

Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Кафедра гастроэнтерологии
Российского национального
исследовательского медицинского
университета им. Н.И.Пирогова

Агафонова Н.А.

13.11.2014

Синдром раздраженного кишечника

Распространенность **СРК** около 20% (9-48%)

Средний возраст больных с **СРК** 24-41 год

Соотношение женщин и мужчин с **СРК** 2:1

Пациенты с **СРК** - 1/3 всех пациентов у врачей общей практики

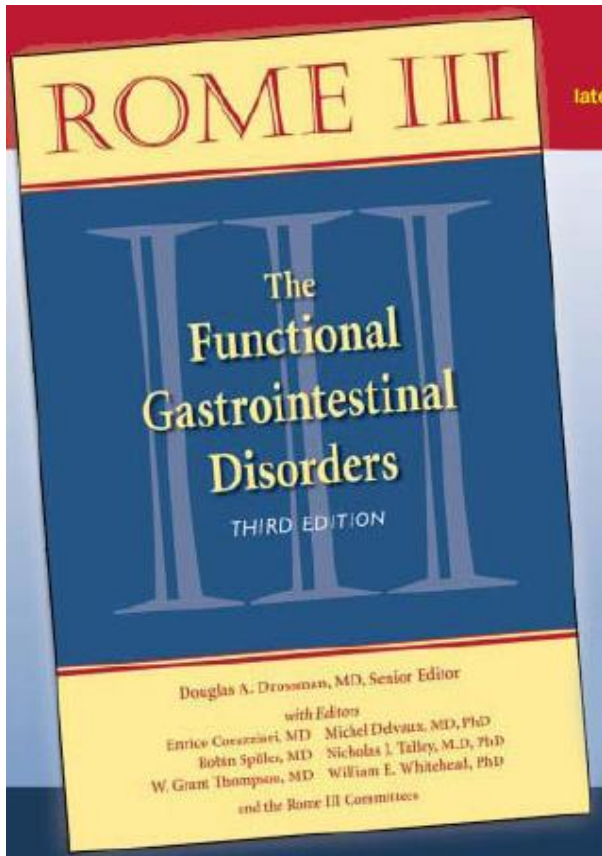
1% субъектов с симптомами **СРК** направляются к специалисту.
(Camilleri M., 2001)



СРК- биопсихосоциальное расстройство, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов : психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции (нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника).

Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника

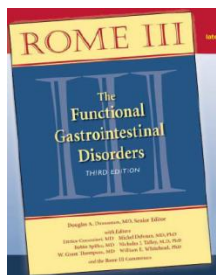
(Рим III 2006 г)



- Рецидивирующая боль в животе или дискомфорт по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес., с началом симптомов не менее 6 мес., связанные с двумя или более из нижеследующих признаков: улучшение после дефекации; начало связано с изменением частоты стула; начало связано с изменением формы стула. Дополнительными симптомами являются:
 - патологическая частота стула ([a] < 3 раз в неделю, или [b] > 3 раз в день);
 - патологическая форма стула [c] комковатый/твердый стул или [d] жидкий/водянистый стул
 - [e] натуживание при дефекации;
 - [f] императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие

Примечание: при проведении патофизиологических и клинических исследований жалобы должны отмечаться не реже 2 дней в неделю.

Gastroenterology, 2006. V.130. P.1480-1491



Разделение СРК по преобладающей форме стула



- СРК с запором (IBS-C)- твердый или комковатый стул >25% и жидкий или водянистый стул <25% дефекаций *
Встречается у 1\3 больных, чаще у женщин
- СРК с диареей (IBS-D)- жидкий или водянистый стул >25% и твердый или комковатый стул <25% дефекаций *
Встречается у 1\3 больных, чаще у мужчин
- Смешанный СРК (IBS-M)- твердый или комковатый стул >25% и жидкий или водянистый стул >25% дефекаций *
Встречается у 1\3 до 1\2 всех случаев
- Неклассифицируемый СРК – патологическая консистенция стула соответствует критериям IBS-C, D, или M. *
(- без применения антидиарейных или слабительных средств)*

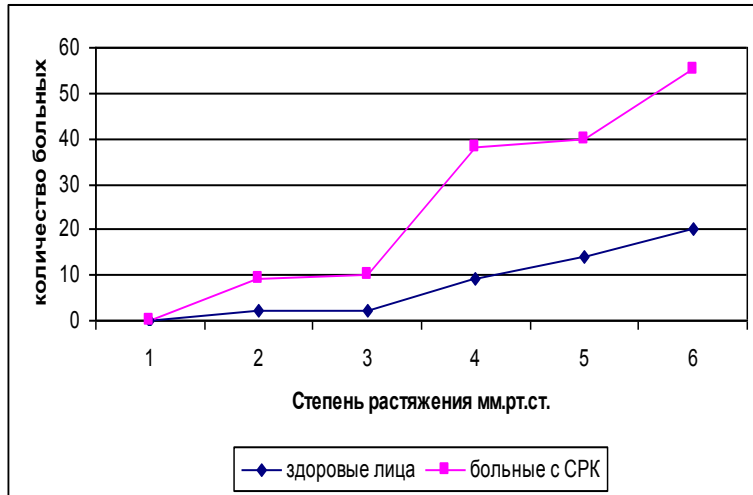
КОД ПО МКБ-10

К 58 Синдром раздраженного кишечника

К 58.0 Синдром раздражённого кишечника с диареей.

К 58.9 Синдром раздражённого кишечника без диареи.

Висцеральная гиперчувствительность – важная составляющая формирования функциональной боли при СРК



(Whitehead, 1988г)

Висцеральная гиперчувствительность - повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы

Одним из проявлений висцеральной гиперчувствительности является

висцеральная гипералгезия.

Выделяют :

первичную гипералгезию - развивается в области поврежденных тканей в результате повышения чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов и

вторичную гипералгезию - центральная сенситизация в результате повышения возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга

1) Более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге её восприятия

2) Снижен порог восприятия боли

Факторы, способствующие формированию висцеральной гиперчувствительности:

психо-социальный стресс,

хронические физические перегрузки,

кишечные инфекции,

наследственность

Ключевые звенья патогенеза СРК

1. Психосоматические нарушения, реализующиеся по оси «головной мозг - кишечник»*
2. Висцеральная гиперчувствительность**
3. Изменение моторной функции кишечника (спастическая или гипермоторная дискинезия) – нарушение кишечного транзита**
4. Нарушение кишечного микробиома**
5. Активация иммунной системы стенки кишечника и субклиническое воспаление***

* Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS // Front Pharmacol. – 2012. - Vol. 5, № 3. - P. 127. - doi: 10.3389/fphar.2012.00127.

** Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях патологии // Практик. Медицина. – 2014. - №1 (77). – С 12-20.

*** Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - Vol. 7, № 3. - P. 163-73. - doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.

Взаимосвязь СРК и микрофлоры

- - **эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства существования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК);**
- - выявление при СРК признаков хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника и его связь с нарушением состава кишечной микрофлоры;
- - доказательства, что СРК может быть ассоциирован с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO), или с другими изменениями в кишечной микрофлоре.
- - положительный эффект использования при СРК антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков.

[Dunlop SP., Jenkins D., Spiller RS. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. American J Gastroenterology 2003; 98 (7):1578 – 1583.

Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea. Clin Infect Dis 1993; 16 (1 2):77-82]

- ***Пусковые
Факторы СРК***

- **Воспаление и инфекция**
- Генетическая предрасположенность
- Диета
- Психосоциальные факторы, стресс
- Коморбидные состояния

- **Вспомогательные классификации СРК**

- Классификация по основному симптому (причиняющему больному основной дискомфорт):
 - а) СРК с преобладанием нарушения частоты стула;*
 - в) СРК с преобладанием болевого синдрома*
 - с) СРК с преобладанием метеоризма*
- Классификация по наличию отягощающих факторов:
 - а) **Постинфекционный СРК***
 - в) СРК, связанный с приемом определенных пищевых продуктов*
 - с) СРК, связанный со стрессом*

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК)

СРК и кишечные инфекции

- У 24-32% больных, перенесших острую кишечную инфекцию в течение 3-х месяцев развивается СРК-подобный синдром. Впервые описано G.T. Stewart в 1950 (McKendrick M.W., Read N.W., 1994; Neal K.R., Hebden J., Spiller R., 1997).
- У 53,1% больных СРК определяются антигены кишечных бактерий - антигены шигеллы Флекснера . (А.И.Парфенов, И.Н. Ручкина 2000).
- К факторам риска формирования постинфекционного варианта СРК, относятся женский пол (относительный риск [OR] = 3,0), курение (OR = 4,8), прием антибиотиков (OR = 4,1), наличие депрессии (OR = 3,2) и жизненно значимых событий (OR = 2,0).

[Dunlop SP., Jenkins D., Spiller RS. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. American J Gastroenterology 2003; 98 (7):1578 – 1583.

Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea. Clin Infect Dis 1993; 16 (1 2):77-82]

Отличия ПИ-СРК и СРК

- Диарея встречается чаще при ПИ-СРК (70%), чем при СРК (42%)
- Предшествующее лечение по поводу депрессии или тревоги было реже у больных с ПИ-СРК (26%), чем СРК (54%)
- Повышение проницаемости стеки кишки при ПИ-СРК доказывается обнаружением сниженного уровня белков плотных контактов (окклюдинов и клаудинов) в слизистой оболочке кишечника и может коррелировать с тяжестью течения заболевания. Повышение проницаемости приводит к проникновению антигенов эндогенной микрофлоры, что подтверждается повышенной экспрессией toll подобных рецепторов слизистой оболочки кишечника, распознающих компоненты бактериальных клеток (G. Barbara 2009)
- Повышение Ес-клеток, лимфоцитов, mast-клеток в слизистой кишки на 25% выше у больных с ПИ-СРК, с увеличением выделения триптазы, гистамина и серотонина, повышение уровня провоспалительных цитокинов: TNF- α , интерлейкинов 1, 6 и др (Spiller R.S., Jenkins D. Gut 2000)

Особенности ПИ-СРК. Персистенция антигенов кишечных бактерий

- Благодаря современным иммунологическим методам и полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена новая форма взаимодействия организма с патогенной микрофлорой — ***длительная персистенция маркеров кишечных инфекций***
- Длительное внутриклеточное паразитирование возбудителей кишечных инфекций:
 - При взаимодействии патогенной микрофлоры с иммунными механизмами защиты организма снижаются их вирулентные свойства, и возбудитель приобретает способность к длительной персистенции в организме больных
 - Выделение маркеров кишечных инфекций происходит по мере обновления кишечного эпителия, когда **антигены выделяются в просвет кишки в виде остатков микробной клетки** — липополисахаридов в свободном виде либо в соединении с секреторным IgA
 - Возрастает атака антигенами на организм больного, которые, в свою очередь, приводят к еще более выраженному нарушению иммунного ответа и тем самым создают условия роста условно-патогенной микрофлоры

Ющюк Н.Д., Бродов Л.Е.» Острые кишечные инфекции. Диагностика и лечение» М. Медицина 2001г.

Клинико–лабораторные критерии, характерные для ПИ-СРК

- Упоминание в анамнезе ОКИ, предшествовавшей заболеванию.
- Обнаружение маркеров ОКИ в биологических средах больного.
- Наличие в крови антител к ОКИ в низких титрах
- Изменение фекальной микрофлоры в бактериологических посевах кала.
- Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
- Снижение напряженности иммунитета.
- Положительный эффект терапии биологически–активными препаратами, пре– и пробиотиками.

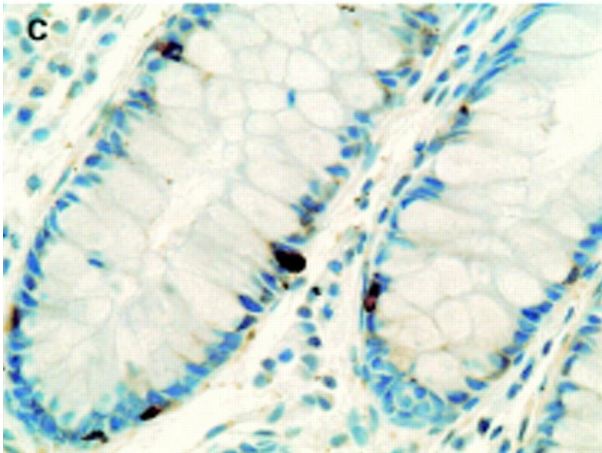
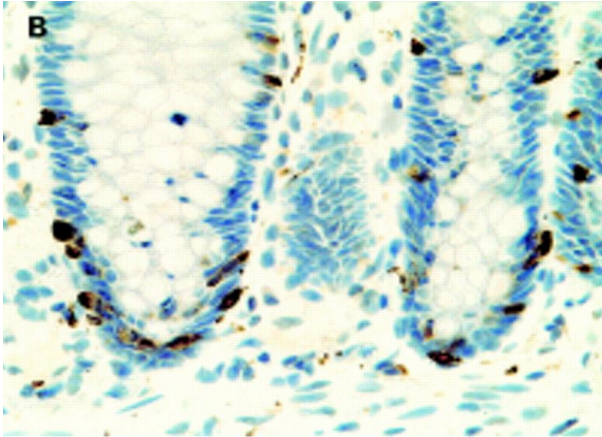
Взаимосвязь СРК и микрофлоры

- - эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства существования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК);
- - **выявление при СРК признаков хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника и его связь с нарушением состава кишечной микрофлоры;**
- - предположение, что СРК может быть ассоциирован с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO), или с другими изменениями в кишечной микрофлоре.
- - положительный эффект использования при СРК антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков.

[Dunlop SP., Jenkins D., Spiller RS. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. American J Gastroenterology 2003; 98 (7):1578 – 1583.

Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea. Clin Infect Dis 1993; 16 (1 2):77-82]

Увеличение количества энтероэндокринных клеток в основании крипт у пациентов через 3 недели после инфекции *Campylobacter jejuni* (B) по сравнению с контролем (C)*

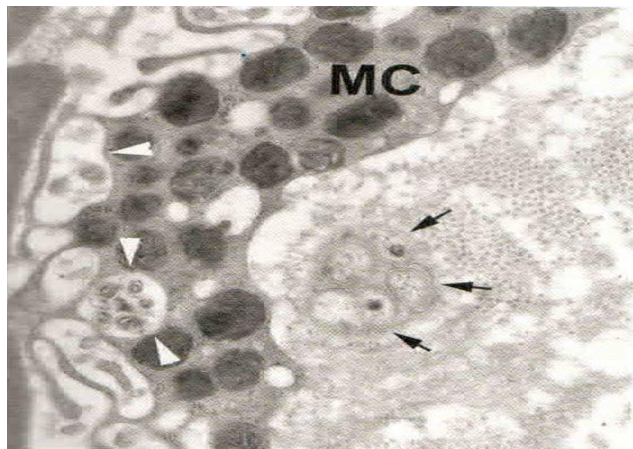


■ **Энтерохроматофинные клетки накапливают 90 % серотонина в пределах желудочно-кишечного тракта. Эти клетки действуют как трансдюссеры просветных стимулов, которые стимулируют выделение серотонина, чтобы действовать на нервы подслизистой оболочки и, следовательно, играть ключевую роль в перистальтике, болевой чувствительности и интестинальной секреции!**

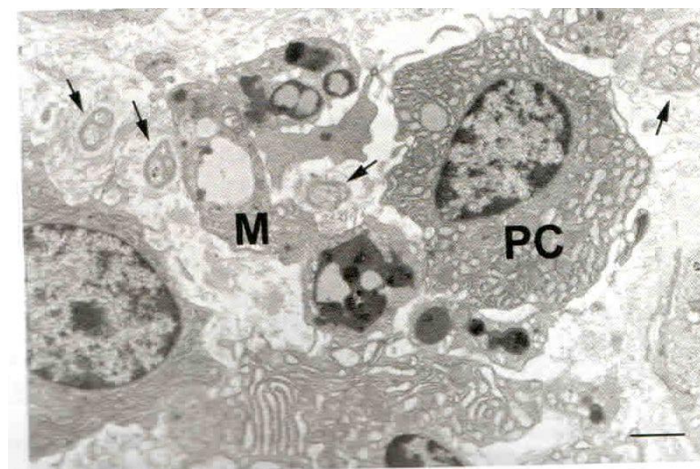
* Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000 Dec;47(6):804-11..

Биопсии из прямой кишки, окрашенные синаптофизин
Синаптофизин позитивные - коричневые, голубое контрастирование - гематоксилин гематоксилин

Воспаление вызывает сенситизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК



Типичное появление дегранулирующих тучных клеток (МС) (показаны белыми стрелками) в непосредственной близости (<5 мкм) от нервного волокна (черные стрелки) в слизистой оболочке толстой кишки пациента с СРК*

