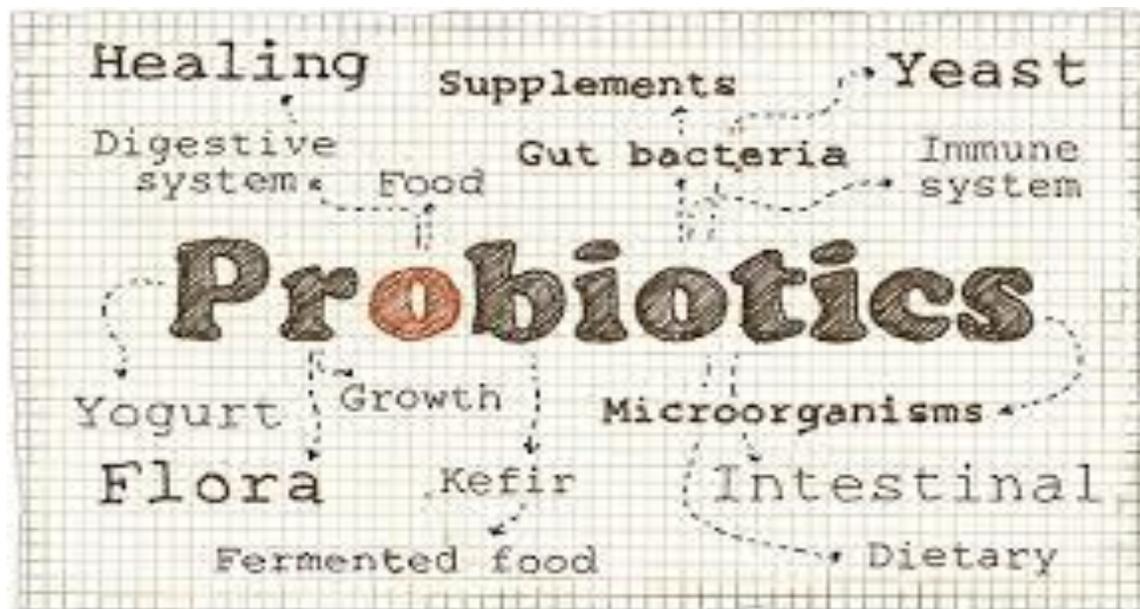


Инновации в пробиотической терапии при заболеваниях ЖКТ

Кизова Е. А., главный гастроэнтеролог г. Н. Новгород,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13»

03.06.2020.



Изучение состава микробиоты

Определение

Совокупность всех микроорганизмов живущих в человеческом теле
(Human Microbiome Project)



- ❖ В 2018 году завершена программа Genomic Standards Consortium по изучению состава кишечной микробиоты у взрослых и детей, проживающих в городах и в сельской местности
- ❖ Мета-геномный анализ 3810 фекальных образцов взрослых и детей из 18 стран:



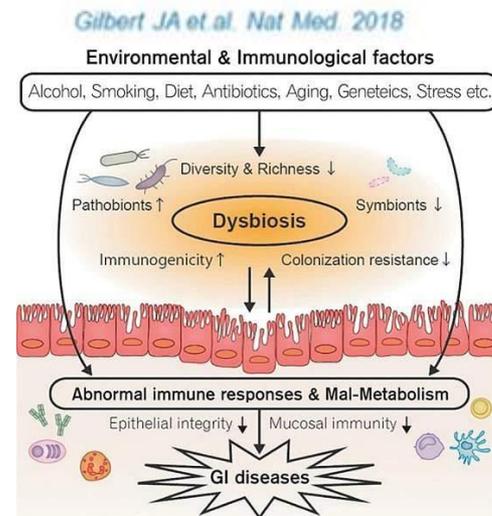
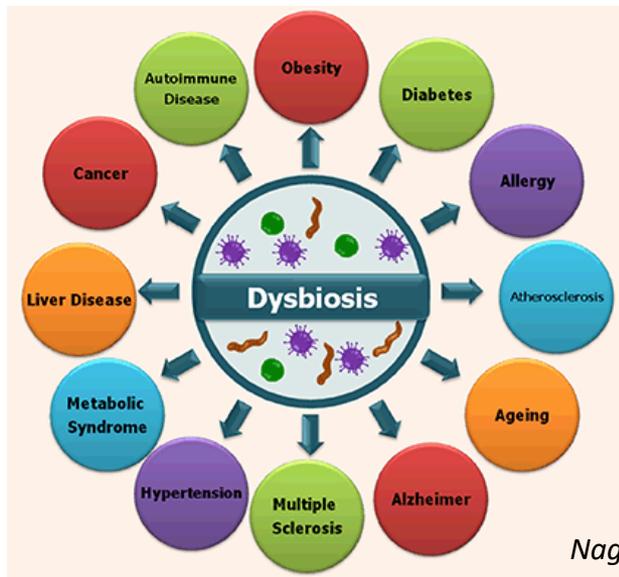
- ❖ Открыто **2058** ранее неизвестных видов представителей кишечной микробиоты (общее число известных представителей к 2018 году увеличилось до **4558** видов)
- ❖ Выявлено **60664** новых микробных геномов
- ❖ Выявлено **2283** микроорганизма, ассоциированных с развитием сахарного диабета II типа, атеросклероза, ССЗ, ожирения, цирроза печени, ревматоидного артрита, болезни Паркинсона, НАЖБП, анкилозирующего спондилита и колоректального рака

Микробиота кишечника

- ❖ Играет ключевую роль в важнейших биологических процессах:
 - Пищеварение и питание (витамины, энергия)
 - Метаболизм
 - Регулирование аппетита
 - Поддержание эпителиальной барьерной функции
 - Иммуитет хозяина

Schroeder BO and Bäckhed F. Nat Med. 2016

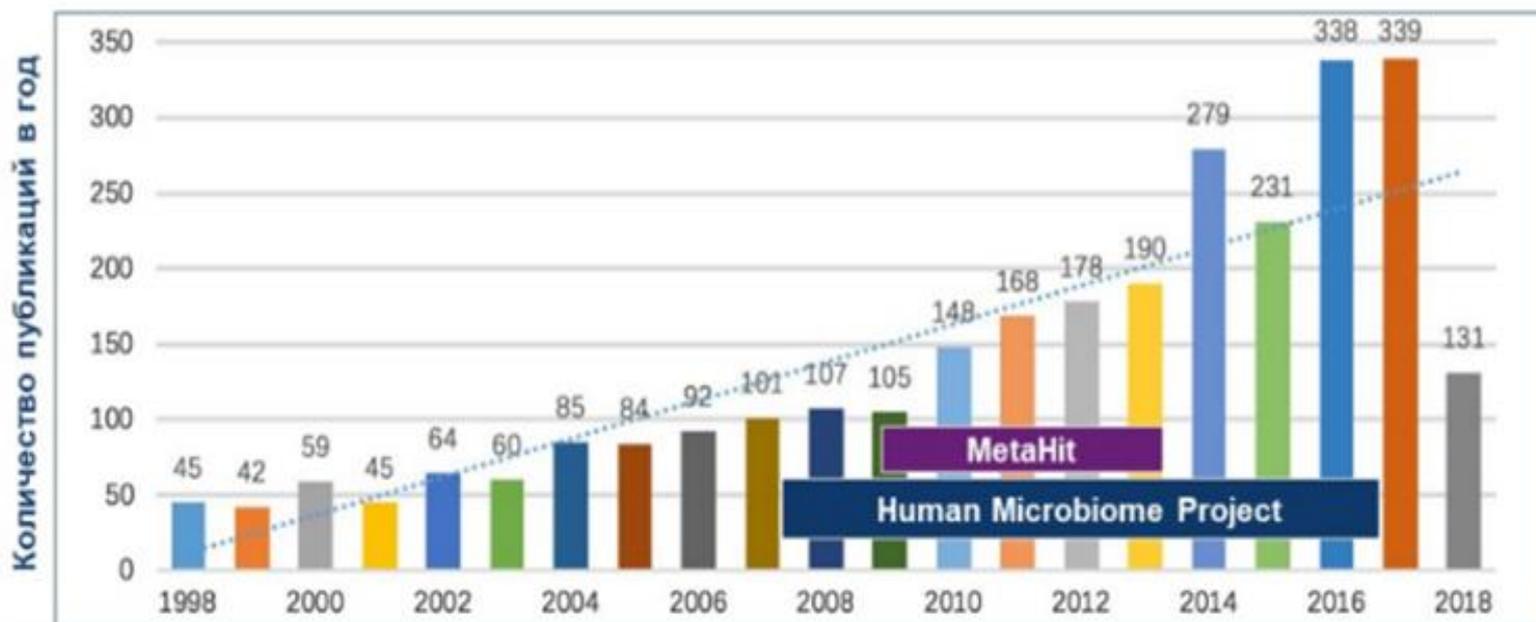
- ❖ Исследования кишечной микробиоты открывают новые горизонты для лечения многих заболеваний и улучшения качества жизни



Nagao-Kitamoto H. et al. Intest Res. 2016 Apr; 14(2)1

Актуальность изучения микробиоты человека

- За последние 5 лет число клинических исследований, посвященных микробиоте человека, составило 80% от общего числа работ по данной теме за последние 40 лет
- За последние 20 лет опубликовано около 3000 **оригинальных** работ по изучению микробиоты желудочно-кишечного тракта человека (более 112 научных журналов)



Актуальность изучения микробиоты человека

Количество и бюджет исследований по изучению микробиома человека в странах Европы за 2007-2017 год

Период		Сохранение здоровья человека	Здоровье человека и рацион	Другие исследования микробиома
2007-2013	Количество оригинальных исследований	73	7	142
	Бюджет	271,4 € млн.	35,4 € млн.	335 € млн.
2014-2017	Количество оригинальных исследований	131	15	177
	Бюджет	306,2 € млн.	28,2 € млн.	343 € млн.
Всего 2007-2017	Количество оригинальных исследований	204	22	319
	Бюджет	577,6 € млн.	63,6 € млн.	675 € млн.

