



ПИМУ

ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Основана в 1920 году

«Микробная флора и резистентность детского организма» (разбор клинических случаев)

Н. Новгород 21.11.2019

д.м.н., проф. В.В. Краснов
зав. каф. инфекционных болезней

- На информационном ресурсе PubMed: по запросу «gut microbiota» можно найти всего 8 статей, датированных 2000 годом, 531 статью – 2011-м, и уже 3189 статей – 2016-м.
- Открываются новые перспективы использования микрофлоры в клинической практике в качестве точки приложения терапевтического вмешательства.
- Принимая во внимание тот факт, что состав микробиоты является индивидуальным для каждого человека, ее исследование как нельзя лучше вписывается в набирающую силу концепцию точного медицинского подхода.
- В поисковике Яндекс по запросу микрофлора кишечника и иммунитет найдено 8 000 000 результатов

Немного о терминах

- Микробиота – Набор микроорганизмов определенной локализации
- Микробиом – Набор микроорганизмов, их генов и факторов внешней среды определенной локализации
- Микробиом (микробиота) — собирательное название микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Различают микробиоты кожи, полости рта, кишечника и т.д.

Кишечная микробиота

- Представляет эволюционно сложившуюся экологическую систему разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма и поддерживающих биохимическое, метаболическое, иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья.
- Не более 10% клеток в организме человека являются дискретными клетками *Homo sapiens*. Все остальные клетки бактериального происхождения. Число генов в микробиоме на три порядка выше, чем генов в макроорганизме.
- В организме человека обитает 10^{14} бактерий, всего около 1100 видов. Общая масса всей микрофлоры достигает 2 кг!
- Толстая кишка – основное место обитания нормальной микрофлоры

- **Кишечная микробиота** представляет собой множество различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Это более 50 родов и более 500 видов бактерий, количество которых в ЖКТ человека превышает 10^{14} , что на один порядок больше числа клеток человеческого организма.
- Данные некоторых молекулярно-филогенетических исследований свидетельствуют о наличии в человеческом кишечнике от 15 до 36 (!) тысяч видов бактерий.

Frank D.N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. National Academy of Sciences. 2007. Vol. 104. №34. P.13780–13785.

Считается, что бактерии начинают заселять кишечник человека сразу после рождения. В основном это обитатели вагинального тракта матери. Тем не менее имеются данные о возможности более раннего попадания микробов в ЖКТ человека: исследование *M. Mshvildadze* показало наличие бактериальной ДНК в меконии здоровых новорожденных.

. Mshvildadze M., Neu J. The infant intestinal microbiome: Friend or foe?//Early Hum. Dev. 2010. Vol. 86. №1. P.67–71.

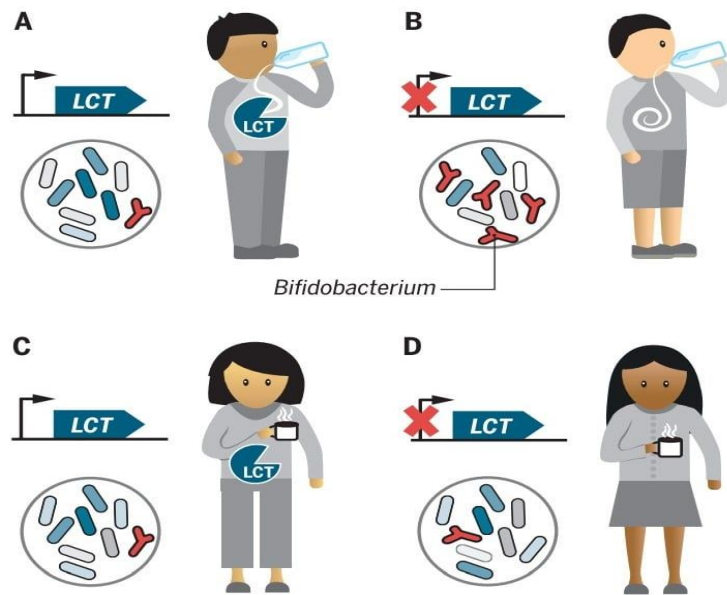
Также микроорганизмы обнаруживаются в ткани матки и плаценты

Ко второму году жизни ребенка его микробиота напоминает микробиоту взрослого организма.

Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. // Am. J. Clin. Nutr. American Society for Nutrition, 1999. Vol. 69. №5. P.1035S–1045S

Факты известные и не очень

- Микробиом регулирует многие внутренние процессы хозяина, обучает его иммунную систему, и, в сущности, вместе они являются общим единым организмом, поскольку микробиом совершенно необходим для нормального функционирования хозяина.
- Исследования показали, что восстановление баланса кишечной микрофлоры при дисбиозе, например, у дрозофил, приводит к продлению их жизни.
- Немецкие исследователи из института Биологии Старения впервые наблюдали эффект омолаживания после обмена кишечной микрофлорой между небольшими рыбами, которые называются нотобранхами Фурцера. Срок жизни рыб, поедающих фекалии своих юных собратьев, увеличился более чем на треть.
- Последние исследования человеческих популяций и эксперименты на мышах выявляют заметную согласованность взаимодействия таксонов кишечного микробиома, чье изобилие частично регулируется генотипом хозяина. Гены, тесно связанные с данными таксонами, кодируют диетические предпочтения, метаболизм и иммунитет.



Локусы гена лактазы связаны с относительным избытком бифидобактерий. Организмы с устойчивой лактазой обладают меньшим количеством бифидобактерий по сравнению с теми, у кого она отсутствует, что предполагает следующие гипотезы:

(А) Люди с устойчивостью лактазы, которые употребляют лактозу (показана как молоко), переваривают ее напрямую, снижая доступность лактозы для бифидобактерий и их относительный уровень.

(В) Люди с нестойкой лактазой, потребляющие повседневные продукты, позволяют использовать лактозу бифидобактериям, тем самым, способствуя увеличению их количества.

(С и D) В отсутствии потребления лактозы (показана в виде эспрессо) количество бифидобактерий снижено вне зависимости от наличия статуса стойкости лактазы.

- Рождение путем кесарева сечения негативно влияет на состав кишечной микробиоты у младенцев: ее разнообразие снижено, редуцировано представительство *Bacteroidetes*, а также ослаблен иммунный ответ, связанный с Т-хелперами 1-го типа. Эти изменения сохраняются на протяжении первых двух лет жизни.

Jakobsson H.E. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section // Gut. 2014. Vol. 63. №4. P.559–566.

- Микробиом кишечника человека состоит из приблизительно 100 триллионов бактерий, принадлежащих *нескольким* сотням различных видов.
- Микробиом включает в себя 4 основных типа бактерий, охватывающих более 90% общей популяции микроорганизмов, а именно типы: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, а также ряд более редких типов — Verrucomicrobia и Fusobacteria. Соотношение и состав данных типов бактерий значительно варьируется вдоль желудочно-кишечного тракта, а также изменяется под влиянием различных факторов внешней среды и доступности питательных веществ.
- Эволюция и созревание микробиома у детей проходит в 4 этапа и характеризуется как количественным, так и качественным изменением состава бактерий кишечника, происходящим под влиянием перемены рациона питания и внешних факторов.

