального роста

Частота выявления избыточного роста в тонкой кишке при различных заболеваниях ЖКТ (хронический холецистит, хронический панкреатит, воспалительные заболевания толстой кишки, синдром раздраженного кишечника ...) составляет 70-97%.

(Бондаренко В.М. Мацулевич Т.В. 2007г.)

Патогенез СИБР



Клинические случаи

- Предварительный диагноз
- Дополнительные методы обследования
- Рекомендуемое лечение

Жалобы (пациентка В 46 лет)

- Приступообразные боли в правом подреберье, иррадиирующие в правую лопатку, возникающие через 15 – 20 мин после еды независимо от ее характера, продолжительностью до 30 мин и более, уменьшающиеся после приема но-шпы.
- Распирающие боли в эпигастрии и горечь во рту после еды;
- Выраженный метеоризм;
- Неустойчивый стул: чередование поносов (кашицеобразный кал) и запоров (фрагментированный кал).
- Снижение массы тела.

Анамнез (пациентка В 46 лет)

- Приступообразные боли в правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку возникли 15 лет назад во время беременности. При обследовании были выявлены мелкие камни в ЖП. От предложенной операции категорически отказалась. После родов в течение 8 лет отмечала эпизоды болей в верхней половине живота тупого характера без четкой локализации, склонность к запорам, метеоризм, горечь во рту, старалась придерживаться диеты.
- С 2001 года стали возникать приступы болей в эпигастрии, опоясывающего характера, которые иррадиировали за грудину и в правую руку. Пациентке настоятельно была рекомендована холецистэктомия, которая произведена в 2004 году.
- В течение 2-х лет после операции соблюдала диету, чувствовала себя удовлетворительно, но сохранялся метеоризм, периодически на фоне склонности к запорам стали появляться поносы с кашицеобразным калом, постепенно стал снижаться вес.
- В последние полгода появились вышеуказанные боли с частотой приступов – 2 - 4 раза в месяц. Пациентка поступила в гастроэнтерологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Основные клинические синдромы у пациентки В.

- Синдром билиарной недостаточности (причины: дисфункция сфинктера Одди по гипертоническому типу, отсутствие концентрационной функции желчного пузыря (холецистэктомия), стеатогепатит).
- Синдром дуоденальной гипертензии : причины: билиарная недостаточность, клиника: распирающие боли в эпигастрии и горечь во рту после еды.
- Синдром избыточного бактериального роста (причины: билиарная недостаточность, синдром дуоденальной гипертензии, проявления: клиника, наличие дуоденита при ЭГДС)
- СРК- подобный синдром(метеоризм, неустойчивый стул, гипермоторная дискинезия толстой кишки по данным ирригоскопии).

Жалобы (пациентка К 27 лет)

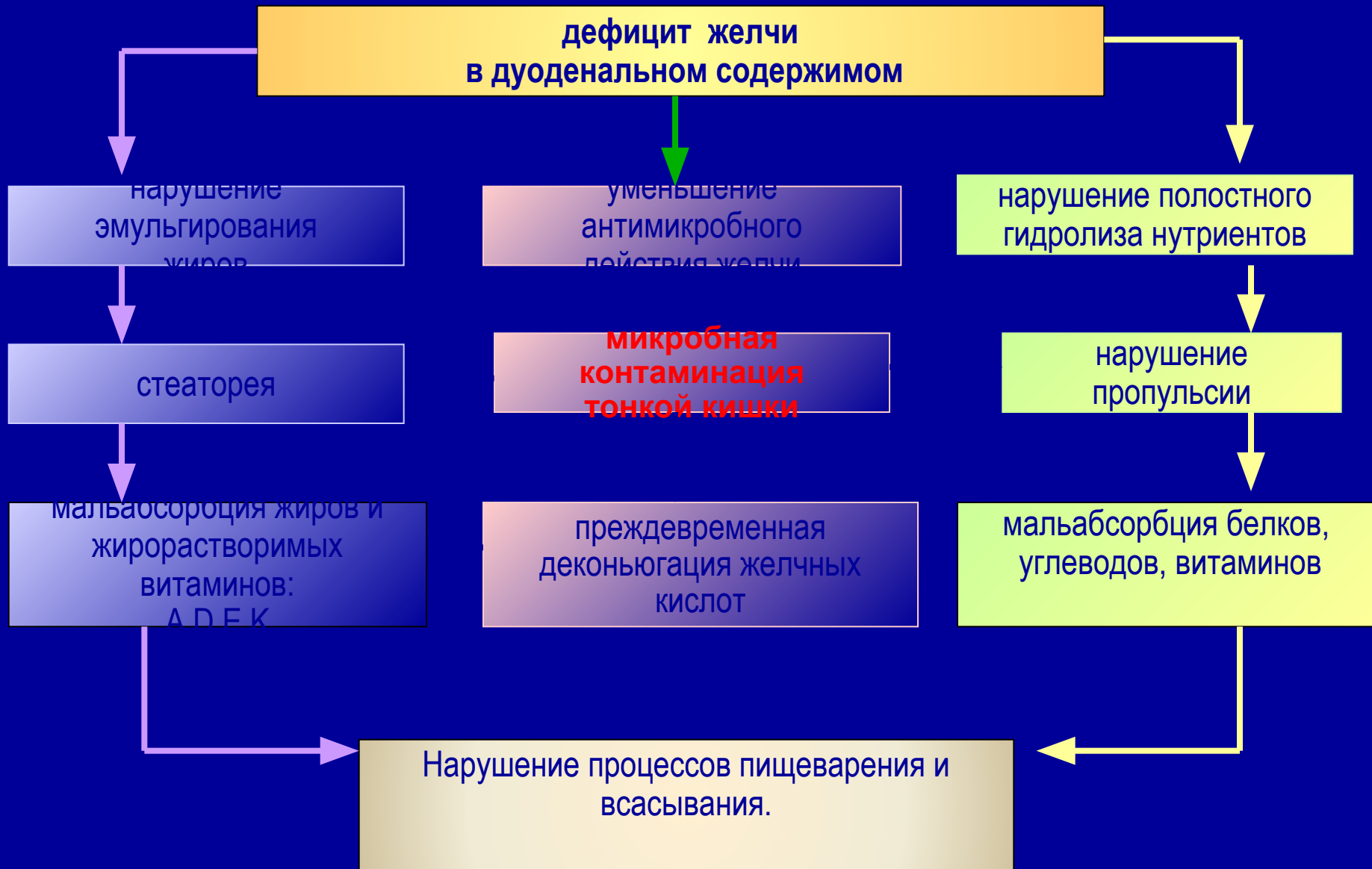
- На тупые боли в правом подреберье умеренной интенсивности, после приема острой, жирной и жареной пищи
- Тошнота и горечь во рту на протяжении всего дня, облегчающаяся после еды
- Послабление стула и вздутие живота после приема пресного молока
- Нарушение сна

Анамнез (пациентка К. 27 лет)

- В течение нескольких (5-7) лет пациентку периодически беспокоили эпизоды острых болей в правом подреберье, возникающие после приема острой и жареной пищи и при стрессовых ситуациях, тошнота и послабление стула (неоформленный стул 2-3 р/день).
- 5 лет назад было проведено обследование: УЗИ органов брюшной полости, при котором обнаружена деформация желчного пузыря, неоднородность желчи. При ЭГДС выявлен антральный гастрит (Н.р.-), дуоденогастральный рефлюкс. Был выставлен диагноз: Гипермоторная дискинезия желчного пузыря. Антральный гастрит. Пациентке назначалась терапия: алмагель, но-шпа при болях, которая приносила облегчение .
- 2 года тому назад перенесла пищевое отравление (сальмонеллез), через полгода обратила внимание на появление поноса и выраженного вздутия живота после употребления в пищу молока. К врачам не обращалась. Стала исключать из рациона молоко.
- В течение последних 2-3х недель после погрешностей в еде (жирная, жареная пища, свежая выпечка) пациентку стали беспокоить вышеперечисленные жалобы

Основные клинические синдромы у пациентки К.

- Синдром билиарной недостаточности (обусловлена дисфункцией желчного пузыря с нарушением сократительной функции: увеличение желчного пузыря, наличие осадка на дне желчного пузыря, деформация, хроническое воспаление).
- Синдром дуоденальной гипертензии: (симптомы: тошнота, горечь во рту, вздутие живота, причина – билиарная недостаточность)
- Лактазная недостаточность (симптомы: поносы и вздутие живота после употребления молока, причина- перенесенная сальмонеллезная инфекция)
- Синдром избыточного бактериального роста (причины: билиарная недостаточность, лактазная недостаточность, синдром дуоденальной гипертензии)



Роль СИБР в нарушениях процессов пищеварения при патологии билиарной системы

Характеристика степеней тяжести билиарной недостаточности

| <p>Легкая степень Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,6-1,2 ммоль/час</p> | <p>Средняя степень Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,1-0,5 ммоль/час</p> | <p>Тяжелая степень Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах <0,1 ммоль/час</p> |
|---|--|---|
| <p>Небольшие боли, дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье и эпигастральной области</p> | <p>Боли и чувство тяжести а эпигастрии и правом подреберье носят постоянный, выраженный характер</p> | <p>Вся симптоматика носит крайне выраженный характер.</p> |
| <p>Ухудшение аппетита, легкое похудание, непереносимость жирной пищи</p> | <p>Выраженная слабость. Быстрая утомляемость. Астения</p> | <p>Выраженные нарушения гомеостаза. Угнетение жизненно важных функций.</p> |
| <p>Хронические запоры, пневматоз кишечника</p> | <p>Выраженное снижение аппетита, похудание, непереносимость жирной пищи</p> | <p>Выраженные признаки авитаминоза. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения</p> |
| <p>Незначительно выраженная гемералопия.</p> | <p>Хронические запоры (стул 1 раз в 3-4 дня), выраженный метеоризм</p> | <p><i>Встречается при длительном частичном или полном истечении желчи наружу, при желчных свищах и отсутствии заместительной терапии. У больных с декомпенсированными циррозами печени и тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью.</i></p> |
| <p>В сыворотке крови снижено содержание жирорастворимых витаминов А, D, E, K и группы В</p> | <p>Появляются клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и витаминов группы В. Гемералопия.</p> | |
| <p>Периодическая стеаторея.</p> | <p>Постоянная стеаторея.</p> | |

Усугубление билиарной недостаточности при наличии СИБР

Нарушение синтеза и/или выделения желчи

Снижение эмульгации жиров

Снижение активности липазы

Мальдигестия и мальабсорбция

**Избыточный
бактериальный
рост**

Повышение
деконъюгации
желчных кислот

Ухудшение
моторики 12-п.к. и
билиарного тракта

Имеет ли СИБР типичные клинические признаки?

- Наличие СИБР усугубляет симптомы основного заболевания (патологии билиарной системы, поджелудочной железы ...)
- Частые клинические проявления: симптомы нарушения пищеварения и всасывания: диарея (осмотическая и/или секреторная), стеаторея и полифекалия, метеоризм, дефицит витаминов, чаще В₁₂, снижение массы тела)

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

Эффекты бактериальной флоры.

1. Участие бактериальной флоры в пищеварении

2. Преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксилирование жирных кислот

Клинические проявления.

Боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая уменьшается или купируется после 24-часового голодания, потеря массы тела

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

Эффекты бактериальной флоры.

3.Снижение содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов

4.Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника

Клинические проявления

Признаки дисахаридазной недостаточности, развитие бродильной и/или гнилостной диспепсии.

Наличие воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

Эффекты бактериальной флоры.

5. Развитие полигиповитаминозов, нарушение обмена макро- и микроэлементов .

6. Нарушения моторной функции кишечника (сложного генеза)

Клинические проявления

Астеновегетативные расстройства, мышечная слабость, судороги, онемение дистальных частей конечностей, боли в костях...

Гипермоторная дискинезия с наличием поносов, гипомоторная дискинезия с наличием безболевого запора, 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.

Как подтвердить наличие
синдрома избыточного
бактериального роста?

Диагностика СИБР

- Клиническая
- Лабораторно-инструментальная:
 - посев аспирата из тонкой кишки
 - водородный дыхательный тест
- Дополнительные методы:
 - рН-метрия (оценка желудочной секреции)
 - электрогастроэнтерография (оценка моторики тонкой кишки)
- Клиническое и лабораторно - инструментальное выявление и подтверждение основного заболевания, создающего условия для развития СИБР

Основные терапевтические подходы при наличии СИБР

- Лечение основного заболевания (этиологическое лечение)
- Деконтаминация кишки (невсасывающиеся антибиотики)
- Нормализация процессов пищеварения (адекватная доза ферментов)
- Устранение дуоденальной гипертензии для улучшения оттока желчи, панкреатического сока и нормализация моторных нарушений толстой кишки (спазмолитики)
- Нормализация микробиоценоза толстой кишки (пребиотики, пробиотики)

Принципы лечения СИБР при заболеваниях билиарной системы.

- Лечение основного заболевания:
нормализация функции желчного пузыря и сфинктеров билиарной системы (спазмолитики, прокинетики), устранение билиарной недостаточности (назначение препаратов содержащих желчные кислоты).

Принципы лечения СИБР при заболеваниях билиарной системы.

- Деконтаминация кишки (невсасывающиеся антибиотики)

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ДЕКОНТАМИНАЦИИ КИШЕЧНИКА

- 1. Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- 2. Отсутствие эффекта от лечения без деконтаминации
- 3. Наличие воспалительных процессов в кишечнике
- 4. Выявление условно-патогенной флоры в кишечнике

Антибактериальные препараты, используемые для деконтаминации кишечника (препараты первого выбора)

| Препараты, суточные дозы per os | Для деконтаминации | | |
|---|--------------------|------------------|----------------------|
| | Тонкой кишки | Толстой кишки | Билиарной системы |
| Сульфаниламиды Бисептол и др. 480-960мг 2р/день Сульгин, фталазол 0,25-0,5 4р/день | + + | - + | + - |
| Нитрофураны Фуразолидон 0,1 3р/день Эрсефурил 0,2 3-4р/день | + + | + + | + - |
| Фторхинолоны Ципрофлоксацин 250 мг 2р/день | + | + | + |

Антибактериальные препараты, используемые для деконтаминации кишечника (препараты первого выбора)

| Препараты, суточные дозы per os | Для деконтаминации | | |
|--|--------------------|---------------|-------------------|
| | Тонкой кишки | Толстой кишки | Билиарной системы |
| <u>Альфа Нормикс 200 мг 3р/день</u> <u>(Рифаксимин)</u> | + | + | - |
| Интетрикс 1 капс 4р/день | + | + | - |
| Метронидазол 250мг 4р/день | + | + | + |
| Антимикотики в общепринятых дозах | + | + | - |

Антибактериальные препараты, используемые для деконтаминации кишечника (препараты второго выбора)

| Препараты, суточные дозы per os | Преимущественно для деконтаминации | | |
|---|---------------------------------------|------------------|----------------------|
| | Тонкой кишки | Толстой кишки | Билиарной системы |
| Полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин) 0,25 4р/день | + | - | + |
| Цефалоспорины (общепринятые дозы) | +/- | - | + |
| Тетрациклин 0,3-0,5 4р/день | + | + | + |
| Эритромицин 0,2 4р/день | + | - | + |
| Аминогликозиды 0,25 4р/день | +/- | + | - |
| Левомецетин 0,25 4р/день | + | - | + |

Альфа Нормикс (РИФАКСИМИН): ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