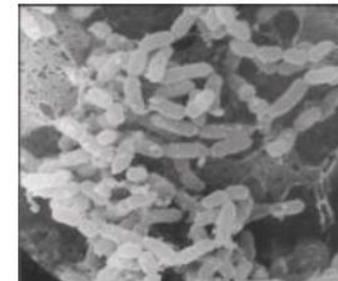


A Resource Sensitive Solution

© World Gastroenterology Organisation, 2017



Понятие	Определение
Пробиотики	Живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах, оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина
Пребиотик	Селективно ферментированный ингредиент, который образуется при специфических изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, и, таким образом, оказывает положительный эффект(ы) на состояние здоровья хозяина
Синбиотики	Продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, оказывающие положительное влияние на состояние здоровья



Требования к пробиотикам ВОЗ и Всемирной продовольственной организации

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- содержать достаточное количество бактерий, не менее 10^9 КОЕ на 1 прием;
- обеспечивать адгезию бактерий к слизистой желудочно-кишечного тракта;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть непатогенным и нетоксичным, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина;
- обладать колонизационным потенциалом;
- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

ВОЗ, «Руководство по оценке пробиотиков в пищевых продуктах», 2010
Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation, 2002

Выбор пробиотиков должен основываться на данных об их эффективности и безопасности!

Механизмы взаимодействия пробиотиков с хозяином.

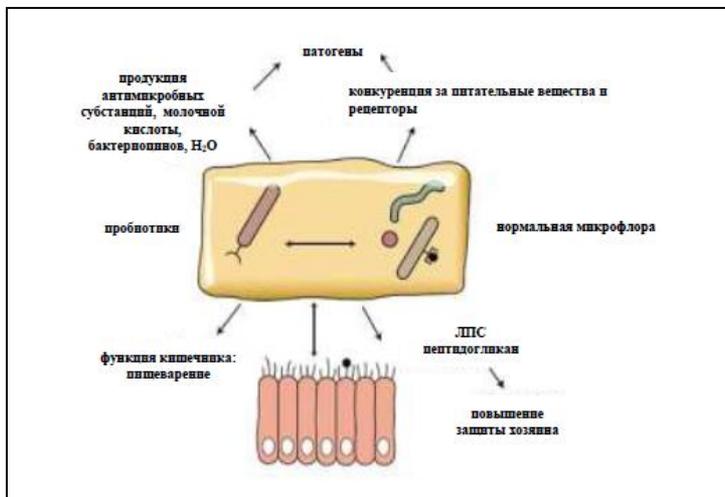
Симбиоз между микробиотой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или нутрициональных вмешательств в микробную экосистему кишечника путем использования пробиотиков.

Иммунологические эффекты пробиотиков

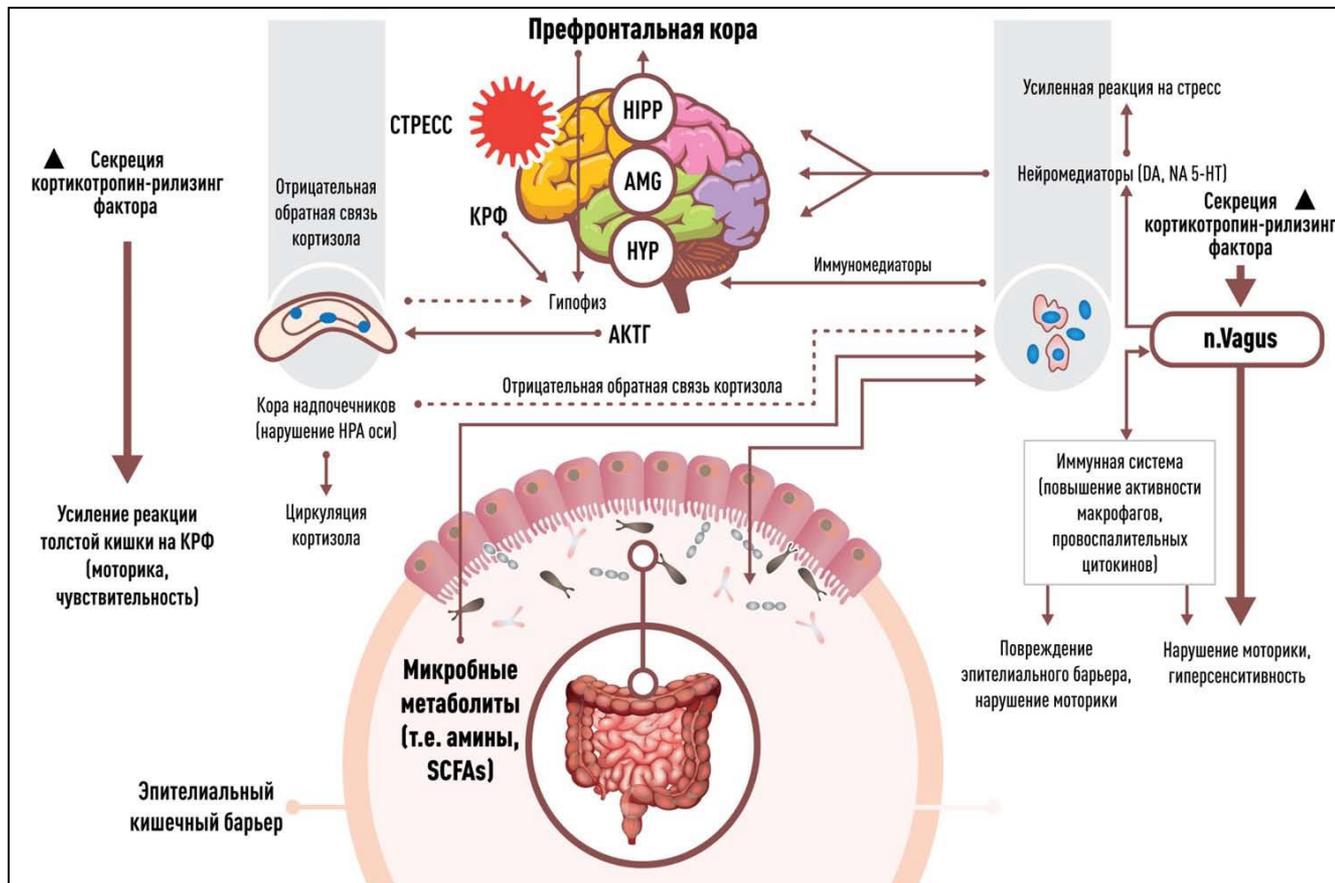
- ✓ Активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитам и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно
- ✓ Модулируют цитокиновый профиль
- ✓ Вызывают толерантность к пищевым антигенам

Неиммунологические эффекты пробиотиков

- ✓ Способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами
- ✓ Изменяют местное рН для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов
- ✓ Вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов
- ✓ Уничтожают супероксидные радикалы
- ✓ Стимулируют эпителиальную продукцию муцина
- ✓ Усиливают кишечную барьерную функцию
- ✓ Конкурируют с патогенами за адгезию
- ✓ Модифицируют исходящие из патогенов токсины



Модель взаимодействия оси «микробиота — кишка — мозг».



