Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ

Тема: "Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта"

Выполнила: Дейхина А.С., ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Демко И.В.

Проверила: к.м.н., доцент Вырва П.В.

Красноярск, 2020

Оглавление

[1. Введение 2](#_Toc38205760)

[2. Пробиотики и антибиотики 4](#_Toc38205761)

[3. Синдром раздраженного кишечника (СРК) 4](#_Toc38205762)

[4. Болезнь Крона 6](#_Toc38205763)

[5. Дивертикулярная болезнь 8](#_Toc38205764)

[6. Заключение 9](#_Toc38205765)

[Список литературы: 11](#_Toc38205766)

# 1. Введение

Исследование микробиома человека является актуальной проблемой в современном мире, которой уделяется всё больше внимания с каждым годом. Влияние её на жизнедеятельность человека уже давно доказано. Сейчас на первый план выходит необходимость поиска новых решений в лечении некоторых заболеваний различных систем и органов, именно поэтому исследование микробиома ведется с учетом персонализированного подхода. Впервые понятие пробиотиков было предложено в 1908 году русским Нобелевским лауреатом Ильей Мечниковым, который заметил, что употребление ферментированных продуктов, содержащих молочнокислые бактерии, благотворно влияет на здоровье человека. С тех пор эффекты пробиотиков широко исследовались в широком спектре заболеваний и в настоящее время предлагаются в качестве возможного лечения или профилактики при ряде желудочно-кишечных расстройств. Также, известно, что повсеместное применение антибиотикотерапии может негативно сказываться на здоровье человека. С каждым годом в экономически развитых странах увеличивается распространенность среди населения инфекции, вызываемой Clostridium difficile. На данный момент эта инфекция служит главной причиной нозокомиальной диареи и в 20–30 % случаев антибиотико-ассоциированной диареи. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что кишечная микробиота благодаря барьерным свойствам предотвращает колонизацию кишечника Clostridium difficile. За последнее десятилетие в научной литературе было опубликовано множество примеров экспериментальных исследований с эффективным применением пробиотиков [1]. Согласно определению ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Большинство пробиотиков — это микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту и относящиеся к типичным представителям нормальной микробиоты человека. При отборе пробиотических штаммов используются четкие критерии, в соответствии с которыми штаммы должны быть безопасными, то есть не могут обладать патогенными свойствами, должны быть кислотоустойчивыми – то есть сохраняться под воздействием желудочного сока (или бактерии должны быть заключены в кислотоустойчивую капсулу), должна проявляться способность выживать в просвете кишечника. Кроме этого, актуальной проблемой практической медицины служат различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В данном реферате рассматривается вопрос о месте пробиотиков при лечении некоторых заболеваний ЖКТ, а именно синдроме раздраженного кишечника, болезни Крона и дивертикулярной болезни.

# 2. Пробиотики и антибиотики

Пробиотик-это греческое слово, которое означает "для жизни". Значение слова пробиотик часто менялось на протяжении многих лет, но лучше всего его можно описать как "это микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту и относящиеся к типичным представителям нормальной микробиоты человека”. После открытия антибиотиков были проведены исследования по изучению влияния антибиотиков на микробиоту кишечника. К 1950 году антибиотики стали предпочтительным методом лечения множества состояний от инфекций до туберкулеза. Однако лечение антибиотиками может изменять состав или функцию кишечной флоры кишечника, что приводит к чрезмерному росту патогенных, токсигенных и устойчивых к антибиотикам бактерий и снижению или, возможно, даже полной потере полезных бактериальных штаммов. Антибиотики могут убивать полезные бактерии в кишечнике, делая организм более восприимчивым к вредным патогенам. Это изменение в кишечной флоре человека из-за антибиотиков создает дисбаланс бактерий - дисбактериоз. Введение пробиотика одновременно с антибиотиком может снизить риск дисбактериоза, а также других связанных с антибиотиками проблем, связанных с кишечными бактериями, таких как воспаление, чрезмерный рост дрожжей, диарея и суперинфекции. Прием пробиотиков во время лечения антибиотиками может помочь сохранить микробиоту и восстановить флору в гомеостатической среде, где полезные микробы помогают бороться с патогенными бактериями. Специфические бактерии, содержащиеся в пробиотиках, функционируют как образцы бактерий, живущие в кишечнике человека [2].