Функции нормофлоры

- Участие в формировании колонизационной резистентности
- Стимуляция перистальтики кишечника
- Участие в процессах пищеварения и обмена веществ
- Участие в регуляции баланса микроэлементов
- Участие в образовании биологически активных органических соединений (летучие жирные кислоты)
- Синтез витаминов
- Детоксицирующая способность
- **Иммуномодулирующий эффект (GALT-система)**

- Благодаря большому геномному разнообразию и метаболической активности микробиота кишечника обеспечивает ряд полезных эффектов. Одна из наиболее важных ролей этих микроорганизмов – содействие сохранению целостности слизистой оболочки, обеспечение витаминами, и защита от патогенов.
- Взаимодействие между микробиотой и иммунной системой слизистой оболочки имеет решающее значение для формирования нормального иммунитета.
- Бактерии толстого кишечника ферментируют сложные углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты (пропионат, бутират и ацетат). Показана противовоспалительная и противоопухолевая активность бутирата. Бутират может ослаблять бактериальную транслокацию и усиливать барьерную функцию кишечника.

Физическое присутствие микробиоты в ЖКТ влияет на колонизацию патогенов, конкурируя за сайты связывания или источники питательных веществ или путем продукции противомикробных веществ. Антибиотики оказывают влияние на микробиоту, изменяют питательный ландшафт кишечника и приводят к расширению патогенных популяций. Например, *S. Typhimurium* и *C. difficile* используют фукозу и сиаловую кислоту, высвобождаемую кишечной микробиотой, а повышение уровня сиаловой кислоты после антибиотикотерапии способствует их более широкому распространению в кишечнике. Микробиота ЖКТ стимулирует хозяина производить различные противомикробные соединения, индуцирует продукцию клетками слизистой оболочки IgA

Jandhyala S.M. Role of the normal gut microbiota//World J. Gastroenterol. 2015. V. 21. 8787–8803. DOI:10.3748/wjg.v21.i29.8787.



Коррекция микрофлоры проводится по следующей схеме:

на 5-7-10 дней назначаются пробиотики и затем на 30-40 дней пребиотик.

Всего в течение «холодного времени года» проводится 3-4 курса.