Примечание: Измененная микробиота вызывает активацию иммунной системы, продукцию провоспалительных цитокинов. В ответ на стимулы нейромедиаторов, иммуномедиаторов из гипоталамуса выделяется кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), который стимулирует переднюю долю гипофиза с увеличением синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ, в свою очередь, стимулирует высвобождение из коры надпочечников кортизола, который изменяет кишечный барьер и влияет на гипоталамус (НУР), амигдалу (АМГ), гиппокамп (НПП). Эти эффекты приводят к изменениям моторики и болевого восприятия кишечника, нарушению эпителиального барьера и производству нейротрансмиттеров с повышенным ответом на стрессовые события. В свою очередь, стрессовые факторы могут спровоцировать выработку системных провоспалительных цитокинов, активирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (НРА), изменяющую посредством последовательных нейроиммунных и гормональных реакций сенсорно-моторные функции и состав кишечной микробиоты; DA — дофамин; NA — норадреналин; 5-НТ — 5-гидрокситриптамин

Клиническое применение пробиотиков при заболеваниях органов ЖКТ



Необиотик Лактобаланс – 6 разных пробиотических штаммов

Состав Необиотик Лактобаланс

✦ *B. bifidum* CBT BF3

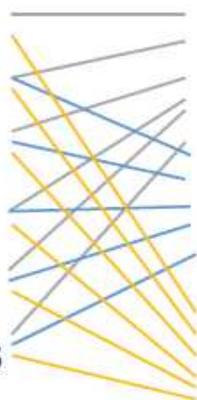
✦ *B. lactis* CBT BL3

✦ *B. longum* CBT BG3

✦ *L. acidophilus* CBT LA1

✦ *L. rhamnosus* CBT LR5

✦ *S. thermophilus* CBT ST3



Иммуномодулирующее
действие

Поддержание нормальной
микробиоты в ЖКТ

Глобальное воздействие на весь
ЖКТ



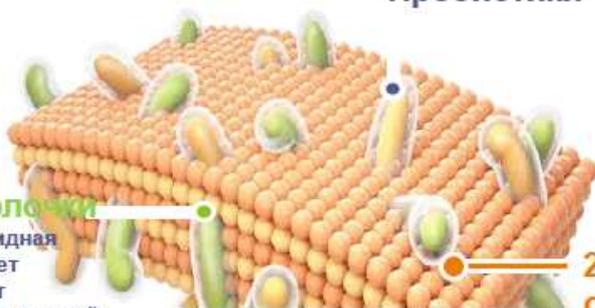
не менее $5,0 \times 10^9$ КОЕ

Технология Двойной оболочки и доставки полезных бактерий в нужные отделы кишечника

Ультрасовременная Технология Нанесения оболочки

Оптимальная защита пробиотиков с помощью матрицы двойной оболочки

Пробиотики



1^й слой оболочки

Белковая и пептидная матрица защищает Лактобактерии от желудочного сока и солей желчных кислот, гарантируя их безопасное нахождение в ЖКТ, где происходит pH-зависимое высвобождение молочнокислых бактерий, их колонизация и пролиферация

2^й слой оболочки

Гидроколлоидная полисахаридная матрица защищает Лактобактерии от влаги, нагревания и механического давления в процессе производства, хранения и транспортировки

Технология двойного покрытия

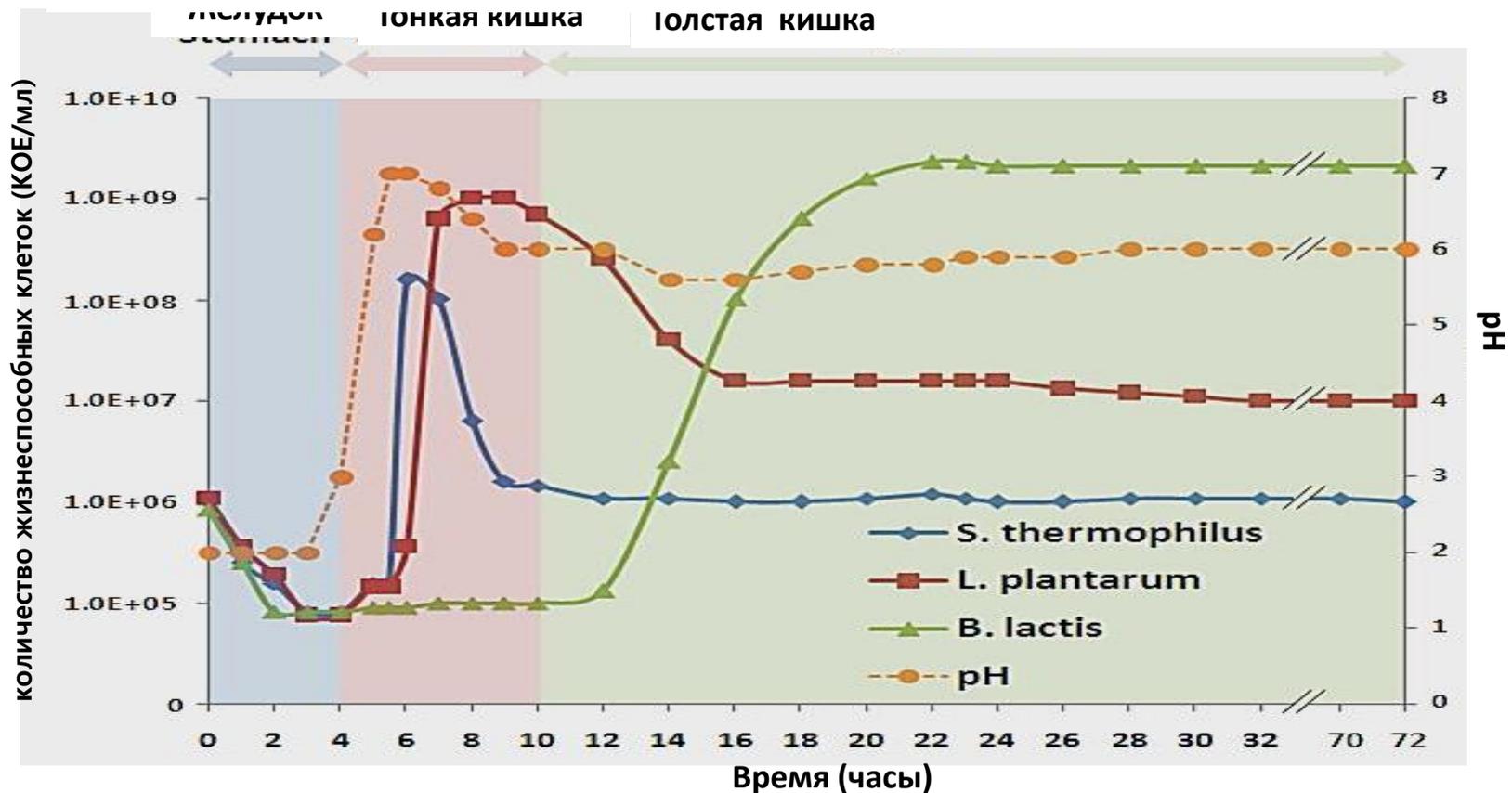


Поверхность двойного покрытия (x 30,000)

Фото двойного покрытия с электронного микроскопа (x 1,500)

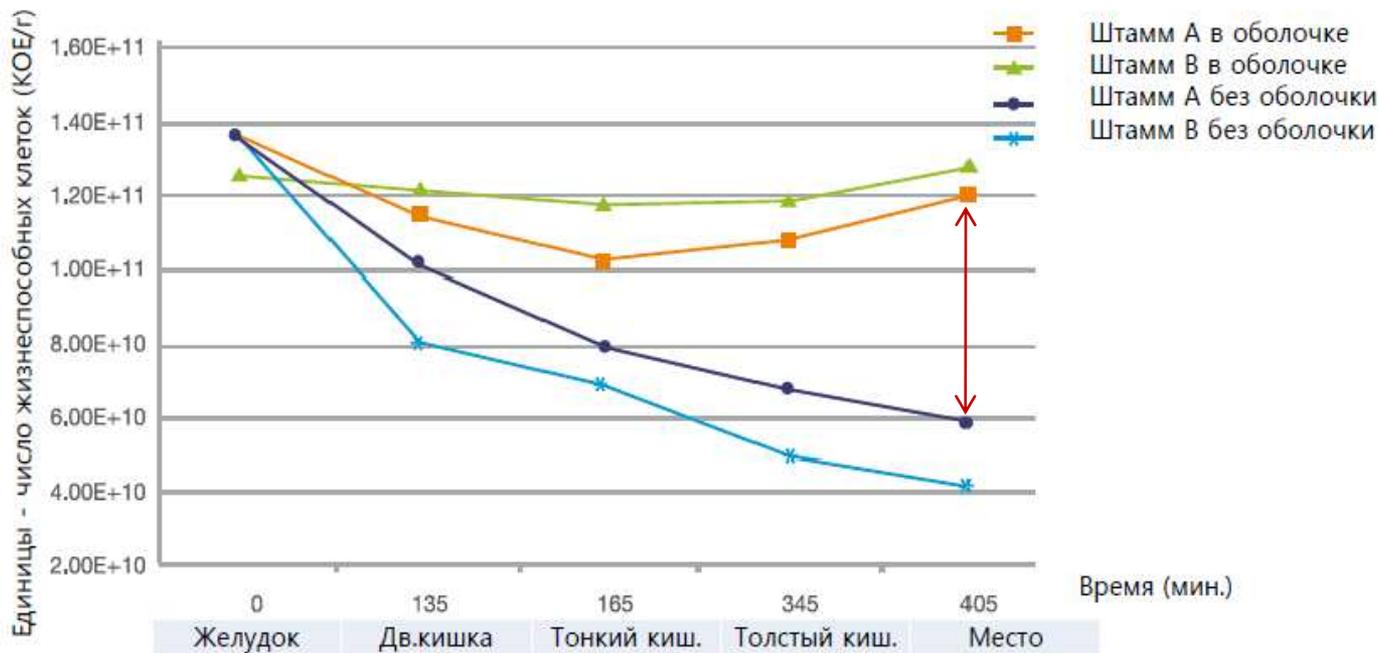


Двойная оболочка обеспечивает рН-зависимый механизм высвобождения бактерий в нужном отделе кишечника



Двойная оболочка обеспечивает максимальное выживание штаммов, прикрепление к стенкам кишечника, размножение, создание колоний и оказания своих полезных эффектов

