

Новые аспекты применения пробиотиков в практике терапевта

Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, д.мед.н.,
Моногарова Н.Е.

Доцент кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, к.мед.н., **Канана Н.Н.**

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ **Забазнова Ю.В.**

Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, к.мед.н., **Голубова О.А.**

Пробиотики

- Пробиотики (от греч. pro — «для», bios — «жизнь») — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина (ВОЗ).
- Требованиям к пробиотикам: точная информация о входящих в их состав микроорганизмах с указанием штаммов; сохранение достаточное число жизнеспособных бактерий к концу срока годности; проведение исследований, подтвердивших безопасность и эффективность включенных штаммов (Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков).



Микробиом, микробиота, дисбиоз



- Микробиом – совокупность всех микроорганизмов, живущих в ассоциации с человеческим организмом (всех микробных геномов человека).
- Микробиота – микробиоценоз отдельных органов и систем и взаимоотношений внутри экологической ниши.
- Дисбиоз – количественные и качественные расстройства микробиоты в различных биотопах.
- Синдрому избыточного роста бактерий – одно из проявлений и следствий дисбиоза, происходящего главным образом в тонкой кишке.

Микробиота ЖКТ

ЖКТ – самый богатый биотоп организма. Содержит от 100 тыс. до 100 млн микроорганизмов, суммарно включает > 600 родов . Чаще всего в кишечнике встречаются представители типов Firmicutes (79,4 %), Bacteroidetes (16,9 %), Actinobacteria (2,5 %), Proteobacteria (1 %)



Дисбиоз кишечника при заболеваниях органов дыхания



Применение пробиотиков в отоларингологии

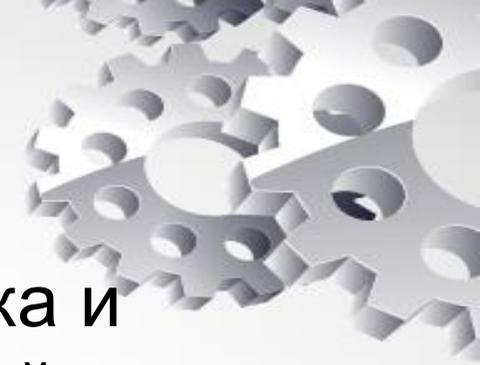
- Восстановление и устранение повреждений слизистых носоглотки.
- Предотвращение бактериальной транслокации за счет формирования биопленки и снижения проницаемости слизистых барьеров
- Профилактика заболеваний кишечника (профилактика и лечение дисбиоза, СИБР, антибиотикассоциированной диареи, псевдомембранозного колита, нозокомиальных инфекций)

Применение пробиотиков в отоларингологии



- Иммуномодуляция и активация путей защиты макроорганизма. Подавление роста стрептококков, стафилококков, микоплазмы, патогенных эшерихий, грибов рода кандиды, репликации вирусов, разрушение ассоциаций возбудителей, нормализация состояния микробиоценозов слизистых.
- Противоаллергическое действие.