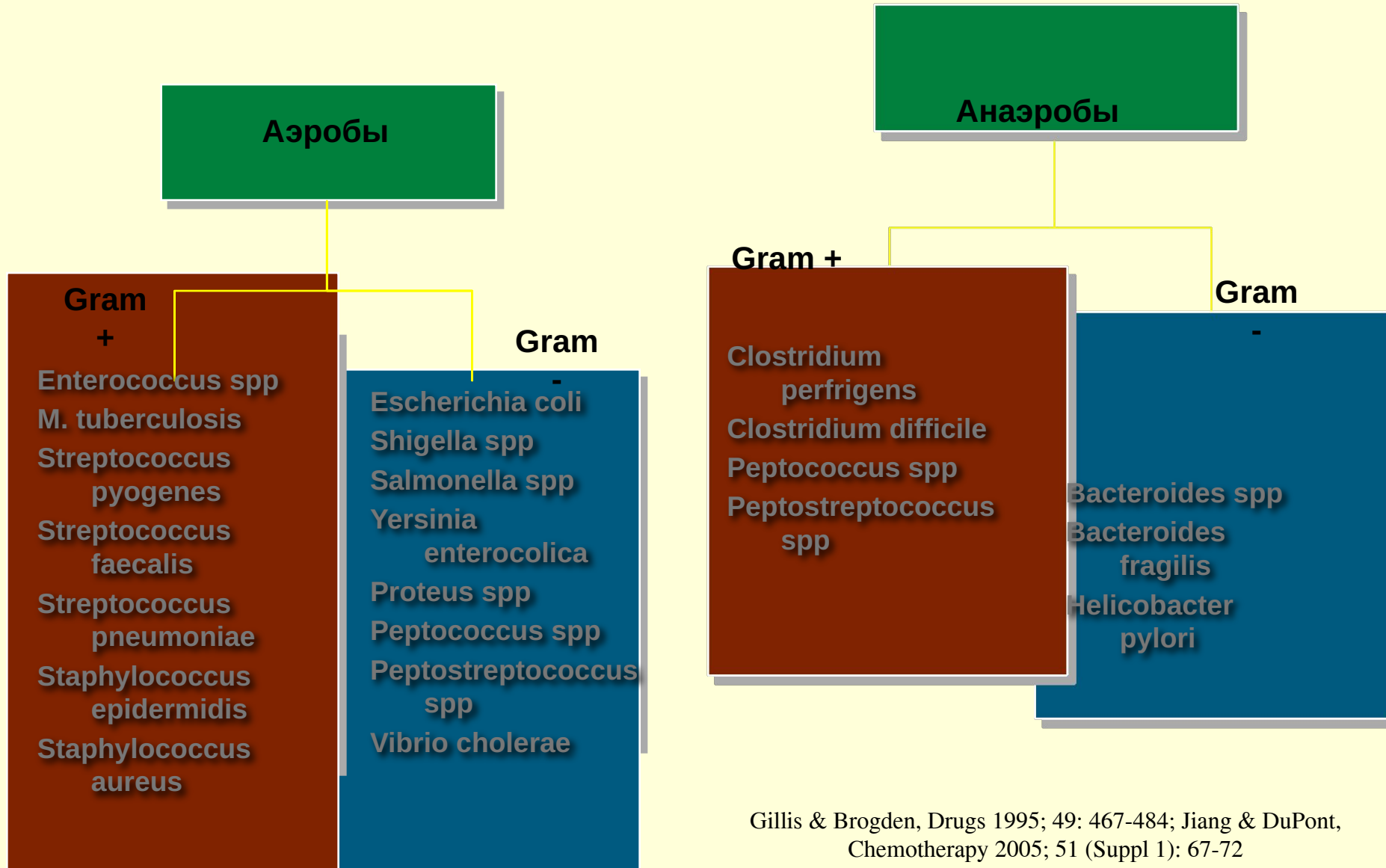
Практически не всасывается в кровь при пероральном приеме внутрь ($\leq 1\%$), достигает высокого уровня концентрации в слизистой оболочке ЖКТ ($> 8,000$ мкг/г)

Превосходный профиль безопасности благодаря незначительному всасыванию в кишечнике

Широкий антибактериальный спектр действия *большинство* грам+ и грам- бактерий, как аэробных, так и анаэробных

Селективное действие только на органы ЖКТ

Альфа Нормикс(рифаксимин): спектр антибактериальной активности



Принципы лечения СИБР при заболеваниях билиарной системы.

- Устранение дуоденальной гипертензии для улучшения оттока желчи, панкреатического сока и нормализация моторных нарушений толстой кишки (спазмолитики, прокинетики)

В чем преимущества препарата?

- Не проникает через гематоэнцефалический барьер
- Восстанавливает координацию между ДПК и привратником
- Нормализует тонус сфинктера Одди и отток желчи
- Уменьшает дуоденальную гипертензию
- Нормализует моторику ДПК



Классификация степеней дисбактериоза

| Степень | Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки |
|---------|--|
| I | <ul style="list-style-type: none">• снижение общего количества основных представителей анаэробной микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^6–10^7 микробных клеток в 1 г фекалий;• уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 микробных клеток в 1 г фекалий на фоне снижения общего количества бактерий этого вида. |
| II | <ul style="list-style-type: none">• снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до 10^5 микробных клеток в 1 г фекалий на фоне увеличения колибактериальной флоры;• уменьшение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью при одновременном увеличении (до 10^4–10^5 микробных клеток в 1 г фекалий) количества их лактозонегативных форм;• повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.) до 10^4 микробных клеток в 1 г фекалий и (или) появление золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 микробных клеток в 1 г фекалий. |
| III | <ul style="list-style-type: none">• снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до 10^3–10^4 микробных клеток в 1 г фекалий или даже их полным отсутствием в исследуемом материале;• отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их (до 10^6 микробных клеток в 1 г фекалий и более) числа их лакто-негативных и гемолитических форм;• повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиел, цитробактер и др.), золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^5–микробных клеток в 1 г фекалий. |
| IV | <ul style="list-style-type: none">• отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры;• отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью;• подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более 10^6 микробных клеток в 1 г фекалий |

- В настоящее время единой классификации в определении степени дисбактериоза не существует.
- Многие авторы придерживаются классификации по степени выраженности, основанной на данных клинического и микробиологического исследования
- Модифицированный вариант классификации согласно «Методическим рекомендациям по микробиологической диагностике дисбактериоза в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота» (В.М. Бондаренко, 1999 г.)

1-я степень. Может проявляться снижением аппетита, метеоризмом, неустойчивым стулом, неравномерной окраской каловых масс.

2-я степень. Часто характеризуется болями в животе, отрыжкой, изжогой, постоянным метеоризмом, чувством тяжести после приема пищи, умеренно выраженной диареей, симптомами гиповитаминоза, могут быть кожные аллергические реакции.

3-я степень. Сопровождается усилением желудочно-кишечной диспепсии, появлением трофических расстройств.

4-я степень. Проявляется нарушением общего статуса организма, симптомами интоксикации, генерализацией процесса при крайнем ослаблении организма, может отмечаться наличие патологических примесей в кале.

ен

| Степень | Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки |
|---------|--|
| I | <ul style="list-style-type: none">• снижение общего количества основных представителей анаэробной микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^6–10^7 микробных клеток в 1 г фекалий;• уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 микробных клеток в 1 г фекалий на фоне снижения общего количества бактерий этого вида. |
| II | <ul style="list-style-type: none">• снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до 10^5 микробных клеток в 1 г фекалий на фоне увеличения колибактериальной флоры;• уменьшение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью при одновременном увеличении (до 10^4–10^5 микробных клеток в 1 г фекалий) количества их лактозонегативных форм;• повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.) до 10^4 микробных клеток в 1 г фекалий и (или) появление золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 микробных клеток в 1 г фекалий. |
| III | <ul style="list-style-type: none">• снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до 10^3–10^4 микробных клеток в 1 г фекалий или даже их полным отсутствием в исследуемом материале;• отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их (до 10^6 микробных клеток в 1 г фекалий и более) числа их лактозонегативных и гемолитических форм;• повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.), золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^5–10^6 микробных клеток в 1 г фекалий. |
| IV | <ul style="list-style-type: none">• отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры;• отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью;• подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более 10^6 микробных клеток в 1 г фекалий |

время е
и степе
вторы
и по ст
на дан
ческого
анный
и согл
м по
дисбак
их учр
Бондар

- 1-я степень. Может проявляться снижением аппетита, метеоризмом, неустойчивым стулом, неравномерной окраской каловых масс.
- 2-я степень. Часто характеризуется болями в животе, отрыжкой, изжогой, постоянным метеоризмом, чувством тяжести после приема пищи, умеренно выраженной диареей, симптомами гиповитаминоза, могут быть кожные аллергические реакции.
- 3-я степень. Сопровождается усилением желудочно-кишечной диспепсии, появлением трофических расстройств.
- 4-я степень. Проявляется нарушением общего статуса организма, симптомами интоксикации, генерализацией процесса при крайнем ослаблении организма, может отмечаться наличие патологических примесей в кале.

Принципы лечения СИБР при заболеваниях билиарной системы.

- Нормализация процессов пищеварения (адекватная доза ферментов)

Какие есть ...

...биотики

ПРОбиотики

Содержат живые микроорганизмы

СИМбиотики

Содержат комбинацию из нескольких видов живых микроорганизмов

ПРЕбиотики

Содержат вещества, являющиеся субстратом питания для микрофлоры

СИНбиотики

Содержат живые микроорганизмы и пребиотики

ПРОбиотические комплексы

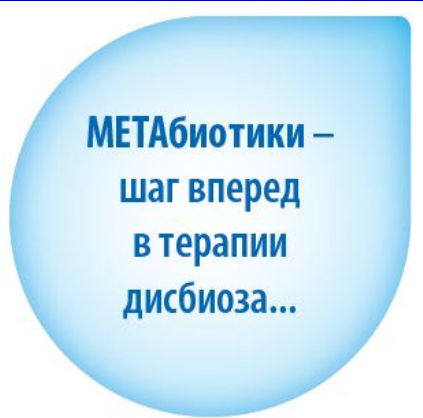
Содержат комбинацию из пробиотиков, пребиотиков и средств других групп (сорбенты, витамины, микроэлементы)

МЕТАбиотики

Содержат продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов

Пробиотики или Метабиотики?

- Большинство ...биотиков содержат лиофилизированные бактерии, которые могут **инактивироваться в кислой среде желудка**, не доходя до места назначения (тонкого кишечника)
- Для достижения эффекта бактерии должны адаптироваться в просвете кишечника и начать выделять активные метаболиты, что **занимает зачастую 6–8 часов**.



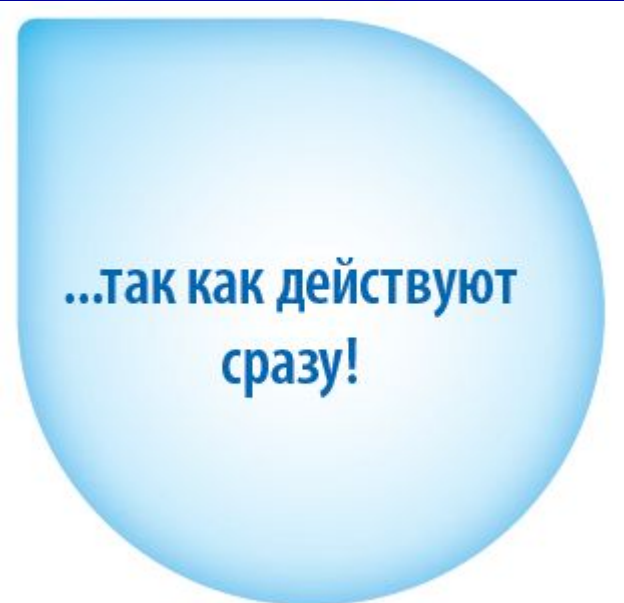
МЕТАбиотики –
шаг вперед
в терапии
дисбиоза...

... всегда очевидна эффективность таких
... препаратов, и быстрота наступления

Метабиотики – последнее поколение!

Метабиотики обладают рядом преимуществ, обусловленных их точной химической структурой, хорошей дозированностью, высокой безопасностью и длительным сроком хранения.

- Синонимы: метаболические пробиотики, постбиотики, биологические лекарства, фармакобиотики.



...так как действуют сразу!

Основные пути воздействия на микрофлору

- **Пробиотики** — это живые микроорганизмы: молочнокислые бактерии, чаще бифидо — или лактобактерии, иногда дрожжи, которые, относятся к нормальным обитателям кишечника здорового человека и улучшающие микробный баланс кишечника

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.
- Чтобы компонент пищи был классифицирован как пребиотик, он не должен 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.

Сравнение пре- и пробиотиков

ПРОБИОТИКИ

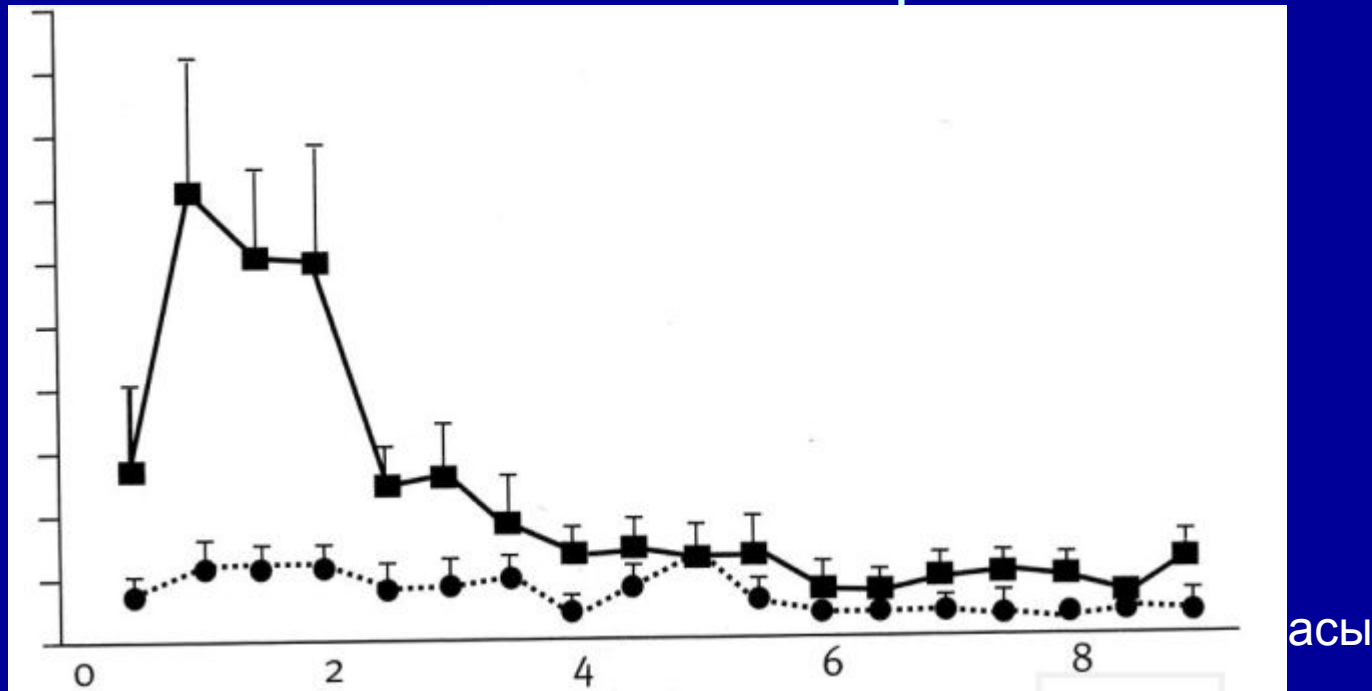
- **Не способны колонизировать кишку**
- Эффект имеет **временный характер**
- Необходимость больших концентраций в кишечнике
- Требуется непрерывный прием в течение длительного времени
- Не всегда совместимы с эндогенной микрофлорой (проблема биосовместимости)

ПРЕБИОТИКИ

- Наиболее физиологично **оптимизируют** состояние кишечного биоценоза
- Селективная стимуляция роста **собственной эндогенной микрофлоры**
- Быстрый источник углеводов и энергии для нормальной микрофлоры
- Более стойкий клинико-бактериологический эффект

Пробиотики проходят через ЖКТ транзитом без колонизации кишки*

Концентрация лактазы в подвздошной кишке



- Изменение концентрации лактазы в тонкой кишке у пациентов с лактазной недостаточностью после приема йогурта с живыми бактериями () и пастеризованного йогурта ();
- Длительность действия живых бактерий только 2 часа после приема йогурта с бактериями, проходят транзитом, не способны колонизировать кишку

* Marteau P, Flourie B, Pochart P. et al. Role of the microbial lactase activity from yogurt on the intestinal absorption of lactose: in vivo study in lactase deficient humans. Br J Nutr 1990; 64:71-9

Факторы, влияющие на кишечную микрофлору*

- Микрофлора в нисходящей ободочной кишке более стабильна, чем в восходящей ободочной кишке, в которую поступает много различных субстратов
- На состояние микрофлоры кишечника оказывают влияние рН кишечника, окислительно-восстановительный потенциал, желчные кислоты и, возможно, панкреатические ферменты, слизь, клетки иммунной системы и цитокины
- Использование антибиотиков для модификации кишечной микрофлоры при неинфекционных заболеваниях показано только в редких случаях
- Пробиотики проходят через ЖКТ транзитом, не колонизируя его. Они оказывают эффект только в просвете кишечника, например, секретирова ферменты и другие биологически активные вещества
- Пребиотики селективно стимулируют рост полезной кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий). Их эффект является дозозависимым

* Rombaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B. Gut microflora: digestive physiology and pathology. John Libbey Eurotext Limited. 2006

Мукофальк: пребиотическое действие

- Мукофальк в качестве пребиотика стимулирует рост собственной микрофлоры кишечника в отличии от пробиотиков
- Мукофальк – натуральный пребиотик. Пищевые волокна являются самыми древними в истории человечества пребиотиками, к которым микрофлора кишечника эволюционно адаптирована
- **Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида** являются основными факторами, определяющими метаболические эффекты пребиотика на микрофлору кишечника
- **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**

Почему именно креон?