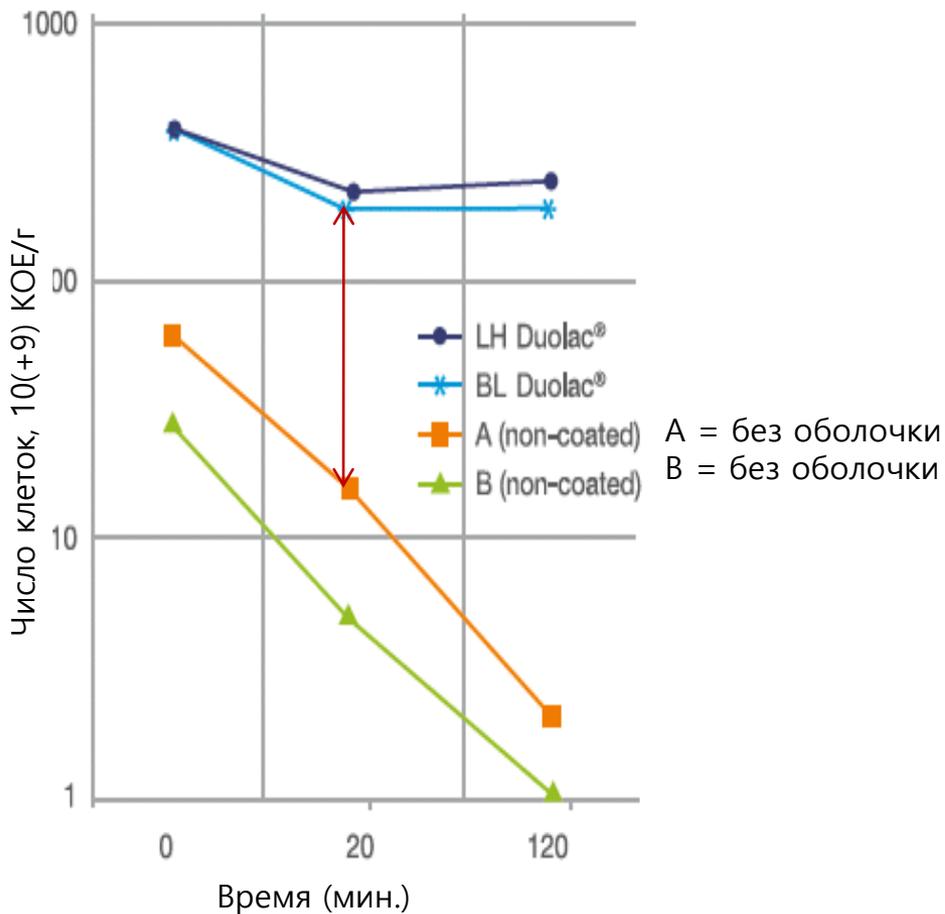
Двойная оболочка обеспечивает pH-зависимый механизм высвобождения бактерий в нужном отделе кишечника



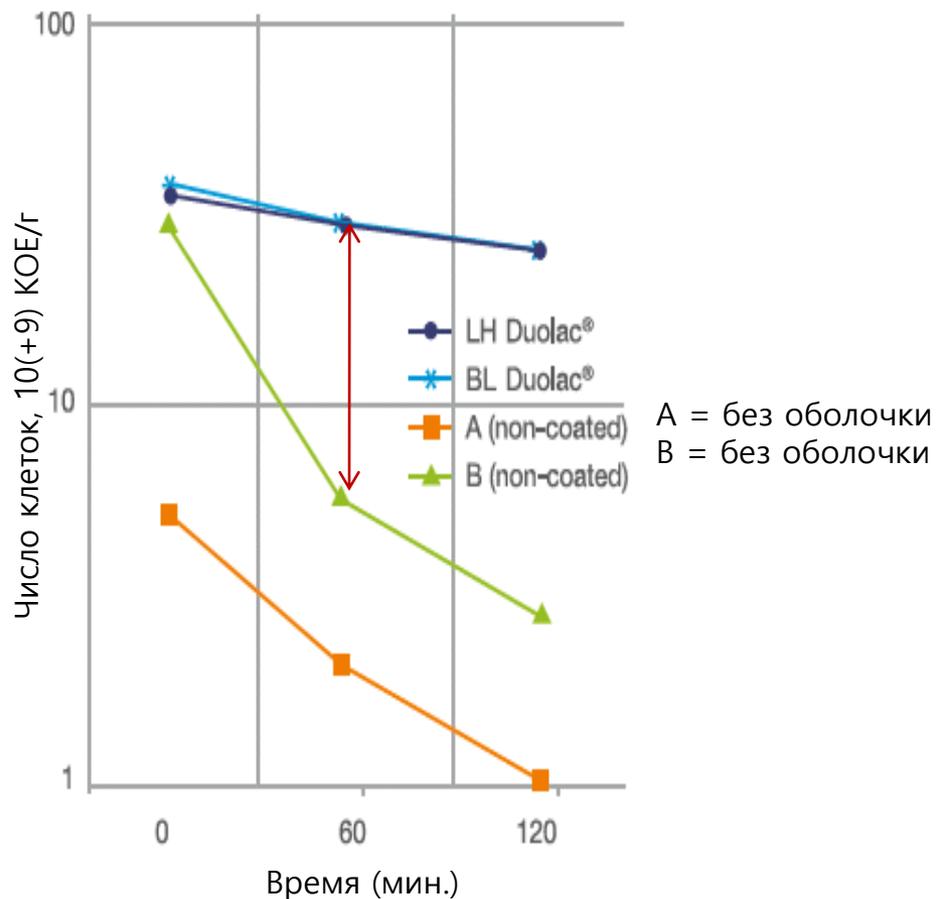
Технология двойной оболочки защищает молочнокислые бактерии до момента их попадания в нужное место, что позволяет им расти и оказывать положительное влияние на пищеварение и иммунную систему.