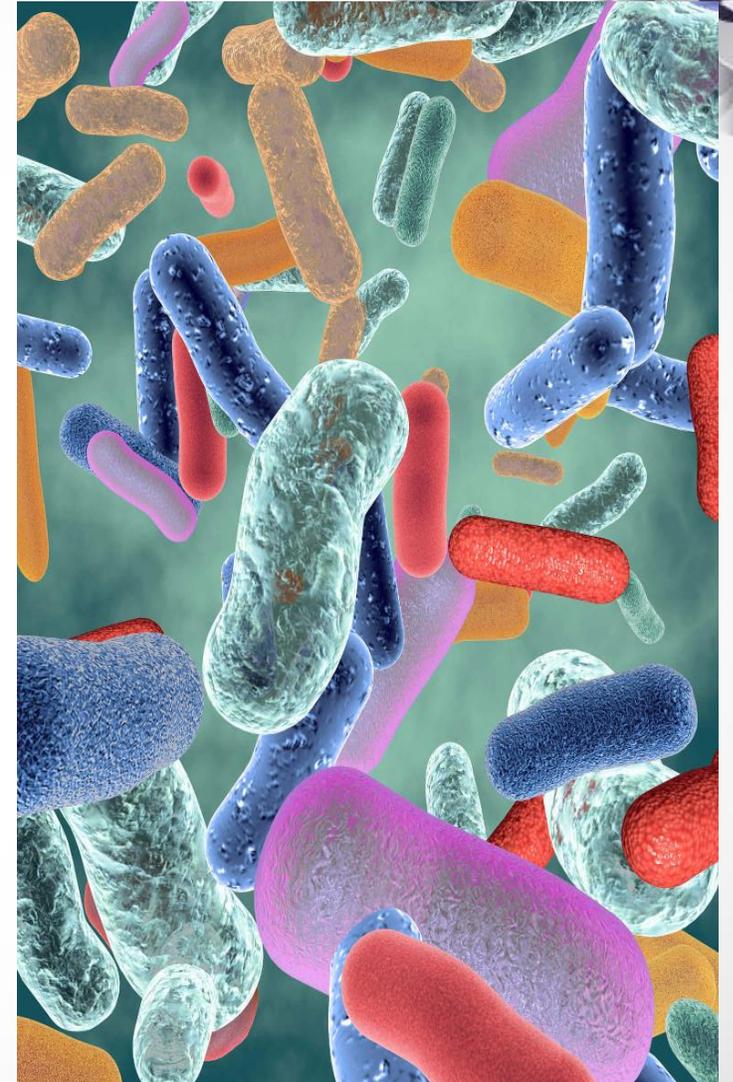
Применение пробиотиков в пульмонологии



- Профилактика заболеваний кишечника (профилактика и лечение дисбиоза, СИБР, антибиотикассоциированной диареи, псевдомембранозного колита, нозокомиальных инфекций)
- Иммуномодуляция и активация путей защиты макроорганизма (влияние на тяжесть заболевания и частоту его возникновения в местах, расположенных дистальнее кишечника).
- Пероральные пробиотики могут регулировать иммунные реакции в дыхательной системе.