В пищеварительный период
через привратник проходят
частицы диаметром $< 1,4$ мм



Ферментные препараты в
таблетках проходят через
привратник в
межпищеварительный
период

Растворение
желатиновой капсулы
и высвобождение
минимикросфер

Минимикросферы
легко проходят через
пилорический
сфинктер



Минимикросферы
полностью защищены
от действия пепсина

Полное и быстрое
высвобождение
ферментов при pH 5,5

Принципы лечения СИБР при заболеваниях билиарной системы.

- Нормализация микробиоценоза тонкой и толстой кишки (пребиотики и/или пробиотики)

Пребиотическое действие препарата Дюфалак

КЖК стимулируют всасывание натрия
из просвета толстой кишки

Всасывание воды из просвета кишечника

КЖК проявляют антидиарейное действие



В правильно подобранной пребиотической дозе **Дюфалак** не оказывает слабительного действия, а, наоборот, нормализует моторную функцию кишечника

Пребиотическая
доза 5-10 мл

Вся доза
лактозы
метаболизируется
до КЖК

Все КЖК
утилизируются
колоноцитами

Пробиотики

- Определение
- « Живые микроорганизмы, которые находятся в симбиозе со своим хозяином, позволяющие ему нормально существовать в окружающей среде* »

* *FAO-WHO Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food 2002*

Пробиотики

- Пробиотики, зарегистрированные как лекарство:
 - Микроорганизмы с клиническим и фармакологическим доказательством их эффективности
 - Обладают мультифакторным воздействием
 - Ингибирование адгезии патогена
 - Иммуномодуляция и конкурентное ингибирование рецепторов



Meta-analysis: non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea

H. SZAJEWSKA* & J. MRUKOWICZ†

**Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, The Medical University of Warsaw; †Polish Institute for Evidence-based Medicine and Medycyna Praktyczna, Cracow, Poland*

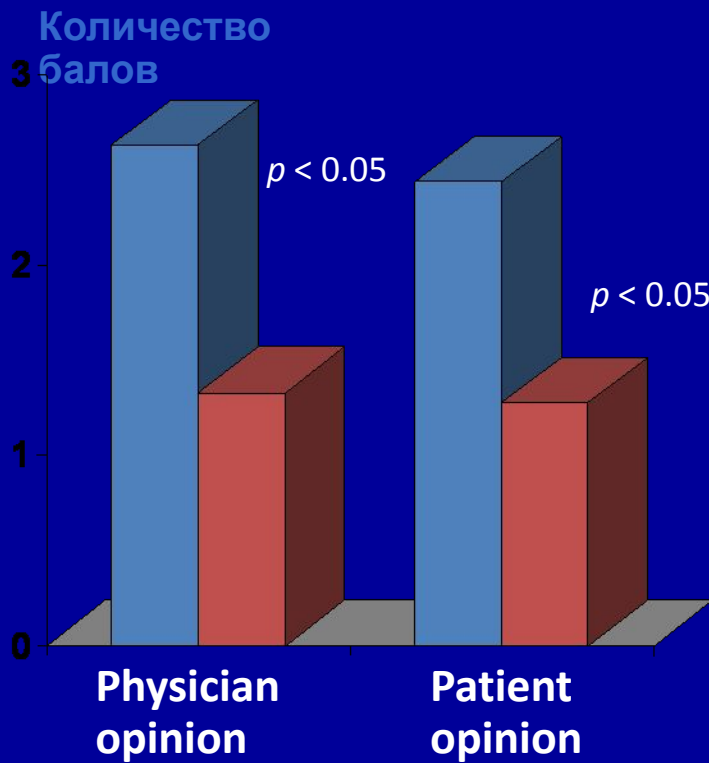
Accepted for publication 7 July 2005

Заключение

- « Результаты данного исследования позволяют применять S.b. у детей, принимающих антибиотики»
- « Применение S.b. достоверно снижает риск развития негативных эффектов на фоне приема АБ. »

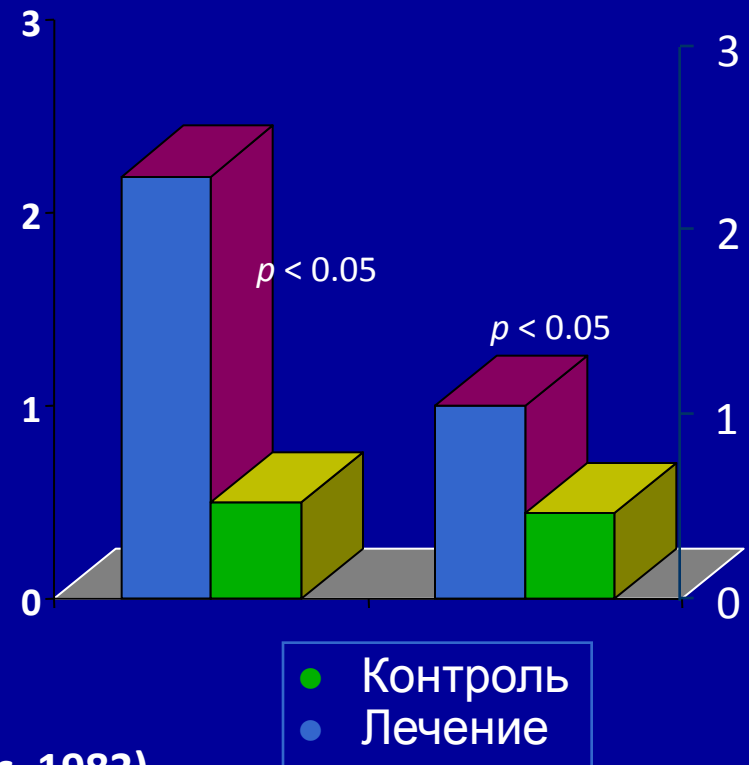
- Основные симптомы
 - Учащение стула
 - Боли в кишечнике
- Усиление перистальтики
- Лечение: симптоматические меры

СРК



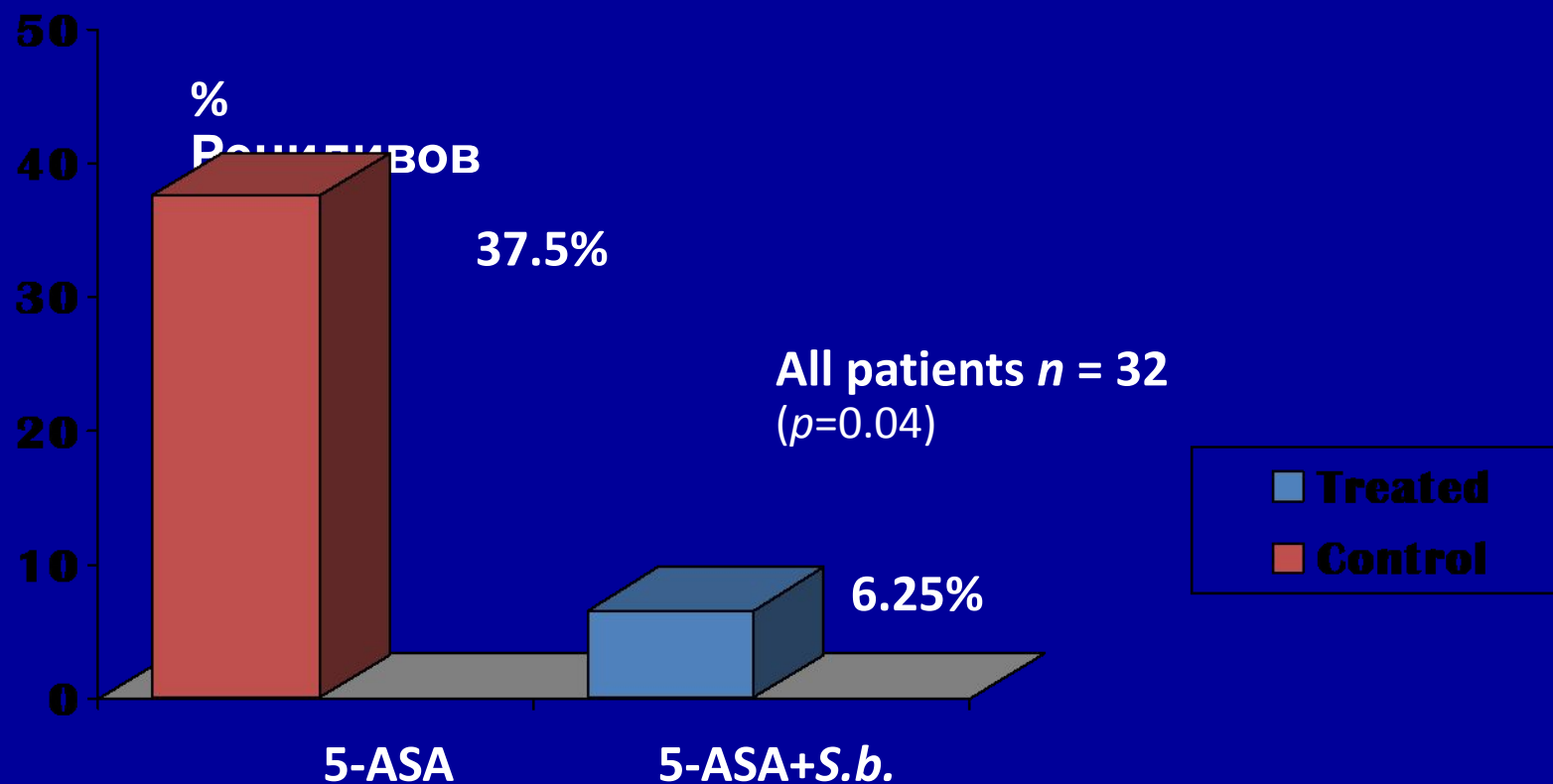
Снижение частоты стула

Изменение консистенции стула



MAUPAS & al. (*Actualités Thérapeutiques*, 1983)

Болезнь Крона



Clinical relapses were significantly lower in patients on maintenance treatment with mesalamine 5-ASA plus *Saccharomyces boulardii*.

Mario GUSLANDI *and al.* (*Digestive Diseases and Sciences*, 2000)

Основные терапевтические подходы при лечении СИБР при заболеваниях билиарной системы

- Антибактериальная терапия с применением невсасывающихся антибиотиков (Альфа Нормикс)
- Нормализация моторных нарушений билиарной системы, 12пк и толстой кишки (Дюспаталин)
- Адекватная ферментная терапия (Креон)
- Нормализация микробиоценоза толстой кишки (Дюфалак)



ANNE GEDDES®

www.annegeddes.com

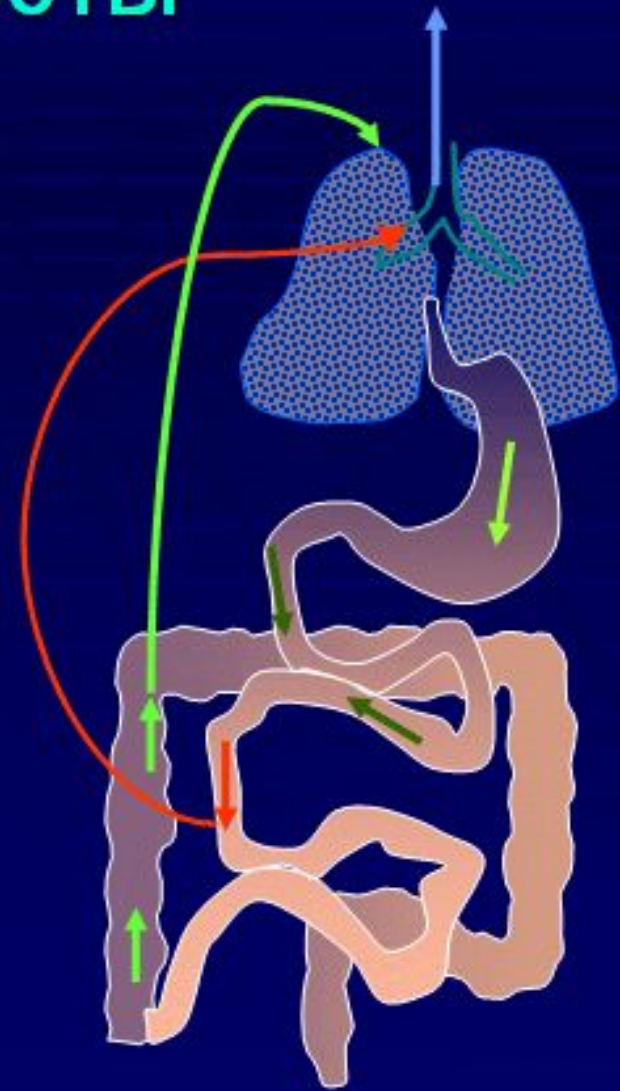
Методы оценки состава кишечной микрофлоры

- **Посев кала:** позволяет выявить инфекцию патогенными микробами, НЕ обладает достаточной информативностью в отношении состава нормальной флоры !
- **Оценка содержания и спектра КЖК в кале.**
- **Оценка результатов посева аспириата** содержимого тонкой кишки.



Дыхательные тесты

- Прием дисахарида (лактолоза, ^{14}C -ксилоза) внутрь.
- Регистрация содержания H_2 или ^{14}CO в выдыхаемом воздухе через определенные интервалы времени.





ANNE GEDDES®

www.annegeddes.com

Спасибо

за внимание

Антибиотики

неоднократное и повторяющееся
воздействие различных
антибактериальных средств **изменило**
микробиоту человека, особенно в
индустриально развитых странах



Каково соотношение понятий дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея?