Двойная оболочка обеспечивает выживаемость бактерий в кислой среде

Тест на переносимость желудочной кислоты



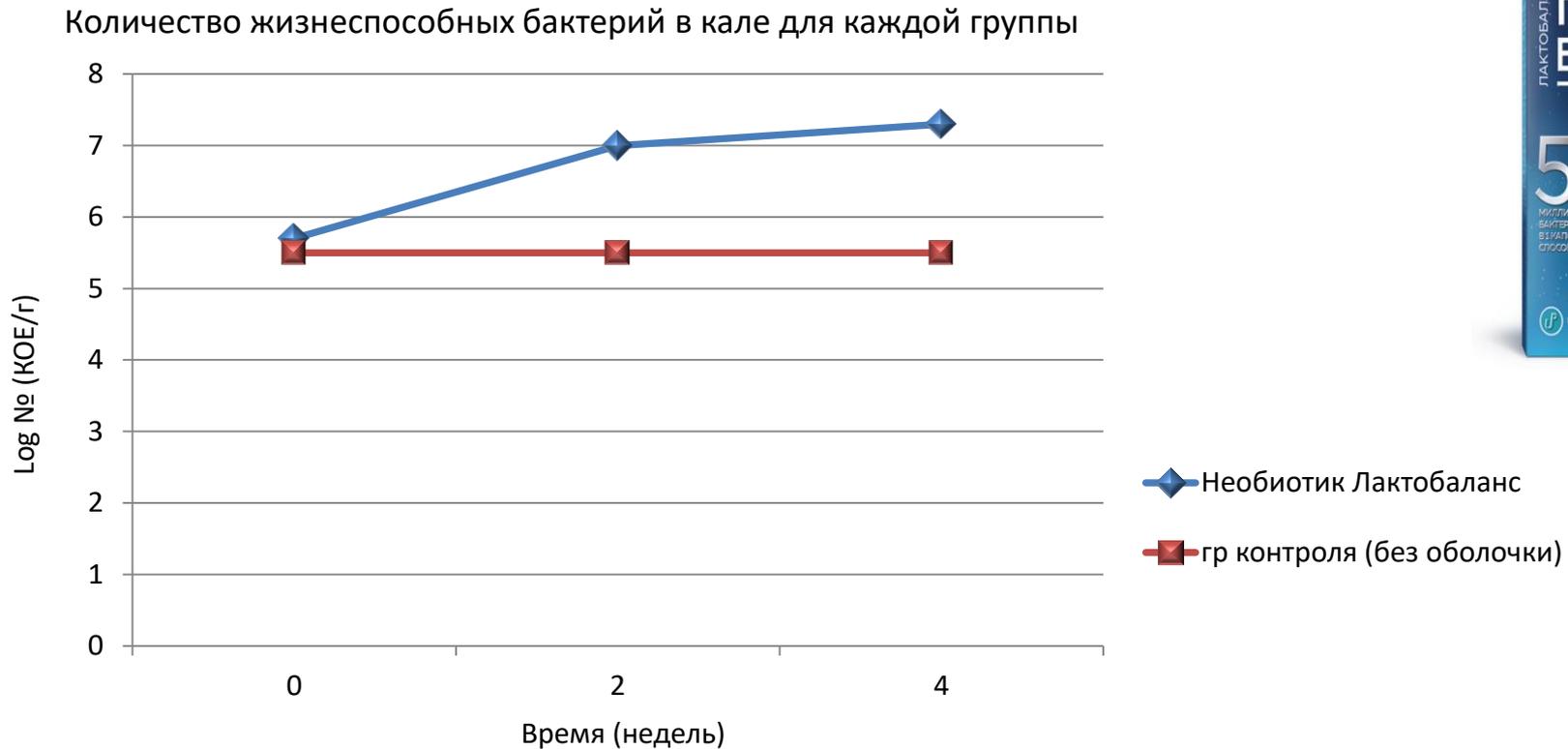
Тест на переносимость желчной кислоты



Двойная оболочка обеспечивает выживание штаммов к желудочной и желчной кислоте

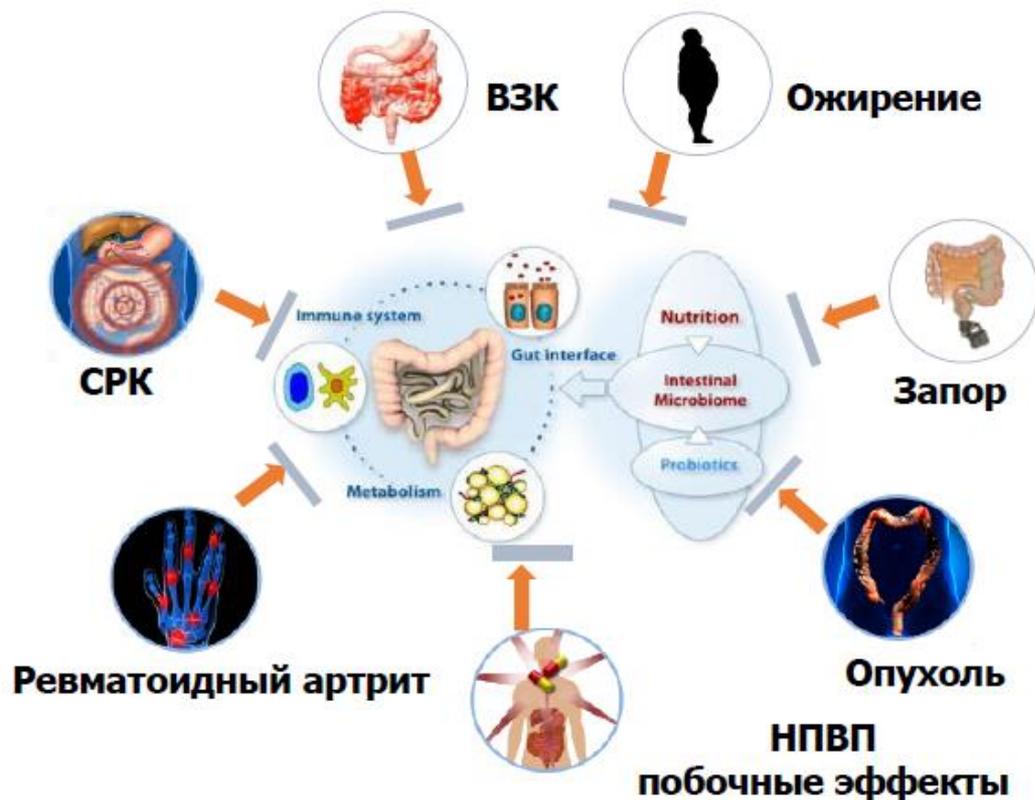
Жизнеспособность бактерий

Исследование по выживаемости бактерий в кишечника in vivo



Технология двойной оболочки обеспечивает выживаемость бактерий в кишечнике в 100 раз больше, чем в контрольной группе (без двойной оболочки)

Клинические исследования 6 – штаммового пробиотика с технологией двойной оболочки показали эффективность



Результаты экспериментальных исследований

<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Нормализация моторики	Guarino M. Ammoscato F.
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Нормализация моторики	Kamiya T. Perez-Burgos A.
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Снижение висцеральной чувствительности	Rousseaux C.
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Нормализация моторики	Hooper L. Dermott A.
<i>Bifidobacterium longum</i>	Снижение висцеральной чувствительности	Davies J. Murata K.

Перечень пробиотиков при СРК с доказанными эффектами

Симптомы СРК	Пробиотики	Уровень доказательности
Боль	<i>B.animalis</i> , <i>B.bifidum</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.infantis</i> , <i>B.lactis</i> <i>L.casei</i> , <i>L.plantarum</i> , <i>L.acidophilus</i>	высокий
Вздутие живота	<i>B.animalis</i> , <i>B.reuteri</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.infantis</i> , <i>B.lactis</i> <i>L.bulgarius</i> , <i>L.casei</i> , <i>L.plantarum</i> ,	средний
Запор	<i>B.animalis</i> , <i>B.lactis</i> <i>L.thermophilus</i>	низкий
Диарея	<i>B.animalis</i> , <i>B.lactis</i> , <i>B.bifidum</i> <i>L.casei</i> , <i>L.plantarum</i> , <i>L.acidophilus</i>	средний

Эффективность *Streptococcus thermophilus*

Антибиотико-ассоциированная диарея	Hempel S, Newberry SJ. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012 May 9;307(18):1959–69.
Уменьшение абдоминальной боли и метеоризма при СРК	Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. Arch Iran Med. 2014 Jul;17(7):466–70.
Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем при СРК с преобладанием запоров	Guyonnet D, Chassany O, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Aug 1;26(3):475–86.
Улучшение работы кишечника при функциональном запоре	Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. Arch Pharm Res. 2015 Jul;38(7):1345–50.
Лечение острого гастроэнтерита	Szajewska H, Guarino A, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr;58(4):531–9.
Лечение воспалительного заболевания кишечника	Gionchetti P, Rizzello F, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. Dis Colon Rectum. 2007 Dec;50(12):2075-2082; discussion 2082-2084.

Эффективность *Streptococcus thermophilus*

Снижение частоты и тяжести язвенного колита	Bibiloni R, Fedorak RN, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2005 Jul;100(7):1539–46.
Лактазная недостаточность	EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. <i>EFSA J.</i> 2010 Oct 1;8(10).
Профилактика <i>Clostridium difficile</i>–ассоциированной диареи	Goldenberg JZ, Ma SSY. et al. Probiotics for the prevention of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea in adults and children. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;5.
Сопутствующая терапия при эрадикации НР	Manfredi M, Bizzarri B. et al. <i>Helicobacter pylori</i> infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. <i>Helicobacter.</i> 2012 Aug;17(4):254–63.
Первичная профилактика печеночной энцефалопатии	Lunia MK, Sharma BC. et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. <i>Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.</i> 2014 Jun;12(6):1003–1008.
Улучшение уровня трансаминаз при неалкогольной жировой болезни печени	Eslamparast T, Poustchi H, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. <i>Am J Clin Nutr.</i> 2014 Mar;99(3):535–42.



Авторы обзора ВГО

Francisco Guarner (Председатель, Испания), Mary Ellen Sanders (Сопредседатель, США), Rami Elhalim (Израиль), Richard Fedorak (Канада), Alfred Gangl (Австрия), James Ganisch (Южная Африка), Pedro Kaufmann (Уругвай), Tarkan Karakas (Турция), Ashir G. Khan (Пакистан), Nayoung Kim (Южная Корея), Juan Andrés De Paula (Аргентина), Balakrishnan Ramakrishna (Индия), Fergus Shanahan (Ирландия), Natalia Szajewska (Польша), Alan Thomson (Канада), Anton Le Mar (Нидерланды)

Приглашенные эксперты
Dan Merenstein (США)
Seppo Salminen (Финляндия)



World Gastroenterology Organisation
Global Guardian of Digestive Health. Serving the World.



American College of Gastroenterology
Advancing gastroenterology, improving patient care

2017 год

Всемирная Организация Гастроэнтерологов и Американская коллегия гастроэнтерологов рекомендуют прием пробиотиков при СРК

3 Клиническое применение

3.7 Синдром раздраженного кишечника (СРК)