Профилактика патологии кишечника

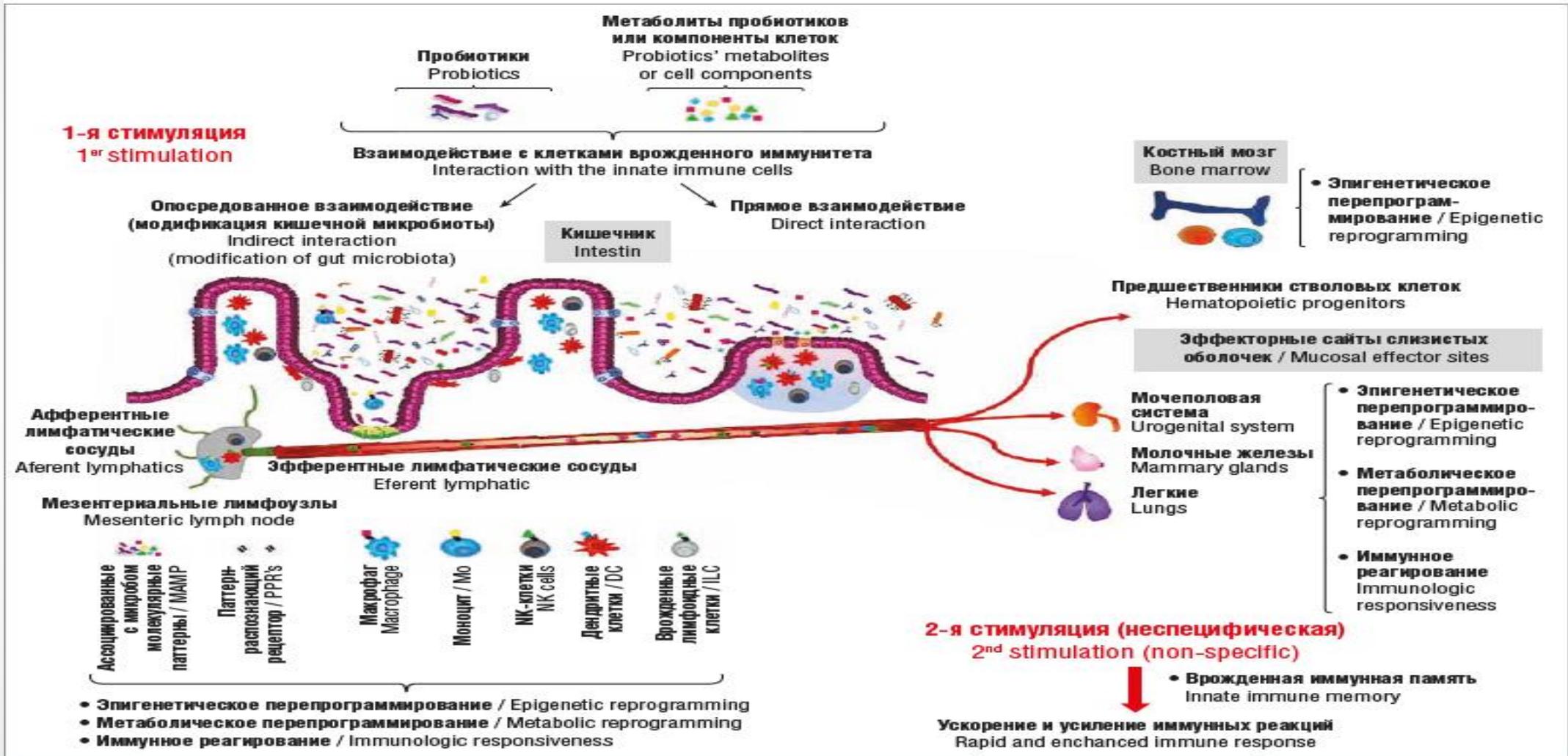
- профилактика и уменьшение сроков диареи;
- пробиотики уменьшают риск развития диареи на 71%;
- уменьшение выраженности и длительности диспептического синдрома;
- распространенность ААД при приеме пробиотика ниже.



Иммуномодулирующий эффект пробиотиков

- напрямую связываются с вирусом и ингибируют его прикрепление к рецептору клетки-хозяина, способствуют улучшению работы клеточного, гуморального и местного иммунитета. Тем самым способствуют:
- снижению показателей смертности в моделях респираторных вирусных инфекций;
- значительному снижению вирусной нагрузки;
- повышению концентрации интерферона- α , интерферона- γ , интерлейкина-12;
- снижению уровня фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6.

Иммуномодулирующий эффект пробиотиков



Механизмы действия пробиотиков при вирусной инфекции:

- ✓ адгезия пробиотиков на поверхности эпителия может блокировать прикрепление вируса: пробиотик неспецифически покрывает рецепторные участки эпителиальной клетки или конкурирует за специфические рецепторы на ее поверхности;
- ✓ индуцируют регенерацию слизистой оболочки и улучшение выработки муцина, что ингибирует прилипание вирусов к эпителиальным клеткам и способствует подавлению репликации вируса, а также снижает проницаемость эпителиального барьера;
- ✓ проявляют прямую антимикробную активность в отношении патогенов, производя антимикробные вещества (бактериоцины);
- ✓ индуцируют выработку оксида азота (NO) и дегидрогеназы, что может оказывать противовирусное действие; модулируют иммунный ответ через эпителиальные клетки;

Механизмы действия пробиотиков при вирусной инфекции :