# 3. Синдром раздраженного кишечника (СРК)

СРК — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя и более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес. Как и в случае других функциональных расстройств ЖКТ, диагноз СРК может быть установлен на основании соответствия симптомов, наблюдающихся у пациента, Римским критериям IV пересмотра при отсутствии органических заболеваний органов ЖКТ, которые могут послужить причиной возникновения этих симптомов [3].

Медикаментозное лечение СРК чаще всего основано на определении преобладающего симптома, испытываемого пациентом. Кроме того, было показано, что диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов улучшает симптомы СРК и в настоящее время является рекомендуемой диетической стратегией. Хотя СРК является несмертельным состоянием, это состояние связано с повышенными показателями депрессии и тревоги, а также экономическими проблемами, поэтому часто приводит к серьезному снижению качества жизни. Ни фармакологическое лечение, ни изменение рациона питания не приводят к полному устранению симптомов, поэтому требуются альтернативные подходы к улучшению симптомов и улучшению жизни пациентов [4].

Изменение микробиома кишечника предлагается в качестве вероятного фактора развития СРК-концепции, возникшей из клинических наблюдений симптомов, развивающихся после инфекции, обычно описываемой как постинфекционное СРК. Избыточный рост бактерий в тонком кишечнике часто вызывает симптомы, сходные с симптомами СРК, в частности вздутие живота в связи с приемом пищи. Исследования, сравнивающие кишечную микробиоту пациентов с СРК со здоровыми контрольными группами, показали измененный профиль микробиоты при СРК, а специфические профили кишечной микробиоты связаны с определенными симптомами и тяжестью заболевания [4].

Точные механизмы действия пробиотиков в организме человека в настоящее время известны лишь частично. Было высказано предположение, что пробиотики действуют путем ингибирования чрезмерного роста патогенных бактерий и предотвращения патогенной инвазии хозяина, улучшения барьерной функции кишечника и рецепторных взаимодействий, а также выработки или секреции таких веществ, как короткоцепочечные жирные кислоты и нейромедиаторы. Исследования как на животных, так и на людях показали, что различные штаммы пробиотиков могут уменьшать абдоминальную боль и снижать висцеральную гиперчувствительность путем модуляции экспрессии нейромедиаторов и рецепторов, участвующих в модуляции боли. Кроме того, было показано, что пробиотики снижают секрецию кишечных цитокинов и улучшают барьерную функцию эпителия на модели кишечного воспаления у мышей, а уменьшение симптомов СРК в ответ на прием пробиотических добавок у пациентов с СРК было связано с улучшением цитокинового профиля. Идентификация специфических бактериальных штаммов или пробиотических добавок, оказывающих благотворное влияние на симптомы СРК, может привести к более эффективным стратегиям терапии. Теория о том, что пробиотические добавки улучшают симптомы СРК за счет модуляции кишечной микробиоты или ее метаболических путей, нуждается в дальнейших исследованиях. Согласно данным E. Pyleris и соавт., у больных с подтвержденным диагнозом СРК и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) при исследовании аспирата содержимого нисходящей части двенадцатиперстной кишки определялись следующие микроорганизмы: Escherichia coli (12,7 %), Enterococcus spp (10,9 %); другие энтеробактерии (18,2 %); в контрольной группе: Escherichia coli (3,1 %), Enterococcus spp (6,1 %). Анализируя патогенетическое влияние нарушения нормального соотношения микроорганизмов в кишечнике, целесообразно предложить пробиотики для включения в комплексное лечения функциональных нарушений ЖКТ. Благодаря механизмам их действия они могут оказать влияние на бóльшую часть патогенеза и формирование симптомов заболевания. Стоит отметить, что пробиотики должны быть прежде всего безопасны, содержать в себе жизнеспособные компоненты сапрофитной микрофлоры человека, способные к самовоспроизведению и колонизации кишечника. А также они должны быть защищены кислото- и щелочноустойчивой оболочкой, которая обеспечит беспрепятственное прохождение по ЖКТ и непосредственное высвобождение содержимого капсулы в толстой кишке [4].

На территории Российской Федерации разработан пробиотик, соответствующий всем требованиям и применяемый для лечения и коррекции микробиома, — препарат «Флорасан Д». Препарат содержит в своем составе штаммы микроорганизмов, таких как: Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus rhamnosus и Bifidobacterium longum. Его эффективность была доказана в ряде работ и исследований [1].