пробиотики

Английские мультипробиотики нового поколения

Для детей с
рождения



Lactobacillus casei PXN 37

Lactobacillus rhamnosus PXN 54

Lactobacillus acidophilus PXN 35,

Bifidobacterium breve PXN 25

Bifidobacterium infantis PXN 27

Bifidobacterium longum PXN 30

Streptococcus thermophilus PXN 66

Пребиотик - фруктоолигосахарид

Для детей старше 3
лет и взрослых



Lactobacillus casei PXN 37

Lactobacillus rhamnosus PXN 54

Lactobacillus plantarum PXN 47

Lactobacillus fermentum PXN 44

Bifidobacterium bifidum PXN 23

Bifidobacterium breve PXN 25

Bifidobacterium longum PXN 30

Lactobacillus acidophilus PXN 35

Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63

Streptococcus thermophilus PXN 66

Bifidobacterium infantis PXN 27

Lactobacillus bulgaricus PXN 39

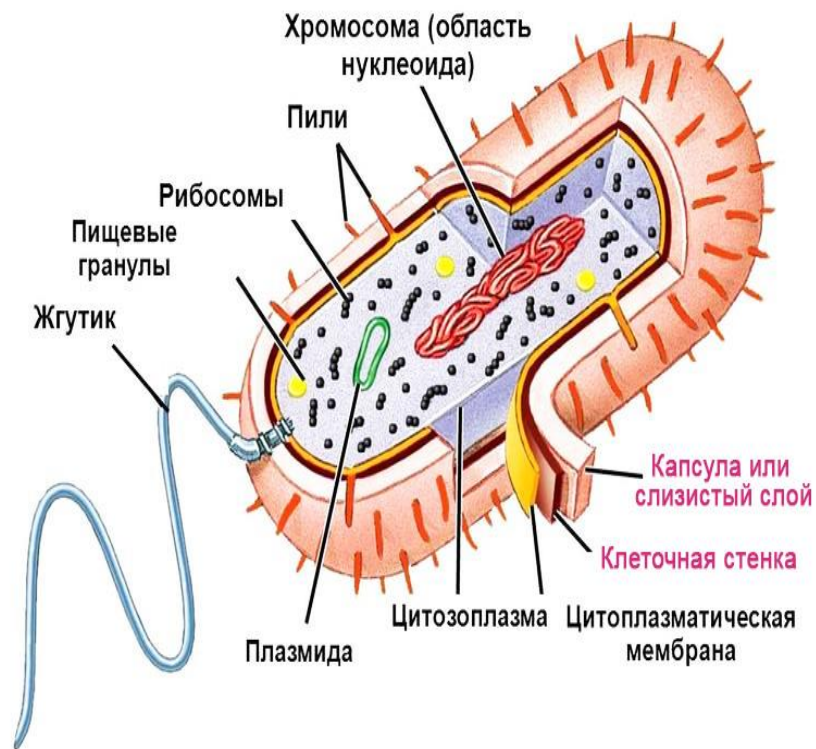
Lactobacillus helveticus PXN 45

Lactobacillus salivarius PXN 57

Преимущества мультипробиотика Бак-сет

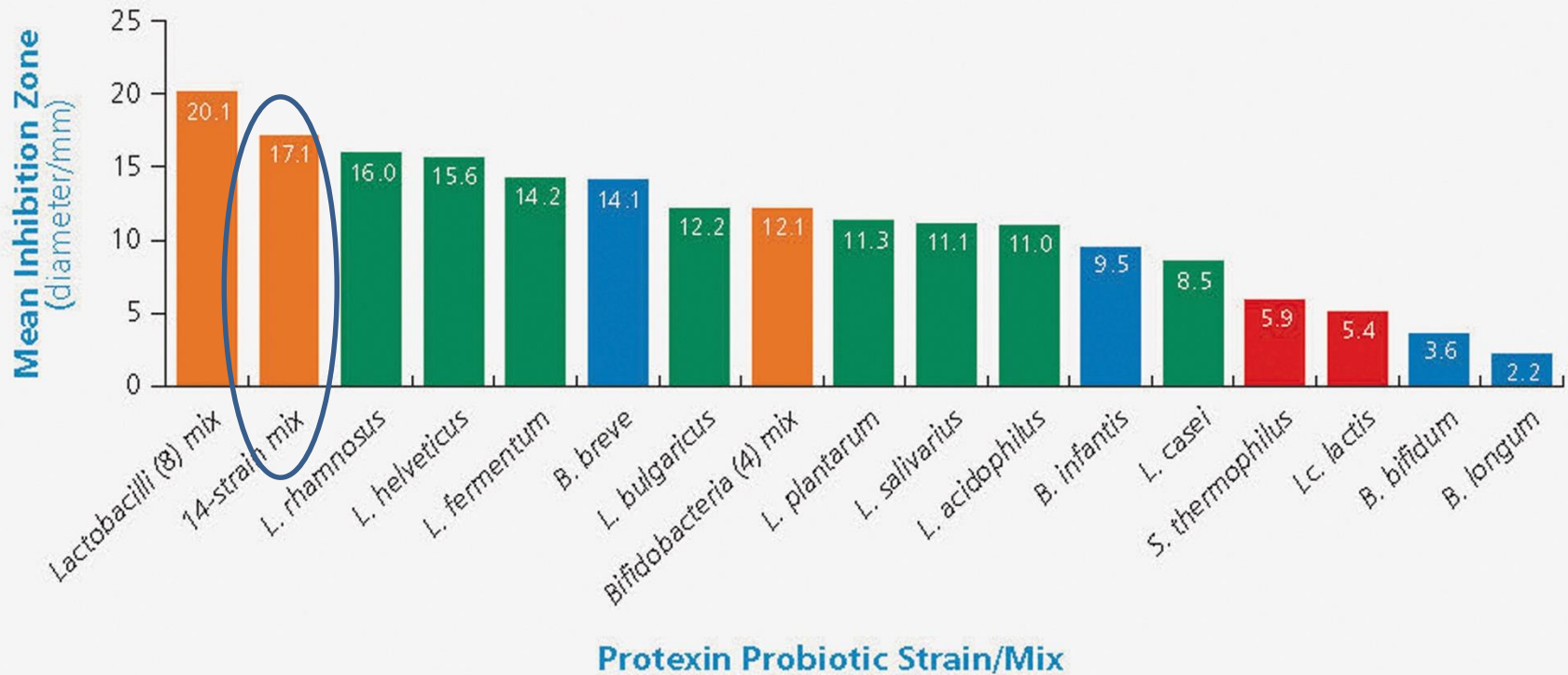
- Мульти-видовый состав (7 и 14 видов бактерий) обеспечивает микробное разнообразие кишечника
- Повышение биологической активности за счет синергии разных видов бактерий
- Возможность выбора для заселения наиболее адекватным видом микроорганизмов
- Не требует хранения в холодильнике
- Разрешен с рождения (Бак-Сет беби)
- Удобство применения – 1 раз в день
- Не содержит лактозу
- Кислотоустойчивые штаммы