- ✓ модулируют и активируют иммунные реакции с помощью макрофагов и дендритных клеток;
- ✓ способствуют активации CD8⁺-Т-лимфоцитов, дифференцирующихся в цитотоксические Т-лимфоциты, уничтожающие инфицированные клетки;
- ✓ способствуют активации CD4⁺-Т-лимфоцитов, которые дифференцируются в Т-хелперные клетки типа 1 и Т-хелперные клетки типа 2, в результате: а) Т-хелперные клетки типа 1 активируют фагоциты, способствуя уничтожению вирусов; б) Т-хелперные клетки типа 2 индуцируют пролиферацию В-клеток, которые перемещаются во вторичные лимфатические органы в лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой (MALT), и дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулин, которые могут мигрировать обратно в очаг инфекции; в) секреторные антитела нейтрализуют вирус.

Ось «кишечник-легкие»

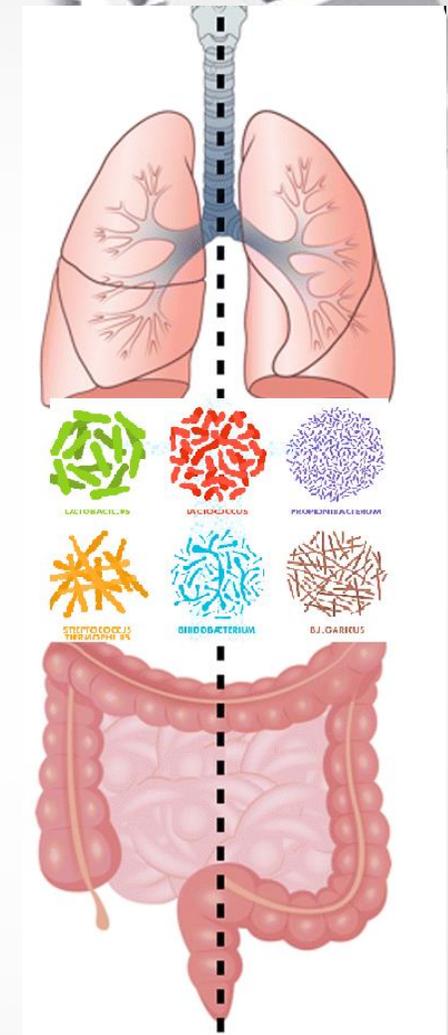


Двунаправленные взаимодействия между слизистой оболочкой дыхательных путей и микробиотой кишечника с конечной целью модулирования иммунного ответа.

Взаимодействия внутри этой оси осуществляются посредством регуляции иммунного гомеостаза в кишечнике и легких, а дисбиотические изменения в них нарушают работу иммунной системы и приводят к возникновению заболеваний легких.

Ось «кишечник-легкие»

- Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей эмбрионально происходят из первичной передней кишки и схожи по строению.
- Эти ткани создают физиологический барьер против проникновения патогенных микробов, в том числе за счет большого количества лимфоидных клеток и нормальной микробиоты (феномен колонизационной резистентности). Эти две системы взаимодействуют.