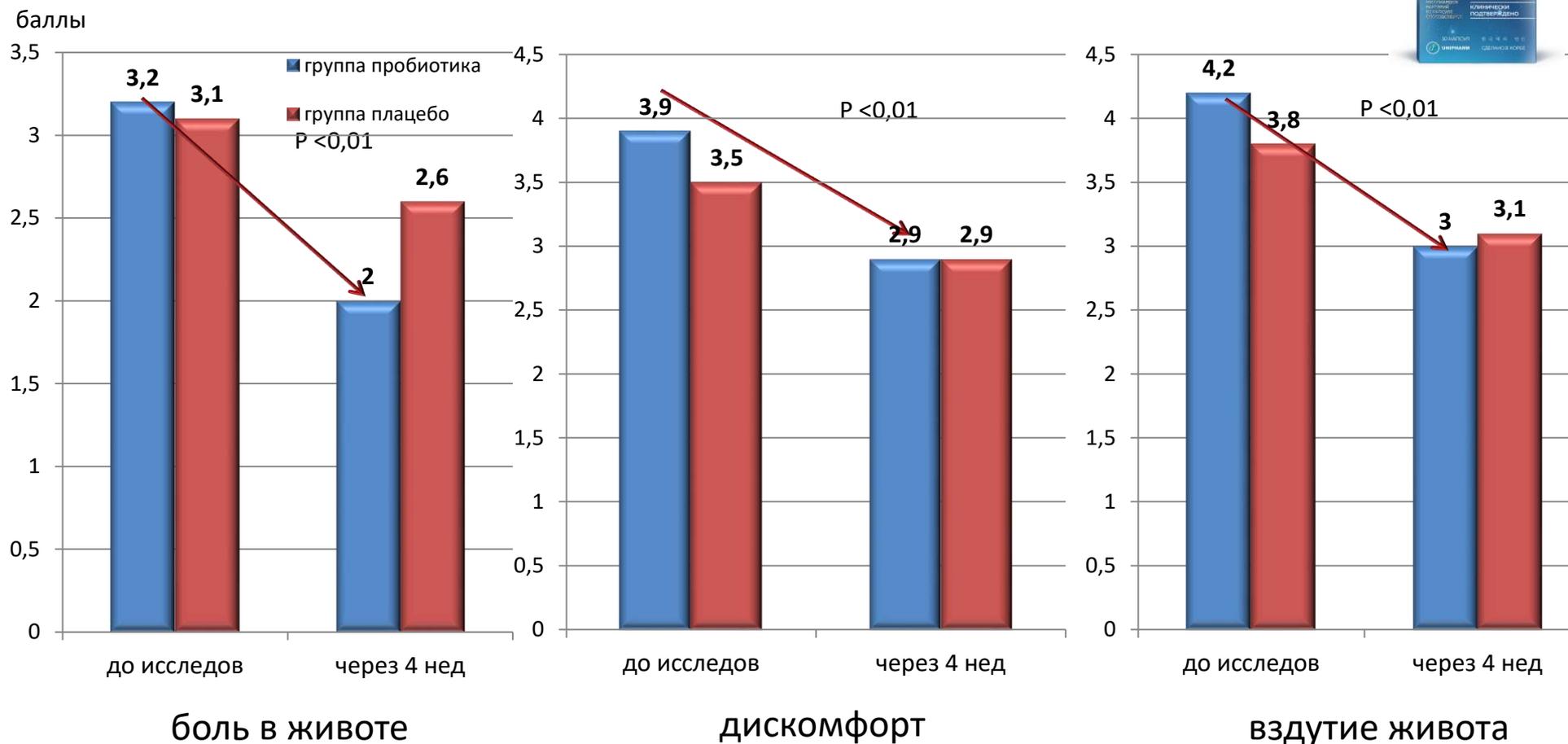
- Уменьшение абдоминального метеоризма и вздутия в результате применения пробиотиков – это неизменный результат, указанный в опубликованных исследованиях; некоторые штаммы могут уменьшать боль и обеспечивать общее улучшение самочувствия. Данные литературы позволяют предположить, что определенные **пробиотики** могут уменьшать симптоматику и улучшать качество жизни пациентов с функциональной абдоминальной болью.

Эффективность при СРК

	СРК (синдром раздраженного кишечника)
Название	Эффекты мультиштаммового пробиотика на симптомы СРК: рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование
Штаммы	<i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , and <i>S. thermophilus</i>
Опубликовано	Gastroenterology and Hepatology 2014 Jan;29(1):52-9. doi: 10.1111/jgh.12322.
Исследовательский центр	Dept. of Gastroenterology, Hanyang University School of Medicine, and Cell Biotech, Co. Ltd.
Дизайн исследования	Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование включало 49 пациентов с СРК (пробиотики: 25, плацебо:24). Пациенты были распределены на 2 группы: получавшие мультиштаммовые пробиотики или плацебо дважды в день в течение 4 недель.
Результат	В течение 4 недель приема отмечено снижение проявлений СРК. Уже ко 2 неделе в группе пробиотиков достоверное снижение симптомов. В анализах кала, <i>B. lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i> and <i>S. Thermophilus</i> достоверно увеличились в группе, принимавших пробиотики.

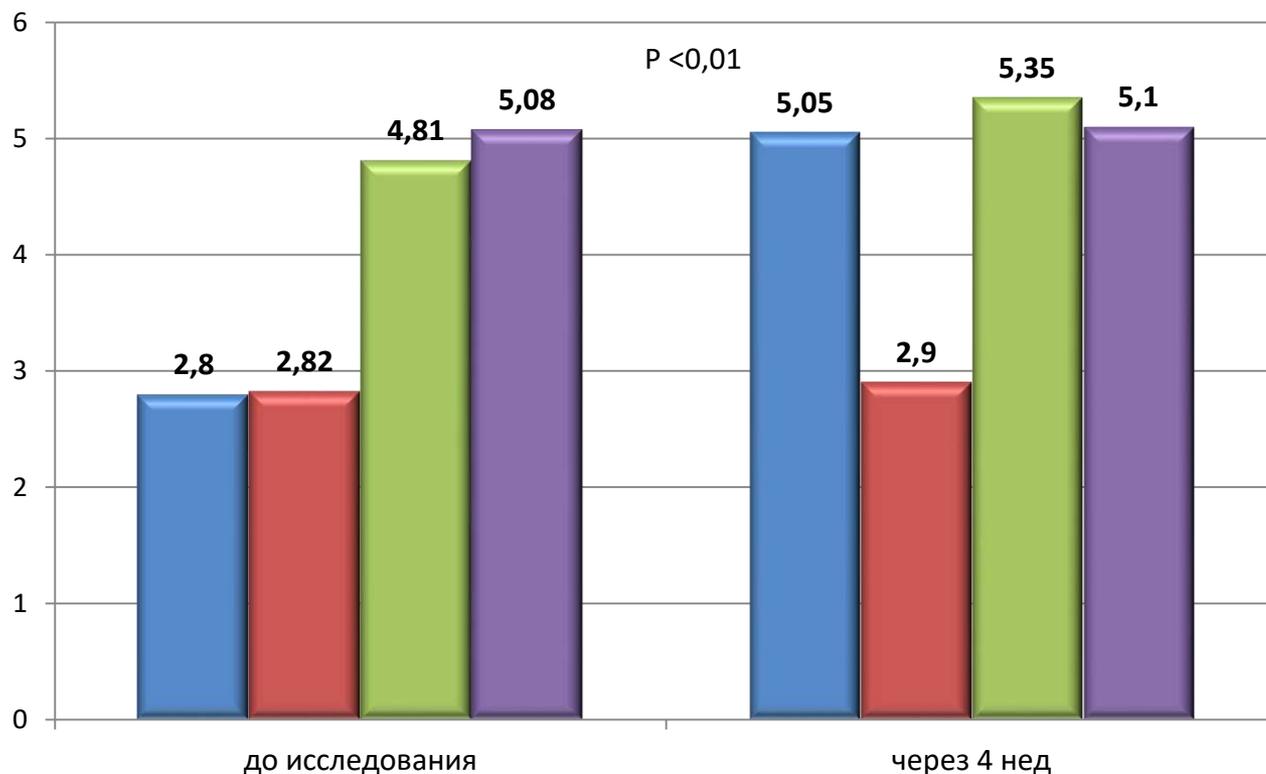


Динамика симптомов СРК в 2 группах в начале исследования и через 4 недели



Боль в животе, дискомфорт и вздутие живота на фоне приема пробиотика Необиотик Лактобаланс достоверно снижались.

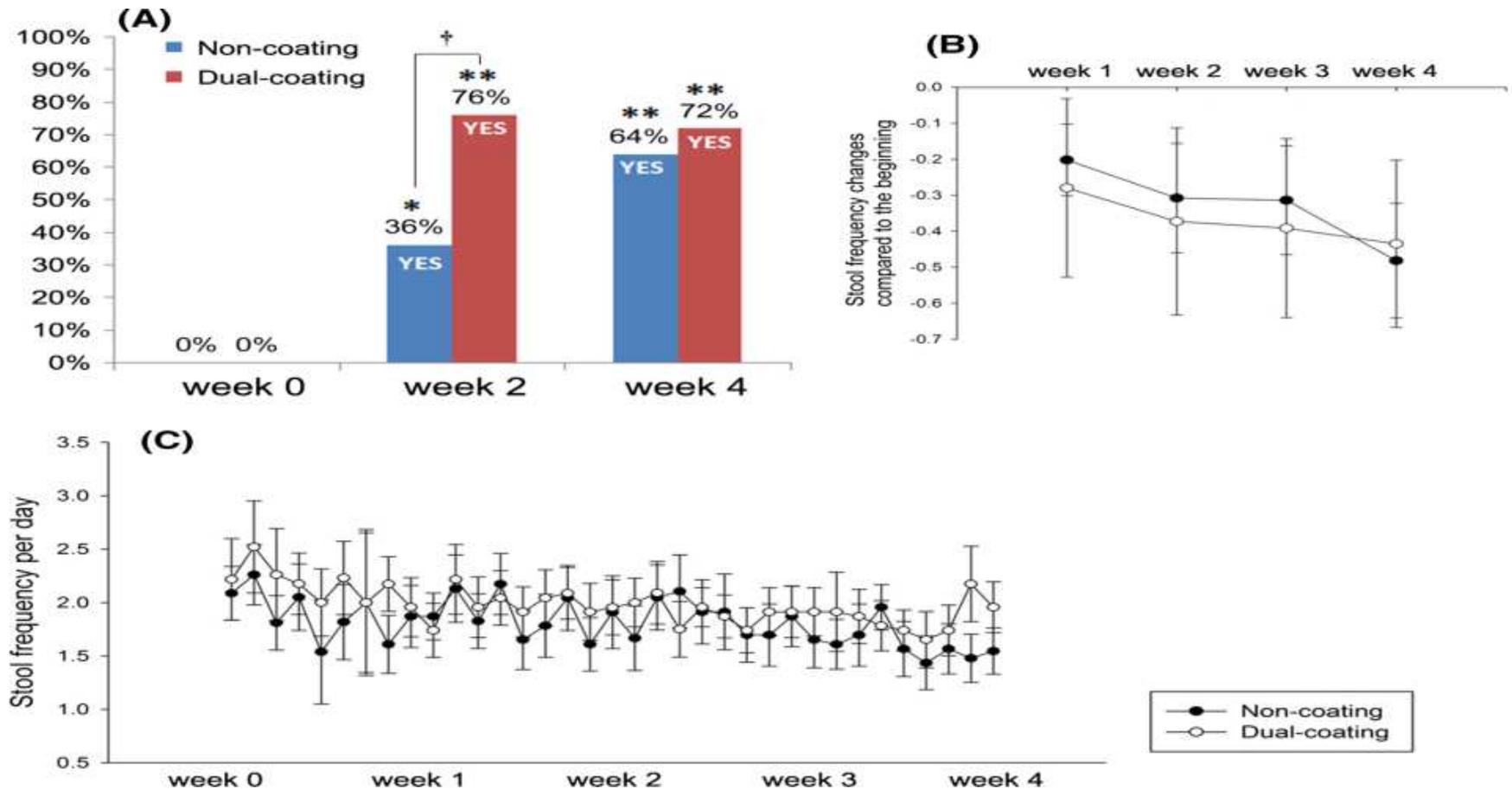
Изменения фекальной микробиоты (кол-во клеток / грамм в кале) в 2 группах между исходным уровнем и через 4 недели