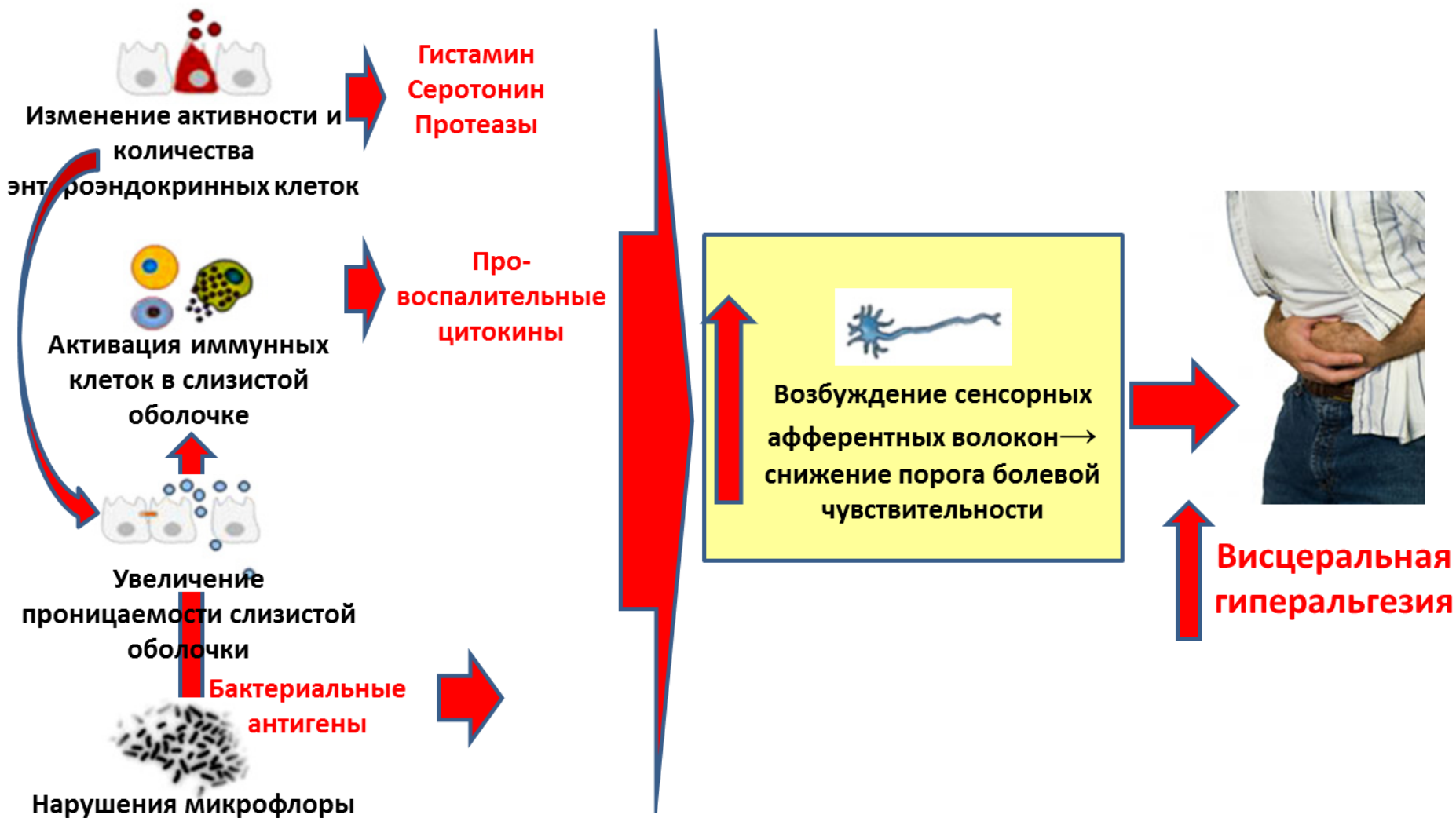


Ассоциация между нервными волокнами (стрелки) и иммунными (М – макрофаг и РС – плазматическая клетка) в слизистой оболочке у пациента с СРК* (Калибровочная полоска = 5 мкм)

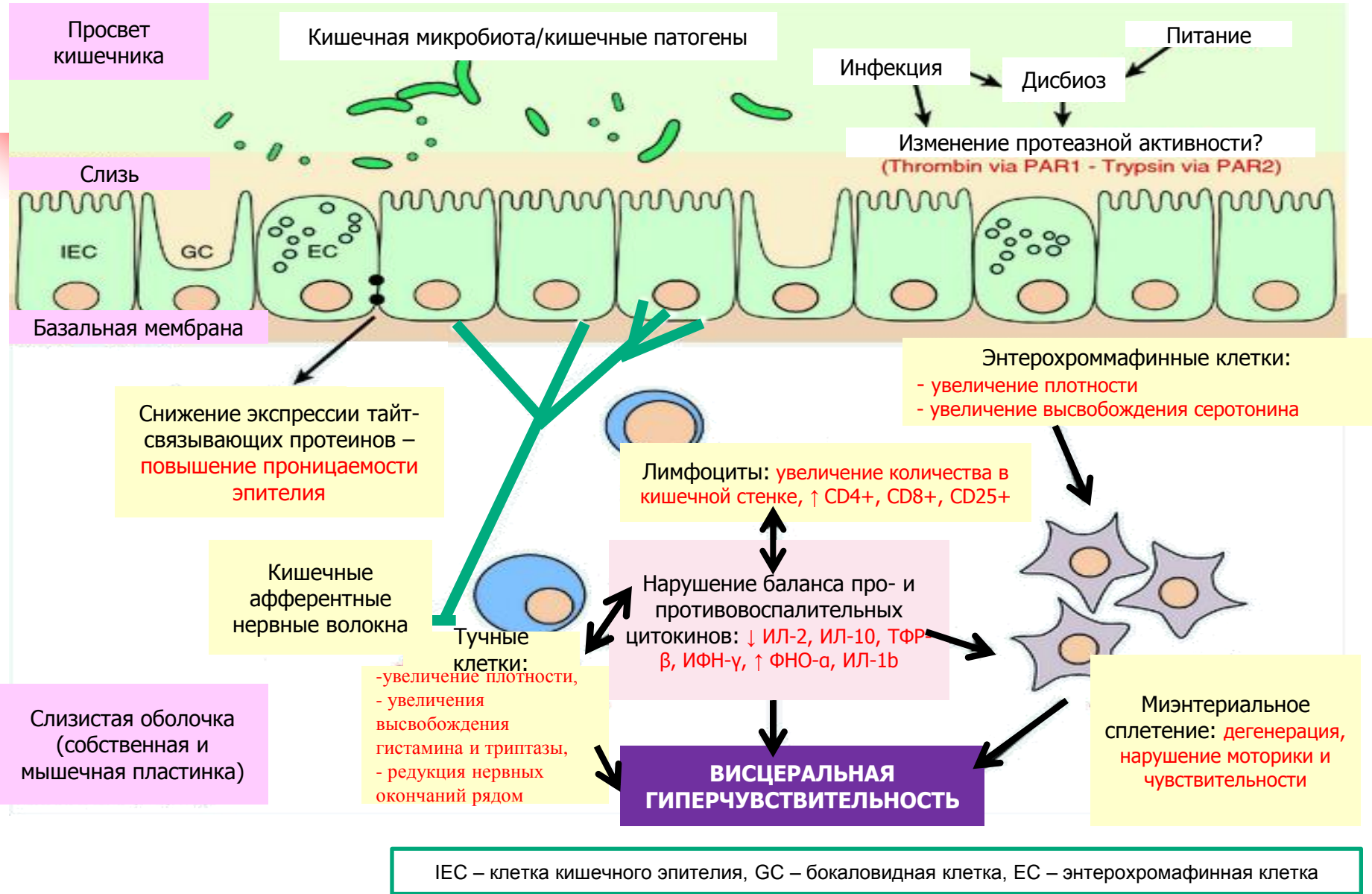
Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):693-702.

De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, Stanghellini V, De Ponti F, Corinaldesi R, Moses PL, Sharkey KA, Mawe GM. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology*. 2004 Jun;126(7):1872-83

Механизм развития висцеральной гиперчувствительности при СРК



Иммунное воспаление и клинические проявления СРК



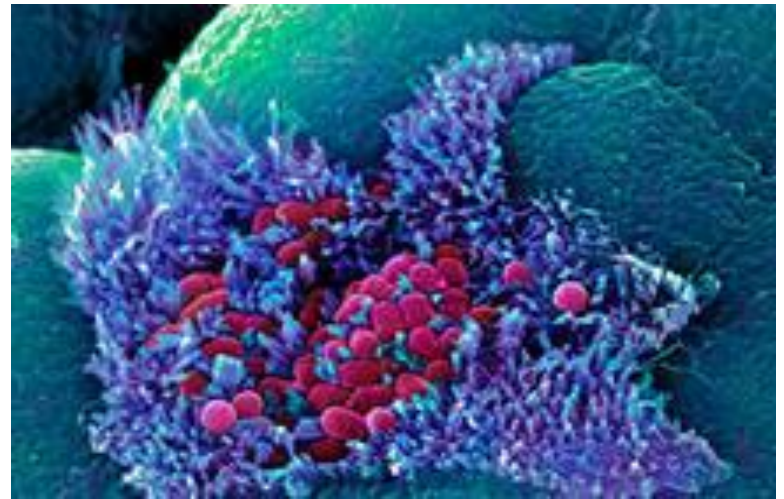
Взаимосвязь СРК и микрофлоры

- - эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства существования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК);
- - выявление при СРК признаков хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника и его связь с нарушением состава кишечной микрофлоры;
- - **предположение, что СРК может быть ассоциирован с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO), или с другими изменениями в кишечной микрофлоре.**
- - положительный эффект использования при СРК антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков.

[Dunlop SP., Jenkins D., Spiller RS. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. American J Gastroenterology 2003; 98 (7):1578 – 1583.

Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea. Clin Infect Dis 1993; 16 (1 2):77-82)]

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



Степени выраженности СИБР:

- I – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г);*
- II – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/г);*
- III – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более)*

СИБР - полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением количества нормальной микробной флоры и/или появлением патологической микрофлоры в тонкой кишке, что приводит к развитию нарушений функций пищеварительного конвейера.

Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed. J–C. Rambaud, J–P. Buts et all. JL Eurontext. Paris. 2006, Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. //Фарматека, 2009, № 2 с.