- Дисбиоз кишечника - понятие в большей мере микробиологическое, т.к. в фазу компенсации он может протекать латентно или субклинически, а его симптоматика неспецифична;
- ААД имеет четкую привязку к клинике и характерные манифестные проявления в виде диарейного синдрома;
- ААД развивается при суб- или декомпенсированном по микробиологическим данным дисбиозе кишечника (увеличение титра 5-6 условно-патогенных ассоциантов, действие токсинов А и В *C.difficile*).

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД):

три или более эпизодов
неоформленного стула в течение
двух или более последовательных
дней, развившихся на фоне
или в течение 2 месяцев после
применения антибактериальных
препаратов.



Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД)



КДАД - Эпидемиология

↑ Рост заболеваемости в мире в последние 10 лет

- Чаще встречается у пациентов старше 65 лет
- Чаще встречается у госпитализированных пациентов
 - Мебель, ванные и туалеты, стетоскопы и т.д.
- Устойчивый штамм - NAR1 / B1/ 027- проду

Эпидемиология

- в мире в год регистрируется 1-1,2 млрд. заболеваний, сопровождающихся диареей;
- в мире в год 5 млн. случаев диареи заканчивается летальным исходом;
- в России ежегодно регистрируется 500 тыс. случаев диареи у детей;
- ААД развивается у 5-30% лиц, получающих антибиотики.

ААД



- Развивается у 5-35% пациентов.
- Обычно возникает при применении антибиотиков широкого спектра действия (клиндамицина, цефалоспоринов, фторхинолонов).

Частота встречаемости ААД на фоне применения различных антибактериальных препаратов:

| Антибиотик | Частота возникновения, % |
|-------------------------|--------------------------|
| Ампициллин | 5-10 |
| Амоксиклав | 10-25 |
| Цефиксим | 15-20 |
| Другие цефалоспорины | 2-5 |
| Макролиды | 2-5 |
| Фторхинолоны | 2 |
| Клиндамицин, линкомицин | 20-30 |

Причины диареи, развивающейся после применения антибиотиков:

- Аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков;
- Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- Изменения микрофлоры кишечника

ААД



- Раннее или замедленное (2-8 недель) возникновение.
- Длительность 1-7 дней в легких и умеренных случаях.

Микробная этиология ААД:

- Clostridium difficile
- Clostridium perfringens
- Staphylococcus aureus
- Klebsiella oxytoca
- Salmonella spp.
- Candida spp.



Клинические варианты тяжелой ААД:

- псевдомембранозный колит;
- сегментарный геморрагический колит.

Псевдомембранозный колит:

- самое тяжелое проявление ААД;
- ранний детский возраст и пожилой возраст пациентов;
- этиология связана с *Clostridium difficile*;
- в клинической картине доминируют симптомы прогрессирующей интоксикации;
- при эндоскопическом осмотре кроме типичных признаков колита отмечают псевдомембранозные наложения, иногда полностью обтурирующие просвет кишечника;
- высокая смертность.



Сегментарный геморрагический колит:

- микробный агент - *Klebsiella oxytoca*;
- чаще всего развивается на фоне лечения пенициллинами;
- на слизистой оболочке кишки определяются сливные кровоизлияния.



Механизмы ААД



- Малабсорбция углеводов из-за изменений в составе кишечной флоры
- *S. Aureus*; *C. perfringens*, продуцирующие энтеротоксины; *Klebsiella oxytoca*
- *Clostridium difficile* (30%)

Факторы риска развития псевдомембранозного колита:

- возраст пациентов (до 5 лет и старше 60 лет);
- госпитализация пациента (иммунодефицитное состояние, повышение риска нозокомиальной инфекции);
- проводимые медицинские манипуляции (операции, инвазивные процедуры) ;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология);
- группа антибиотика, путь его выведения (чаще препараты, выводящиеся желчью), длительность лечения, повторные курсы, комбинированная терапия.

КДАД – факторы риска

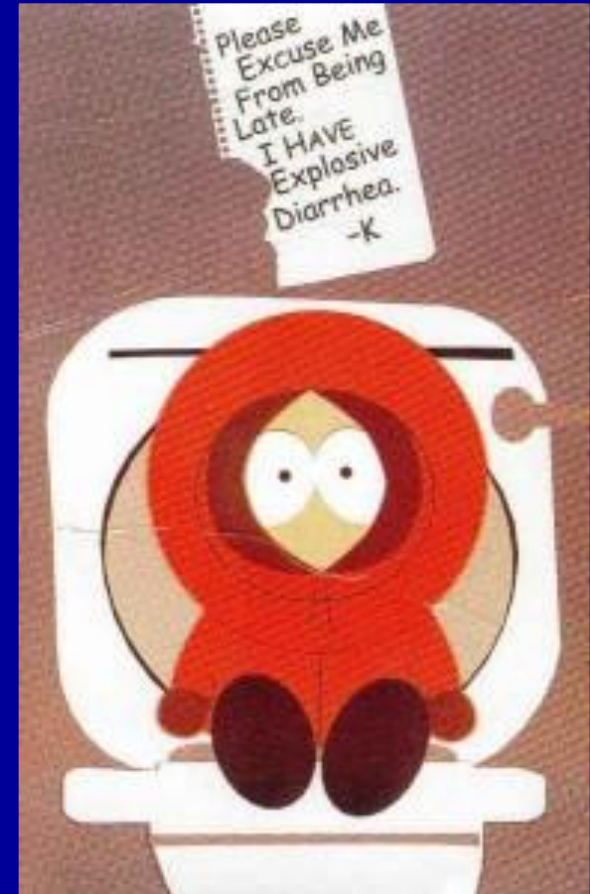
- Возраст
- Больничные условия
- Сниженный иммунитет
- Фторхинолоны
- Применение ИТТТ
- Зараженная пицца?
 - Споры CD обнаруживаются в 20% мясного фарша, продаваемого в Канаде

C. Difficile и ИПП

- 64% пациентов с КДАД принимали ИППТ (ингибиторы протонной помпы)
- в 63% выписка ИППТ была необоснованной

КДАД – клиническая картина

- Диарея различной степени тяжести
- Боли в животе
- Высокая температура (30%)
- Тошнота, недомогание
- Лейкоцитоз (50-80%)
- Повышение уровня С-реактивного белка
- Снижение уровня альбумина
- Осложнения:
 - Почечная недостаточность
 - Гипокалиемиа
 - Токсический мегаколон



КДАД - диагностика

- Присутствие в стуле токсина А и/или токсина В
 - Ложноположительный результат в 30%

- Сигмоидоскопия/колоноскопия (Проксимальный участок поражается в 30%!)
Примечание: псевдомембраны могут отсутствовать в случае сопутствующего СРК



- КТ
 - Утолщение стенки толстой кишки, асциты

C.Difficile и СРК 1

- ↑ Рост заболеваемости инфекцией *C. Difficile* при обострении СРК в последние годы (ЯК > CD)
- ✓ В 63-79% случаев заболевают амбулаторные пациенты, чаще всего в не летние месяцы

C.Difficile и СРК 2

приема антибиотиков

Возможная роль иммуносупрессантов

- ✓ Осторожность при выписке стероидов!
- ✓ Частое отсутствие псевдомембран
- ✓ Частая неэффективность метронидазола
- ✓ Более высокий риск колэктомии и смертности от ЯК

КДАД - профилактика

- Гигиена рук / Перчатки
- Очищение помещений и оборудования (против спор *Clostridium* эффективны хлоридсодержащие средства и пары перекиси водорода)
- Сокращение нецелесообразного приема антибиотиков (до 50%), особенно цефалоспоринов третьего поколения и клиндамицина

Пробиотики в профилактике ААД

Lactobacillus GG + - -

Saccharomyces Boulardii + + +

Смесь *Lactobacilli* и
Bifidobacterium bifidus + + -

Плацебо-контролируемые исследования роли *S. boulardii* в профилактике ААД

| | | | |
|--------------------|-----|---|------------------|
| Surawicz 1989 | 180 | Госпитализированные взрослые | SB>ПЛ p<0.038 |
| Mc Farland 1995 | 193 | Госпитализированные взрослые | SB>ПЛ P<0.02 |
| Bleichner 1997 | 128 | Взрослые пациенты отделения интенсивной терапии | SB>ПЛ NS |
| Kotowska 2005 | 269 | Дети | SB>ПЛ RR 0.3 |
| | | | |

Плацебо-контролируемые исследования роли L. GG в профилактике ААД

| | | | |
|--------------------|-----|----------------------------------|------------------|
| Vanderhoof 1999 | 202 | Дети | LGG =ПЛ |
| Arvola 1999 | 167 | Дети | LGG>ПЛ p<0.05 |
| Thomas 2001 | 302 | Госпитализирован ные взрослые | LGG=ПЛ |

Пробиотики в профилактике ААД

| | | Кол-во иссл-ий | Результаты |
|---------------------------|------|----------------|----------------------|
| D' Souza | 2002 | 9 | Пробиотики > Плацебо |
| Cremonini | 2002 | 7 | Пробиотики > Плацебо |
| Szajewska ⁽¹⁾ | 2005 | 5 | Пробиотики > Плацебо |
| Szajewska ⁽²⁾ | 2006 | 6 | Пробиотики > Плацебо |
| Mc Farland ⁽³⁾ | 2006 | 25 | Пробиотики > Плацебо |

S. Boulardii

значимый результат для *S. Boulardii*, *L. Rhamnosus* и смесей пробиотиков

Пробиотики в профилактике КДАД

Тенденция в пользу пробиотиков,
особенно *S. Boulardii*

S. Boulardii эффективны при
рецидивирующей КДАД

КДАД

Терапевтические средства

Прекращение приема антибиотика-
провокатора приводит к прекращению
диареи у 20-30%

2-4 дней

КДАД

Фармакологическое лечение

1. Метронидазол (250 мг 4 р./сут- 500 мг 3 р./сут)
2. Ванкомицин (125-500 мг 4 р./сут)

Оба препарата могут привести к колонизации энтерококками, резистентными к ванкомицину!

Лечение тяжелой и осложненной КДАД

- Метронидазол в/в (500-750 мг 3 р./сут)
- Метронидазол в/в плюс ванкомицин орально
- Ванкомициновые клизмы
- Хирургия

КДАД: экспериментальные варианты - 1

Толевамер (токсин-связывающий анионный полимер)



Уступает метронидазолу и ванкомицину

□ Нитазоксанид (противопротозойное и противопаразитное средство)



Не уступает метронидазолу

КДАД: экспериментальные варианты - 2

На стадии исследования

- PAR -101, OPT-80 (также известен как тиакумицин В)
- Рамопланин
- Рифаксимин

КДАД: экспериментальные варианты - 3

- Антитела к CD
- Вакцины
- Терапия фекальными бактерия

Рецидивизирующая КДАД

- До **35%** пациентов заболевают повторно
- Повторный рецидив приводит к новому заболеванию почти в **65%** случаев
- В **90%** случаев рецидив не связан с резистентностью *in vitro* к терапевтическому средству, использованному в первом эпизоде

Лечение рецидивирующей КДАД

1. Использовать тот же антибиотик?
2. Ванкомицин снижающимися или пульсирующими дозами и/или более длительные курсы (2-8 недель)
3. Добавить рифаксимин?
- 4 *S. Boulardii*

S. Boulardii при рецидивирующей КДАД

SB 16.7% vs ПЛ 50%

Surawicz, 2000 :

SB + ВД ванкомицина 17% vs ПЛ + ВД
ванкомицина 50%

SB + НД ванкомицина или метронидазола = ПЛ +
НД ванкомицина или метронидазола

ВЫВОДЫ

ААД/КДАД: метронидазол

ванкомицин

Рецидивы: то же + *S. Boulardii*

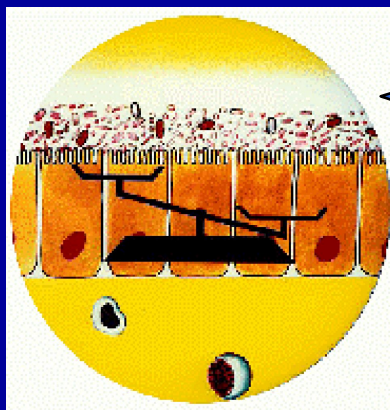
Профилактика

ААД: пробиотики (*S. Boulardii*)

КДАД: пробиотики?

Рецидивизирующая КДАД: *S. boulardii*

Деструктивное воздействие
внешней среды



Иммунологический дефект →

Микробные агенты →

← Повышение
проницаемости кишечной
стенки

← Антибиотикотерапия

Нарушение кишечной экосистемы

Избыточный рост вирусов и бактерий

инвазия

всасывание

Продукция
токсинов |
гиперсекреция

Нарушение всасывания



диарея

Острая диарея

- Доказанные принципы терапии...
 - регидратация
 - коррекция питания
 - медикаментозная терапия

Saccharomyces boulardii: терапевтические дрожжи

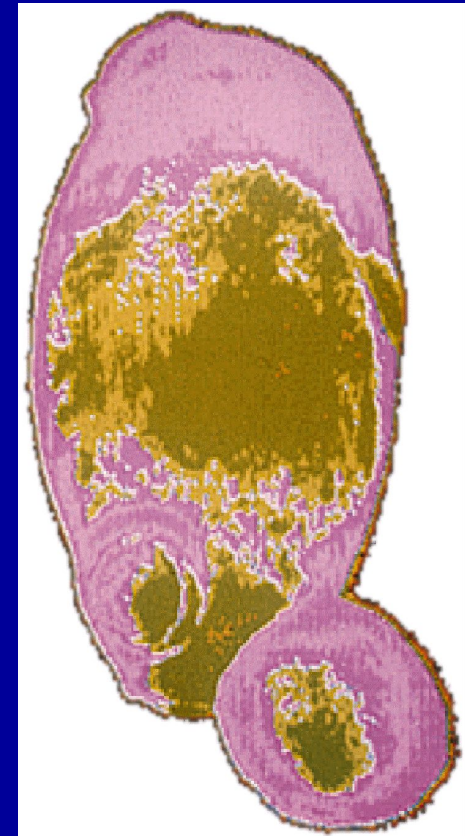
- Оптимальная температура существования 30°C
- =
- Оптимальная температура для развития в кишечнике