- группа пробиотика L.rhamnosus
- группа плацебо L.rhamnosus
- группа пробиотика Str.thermophilus
- группа плацебо Str.thermophilus

В группе пробиотика Необиотик Лактобаланс были отмечены изменения в составе фекальной микрофлоры в стороны увеличения кол-ва бактерий через 4 нед приема пробиотика.

Эффективность при СРК: нормализация стула, снижение функциональных расстройств уже ко 2-й нед.



Эффективность при ВЗК

Рис. 1 Исследование длины кишечника через 4 недели после введения пробиотиков

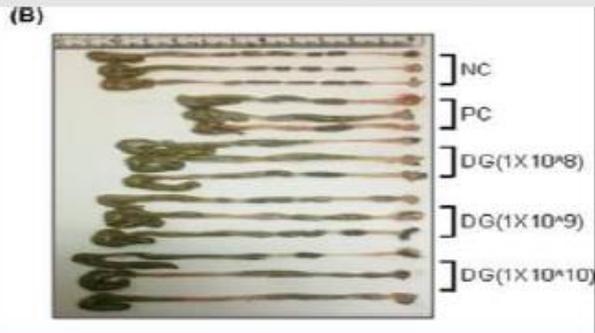
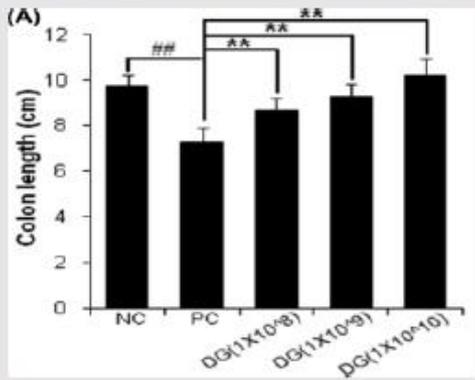
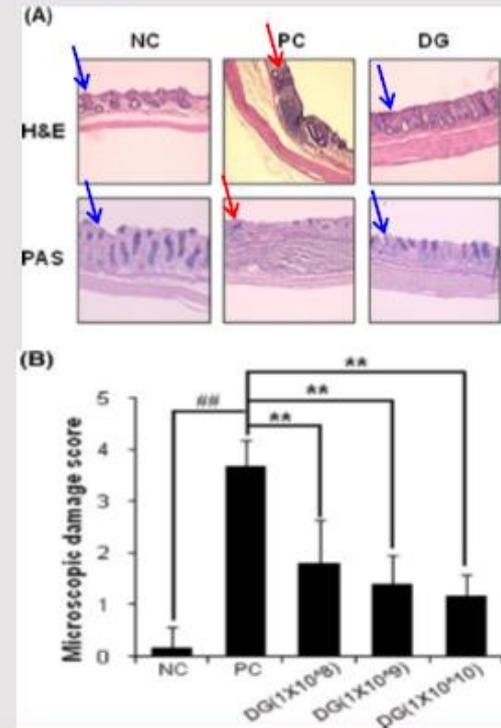


Рис. 2 Динамика гибели клеток в разных слоях слизистой оболочки



Эффективность при длительном приеме лекарств



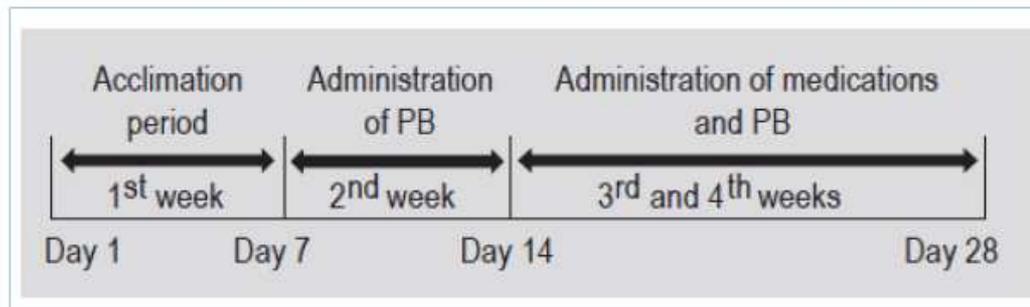
Полезные эффекты мультиштаммовых пробиотиков на предотвращение **желудочно-кишечных побочных эффектов**, индуцированные **лефлуномидом** и **амлодипином** у крыс

Beneficial Microbes, 2017

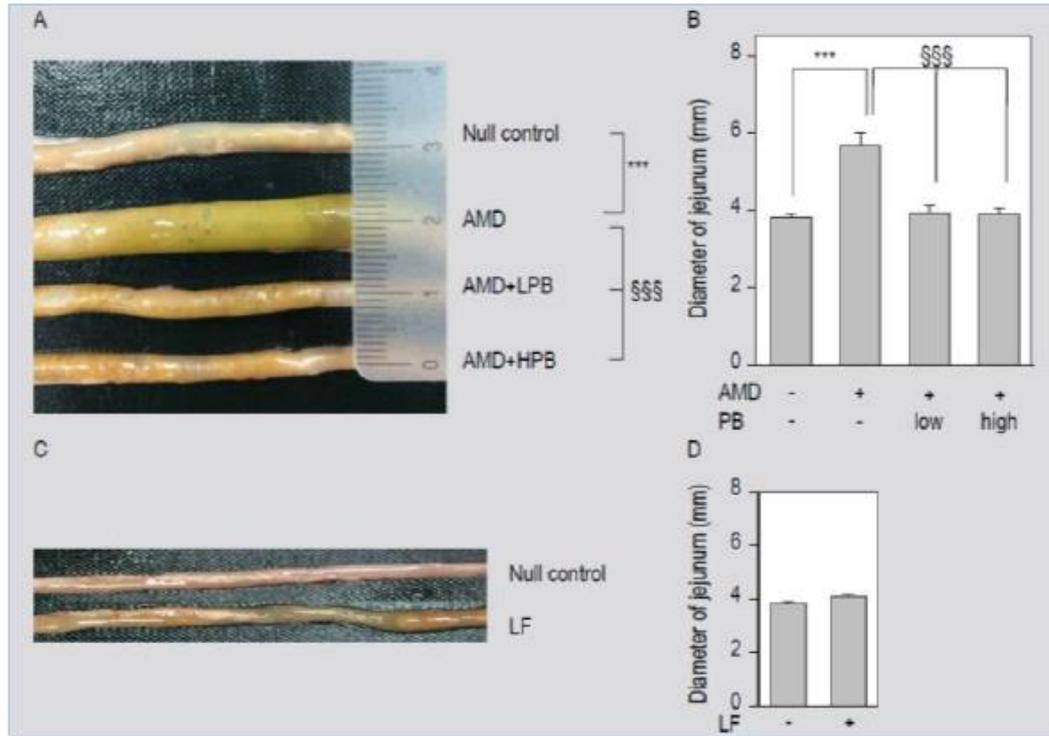
Лефлуномид (терапия ревматоидного артрита)

Амлодипин (терапия гипертензии)