Факторы риска для развития СИБР

- **Структурно-анатомические**
 - Дивертикул тонкой кишки
 - Стриктуры тонкой кишки (радиация, лекарства, Болезнь Крона)
 - Слепые петли вследствие хирургических вмешательств
 - Резекция илеоцекальной заслонки
 - Фистулы между тонкой и толстой кишкой
 - Резекция желудка
- **Расстройства моторики**
 - Гастропарез
 - Дисмоторика тонкой кишки
 - Целиакия
 - Хроническая интестинальная псевдообструкция
- **Синдром раздраженного кишечника (снижение транзита, расстройства моторики, или изменения ММС)**
- **Метаболические расстройства**
 - Диабет
 - Гипохлоргидрия
- **Пожилой возраст**
- **Дисфункция органов и систем**
 - Цирроз
 - Почечная недостаточность
 - Панкреатит
 - Состояния иммунодефицита
 - Болезнь Крона
 - Целиакия
 - Нарушение питания
- **Лекарства**
 - Повторное назначение антибиотиков
 - Ингибиторы желудочной секреции

Механизмы развития СИБР

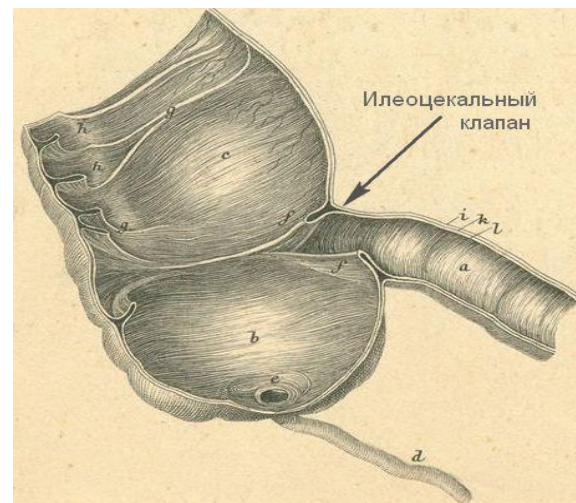
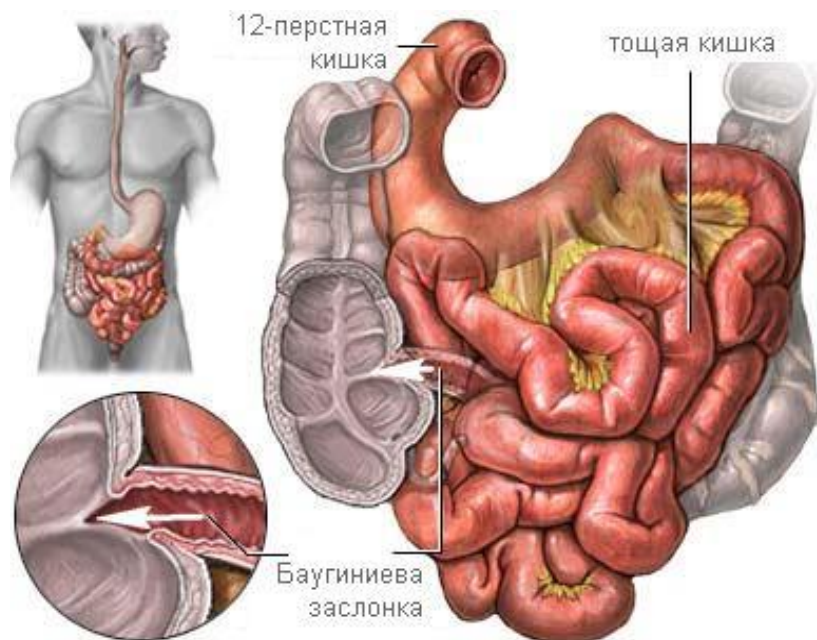
- СИБР с размножением грамположительной флоры*
- Механизм – недостаточность кислотной барьерной функции желудка
- Этиология:
 - пернициозная анемия
 - атрофический гастрит (Н.р.+ или Н.р.-)
 - резекция желудка, ваготомия, гастрэктомия
 - прием блокаторов желудочной секреции (блокаторы H_2 –рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы) !!!
- Флора – преимущественно ГРАМ+

*Источник обсеменения – ротовая полость и верхние дыхательные пути

- 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

Несостоятельность Баугиниевой заслонки



Различают врожденную (врожденные дефекты конструктивных элементов клапана) и приобретенную (вследствие острых энтероколитов, дизентерии, воспаления в подвздошной кишке, технические дефекты аппендэктомии) недостаточность илеоцекального клапана.

Несостоятельность баугиниевой заслонки при СРК отмечается в 70% случаев

Имеет ли СИБР типичные клинические признаки?

- По результатам многочисленных исследований было показано, что основными проявлениями СИБР являются:
Диарея (осмотическая и/или секреторная),
Метеоризм
Абдоминальные боли или дискомфорт
Стеаторея и полифекалия,
Дефицит витаминов (преимущественно B12)
Снижение массы тела
- *СИБР иногда протекает субклинически или напоминает СРК без запоров из-за характерных для него метеоризма, абдоминального дискомфорта, диареи и болей в животе*

Связь микробиоты и симптомов СРК

Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, приводит к увеличению объема каловых масс, газообразованию, снижению порога чувствительности миоцитов, стимуляции выработки холецистокинина и др. Нарушение состава кишечной микрофлоры, приводит к изменению спектра продуцируемых ею метаболитов, в том числе и КЦЖК.

Бактериальная ферментация неперевариваемых углеводов приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), газов: CO_2 , H_2 и CH_4 . Общая продукция газов у больных СРК может не отличаться от здоровых, но у больных СРК снижена толерантность восприятия газа в кишке.

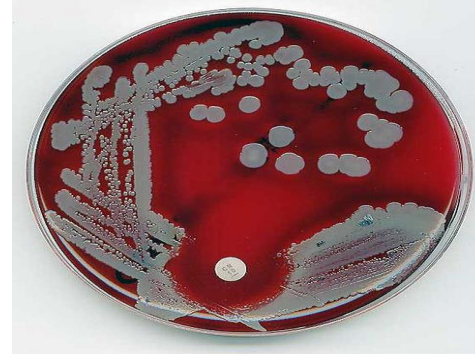
Вздутие и газоотделение

Высокий уровень КЖК вызывает висцеральную чувствительность и коррелирует с абдоминальной болью, вздутием, тревогой и снижением качества жизни. Ацетат(КЖК) – является химическим раздражителем

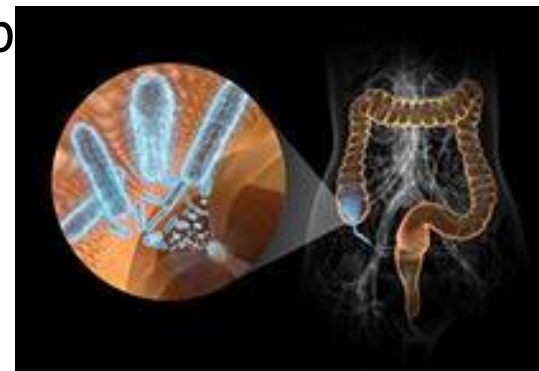
Боль и тревога

Помимо этого, бактерии вырабатывают огромное количество различных веществ, так или иначе воздействующих на моторику: медиаторы (гистамин, серотонин, ГАМК; циклические АМФ и ГМФ); токсины и пептиды; бактериальные метаболиты желчных кислот. и др. Это оказывает негативное влияние на работу кишечника, особенно, на его моторику

Диагностика СИБР



- Прямые методы:
 - бактериологическое исследование аспирата тонкокишечного содержимого
 - ПЦР-диагностика (определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией)
 - хромато-масс-спектрометрия микроорганизмов
- Непрямые методы:
 - водородный дыхательный тест с глюкозой
 - водородный дыхательный тест с лактулозой
 - определение КЦЖК в тонкокишечном аспирате
 - определение некоњугированных ЖК в тонкокишечном содержимом
 - С 13 гликохолатный дыхательный тест
 - С 14 Д-ксилозный дыхательный тест
 - С 13 Д-ксилозный дыхательный тест



Дыхательные тесты (H_2 , $^{14}\text{CO}_2$)

Скриннинговые тесты для определения СИБР:

- водородный дыхательный тест с глюкозой (позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника),
- водородный дыхательный тест с лактулозой (неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта)

Аппарат "Gastrolyzer" (водородный дыхательный тест)



Преимущества:

- хорошая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;
- четкое отграничение метаболической активности бактерий и их хозяина

Недостаток:

- отсутствие данных о родовом составе микроорганизмов

Тест на наличие *избыточного бактериального роста* в тонкой кишке с помощью водородного дыхательного теста («Gastrolyzer») после нагрузки считают положительным при повышении $H_2 > 20$ ppm).

Принципы лечения СРК и СРК – подобных нарушений кишечника

Диета

Нормализация моторных нарушений кишечника

Снижение висцеральной чувствительности

Нормализация состава кишечных бактерий

Уменьшение агрессивности кишечного содержимого

Нормализация функции центральной нервной системы

Диета

В период обострения:

Пища малошлаковая, не раздражающая, в мягком теплом виде, исключить продукты, содержащие лактозу (пресное молоко!), многоатомные спирты, жирные кислоты, сырую растительную клетчатку

Разрешается и рекомендуется:

Нежирные сорта мяса, рыбы; яйца, каши, белый хлеб, макаронные изделия, небольшое количество овощей и фруктов в кулинарной обработке

В период ремиссии :

Расширение диеты в пределах индивидуальной переносимости.

FODMAP (ФОДМАП)



Термин **FODMAP** происходит от сокращения Ферментируемые (**Fermentable**) Олиго (**Oligo-**), Ди (**Di-**), Моно (**Mono**)-сахариды и (**And**) Полиолы (**Polyol**).