# 4. Болезнь Крона

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочнокишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [5].

Согласно теме данного реферата рассматривается вопрос использования пробиотиков при заболеваниях ЖКТ, в том числе болезни Крона, при которой зачастую отмечается образование биопленок.

Пробиотики обычно направлены на восстановление баланса популяций бактерий в кишечнике, но новые исследования показывают, что они также могут помочь в разрушении устойчивых биопленок, которые зачастую развиваются у пациентов с заболеваниями ЖКТ. Биопленки - это живые микробные сообщества, которые служат убежищем для микробов и часто устойчивы к антибиотикам. Новое исследование описывает специфическую пробиотическую смесь, которая может помочь пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями избежать возникновения устойчивых биопленок, которые могут ухудшать симптомы заболеваний. В ходе исследования была оценена способность пробиотика предотвращать возникновение и лечить биопленки, содержащие дрожжи и бактерии. Биопленки могут содержать инфекционную полимикробную смесь бактерий и грибков, живущих вместе под толстой защитной слизью. Эти полимикробные сообщества устойчивы к антибиотикам, но могут быть антагонизированы другими микробами. Согласно новому исследованию, другие микробы, живущие в кишечнике или вводимые с помощью пробиотиков, могут помогать в расщеплении биопленок. Исследователи обнаружили, что пробиотик работает частично за счет ослабления дрожжей, живущих в недавно образованных биопленках. Рост дрожжей внутри биопленок замедлялся, не образовывались репродуктивные структуры, помогающие в распространении новых биопленок. Исследователи пришли к выводу, что их новая пробиотическая смесь может помочь предотвратить вредные биопленки у людей с воспалительными заболеваниями кишечника или другими желудочно-кишечными заболеваниями [6].

Предыдущая работа главного исследователя, показала, что три типа микробов, которые были выращены внутри биопленок (Candida species, E. coli и S. marcescens), наиболее часто встречались в кишечнике пациентов с болезнью Крона. Вместе они образуют особенно толстую биопленку, которая может вызвать воспаление в кишечнике. Пробиотики могут представлять собой новый способ борьбы при воспалительных заболеваниях кишечника. Исследователи дополнительно изучили биопленки, обнаруженные у пациентов с болезнью Крона, выращивая дрожжи и бактерии в нескольких различных комбинациях. Они обнаружили, что виды дрожжей Candida чаще объединяются с бактериями в биопленках, чем другие виды дрожжей. Дополнительные результаты показывают, что и Candida albicans, и Candida tropicalis образуют толстые биопленки при выращивании вместе с бактериями E. coli и S. marcescens. Другие виды дрожжей, не относящиеся к Candida, могли образовывать только тонкие биопленки - не толще, чем один вид, выращенный в одиночку. Полученные результаты указывают на то, что виды Candida с наибольшей вероятностью образуют толстые, стойкие биопленки в кишечнике пациента, которые могут быть восприимчивы к пробиотику. В настоящее время исследователи изучают, какие именно секретируемые факторы внутри смеси ответственны за анти-биопленочные эффекты. Этот патентованный пробиотик в настоящее время продается как пробиотик BIOHM, общий пробиотик для здоровья пищеварительной системы. Его действие при различных заболеваниях ЖКТ продолжает изучаться [6].

# 5. Дивертикулярная болезнь

Дивертикулярная болезнь является очень распространенным заболеванием. Дивертикулярная болезнь кишечника является результатом ослабления его стенки, вызванного многими факторами. Во-первых, измененной моторикой кишечника, о чем свидетельствует возникновение повышенных значений эндолюминального давления. Во-вторых, происходит ослабление силы натяжения из-за структурных аномалий, связанных со старением, таких как увеличение содержания коллагена, эластина и ретикулярной ткани. Наконец, согласно широко распространенной теории, изменение диетических привычек, произошедшее за последнее столетие, безусловно, сыграло, также, свою роль. Данные также указывают на то, что дивертикулярная болезнь чаще встречается у женщин, чем у мужчин [7].