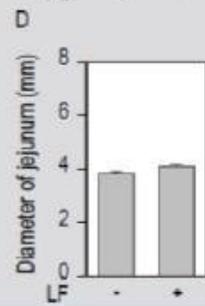
Дизайн исследования



Эффективность при длительном приеме лекарств

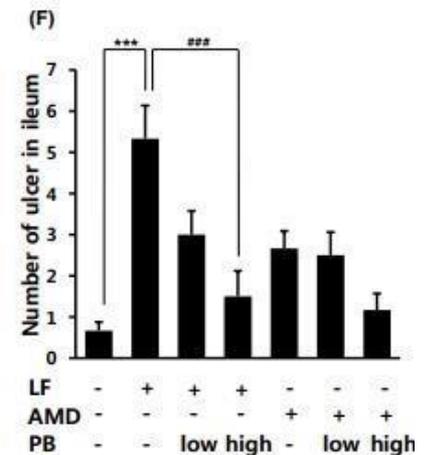
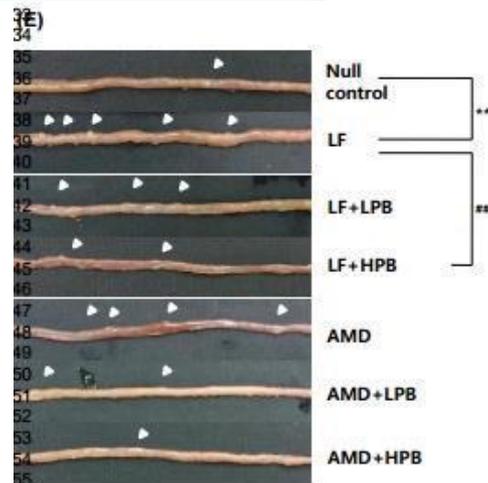


➤ Пробиотики снижают побочные эффекты (отек тонкого кишечника), вызванные Амлодипином



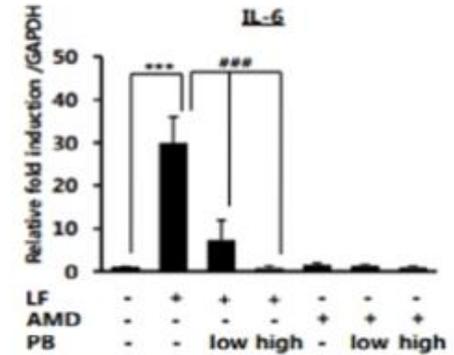
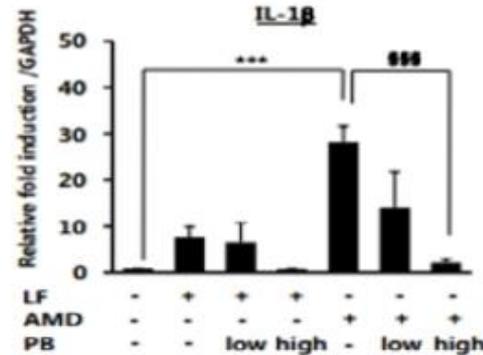
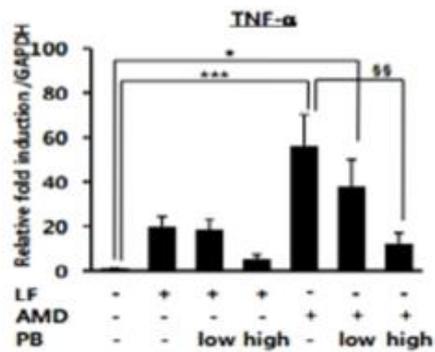
29

Динамика воспалительного процесса в дистальном отделе тонкой кишки

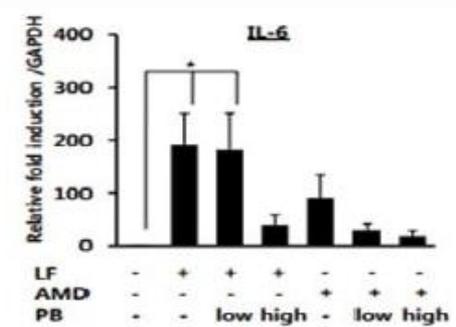
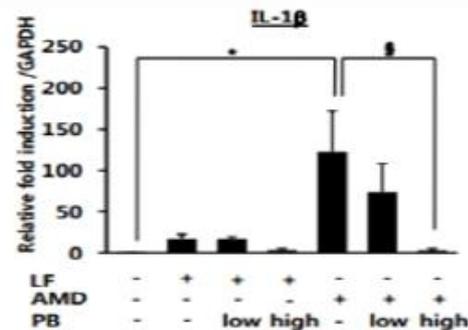
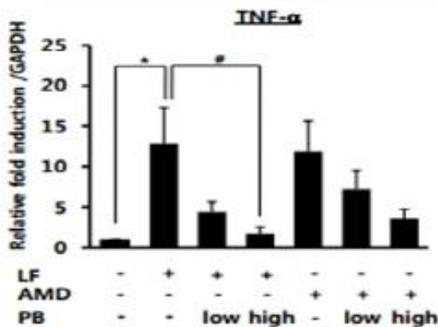


Анализ провоспалительных цитокинов в тонкой и толстой кишке

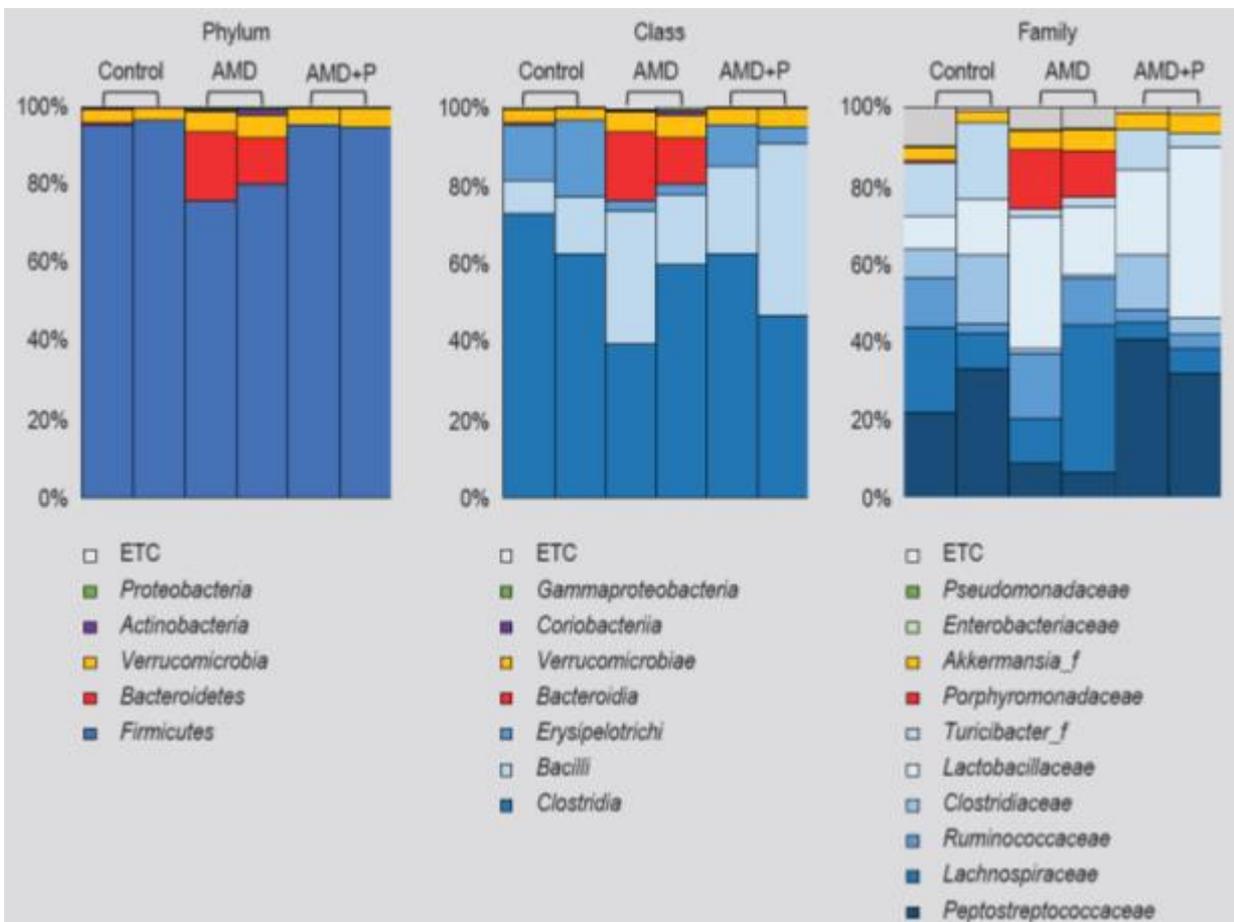
Тонкий
кишечник



Толстый
кишечник



Исследование изменений микробиоты при длительном приеме амлодипина



Заключение

- Эффективность мультиштаммовых пробиотиков выше, чем моноштаммовых
- Технология двойной оболочки и доставки бактерий позволяет достичь большей эффективности для восстановления микробиоты при СРК, ВЗК и других заболеваниях ЖКТ
- Технология двойной оболочки и доставки бактерий позволяет достичь большей эффективности в предотвращении нежелательных явлений у пациентов, длительно принимающих различные препараты (в т.ч. НПВП, амлодипин)



Спасибо за Ваше внимание!