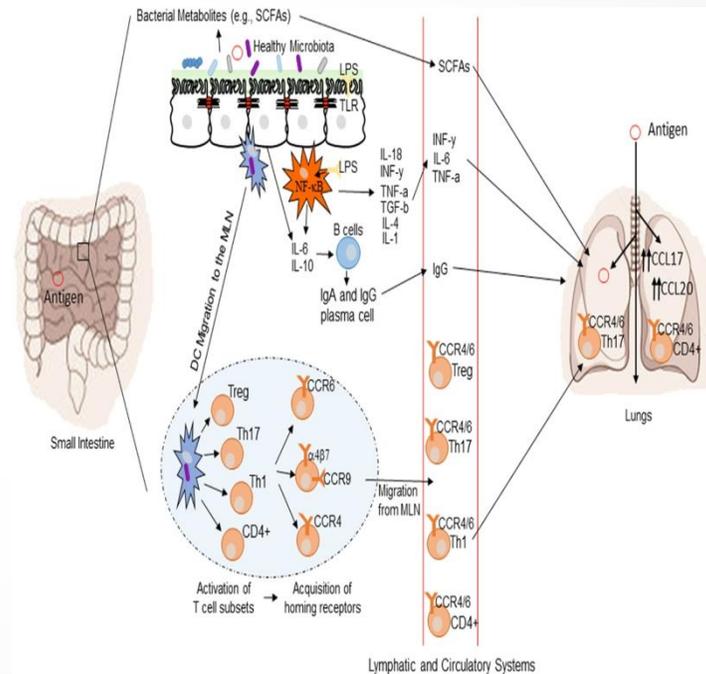
Микробиота дыхательных путей



- Взаимосвязь между составом микробиоты дыхательного тракта с рождения и последующим развитием инфекционных и неинфекционных заболеваний дыхательных путей;
- Дыхательные пути имеют гомогенную микробиоту, которая уменьшается в биомассе от верхних отделов к нижним;
- Здоровое легкое не имеет обособленного микробиома, но содержит низкие уровни бактериальных сиквенсов, которые значительно не отличаются от верхней дыхательной флоры.
- Пути микробной иммиграции в легкие: микроаспирация, вдыхание воздуха и прямая дисперсия вдоль поверхностей слизистой оболочки. Основным источником миграции - ротовая полость.
- В микробиоте дыхательных путей здоровых легких доминируют типы Proteobacteria (44 %), Firmicutes (16 %), Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria (13 %). В частности, в нижних дыхательных путях наиболее распространены микроорганизмы родов Prevotella, Veillonella, Streptococcus, Haemophilus и Fusobacterium.

Регуляция иммунных реакций в дыхательных путях

Микробиота кишечника участвует в формировании лимфоидной архитектуры и иммунного ответа. Компоненты микробной клетки (капсула, пили, фимбрии) и выделяемые ею факторы патогенности (ферменты, липополисахариды (ЛПС), токсины) – паттерны. Эти специальные молекулярные структуры распознаются рецепторами распознавания образов. Тем самым побуждает эпителиальные клетки к синтезу антимикробных пептидов (альфа-, бета-дефензины) и sIgA.



Регуляция иммунных реакций в дыхательных путях

Изменение кишечного микробного разнообразия может приводить к дисрегуляции ИЛ-17 или бактериальных механизмов элиминации, что может привести к дисфункции альвеолярных макрофагов и селекции микроорганизмов с патогенным потенциалом. Микробиота синтезирует различные метаболиты, например короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат, пропионат, бутират, которые при переносе в мезентериальные лимфатические узлы увеличивают выработку ими IL-6. В иммунном гомеостазе принимают участие и Т-хелперы, Treg или регуляторные Т-клетки и дендритные клетки, которые стимулируют переход В-клеток в плазматические с последующим синтезом IgA.

Бронхиальная астма (БА)



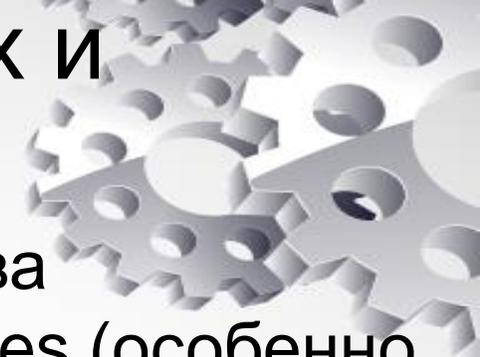
- Ранний прием антибактериальных препаратов, рождение кесаревым сечением и кормление искусственными смесями вызывают у новорожденных нарушение микробиологического состава в кишечнике, что коррелирует с увеличением риска возникновения БА.
- Бактериальный дисбиоз в кишечнике с преобладанием родов *Clostridium* и *Bacteroides* приводит к усилению Th2-иммунного ответа, повышенной продукции IL-4, IL-5, IL-13, что зафиксировано в легочной ткани больных БА.
- Посредством выработки КЦЖК кишечная микробиота усиливает фагоцитирующую активность дендритных клеток и стимулирует синтез Treg. Treg модулируют синтез IgA – основной группы антител слизистых оболочек, напрямую влияют на приобретение толерантности к аллергенам и предотвращают развитие аллергического воспаления, опосредованного Th2.