Ограничение содержания относящихся к группе **FODMAP** углеводов, как было показано в различных исследованиях, оказывает положительное действие при СРК и других функциональных заболеваниях ЖКТ. Диета с низким содержанием относящихся к группе FODMAP углеводов была разработана

бурн

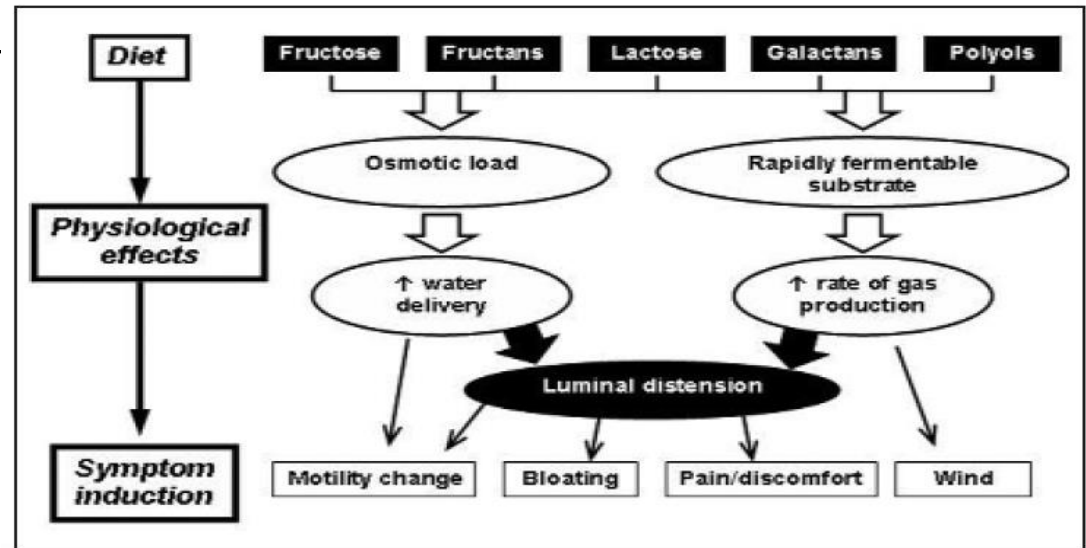


Figure 1. The theoretical basis for the relationship between FODMAPs and the genesis of functional gut symptoms.

Взаимосвязь СРК и микрофлоры

- - эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства существования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК);
- - выявление при СРК признаков хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника и его связь с нарушением состава кишечной микрофлоры;
- - предположение, что СРК может быть ассоциирован с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO), или с другими изменениями в кишечной микрофлоре.
- - **положительный эффект использования при СРК антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков.**

[Dunlop SP., Jenkins D., Spiller RS. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. American J Gastroenterology 2003; 98 (7):1578 – 1583.

Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea. Clin Infect Dis 1993; 16 (1 2):77-82)]

Нормализация состава кишечной микрофлоры

- Пребиотики: пищевые волокна (эубикор, псилиум), лактулоза
- Пробиотики – предпочтение многовидовым (бифиформ, линекс , риа флора баланс...)
- **Антибиотики (невсасывающиеся кишечные антисептики)**

«Модификация кишечной микробиоты может иметь терапевтические перспективы»

(R. Spiller. W. D. Chey, GASTRO 2009 Symposium, London «Темная сторона СРК»)

Пребиотики

«ЭУБИКОР»: состав и действующие вещества:

- ❑ **Пшеничные отруби:** *нативные и экструдированные (непосредственный источник пищевых волокон, фитонутриентов) – увеличивают долю растворимых пищевых волокон*
- ❑ **Дрожжевая культура *Saccharomyces cerevisiae* штамм Y511** *комплекс продуктов ферментативной активности, содержащее цитоплазму инактивированных клеток и цитоскелеты* характеризуется **высокой ферментативной активностью** (среди продуктов: короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная), лактат, монокарбоновые и дикарбоновые кислоты и их соли, циклические нуклеотиды, оксикислоты, аминокислоты, ГАМК, амины и др.)
 - штамм Y 511 **обладает киллерной активностью** (выделяет киллерные микоцины, обладающие фунгицидным/ фунгистатическим действием и подавляющие рост патогенных бактерий)



БАД «Эубикор» - элемент комплексной диетотерапии и профилактического питания у лиц с дефицитом пищевых волокон и дисбиотическими нарушениями. Потенцирует действие пробиотиков.

Пробиотики

(Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных СРК / Д
Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии; 2-2014)

Эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) и систематизированным обзором (Кохран). (УД 1в СР-А). Эффективность препаратов содержащих исключительно лактобактерии не подтверждена. Предпочтение следует отдавать **мультиштаммовым** препаратам, а также средствам, содержащим **бифидобактерии** (УД 2а СР В). Эффект от терапии следует оценивать не ранее, чем через 4 недели от начала терапии в дозах, указанных производителем.

Мультиштаммовые или мультивидовые пробиотики:
бифиформ, риофлора баланс (иммуно) нео. (2- 4 недели).

Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP, TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med, 2011, Jan 6, 364(1):22-32., Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. Aliment Pharmacol Ther., 2012 Dec, 36(11-12):1084-1093., Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, Foran P, McCallum RW. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Am J Med Sci., 2007 May; 333(5):266-70.

Нормализация состава кишечных бактерий

Использование кишечных антисептиков в течение 7 – 10 дней

Препараты первого выбора:

- Нифуроксазид (эрсефурил и др.) 200 мг 3 раза в день
- Фуразолидон 100 мг 3 раза в день
- Метронидазол 250 мг 3 раза в день
- Ципрофлоксацин 250 – 500 мг 2 раза в день
- Рифаксимин (Альфа нормикс) 200 мг 3 – 4 раза в день

По окончании антибактериальной терапии назначаются комбинированные пробиотики в течение 2 – 4 недель

Показания к применению Альфа Нормикса

Лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, при:

- острых желудочно-кишечных инфекциях (в том числе, диареи путешественников)
- **синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике**
- печёночной энцефалопатии
- симптоматическом неосложнённом дивертикулёзе толстой кишки и хроническом воспалении кишечника
- профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах

Альфа Нормикс (рифаксимин): основные свойства



Практически не всасывается в кровь при пероральном приеме внутрь (<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

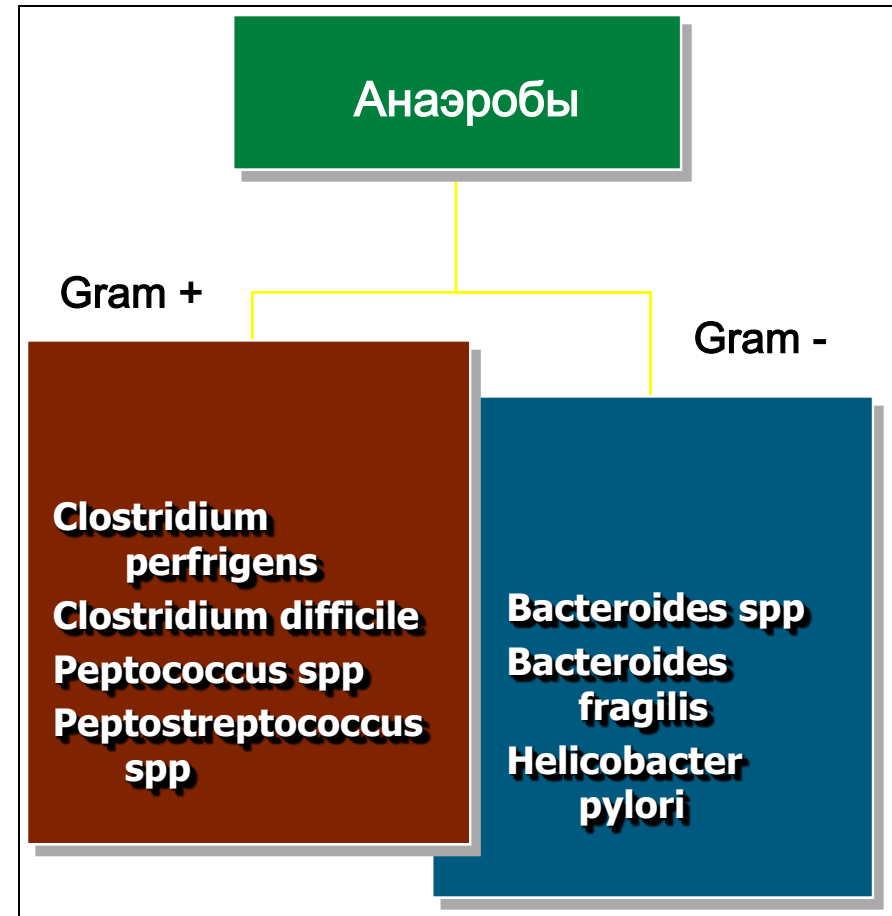
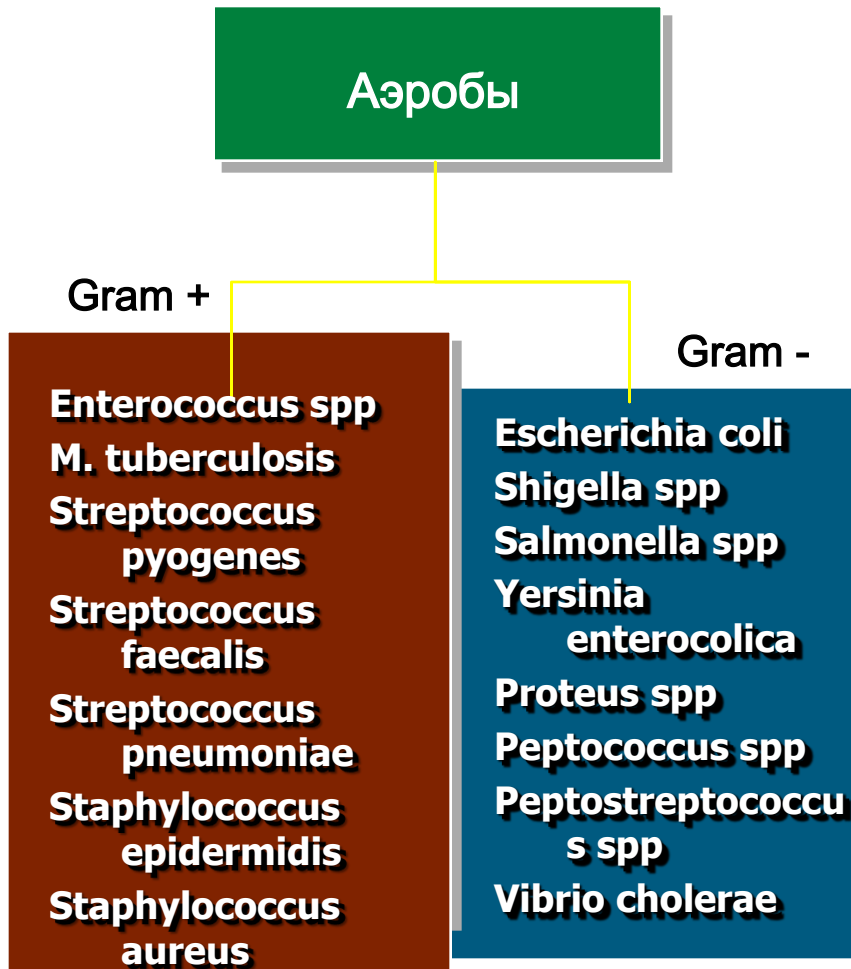
Селективное действие только на органы ЖКТ