- Бактерии, входящие в состав Бак-Сета, сохраняют жизнеспособность, высокую активность и кислотоустойчивость в течение всего срока годности (2 года) при комнатной температуре!
- Щадящая технология производства – фильтрация вместо центрифугирования с последующим микрокапсулированием и лиофилизацией, позволяет избежать разрушения естественной оболочки бактерий, что повышает их устойчивость и выживаемость



Мульти-штаммовые пробиотики обладают более высокой антимикробной активностью (*C. difficile*) по сравнению с отдельными штаммами ($P < 0,05$)

Inhibition of *C. difficile* by Protexin probiotic strains and mixtures



« Зостерин - Ультра» получают из морской травы *Zostera marina*, которая произрастает в экологически чистых акваториях Приморского края.

Основные свойства:

1.Энторосорбция-способность захватывать в желудочно-кишечном тракте вредные вещества и выводить их из организма

2.Гемосорбция-способность попадать в кровь и внутренние органы, связывать там вредные вещества и выводить их через выделительные системы организма (низкомолекулярные фракции (1-30 кД) проникают в кровь.



Зостерин-Ультра 30% в педиатрии

дети до 3 лет-не более 0,25

дети от 3 до 12 лет- 0,5

- Аллергодерматозы, респираторные аллергии- 10 дней*
- Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, острые эрозивные гастродуодениты- 10-20 дней*
- Гастродуодениты, энтероколиты- 10-15 дней*
- ДЖВП, рефлюкс-гастриты- 10 дней*
- Дисбактериозы кишечника, профилактика дисбактериозов при длительной антибактериальной терапии- 10-20 дней*

Зостерин-Ультра 60% в педиатрии

дети от 3 до 12 лет- 0,25

- Крапивница, аллергический дерматит, аллергический ринит, аллергический бронхит, аллергодерматозы, респираторные аллергии- 10 дней
 - Лечение гриппа и других ОРВИ (в комплексной терапии)– 4-6 дней
- NB!** Суточная доза может быть увеличена в 2 раза
- Интоксикация тяжелыми металлами и радионуклидами (носительство)

К вопросу о клинических примерах

- Пролонгированная коррекция микробиоты кишечника является составляющей комплексной реабилитации детей с частыми рекуррентными **Респираторными инфекциями**
- Комплекс также включает дотацию ВМК и ограниченное использование иммуномодуляторов.
- **Эффективность мероприятий достигает 80-90%**

НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИНФЕКЦИОНИСТОВ

**7-ая межрегиональная междисциплинарная
научно-практическая конференция**

**«АКТУАЛЬНЫЕ
инфекционные болезни
Волго-Вятского региона»**

27 – 28 ноября

«Маринс Парк Отель»

**Конференция проходит обязательную аккредитацию
в системе НМО**

Благодарю за внимание.



Большое Болдино - осень