Особенности микробиоты при БА



- Преобладание Proteobacteria семейств Pasteurellaceae, Enterobacteriaceae и Bacillaceae - при нейтрофильном Th17-ответе.
- Moraxella catarrhalis, Haemophilus или Streptococcus - устойчивость к ГКС и тяжелое течение БА.
- Увеличение численности Proteobacteria и рода Pseudomonas и уменьшением численности видов Bacteroides, Fusobacteria и Prevotella - при использовании ГКС.
- При тяжелой бронхиальной астме - снижение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-10, высокие концентрации ФНО- α и MIP-1 β , колонизация Actinomyces, Neisseria meningitidis и Streptococcus pneumoniae.

Хроническая обструктивная болезнь легких и пробиотики



- У курящих в кишечнике обнаружено уменьшение количества представителей типов Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes (особенно семейств Bacteroidaceae, Porphyromonadaceae).
- Воздействие сигаретного дыма вызывает воспаление в стенке кишечника, что приводит к развитию дисбиоза и провоцирует выработку провоспалительных медиаторов: С-реактивного белка и IL-6, которые играют существенную роль в патогенезе ХОБЛ.
- Активизация бактериями NLR в ЖКТ ведет к увеличению выработки альвеолярными макрофагами активных форм кислорода, провоцируя оксидативный стресс и воспаление в тканях легких, усугубляя течение ХОБЛ.
- Пробиотики, содержащих *Lactobacillus casei*, приводят к модулированию ответа Т-клеток и уменьшению тяжести обострения ХОБЛ.

Пробиотики при COVID-19

- Особенности состава кишечной микробиоты могут определять вероятность развития и тяжесть клинических проявлений инфекции COVID-19 ;
- Иммунomodулирующая, противовирусная, противовоспалительная активность пробиотиков ;
- Использования пробиотиков в качестве дополнительной терапии для профилактики и (или) облегчения симптомов COVID-19 ;
- снижают вирусную нагрузку;
- уменьшают инфильтрацию в легких;
- снижают предполагаемый риск развития дыхательной недостаточности;
- уменьшают продолжительность и выраженность пищеварительных симптомов;
- увеличивают уровень специфических иммуноглобулинов M и G против коронавируса SARS-CoV-2;
- способствуют снижению числа пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии, и уменьшению смертности.

Пробиотики и туберкулез



- Микробиота кишечника участвует в формировании иммунологической резистентности к инфицированию *Mycobacterium tuberculosis*.
- МАИТ-лимфоциты слизистой оболочки синтезируют IL-17A, обеспечивающие противовоспалительный эффект.
- У детей, инфицированных микобактериями в кишечнике отмечается снижение числа представителей семейств *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и значительное увеличение объема условно патогенной микрофлоры в виде представителей семейств *Enterococcaceae*, *Prevotellaceae*.

Микробиота кишечника при муковисцидозе



- До первого обострения и начальной легочной колонизации *P. aeruginosa* наблюдается значительное снижение числа *Parabacteroides* spp. и незначительное – микроорганизмов родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium*.
- У взрослых пациентов с МВ в кишечнике снижается количество представителей типов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucomicrobia*, RF3, *Tenericutes*, семейств *Alcaligenaceae*, *Prevotellaceae*, *Bifidobacteriaceae* и *Peptococcaceae* и значительно увеличивается численность типов *Firmicutes* и *Actinobacteria*.