Преимущества невоссывающихся (кишечных) антибиотиков

- Непосредственное воздействие на очаг инфекции
- Низкая частота системных побочных эффектов
- Отсутствие лекарственного взаимодействия
- Низкий риск развития резистентных штаммов

(Taylor D. et al., 2006)

Альфа Нормикс (Рифаксимин): спектр антибактериальной активности



Gillis & Brogden, Drugs 1995; 49: 467-484; Jiang & DuPont, Chemotherapy 2005; 51 (Suppl 1): 67-72

Антибиотики

(Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных СРК /Д Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии; 2-2014)

Согласно данным мета-анализа 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающих 1803 пациента СРК с диареей подтверждена эффективность неабсорбируемого антибиотика **рифаксими́на** при СРК Д в отношении уменьшения вздутия живота и совокупности симптомов СРК (диареи, боли). Исследования, в которых подтверждалась эффективность рифаксими́на, можно отнести к I категории, уровень практических рекомендаций – к категории B. Рифаксимин назначается в дозе 800 – 1200 мг на 2-3 приема на 10-14 дней. Данные о долгосрочной эффективности и безопасности отсутствуют.

Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP, TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med, 2011, Jan 6, 364(1):22-32., Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. Aliment Pharmacol Ther., 2012 Dec,36(11-12):1084-1093., Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, Foran P, McCallum RW. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Am J Med Sci., 2007 May; 333(5):266-70.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СРК

Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных СРК / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии; 2-2014

Препараты для купирования боли в животе

Гиосцина бутилбромид (I A)

10 мг по 1-2 таб. 3-5 раз/сутки

Мебеверин (I A)

200 мг по 1 таб 2 раза в сутки

Пинаверия бромид (I A)

50 мг, 100 мг; по 1-2 таб 2 раза в сутки

Альверин/Симетикон (I A)

— по 1 капсуле 2-3 раза в сутки

Препараты для купирования диареи

Лоперамида гидрохлорид (II A-C)

2 мг. при острой диарее первая доза - 4 мг, затем - по 2 мг после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хр. диарее (2-12 мг/сут).

Диосмектит (II B)

3 г. 3-6 пакетиков в сутки

Рифаксимин (I B)

800 - 1200мг. в 2-3 приема

Пробиотики (II B) —

по 1-3 капсуле в день во время еды

Препараты для борьбы с запорами

Слабительные, увеличивающие объем каловых масс (II B)

Псиллиум 850мг, 2-3 капсулы 3 раза в день, обильно запивая жидкостью

Осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза - (I A-B))

Гель для приема внутрь. По 1-3 мерной ложке в сутки

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил) (II B)

Доза 5 мг. по 1-3 таб однократно в сутки вечером*

** Согласно данным ACG, уровень практических рекомендаций относится к категории B, по данным ASCRS – C, что, вероятно, связано с возможностью возникновения боли на фоне приема стимулирующих слабительных.

Согласно рекомендациям Российской Гастроэнтерологической Ассоциации (РГА), длительность курса лечения препаратами данной группы не должна превышать 10-14 дней.

Неабсорбируемые антибиотики для контроля газообразования в кишечнике и ассоциированных симптомов

M. Di Stefano et al., Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1001-1008

Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование

34 пациента с СРК, полностью соответствующих Римским критериям получали:

Рифаксимин, 400 мг /день

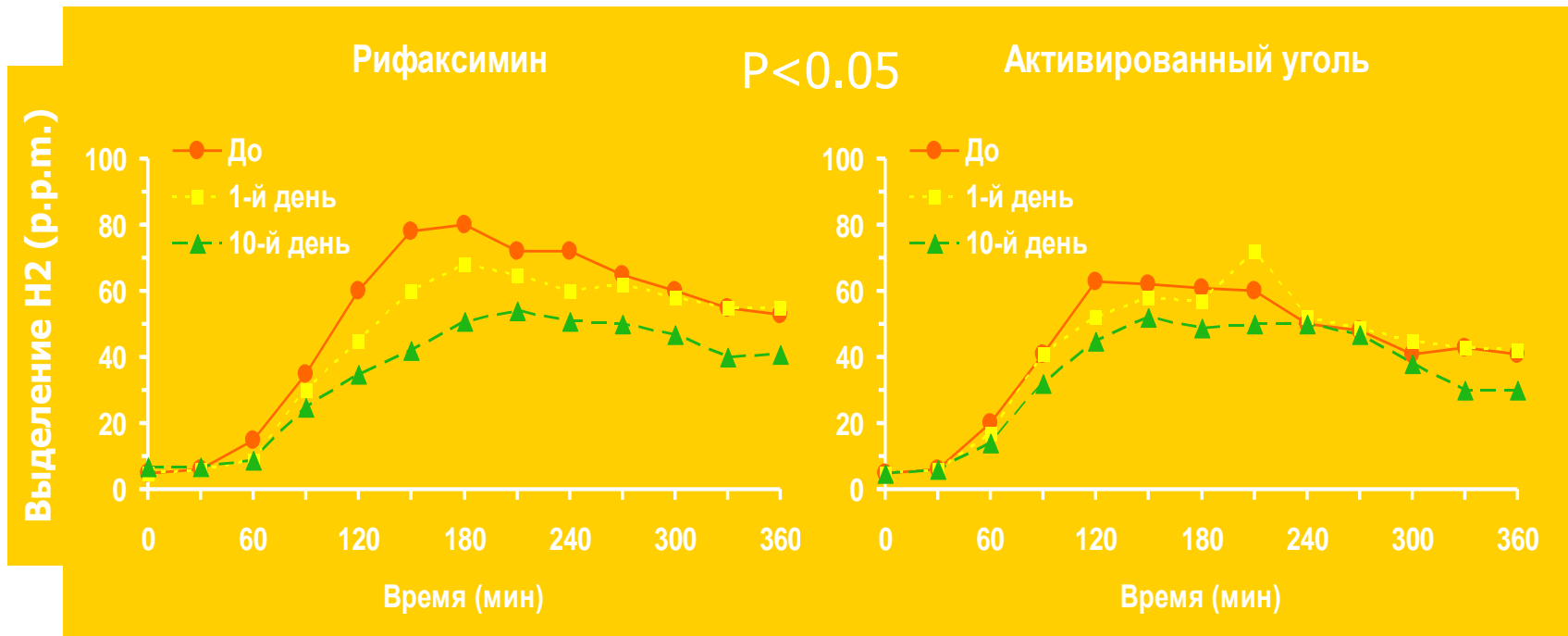
или

Активированный уголь, 400 мг /день
в течение 7 дней

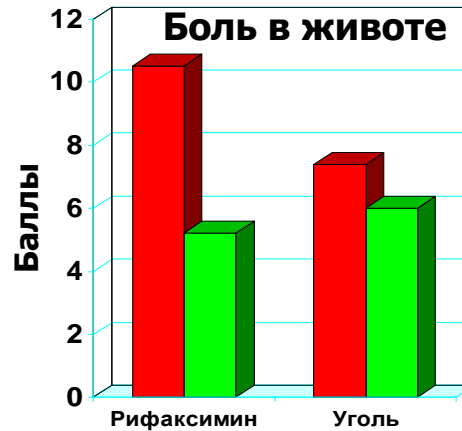
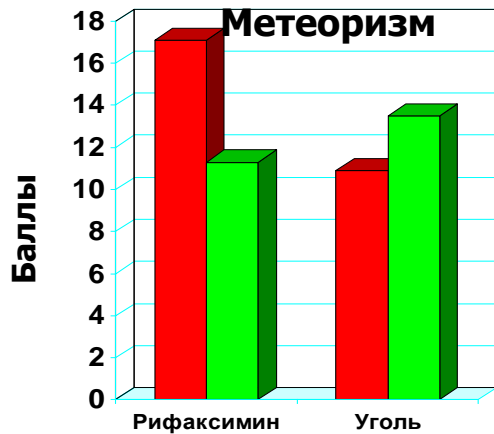
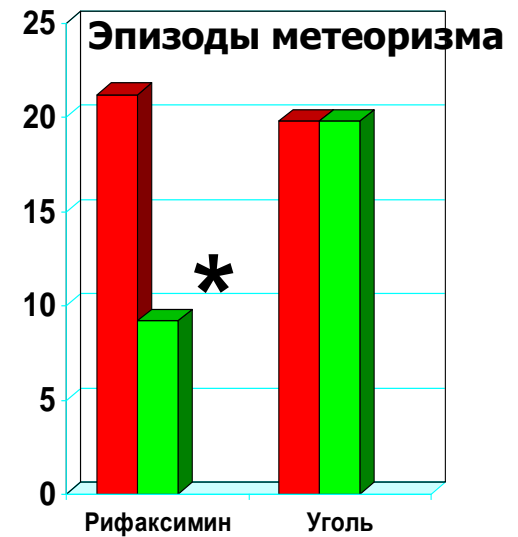
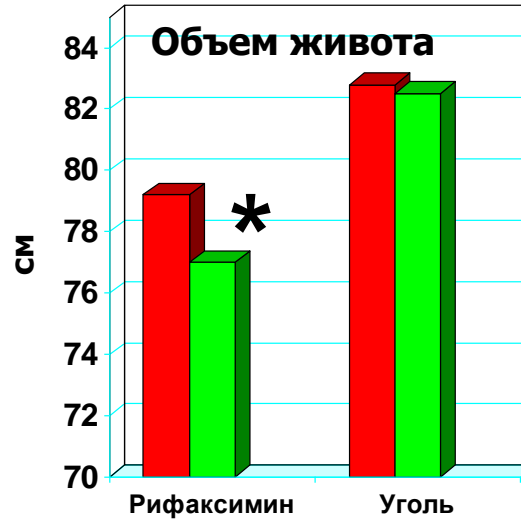
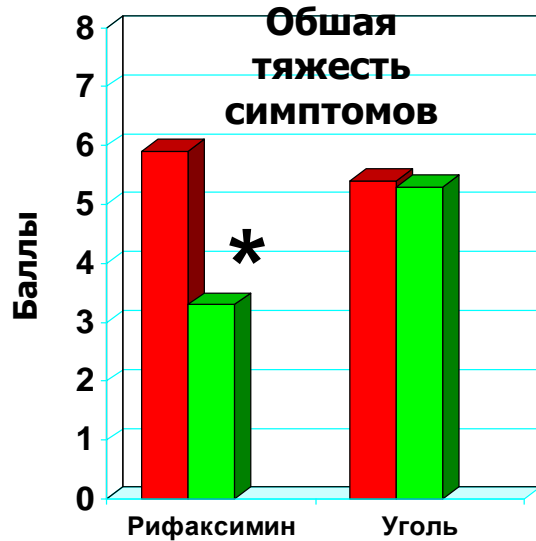
Неабсорбируемые антибиотики для контроля газообразования в кишечнике и ассоциированных симптомов

M. Di Stefano et al., Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1001-1008

Рифаксимин достоверно снижает экскрецию H_2 в выдыхаемом воздухе по сравнению с активированным углем



Симптомы СРК до лечения и на 10-й день после лечения Рифаксимином



Исходно
10-й день после лечения

* $P < 0.05$

СРК. Подходы к коррекции микробиоты: антибиотики

	Disease	Design	Patients	Daily dose (days)	Evaluation criteria	Overall assessment
Pimentel et al, 2011, NEJM	IBS without constipation	Double blind vs. placebo	Rif 624 Pla 634	550 mg x 3 (84 – 3 months)	IBS symptoms, IBS related bloating	E: Rif > Pla T: Rif ≅ Pla
Cappello, 2005 Dig Liver Dis	Lactose intolerant patients	Double-blind placebo, open control with diet	Rif 14 Pla 5 Diet 13	200 mg x 2 (10)	H ₂ breath test, symptom score	E: ≅ Diet > Pla
Pimentel, 2006 Annals Int Med	IBS	Double-blind vs placebo	Rif 43 Pla 44	400 mg x 3 (10)	H ₂ breath test, IBS symptoms	E: Rif > Pla T: Rif ≅ Pla
Sharara, 2006 Am J Gastro	Abdominal bloating, flatulence	Double-blind vs. placebo	Rif 63 Pla 61	400 mg x 2 (10)	H ₂ breath test, symptom score	E: Rif > Pla T: Rif ≅ Pla
Di Stefano, 2000 Aliment. Pharmacol. Ther.	Functional bowel disorders	Double-blind Vs charcoal	Rif 18 Cha 16	400 mg x 2 (7) 400 mg x 2 (7)	H ₂ breath test, intestinal gas production-related symptoms	E: Rif > Cha T: Rif ≅ Cha
Low et al, 2010, J Clin Gastroenterol	IBS (I) with LBT positive for methane	Retrospective, comparison with neomycin	Rif 39 Neo 8 Rif+Neo 27	400 mg x 3 (10) 500 mg x 2 (10) 400 mg x 3 + 500 mg x2 (10)	Methane eradication	E: Rif+Neo > Neo ≅ Rif T: good
Peralta et al, 2009 World J Gastroenterol,	IBS (II) with SIBO	Open	Rif 54	400 mg x 3 (7)	H ₂ breath test, IBS symptoms	E: Rif > vs basal v. T: good

Дозозависимый эффект рифаксими́на (1)

- Эффект двух доз рифаксими́на (800 и 1200 мг) проведено у 90 пациентов СРК с СИБО , подтвержденным глюкозным тестом. 60% пациентов получавших 1200 мг были отрицат по дыхательному тесту в сравнении с 27% получавшими 800 мг(Lauritano E C et. all 2005)
- Сходный дизайн исследования 1600 мг и 1200 мг в течение 7 дней у 80 пациентов с СИБО . Нормализация водородного теста была выше (80%) в группе 1600 мг, чем в группе 1200 мг(58%). 63 пациента с СРК (50% из них СРК Д)
- В США 87 пациентов получавших 400мг х3 раза в день в течение 10 дней отметили улучшение в симптоматике СРК (вздутие, боли) по сравнению с плацебо. Улучшение сохранялось в течение 10 недель. (Pimantel M Park S Ann Intern Med 2006)
-

Дозозависимый эффект рифаксими́на (2)

- 388 пациентов с СРК Д рандомизированы в группы 550мг х 2 раза в день или плацебо в течение 14 дней. Через 12 недель 62% в группе рифаксими́на и 49% плацебо сообщали об улучшении симптоматики: вздутие, частота стула. (Lembo A et all Gastroenterjlogy 2008)
- Target 1 и Target 2. (США и Канада). 1260 пациентов, в основном женщины и с преобладанием СРК Д получали 550 мг х 3 раза в день в течение 14 дней?, На 3-6 неделе улучшение отмечено в группе рифаксими́на 40,2% и 30,3 % -плацебо. В индивидуальном анализе отмечено значительное улучшение всех симптомов СРК, только в группе рифаксими́на. Улучшение сохранялось в течение 12 недель после лечения в группе рифаксими́на. (Pimantel M, Lembo A. N. Engl O Med 2011)

High-dose rifaximin treatment alleviates global symptoms of irritable bowel syndrome (PATIENTS AND METHODS)

162 patients group A; 81 group B (Group A patients unresponsive to therapy)

Rifaximin:

- 162 patients: 1200 mg /day
- 81 patients unresponsive to 1200 mg/day: 2400 mg /day