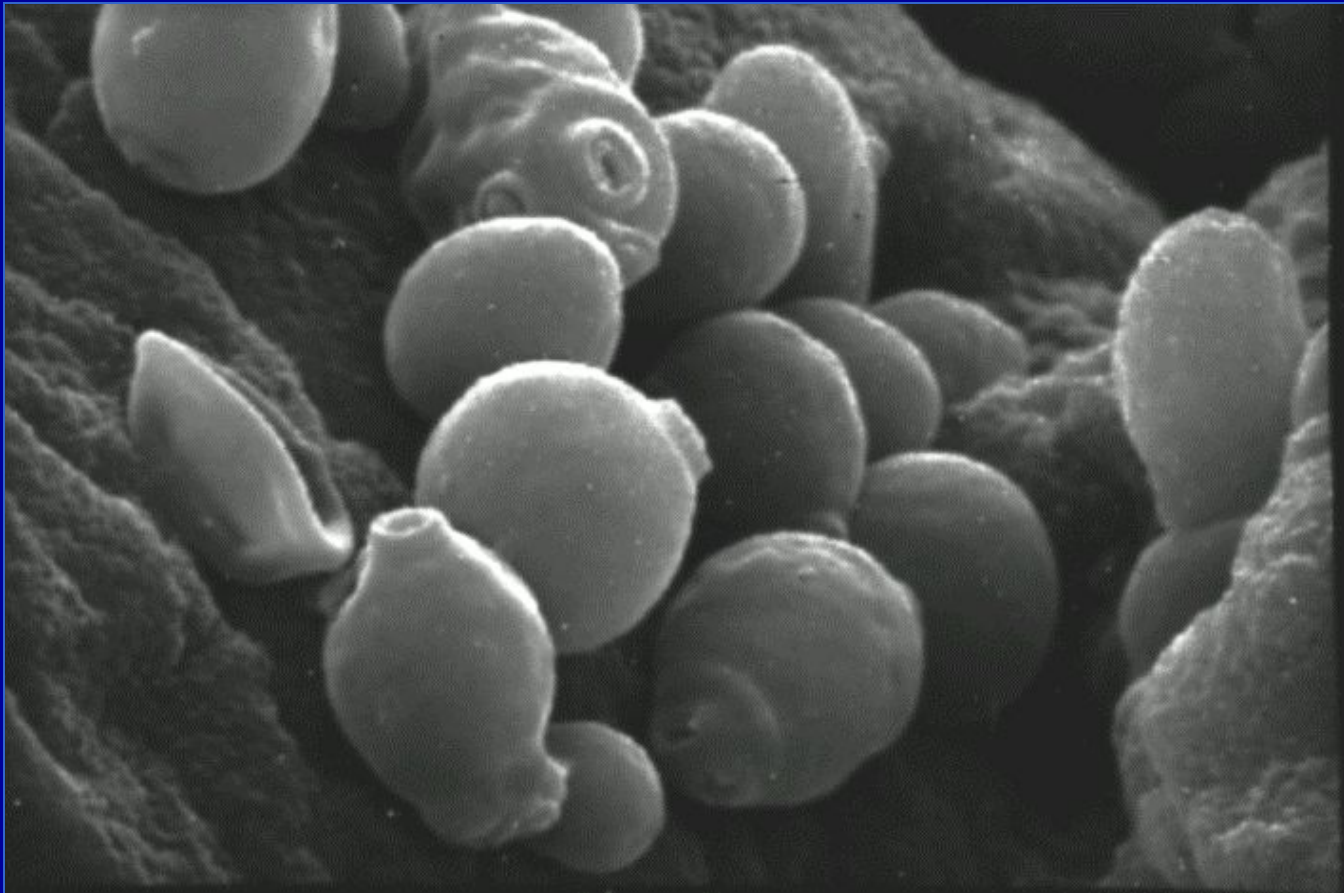


Saccharomyces boulardii

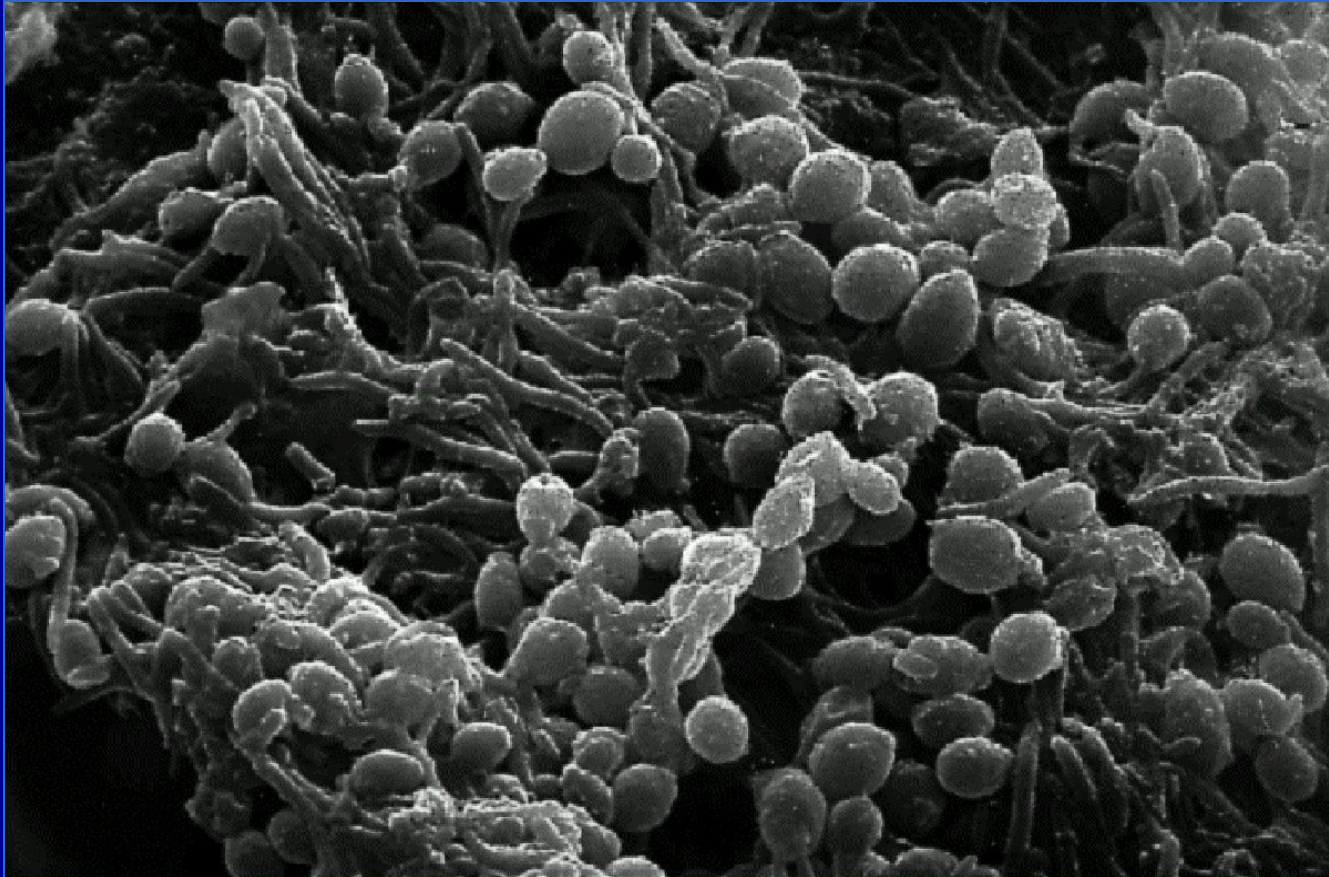
- **Состав**

- Лиофилизированные клетки дрожжей
- Форма выпуска: капсулы 250 мг





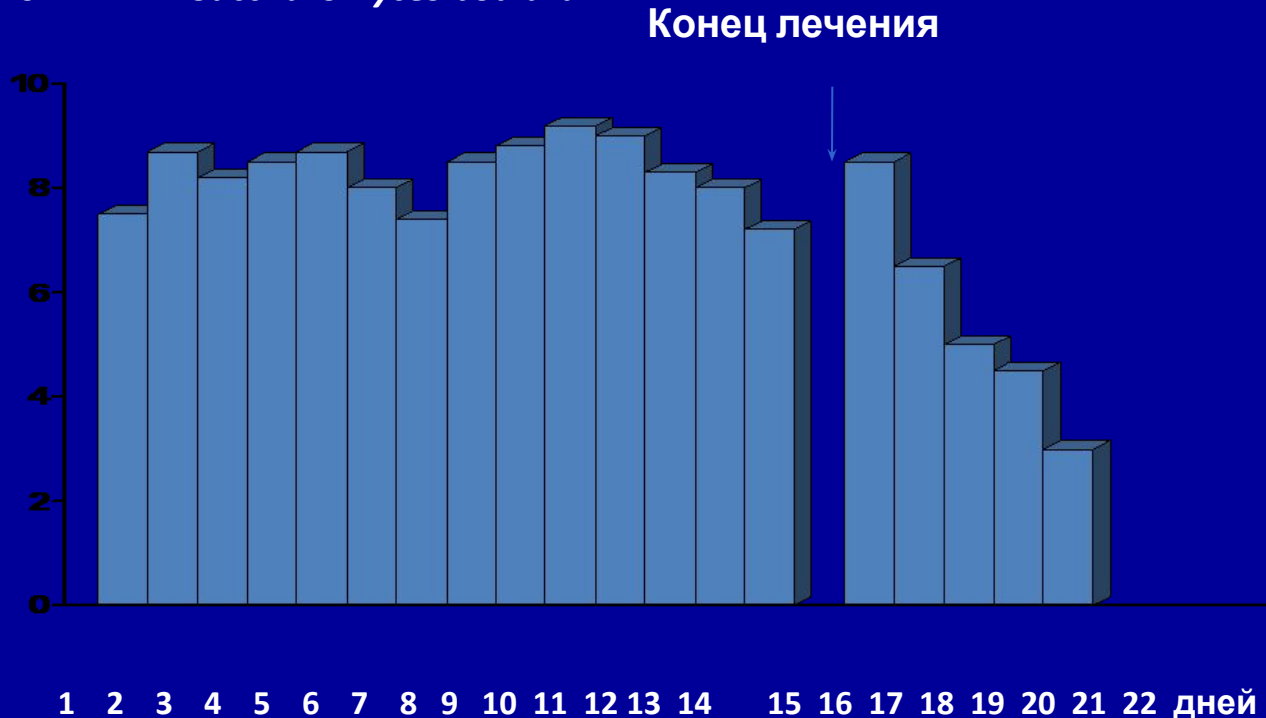
Электронный сканер S.b в
кишечнике мыши



Электронный сканер в слепой
кишке мыши

- *S.boulardii* не колонизируют пищеварительный тракт и выделяется через несколько дней после прекращения приема препарата

Количество живых *Saccharomyces boulardii*



Данным по элиминации *S.b.* после курса лечения 1000 мг/сут 14 дней.

Н. BLEHAUT & al. - *Biopharmaceutics and drugs disposition*, 1988

Механизм действия

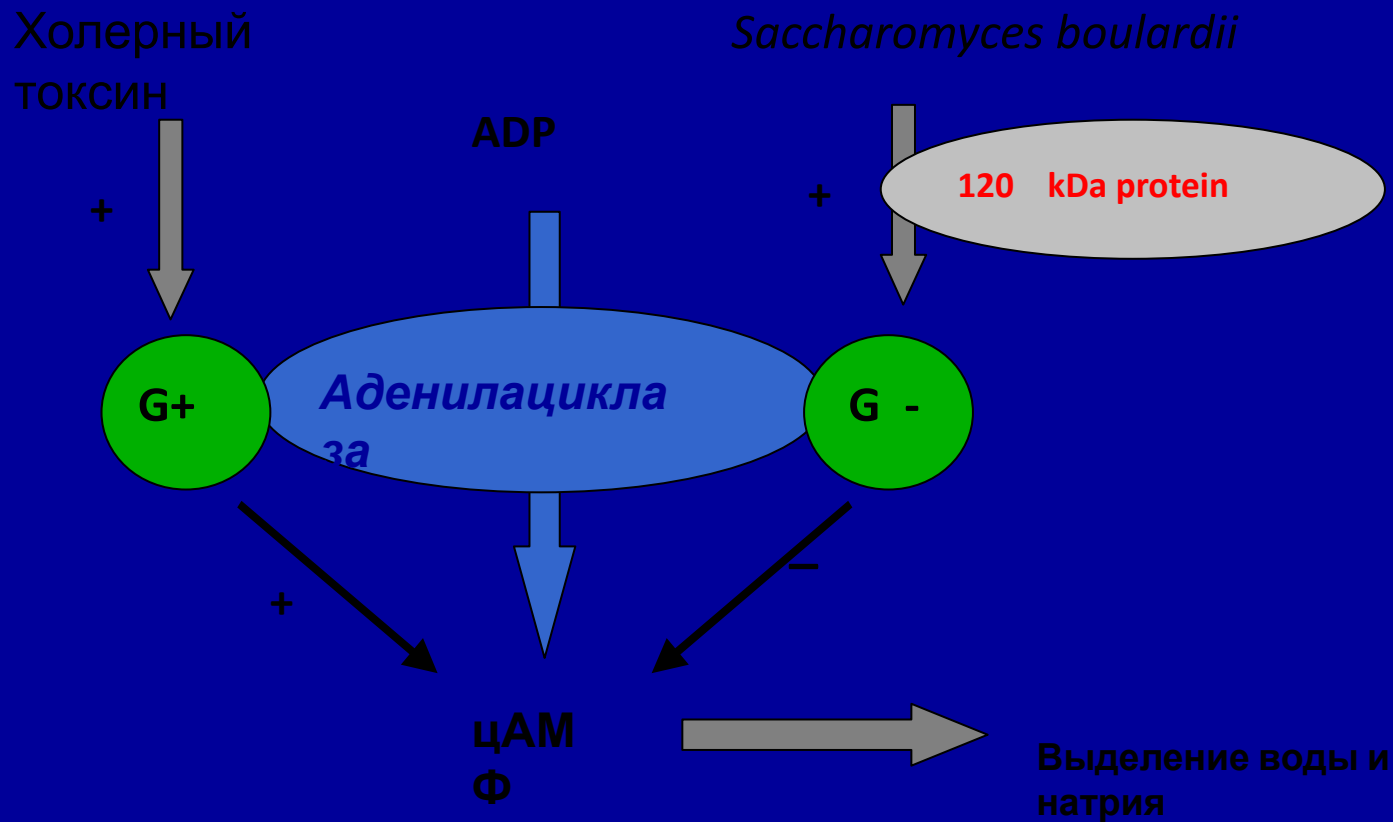
- Антитоксический эффект
- Антимикробная активность
- Ферментативная активность
- Увеличение противомикробной защиты
- Метаболическая активность
- Противовоспалительная активнос



Механизм действия

- Антитоксический эффект против холерного вибриона
- *Saccharomyces boulardii* продуцирует фактор, блокирующий активность токсина холерного вибриона, который воздействует на G- протеин кишечного эпителия.
(*Gastroenterology*, 1994)

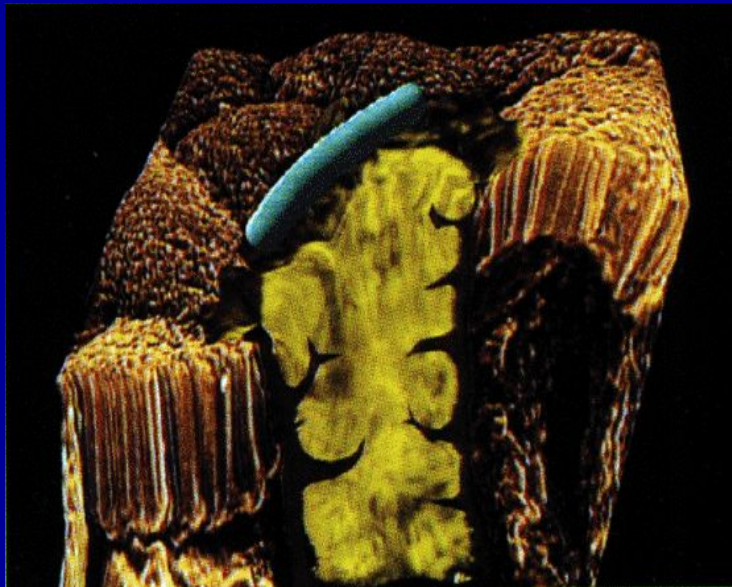
Как это происходит?