Микробиота кишечника при раке легких

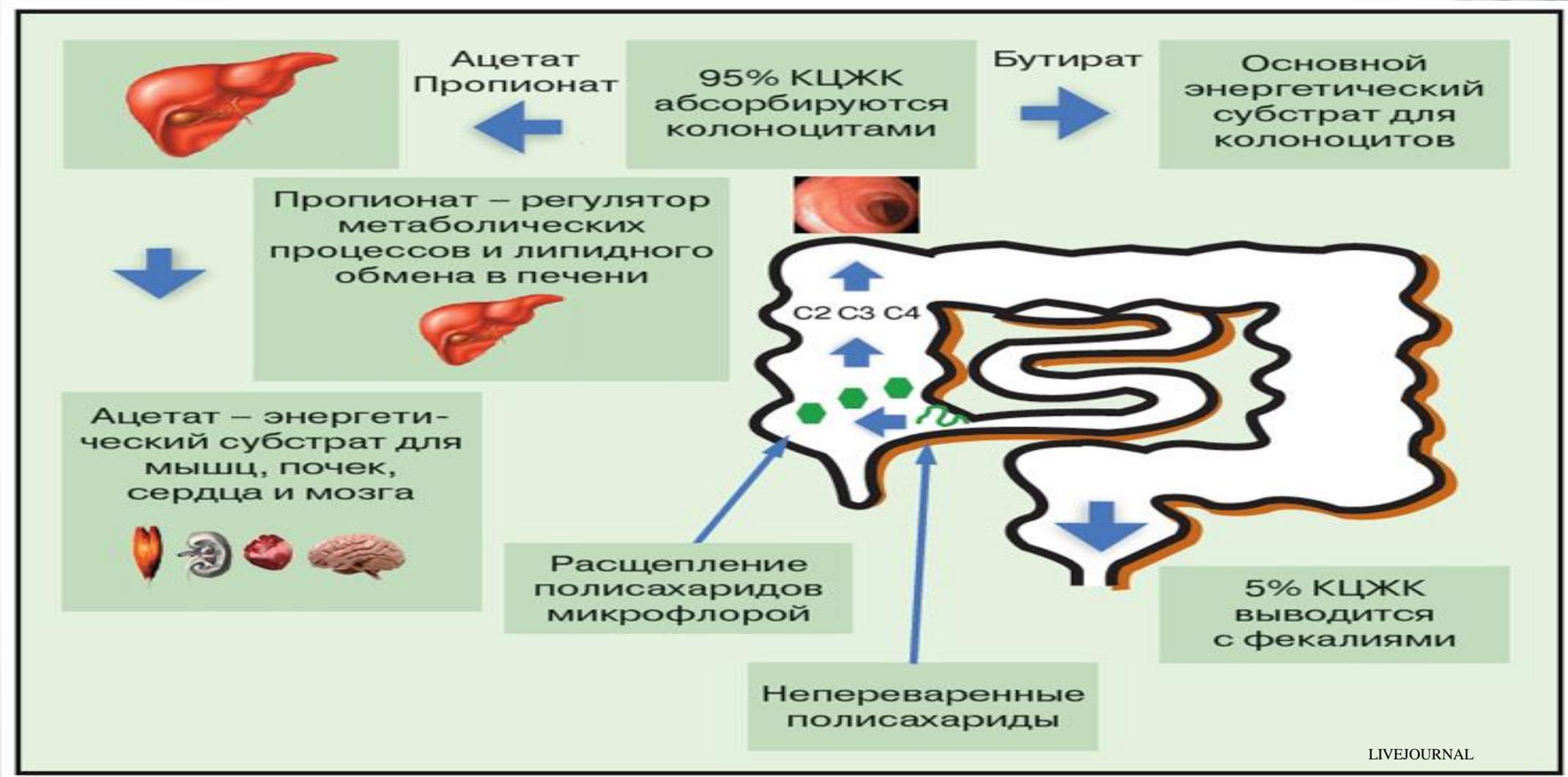
- У пациентов с немелкоклеточным раком легких снижено количество бутират-продуцирующих микроорганизмов: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Ruminococcus* spp., *Roseburia* spp., кластридиальных кластеров I и XIVa.
- При раке легких – уменьшение количества представителей типа Actinobacteria, семейств Bifidobacteriaceae, Coriobacteriaceae, Clostridiaceae и увеличение числа представителей семейства Enterococcaceae, класса Actinomycetales.