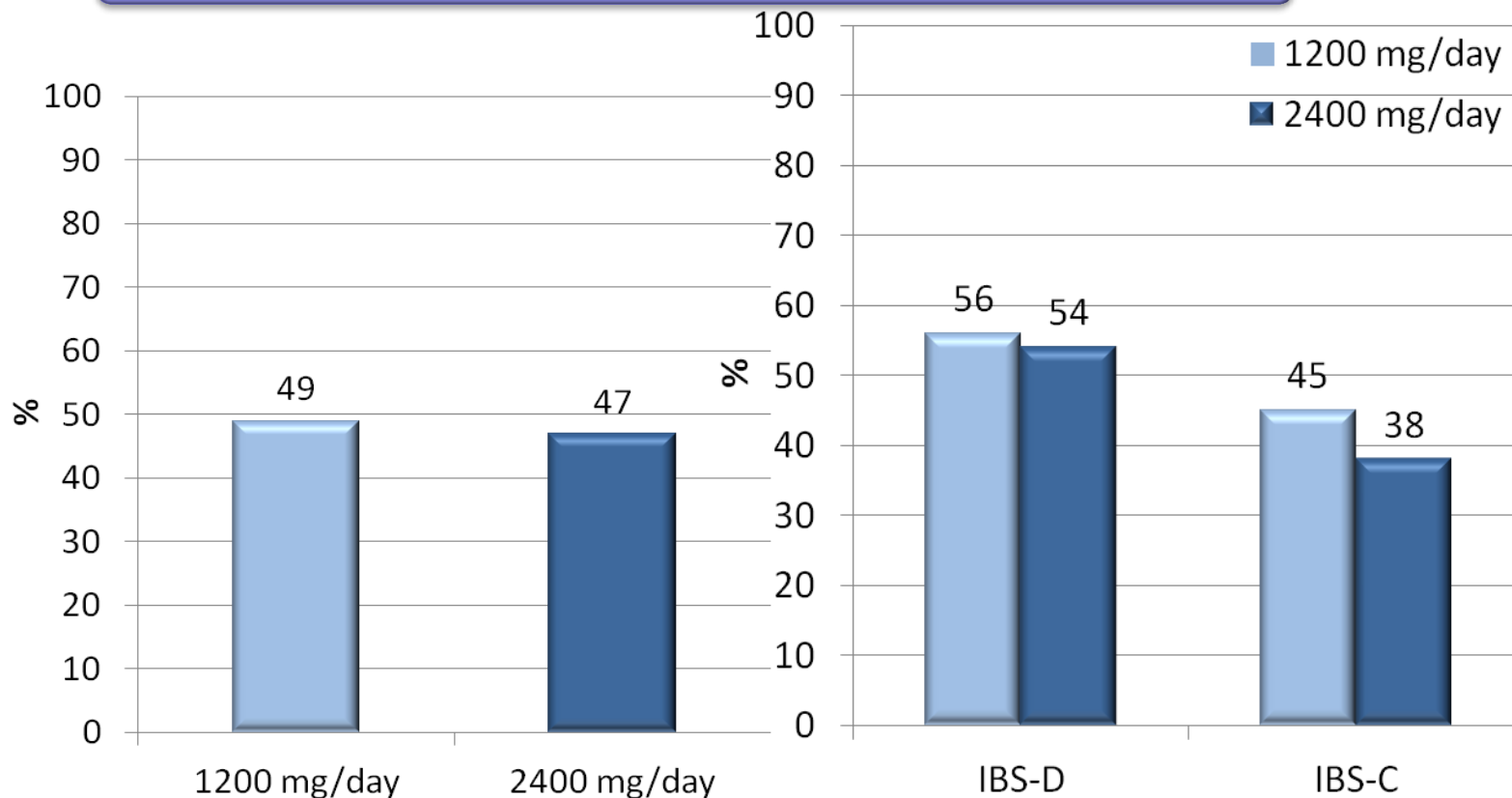
Duration of treatment: 10 days; if non-respondent high-dose for 10 days

Retrospective study

28% D-IBS; 20% C-IBS; 24% M-IBS
56% positive H₂ breath-test; 20% positive CH₄ breath-test; 6% both

High-dose rifaximin treatment alleviates global symptoms of irritable bowel syndrome

Пациенты с $\geq 50\%$ улучшением симптомов



Рифаксимин эффективно снижал симптомы СРК у пациентов во всех подтипах, начиная с дозы 1200 мг/день.
(Jolley J *Clin Experiment Pharmacol* 2011;4:43-48)

Применение рифаксими́на привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% пациентов и редукции СИБР у 84% пациентов с СРК!

Действие Альфа нормикса (рифаксимина) на кишечную микрофлору

Пероральное назначение рифаксимина уменьшало число бактерий в кале. Это действие согласуется с механизмом действия рифаксимина и эффективно уменьшает симптомы у пациентов с заболеваниями, вызванными эндогенными бактериями, такими как печеночная энцефалопатия (повышенное образование аммиака и других потенциально токсичных веществ), **СРК, дивертикулярная болезнь и ВЗК (запускаемые и/или усиливаемые бактериальной микрофлорой).**

Действие рифаксимина на бактериальную микрофлору кишечника ограничено периодом его назначения. После этого, в течение времени от 1 до 3 недель (вероятно, в зависимости от суточной дозы – исследовали дозы от 800 до 1800 мг) происходило восстановление состояния кишечной микрофлоры, существовавшее до лечения.

Отсутствует развитие резистентности микробной флоры к рифаксими́ну, что позволяет проводить повторные курсы!

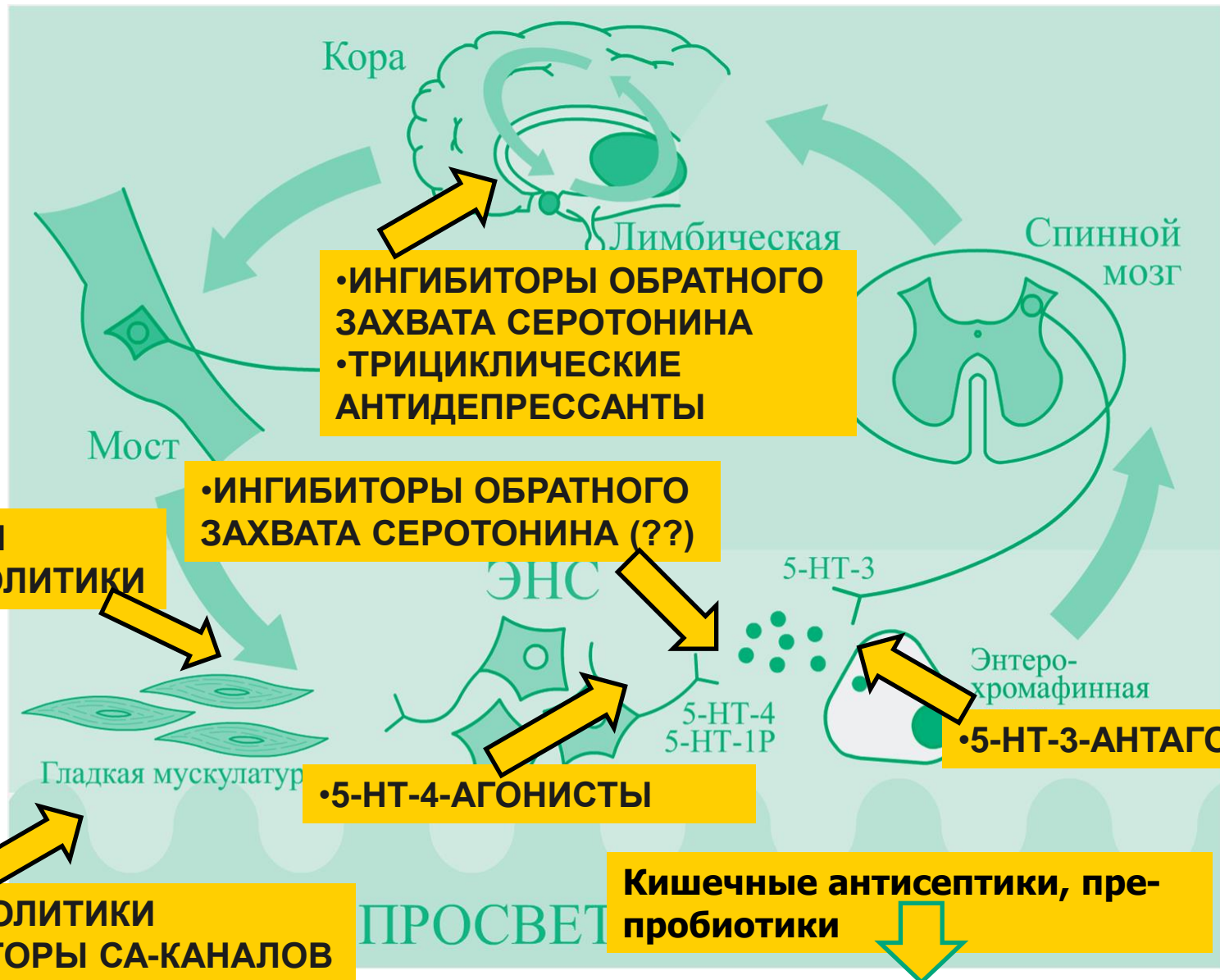
Повторное назначение рифаксимины

Нет ясности о необходимости и частоты повторного назначения рифаксимины.

Действие рифаксимины при СРК связано с устранением СИБР и изменением микрофлоры. Возврат симптомов связывают с восстановлением прежнего баланса микрофлоры. Что требует повторного назначения рифаксимины.

- В исследованиях Yang. J, Lee HR.(Dig. Dis. Sci. 2008) Из 522 пациентов за 4-х летний период наблюдения 71 пациент СРК без запоров получали лечение рифаксимином 5 раз. Результат повторного назначения рифаксимином оставался высоким (75%). Средняя продолжительность «светлого» периода составляла 4 мес.(Pimanteli M., Morales W et all. Dig Dis Sci 2011).

Препараты, применяемые при СРК



(Головенко О.В, Головенко А.О.модифицировано)

Спасибо за внимание!