Конечно, учитывая сложное взаимодействие между экосистемой кишечника и функцией желудочно-кишечного тракта, любое изменение в микробиоте, по-видимому, является ключевым этапом в патогенезе дивертикулярного воспаления. Следовательно, манипулирование составом микробиоты кишечника с использованием антибиотиков или пробиотиков недавно было предложено в качестве дополнительного терапевтического варианта для этого состояния. Доказано, что пробиотики оказывают благотворное влияние на профилактику и лечение ряда желудочно-кишечных заболеваний, в том числе за счет модификации состава микробиоты кишечника.

Обоснование применения пробиотиков в лечении ДД связано с различными факторами, такими как способность продуцировать антимикробные препараты, конкурентные метаболические взаимодействия с провоспалительными организмами, ингибирование адгезии и транслокации для различных патогенов и прокинетические свойства, описанные для некоторых штаммов. Они также могут влиять на слизистую защиту и снижение ряда провоспалительных цитокинов. Некоторые специфические штаммы могут также поддерживать адекватную бактериальную колонизацию желудочно-кишечного тракта и ингибировать бактериальную колонизацию толстой кишки, избыточный рост и метаболизм патогенов. Таким образом, они могут усиливать как противовоспалительные эффекты, так и способность усиления защиты от инфекций. Учитывая все патогенные механизмы, лежащие в основе дивертикулярной болезни, а также потенциальные преимущества некоторых пробиотиков, было проведено исследование, направленное на проверку эффекта некоторых пробиотиков [7].

У 20% пациентов с дивертикулярной болезнью могут развиваться симптомы, включающие повторяющиеся боли в животе или дискомфорт, вздутие живота. С другой стороны, эти симптомы очень похожи на симптомы синдрома раздраженного кишечника, что затрудняет окончательный диагноз.

На самом деле, не существует стандартного одобренного терапевтического подхода к лечению, несмотря на то, что американские рекомендации рекомендуют диету с высоким содержанием клетчатки для увеличения массы фекалий. Относительно эффекта пробиотиков проводилось исследование, в котором штамм, наделенный противовоспалительными свойствами, значительно продлил время ремиссии и улучшил абдоминальные симптомы. Интересно, что этот штамм может колонизировать кишечник человека и сохраняется в желудочно-кишечном тракте около 2 недель после прекращения лечения. Он также эффективен против грамотрицательных анаэробов.

# 6. Заключение

Таким образом, изучение роли пробиотиков в комплексном лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта продолжается. Многие российские и зарубежные исследователи отмечают положительное влияние пробиотиков на течение заболеваний ЖКТ, однако требуется проведение большего количества исследований. Что касается, микробиома, то на данный момент в медицинской литературе представлена большая доказательная база, указывающая на участие микробиома в развитии воспалительных и функциональных заболеваний ЖКТ, а также его опосредованное влияние на иммунную систему и психический статус человека. Усовершенствование методов оценки микробиома позволяет более детально оценить состав микрофлоры кишечника человека при различных заболеваниях и найти новые способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов для улучшения качества жизни пациентов и профилактики ряда заболеваний.

# Список литературы:

1. Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, К.В. Ивашкин, М.С. Решетова, О.Ю. Зольникова, В.Р. Корнеева, Е.Н. Широкова, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):42–48.
2. How are Probiotics Affected by Antibiotics? Rowles HL, Ann Clin Lab Res. 2017, 5:2. doi:10.21767/2386-5180.1000163.
3. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, 2017.
4. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review, Hanna Fjeldheim Dale, Stella Hellgren Rasmussen, Özgün Ömer Asiller, and Gülen Arslan Lied, Nutrients. 2019 Sep; 11(9): 2048.
5. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов россии по диагностике и лечению болезни Крона, 2017.
6. Effects of a Novel Probiotic Combination on Pathogenic Bacterial-Fungal Polymicrobial Biofilms, Christopher L. Hager, Nancy Isham, Kory P. Schrom, Jyotsna Chandra, Thomas McCormick, Masaru Miyagi, Mahmoud A. Ghannoum. mBio, 2019
7. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review., [Lahner E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lahner%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27014757), [Bellisario C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bellisario%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27014757), [Hassan C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hassan%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27014757), [Zullo A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zullo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27014757), [Esposito G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esposito%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27014757), [Annibale B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Annibale%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27014757), [J Gastrointestin Liver Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014757) 2016 Mar;25(1):79-86. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.251.srw.