Механизм действия

- Антитоксический эффект,
направленный против токсинов *Clostridium
difficile*

Clostridium difficile



- Анаэробная бактерия

- 1978: Открыта роль *Clostridium difficile* в развитии диареи после курса АБ
- 1980: Открыты два токсина А & В

Clostridium difficile

высокий риск нозокомиальной инфекции

- *Clostridium difficile* была выделена во многих случаях спорадической диареи, которая развивалась у пациентов, находившихся на лечении в стационаре
- Успех *Clostridium difficile*, как нозокомиального агента, возможность передачи в виде спор *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile инфекция: с широким спектром

- Антибиотико - ассоциированная диарея без колита
- Эрозивный колит
- Антибиотико - ассоциированный псевдомембранозный колит



- *Saccharomyces boulardii* блокирует активность C.d. путем:
 - ингибирования *Clostridium difficile* токсина А & В рецепторов
 - Протеолизом токсинов А & В
 - Продукцией протеазы 54 kDa

Механизм действия

- Антимикробная активность:
Saccharomyces boulardii снижает рост патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте, а также проникающую способность инфекционных агентов

Механизм действия

- Ферментативная активность:
Saccharomyces boulardii увеличивают
активность кишечных дисахаридаз

- *Saccharomyces boulardii* достоверно повышает уровень полиаминов в кишечной слизи, что повышает трофическую активность дисахаридаз, улучшая трофику кишечной стенки

Полиамины

- Спермин, спермидин
 - Продуцируются энтероцитами и *S.b.*
 - Повышают уровень IgA
 - Стимулируют регенерацию клеточного эпителия
 - Стимулируют активность дисахаридаз
 - Повышают транспорт соды внутрь клетки
 - Снижают активность антигенов

Механизм действия

- Увеличение противоинфекционной защиты:
Saccharomyces boulardii стимулируют выработку IgA

Механизм действия

- Метаболическая активность:
Воздействие на короткоцепочечные жирные кислоты
- ЖК образуются в результате анаэробного брожения доступных для бактерий ди-, олиго- и полисахаридов
- Локально ЖК определяют снижение pH и обеспечивают колонизационную резистентность, а также принимают участие в регуляции кишечной моторики

Механизм действия

- Влияние на воспалительные процессы в кишечной стенке

Воспалительные заболевания кишечника

- Хронические заболевания кишечника, основным субстратом которых является воспаление. Данные процессы приводят к образованию язвенных дефектов с возможностью перфорации кишечника
- Обычно поражаются дистальные отделы тонкой кишки, но возможно поражение и других отделов

- ВЗК часто являются причиной частичной обструкции, болевого синдрома, диареи мальабсорбции, вздутия кишечника
- Этиология зачастую не известна. Имеется связь с приемом аминогликазидов и воздействием *C. difficile*

Терапевтические области применения

- Инфекции и неспецифические гастроэнтериты
- Лечение и профилактика антибиотико-ассоциированной диареи
- Лечение патологии, ассоциированной с *Clostridium difficile*
- Лечение диареи, ассоциированной со СПИДом
- Профилактика диареи путешественников

Противокандидозные
антимикотики системного и
местного действия

сходства и различия

Candida и кишечник

«... в практике терапевта чаще встречается неинвазивное поражение - дисбиоз кишечника с избыточным ростом *Candida* spp. ...»

Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). Проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №4, С. 4-11

Причины активизации *Candida* в кишечнике

- антибактериальная терапия
- беременность
- эндокринные заболевания
- гормональная терапия
- тяжелые соматические заболевания

Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор).
Проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №4, С. 4-11

Диагностические критерии избыточного роста *Candida*

- наличие кишечной диспепсии
- лабораторные признаки
 - рост *Candida spp.* при посеве кала >1000 КОЕ/г

Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). Проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №4, С. 4-11

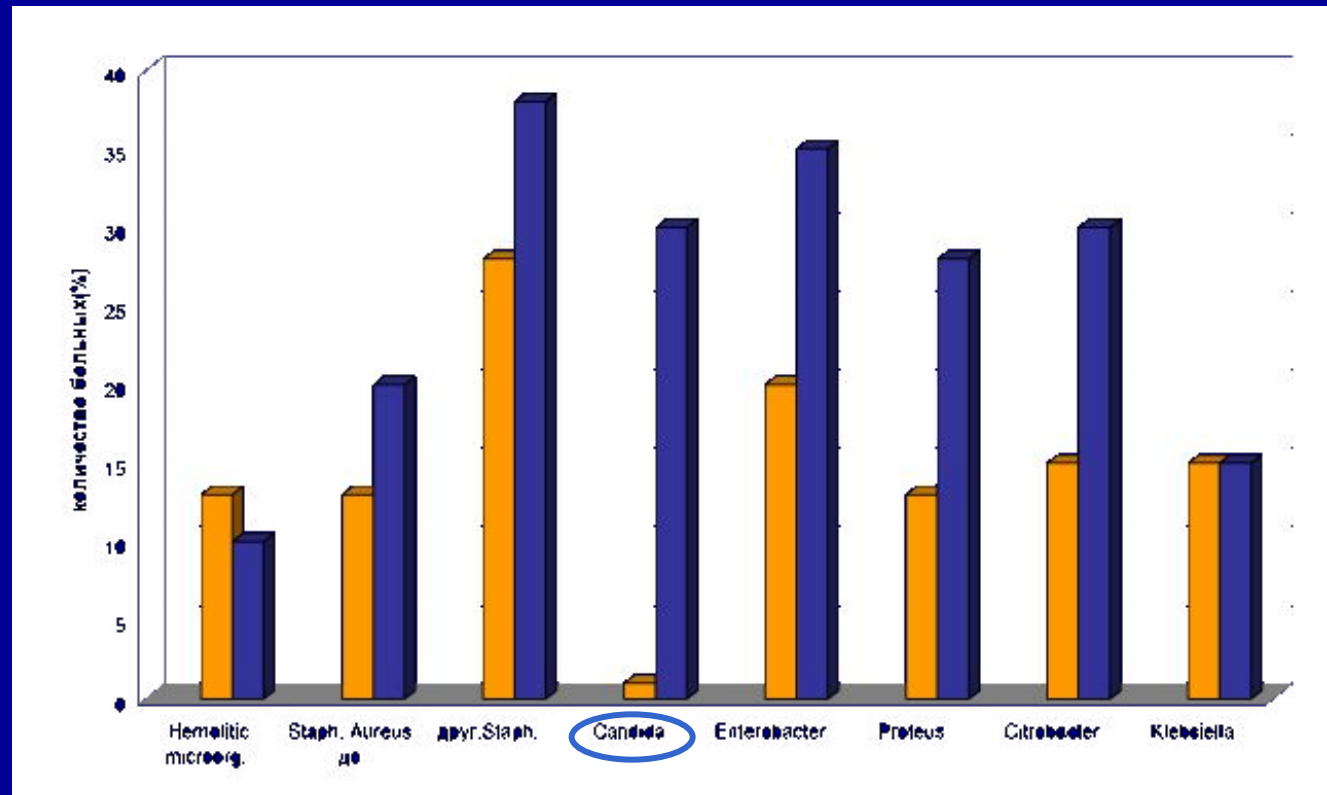
Нужно ли подавлять избыточный рост *Candida* в кишечнике?

Лечение и профилактика кандидоза слизистых оболочек полости рта и половых органов может быть неудачна без адекватного подавления грибов в кишечнике

Кишечная микрофлора до и после антибиотикотерапии



* эрадикационная терапия *H.pylori*



Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). Проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №4, С. 4-11

Какой выбрать антимикотик
для подавления роста
Candida в кишечнике:

азоловый или **полиеновый** ?

Основные азолы и полиены

| | |
|---------|-------------|
| Полиены | нистатин |
| | натамицин |
| Азолы | флуконазол |
| | итраконазол |

Основные АНТИМИКОТИКИ

(сравнительная характеристика)

| | натамицин | нистатин | флуконазол |
|---|-------------------|-----------------------------|---|
| Процент всасывания в кишечнике | 0% | 3-5% | 90% |
| Побочные эффекты (частота) | 1-2% ¹ | 30-35% ¹ | 26% ² |
| Побочные эффекты (проявления) | тошнота, диарея | тошнота, рвота, токсичность | тошнота, диарея, гепатотоксичность и другие |
| Возможность применения у беременных | + | — | — |
| Вероятность формирования резистентности <i>Candida</i> | очень низкая | низкая | высокая |

1. Войтова Е.В., Клиорина Т.Д., Побуцкая И.И. Пимафуцин в лечении дисбактериоза у детей. Фарматека 2004; №1.
2. Данные FDA.
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/oct_pi/diflucan_pi.pdf

Микологи и гастроэнтерологи рекомендуют ...

«... для устранения кишечного кандидоза необходим адекватный курс невсасывающихся противогрибковых препаратов в течение 6-10 дней ...»¹

... В отличие от азоловых антимикотиков, нистатин и натамицин практически не резорбируются в кишечнике ...

... Отсутствие резорбции обуславливает стабильно высокую концентрацию нистатина и натамицина именно в просвете кишечника, что является залогом успешного лечения дисбиоза кишечника с избыточным ростом *Candida spp.*²

1. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иванников И.О. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001 – Т.11. – С.6
2. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). Проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №4, С. 4-11

Микологи и гастроэнтерологи рекомендуют ...

- Необходимо отметить, что у Пимафуцина нежелательные эффекты выражены в меньшей степени, чем у нистатина
- В отличие от нистатина, натамицин (Пимафуцин) разрешен для применения у беременных, кормящих, новорожденных, а также при язвенной болезни и панкреатите

Пимафуцин



1 таблетка содержит 100 мг натамицина
в упаковке 20 таблеток

Схема применения таблеток Пимафуцин
при кандидозе кишечника:

1 таблетка x 4 раза в день, 5-10 дней

Пробиотики

- Определение
- « Живые микроорганизмы, которые находятся в симбиозе со своим хозяином, позволяющие ему нормально существовать в окружающей среде* »

* *FAO-WHO Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food 2002*

Непосредственно термин **«пробиотик»** впервые ввел в литературу в 1954 году Ф. Виржин [Vergin F., 1954].

Греческие корни «pro» — «содействующий» и «bios» — «жизнь» означали, что такие вещества способствуют жизни в противоположность антибиотикам.

В. Коллат в 1954 году использовал термин «пробиотик», понимая под ним все важные для жизни организмы, в отличие от опасных «антибиотиков».

В 1965 году, Д. Лилли и Р. Стиллуэлл доказали, что пробиотики выделяют факторы, способствующие росту прочих микроорганизмов [Lilly D.M., Stillwell R.H., 1965] и предложили использование самого термина **«пробиотики»** в современной трактовке .

Классификация препаратов, регулирующих состав и активность микробиоты:

- **Пробиотики** - живые микроорганизмы, которые при естественном введении способны оказывать благоприятное влияние на организм человека через оптимизацию его кишечной;
- **Пребиотики** - неперевариваемые в кишечнике ингредиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника;
- **Синбиотики** – комбинация «пробиотик+пребиотик»;
- **Симбиотики** – комбинация «пробиотик+пробиотик».

Спектр преимуществ пробиотиков по сравнению с лекарственными препаратами, полученными путем химического синтеза:

- высокий профиль безопасности;
- практически полное отсутствие побочных реакций, кумуляции в организме и возможности нежелательных лекарственных взаимодействий с другими одновременно применяемыми средствами;
- отсутствие влияния на фармакокинетические характеристики одновременно вводимых препаратов;
- отсутствие развития «феномена ускользания рецепторов» при длительном применении и, как следствие, формирования лекарственной толерантности, что не приводит к необходимости периодической коррекции режимов и доз лекарственной терапии.

ПРОБИОТИКИ

Живые микроорганизмы, оказывающие оздоровительный эффект на организм человека при применении в адекватных количествах

Обычно это лиофилизированные культуры лакто-, бифидобактерий, *E.coli Nissle*, *Streptococcus thermophilus* и др.

Современные требования к пробиотикам

1. «Защищенность» от воздействия пищеварительных ферментов и антибиотиков (при совместном применении)
2. «Донорские» штаммы
3. Штаммы с доказанной эффективностью
4. Поликомпонентность (большое количество штаммов в препарате)
5. Качество лиофилизации, очистки и генетическая стабильность пробиотических штаммов
6. Безопасность, в том числе ее юридические аспекты

Пробиотики

- Пробиотики, зарегистрированные как лекарство:
 - Микроорганизмы с клиническим и фармакологическим доказательством их эффективности
 - Обладают мультифакторным воздействием
 - Ингибирование адгезии патогена
 - Иммуномодуляция и конкурентное ингибирование рецепторов

Положительный эффект пробиотиков доказан при следующих заболеваниях (состояниях).

1. Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков.
2. Непереносимость лактозы.
3. Атопический дерматит у детей.
4. Кишечный дисбиоз.

Есть данные по эффективности пробиотиков при:

1. Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
2. Рак толстой кишки.
3. Язва желудка и 12-перстной кишки (*Helicobacter pylori*).
4. Урогенитальные инфекции.
5. Синдром раздраженного кишечника.
6. Вирусные инфекции.

Факторы риска при приеме пробиотиков.

Большие:

1. Тяжелые иммунодефициты, включая опухоли.
2. Недоношенность.

Малые:

1. Диарея, кишечное воспаление
2. Введение пробиотиков через еюностому.
3. Наличие у больного центрального венозного катетера
4. Введение антибиотиков широкого спектра действия, в том числе тех, к которым пробиотик является резистентным
5. Пробиотик с высокой степенью мукозальной адгезии.
6. Заболевания клапанов сердца

Дисбиоз – обязательный спутник любых стрессовых воздействий на организм.

Одним из важнейших условий сохранения здоровья является сохранение физиологической микрофлоры кишечника, оказавшейся наиболее уязвимым «компонентом» организма».

В.А.Тутельян
директор Института питания РФ, 2007)

Пробиотики различаются:

- Количеством штаммов/видов бактерий;
- Количеством бактерий;
- «Выживаемостью» бактерий в ЖКТ;
- Эффективностью;
- Безопасностью;
- Сроком хранения.



Исследования пробиотиков дают возможность предположить о наличии у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе или другим пробиотикам.

Штамм-специфичность эффектов пробиотиков:

1. На каждый специфический штамм, перед поступления продуктов с ним в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.
2. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.
3. Исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

International Journal of Food Microbiology 96 (2004) 219–233

INTERNATIONAL JOURNAL OF
Food Microbiology

www.elsevier.com/locate/ijfoodmicro

Review article

Пробиотики, содержащие несколько видов бактерий, более эффективны

H.M. Timmerman^{a,*}, C.J.M. Koning^b, L. Mulder^c, F.M. Rombouts^d, A.C. Beynen^a

^aDepartment of Nutrition, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, P.O. Box 80.152, 3508 TD Utrecht, The Netherlands

^bDepartments of Gastroenterology and Medical Microbiology, University Maastricht, P. Debeyelaan 25, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands

^cWinclove Bio Industries B.V., P.O. Box 37239, 1030 AE Amsterdam, The Netherlands

^dLaboratory of Food Microbiology, Department of Agrotechnology and Food Sciences, Wageningen University, P.O. Box 8129, 6700 EV Wageningen, The Netherlands

Received 4 September 2003; received in revised form 4 February 2004; accepted 3 May 2004

Карта марок по составу

| Линекс (Сандоз) | Линекс Био | Биф и ф ф орм комплекс | Биф и ф орм (Ферросан) | Биф и ф орм малыш | Аципол (Мастерф арм) | Бион 3 (Мерк) | Лактив-ратиоф арм | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|--|--------------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| L. acidophilus 1,2 * 10 ⁷ | L. acidophilus 10 ⁹ | L. acidophilus 10 ⁸ | | | L. acidophilus 10 ⁷ | L. acidophilus 10 ⁷ | L. acidophilus 10 ⁸ | L. acidophilus 10 ⁹ | L. acidophilus 10 ⁸ |
| | | L. GG 10 ⁹ | | L. GG 10 ⁹ | | | L. bulgaricus 10 ⁸ | L. bulgaricus 10 ⁹ | L. bulgaricus 10 ⁸ |
| B. infantis 1,2 * 10 ⁷ | B. lactis 10 ⁹ | B. lactis 10 ⁹ | B. longum 10 ⁷ | B. lactis 10 ⁹ | | B. bifidum 10 ⁷ | B. bifidum 10 ⁸ | B. bifidum 10 ⁹ | B. bifidum 10 ⁸ |
| Enterococcus faecium | инулин, олигофруктоза, декстроза | инулин не менее 720 мг в 2-х таблетках | Enterococcus faecium 10 ⁷ | | полисахарид кефирного грибка 0,4мг | B. longum 10 ⁷ | Str.thermophilus | Str.thermophilus | Str.thermophilus |
| | | | лактоза/глюкоза/фактор роста - дрожжевой экстракт/камедь | | | | | | |
| | | | | | | Витамин А 0,8 мг | | | |
| | | | | | | Витамин Е 10мг | | | |
| | | | | | | Витамин С 60мг | | | |
| | | | | В1 0,4мг | | В1 1,4мг | В1 0,42мг | В1 0,42мг | В1 0,42мг |
| | | | | | | В2 1,6мг | В2 0,48мг | | В2 0,48мг |
| | | | | В6 0,5мг | | В6 2 мг | В6 0,6 мг | В6 0,6 мг | В6 0,6 мг |
| | | | | | | В12 1мкг | В12 0,3мкг | В12 0,3мкг | В12 0,3мкг |
| | | | | | | ВРР 18мг | В РР 5,4мг | | В РР 5,4мг |
| | | | | | | В5 6мг | В5 1,8мг | | В5 1,8мг |
| | | | | | | Витамин D3 200МЕ | | | |
| | | | | | | Фолиевая кислота 200мг | | Фолиевая кислота 60 мкг | |
| | | | | | | Биотин-Никотинамид | | | |
| | | | | | | Кальций, фосфор, железо, магний, йод, марганец, хром, молибден, селен, цинк | | | |
| капсулы №16, 32 | капсулы №14,28 | таблетки №30 | капсулы №20 | порошки №21/жевательные таблетки №20 | капсулы №30 | таблетки №10, 30 | капсулы №20 | саше №10 | флаконы №7 |
| 6 капсул | 2-3 капсулы | 2 таблетки | 2 капсулы | 3 таблетки | 3-4 капсулы | 1 таблетка | 2 капсулы | 2 пакетика | 2 флакона |

Бактерия и дрожжи -различия

| Бактерии | Сахаромицеты буларди |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• на 99% составляют кишечную микрофлору• Колонизируют кишечник• Малый размер клетки• Предпочитают нейтральный pH, часто не выживают в кислой среде желудка и под воздействием желчи• Антибиотико -не резистентны. Поэтому часто генетически модифицированы -могут передавать измененный материал другим клеткам | <ul style="list-style-type: none">• Менее, чем на 1% в составе кишечной микрофлоры• Временное присутствие в организме -выведение через несколько дней• Большой размер клетки -большая поверхность для адгезии патогенных бактерий• Активнее растут при кислом pH• Антибиотикорезистентны, генетически безопасны |

Бактерия и дрожжи -различия

| Бактерии | Сахаромицеты буларди |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ограниченное количество данных по влиянию на иммунитет• Не влияет на токсин Cd | <ul style="list-style-type: none">• Стимулирует выработку IgA, усиливает иммунную реакцию в мукозе• Нейтрализует бактериальный токсин (Cd) |
| <ul style="list-style-type: none">• Нет | <ul style="list-style-type: none">• Продуцирует полиамины, которые ускоряют созревание энтероцитов и увеличивает синтез дисахаридаз. Это улучшает абсорбцию нутриентов |
| <ul style="list-style-type: none">• Нет | <ul style="list-style-type: none">• Продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты -усиление активности дисахаридаз -ингибирование воспаления |
| <ul style="list-style-type: none">• Несколько штаммов менее эффективны и может быть антагонизм | <ul style="list-style-type: none">• Один штамм более эффективен |

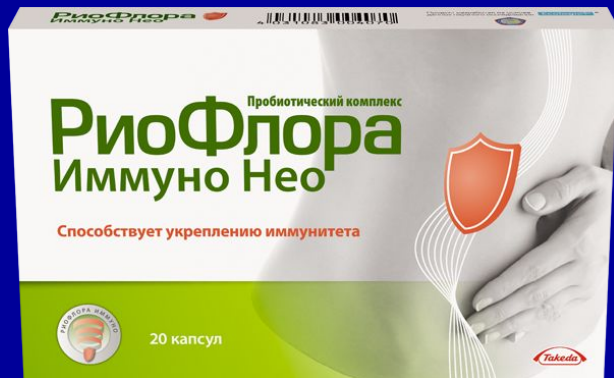
Lactobacillus acidophilus (Линекс, Аципол)

- INN –L. acidophilus
- **Механизм действия:**
 - живет в кислой среде и продуцирует молочную кислоту
 - присутствует в кишечнике в норме
 - восстанавливает микрофлору, бактериостатическое действие метаболитов бактерии на патогенные микроорганизмы
- **Слабые стороны:**
 - не эффективны при ААД
 - Генно –модифицированная резистентность
 - Только антагонистический эффект с патогенной флорой
 - нельзя при непереносимости молочных продуктов
 - нет показаний для лечения диареи, только лечение и профилактика дисбактериоза
 - нет такой доказательной базы, как у сахаромицеты

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

- СРК составляет около 28% случаев обращений в практике гастроэнтерологов Европы
- В основном данная проблема встречается у женщин
- Это функциональное хроническое нарушение, не связанное с инфекционным агентом

РиоФлора - первый пробиотик с индивидуальными показаниями



Способствует укреплению иммунитета



Предупреждает кишечные свойства при приеме антибиотиков

Вместо одного продукта для всех показаний, Такеда предлагает специально разработанные индивидуальные решения

9 штаммов
пробиотико
в

Bifidobacterium lactis W51
Bifidobacterium lactis W52
Bifidobacterium longum W108
Lactobacillus acidophilus W22
Lactobacillus paracasei W20
Lactobacillus plantarum W21
Lactobacillus salivarius W24
Lactococcus lactis W19
Streptococcus thermophilus W69

8 штаммов
пробиотико
в

Bifidobacterium bifidum W23
Bifidobacterium lactis W51
Lactobacillus acidophilus W37
Lactobacillus acidophilus W55
Lactobacillus paracasei W20
Lactobacillus plantarum W62
Lactobacillus rhamnosus W71
Lactobacillus salivarius W24

Качественный состав новой РиоФлоры - без изменений



Штаммы:

- 3 бифидо
- 5 лакто
- 1 стрептококк



Штаммы:

- 2 бифидо
- 6 лакто

Bifidobacterium lactis W51
Bifidobacterium lactis W52
Bifidobacterium longum W108
Lactobacillus acidophilus W22
Lactobacillus paracasei W20
Lactobacillus plantarum W21
Lactobacillus salivarius W24
Lactococcus lactis W19
Streptococcus thermophilus W69

Bifidobacterium bifidum W23
Bifidobacterium lactis W51
Lactobacillus acidophilus W37
Lactobacillus acidophilus W55
Lactobacillus paracasei W20
Lactobacillus plantarum W62
Lactobacillus rhamnosus W71
Lactobacillus salivarius W24

Характеристики новой РиоФлоры

Название

РиоФлора Баланс Нео



РиоФлора Иммуно Нео



| | | |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| Производитель | Takeda Pharmaceuticals International GmbH | |
| Количество штаммов в препарате | 8 пробиотических штаммов | 9 пробиотических штаммов |
| Количество КОЕ | Не менее 5×10^8 | |
| Характеристика штаммов | Живые лиофилизированные бактерии | |
| Применение у детей | Разрешён к применению с 3 лет | |
| Применение у беременных | Разрешён к применению у беременных | |
| Способ применения | 2 капсулы 2 раза в день | 1 капсула 1 раз в день |
| Срок годности | 2 года | |
| Условия хранения | В сухом месте при комнатной температуре | |
| Условия отпуска из аптек | Отпускается без рецепта врача | |

Характеристики РиоФлоры

1. Изменилась формула препарата, а именно добавился стабилизатор стеарат магния. (В качестве вспомогательного вещества данный стабилизатор широко используется при производстве порошков, таблеток и т. д.).
2. Без стабилизатора к концу второго года хранения, количество живых микроорганизмов в пробиотике РиоФлора снижалось до 10^8 .

Стабилизатор обеспечивает:

- В течении всего срока годности заявленное количество КОЕ, а именно не менее $5 \cdot 10^8$ соответствует количеству живых бактерии.
- В течении 2-х лет пробиотика РиоФлора остаются постоянным и стабильным, а бактерии живыми, что показывает их высокая клиническая эффективность.

3. Названия штаммов в пробиотиках РиоФлора соответствуют классификации НИИ микроорганизмов и клеточных культур им. Лейбница (Германия), ведущего учреждения в области микробиологии в мире.

- Свойства характерные для одного пробиотического штамма не всегда характерны для другого
- Близкородственные бактериальные штаммы одного и того же вида, с одинаковым наименованием, обладают различными физиологическими эффектами.
- РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео разработаны для конкретных показаний (ААД и поддержка иммунной системы), и хотя на первый взгляд они близки по составу, они содержат разные штаммы.

РиоФлора Баланс

Bifidobacterium bifidum W23

Bifidobacterium lactis W51

Lactobacillus acidophilus W37

Lactobacillus acidophilus W55

Lactobacillus paracasei W29

Lactobacillus plantarum W62

Lactobacillus rhamnosus W71

Lactobacillus salivarius W24

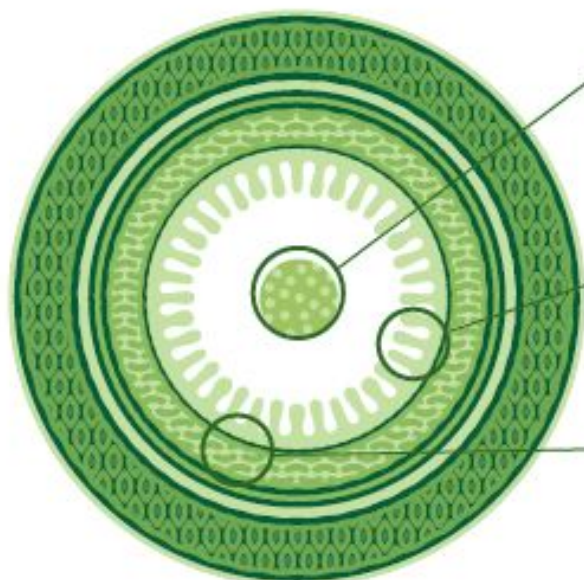
РиоФлора Иммуно

Bifidobacterium lactis W51

**Всего 3
одинаковых
штамма!**

Существует 3 уровня воздействия пробиотиков на организм:

Мультиштаммовые пробиотики РиоФлора специально разработаны для направленного действия на 3 уровнях:



1. **В просвете кишечника** РиоФлора влияет на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшением популяции потенциально патогенных микроорганизмов

2. **В слизистой кишечника** РиоФлора восстанавливает повреждённую слизистую, препятствуя тем самым проникновению патогенных бактерий

3. **В подслизистом слое** РиоФлора воздействует на лимфоидную ткань кишечника, стимулируя выработку IgA

Не все пробиотики одинаковы: пробиотики РиоФлора содержат наибольшее количество штаммов бактерий

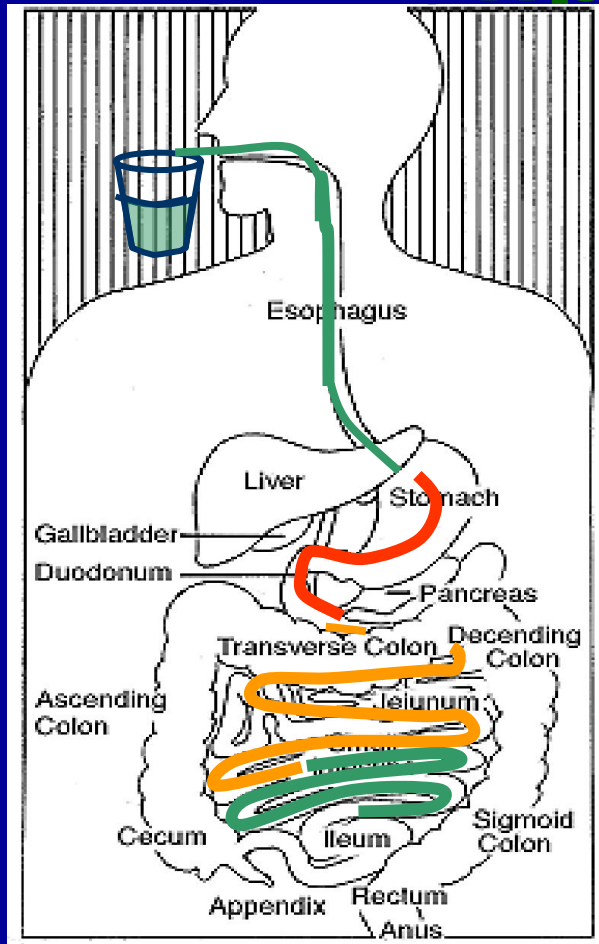


Многовидовой состав имеет улучшенную функциональность по сравнению с пробиотиками, содержащими разные штаммы одного вида, и моноштаммными пробиотиками.

Более высокая эффективность достигается благодаря:

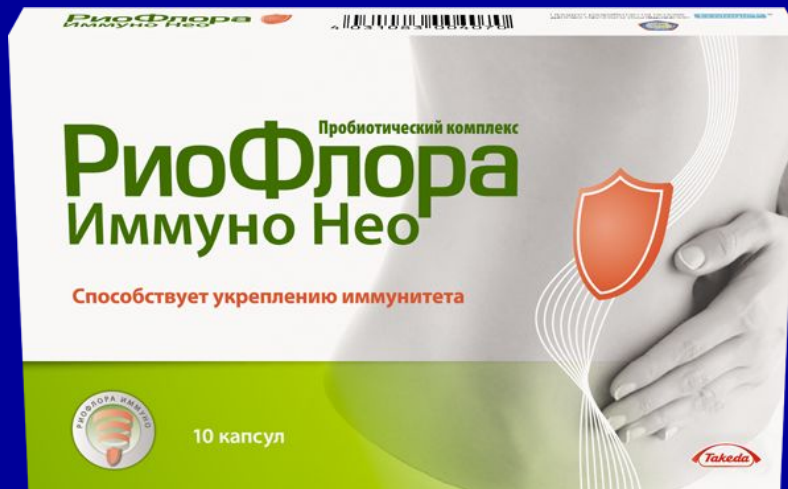
- 🌱 синергизму эффектов различных видов пробиотических микроорганизмов
- 🌱 симбиозу штаммов в препарате¹²


РиоФлора - Защищенный пробиотик



- Капсула пробиотиков РиоФлора начинает растворяться через 40 минут после приема
- За это время она уже попадает в тонкий кишечник
- Среда тонкого кишечника менее агрессивная чем верхние отделы ЖКТ и пробиотики способны ВЫЖИТЬ
- Отсутствие защитной капсулы – вот основная причина, по которой бактерий йогуртов не приживаются в ЖКТ

РиоФлора Иммуно Нео – эксперт во вопросах иммунитета



**РиоФлора
Иммуно Нео** 




способствует укреплению иммунитета

Эксперт в вопросах иммунитета

Способ применения РиоФлоры Иммуно Нео

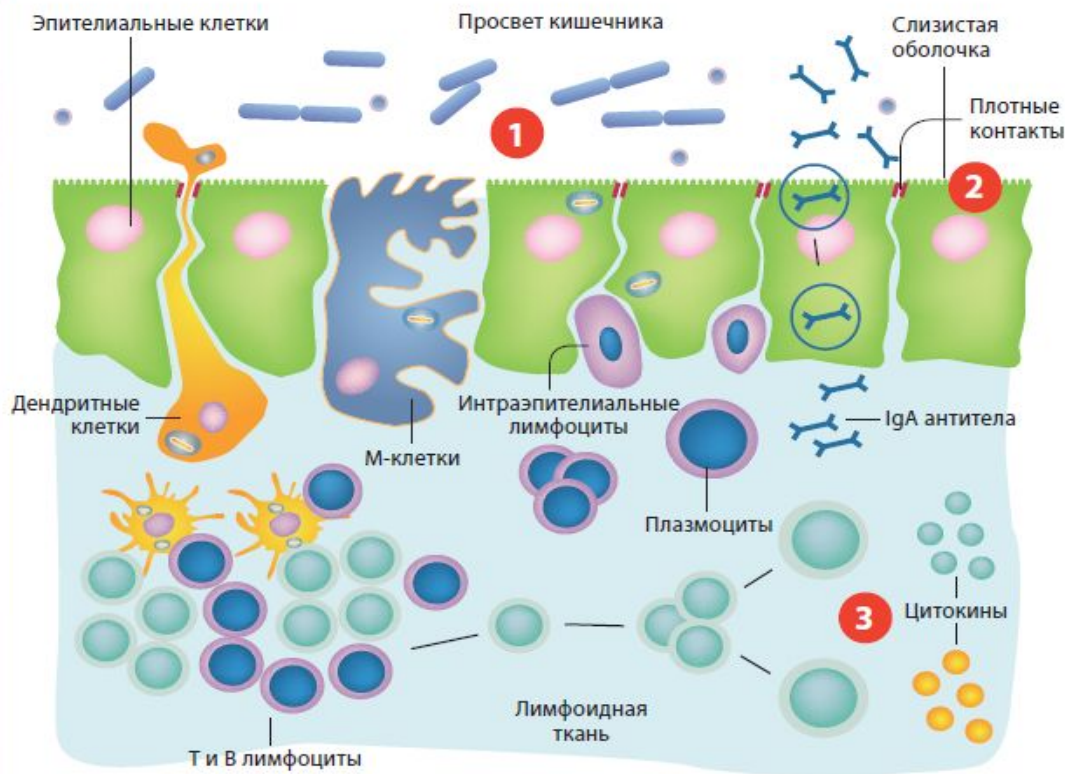


1 капсула 1 раз в день обеспечивает круглосуточную поддержку иммунитета

-  **Взрослым и детям старше 3 лет по 1 капсуле 1 раз в день**
-  **Длительность терапии – 1 месяц**
-  **Форма выпуска: капсулы № 10 и № 20**

Как пробиотики действуют на иммунную систему?

РиоФлора Иммуно Нео, благодаря комплексной формуле, воздействует на организм на 3 уровнях

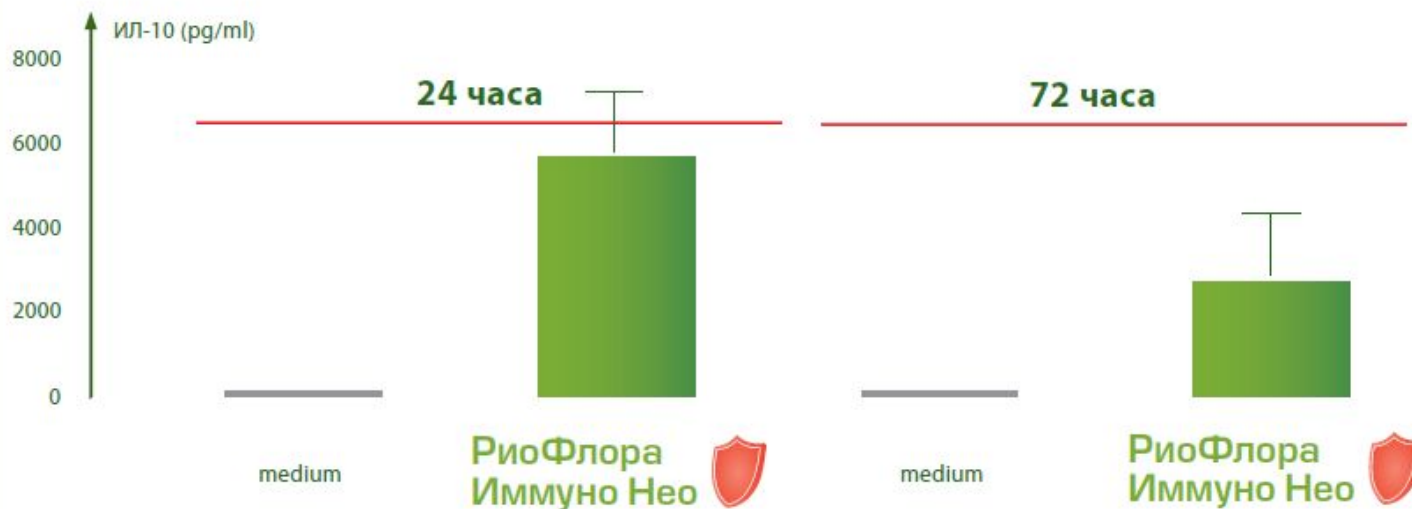


уровня
воздействия

- 1. Защищает** от патогенных микробов
- 2. Восстанавливает** повреждённую слизистую
- 3. Активизирует** иммунную систему, стимулируя выработку IgA и противовоспалительного цитокина ИЛ-10

РиоФлора Иммуно Нео способствует росту уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10¹

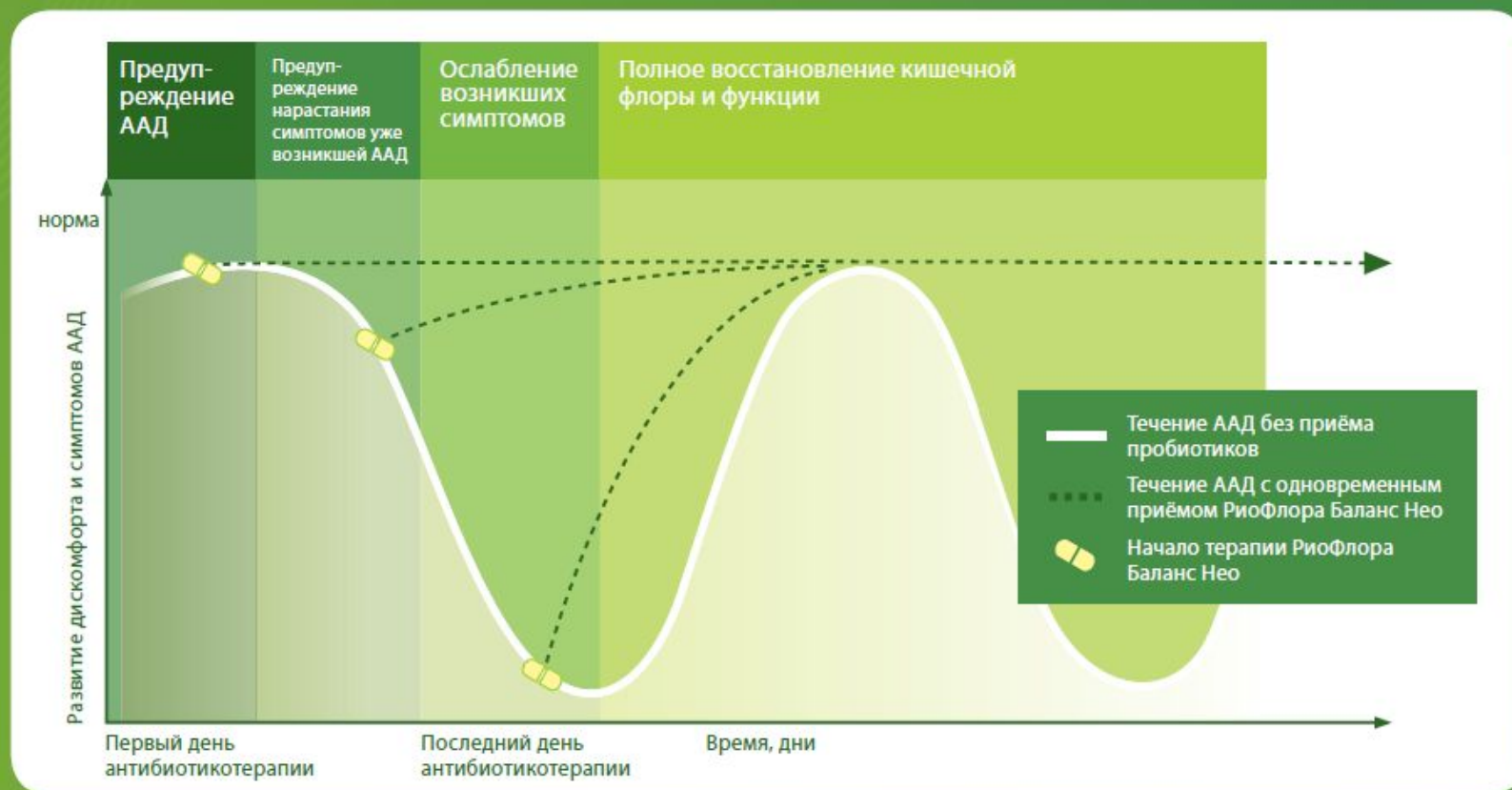
IgA и ИЛ-10 – важнейшие компоненты иммунной системы, отвечающие за защиту слизистых оболочек от проникновения чужеродных агентов



РиоФлора Иммуно Нео – комплекс, состоящий из 9 штаммов пробиотических бактерий, влияет на параметры иммунного ответа

1. Исследование компании «WinClove», производителя пробиотика «РиоФлора Иммуно». 2010 г.

Приём Риофлора Баланс Нео с первого дня приёма антибиотиков (АБ) поможет предупредить развитие ААД



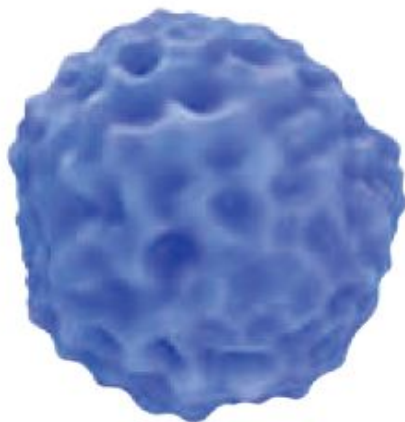
Одновременное назначение пробиотика РиоФлора Баланс Нео с антибиотиками значительно увеличивает безопасность антибиотикотерапии!



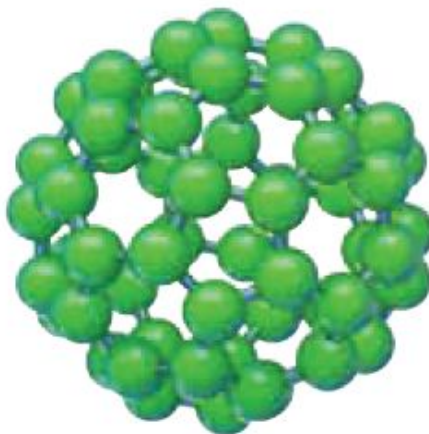
БАКТИСТАТИН®

уникальный комплекс
дополняющих друг друга 3х
природных компонентов

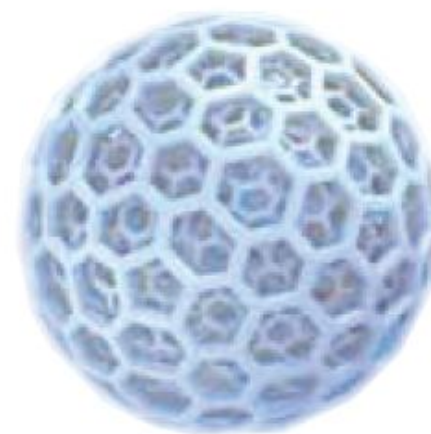
1 Пробиотический
компонент
(метаболиты *Bacillus subtilis*)



2 Пребиотический
компонент



3 Природный сорбент
(цеолит)



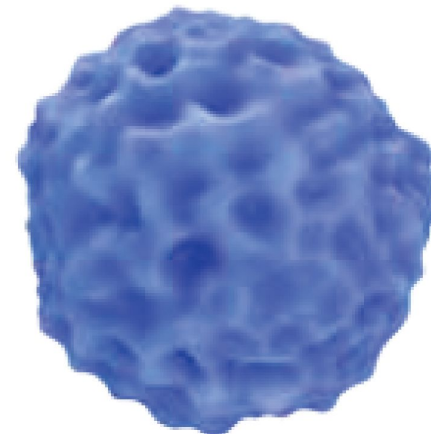


БАКТИСТАТИН®

уникальный комплекс
дополняющих друг друга 3х
природных компонентов

- Метаболиты с антибактериальной активностью (бактериоцины, лизоцим) угнетают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника
- Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению
- Иммуноактивные факторы стимулируют синтез интерферона, повышают иммунозащитные функции организма человека

1 Пробиотический компонент (метаболиты *Bacillus subtilis*)



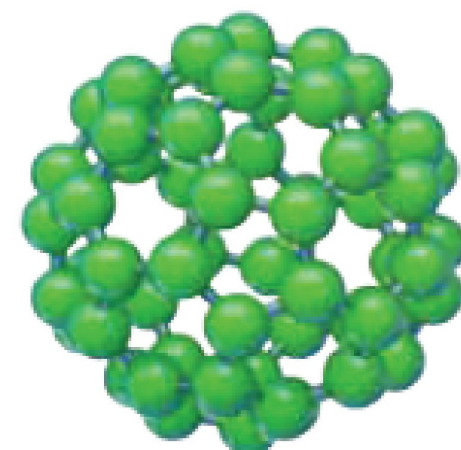


БАКТИСТАТИН®

уникальный комплекс
дополняющих друг друга 3х
природных компонентов

- Обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника
- Гидролизат соевой муки является естественным источником аминокислот и олигосахаров
- Генетически модифицированные линии сои НЕ используются

2 Пребиотический компонент



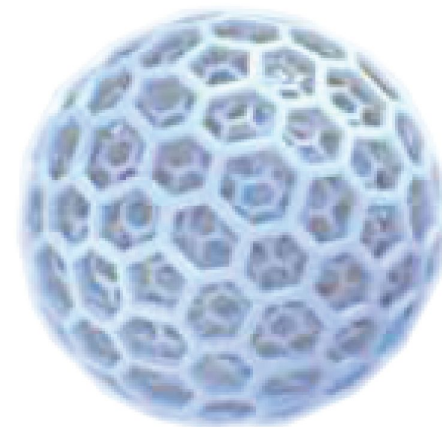


БАКТИСТАТИН®

уникальный комплекс
дополняющих друг друга 3х
природных компонентов

- Избирательно сорбирует и выводит токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами
- Уменьшает различные виды интоксикации
- Нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы

3 Природный сорбент
(цеолит)



Области применения

- При дисбактериозах (дисбиозах) кишечника, возникающих в результате антибиотикотерапии, при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, после перенесенных кишечных инфекций, после лучевой и химиотерапии
- Гастрите, гастродуодените
- Хроническом панкреатите
- Синдроме раздраженного кишечника
- Диспепсии (тошнота, изжога, жидкий стул)
- Гиперхолестеринемии
- Аллергических и дерматологических заболеваниях
- Кишечных инфекциях
- Воздействии неблагоприятных факторов для повышения неспецифической резистентности организма



Режим дозирования

□ Взрослым:

По 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 1 месяца

При острых кишечных расстройствах , пищевых отравлениях, при смене характера питания, приеме непривычной пищи в поездках по 2 капсулы 3 раза в день во время еды 7 дней

□ Детям с 6 лет:

По 1 капсуле 2 раза в день во время еды в течение 1 месяца

При острых кишечных расстройствах , пищевых отравлениях, при смене характера питания, приеме непривычной пищи в поездках по 1 капсуле 3 раза в день во время еды 7 дней

□ Срок годности: 4 года