Антиканцерогенное и противовоспалительное действие пробиотиков

- КЦЖК, один из продуктов метаболизма микробиоты, оказывают антиканцерогенное и противовоспалительное действие.
- Бутират оказывает противовоспалительное действие – уменьшает уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17 и TNF- α в толстом кишечнике.
- Бутират обладает антионкогенным эффектом:
 1. Является ингибитором гистондеацетилазы.
 2. Активация митохондриального апоптотического пути в раковых клетках.

Эффекты КЦЖК



Дисбиоз кишечника при заболеваниях сердечно- сосудистой системы



Ось «кишечник-сердце»



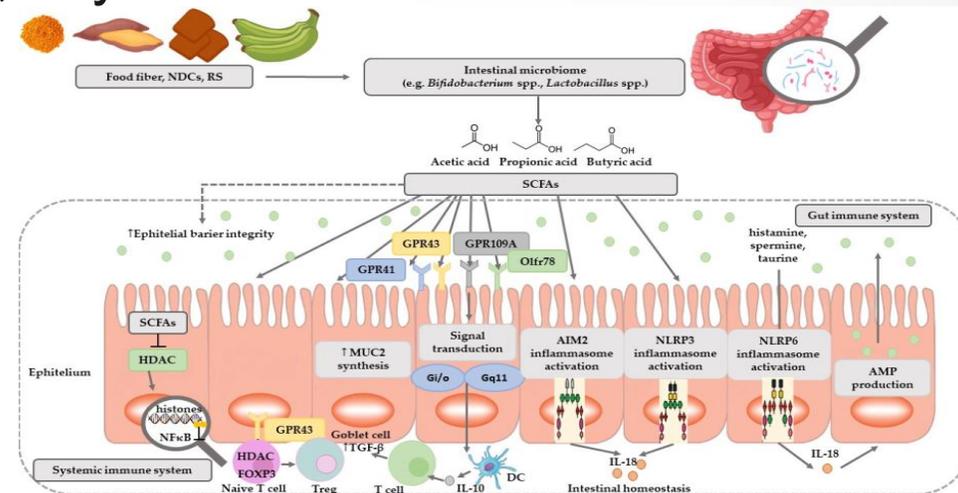
- ✓ Относится к двунаправленной взаимосвязи между кишечной микробиотой и сердцем.
- ✓ Дисбаланс оси «кишечник – сердце», возникающий в результате изменения состава кишечной микробиоты, играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.
- ✓ Через это взаимодействие все чаще исследуют различные эффекты пробиотиков в комплексном лечении и профилактике ССЗ и их влияние на кардиоваскулярный риск.

Патогенез

- ✓ Микробиом кишечника через прямое действие на иммунную и нейроэндокринную системы оказывает влияние на состояние сердца и сосудов, и это взаимодействие происходит в обоих направлениях.
- ✓ КЦЖК - молекулы бактериального происхождения, которые способствуют поддержанию иммунного гомеостаза кишечника, служат

источником энергии для эпителиоцитов кишечника, профилактируют воспаление и формирование «синдрома дырявой кишки»; модулируют продукцию цитокинов, индуцируют увеличение регуляторных Т-клеток.

- ✓ При ферментации пищевых волокон так же выделяются большие количества молекулярного водорода, оказывающего антиоксидантное действие.

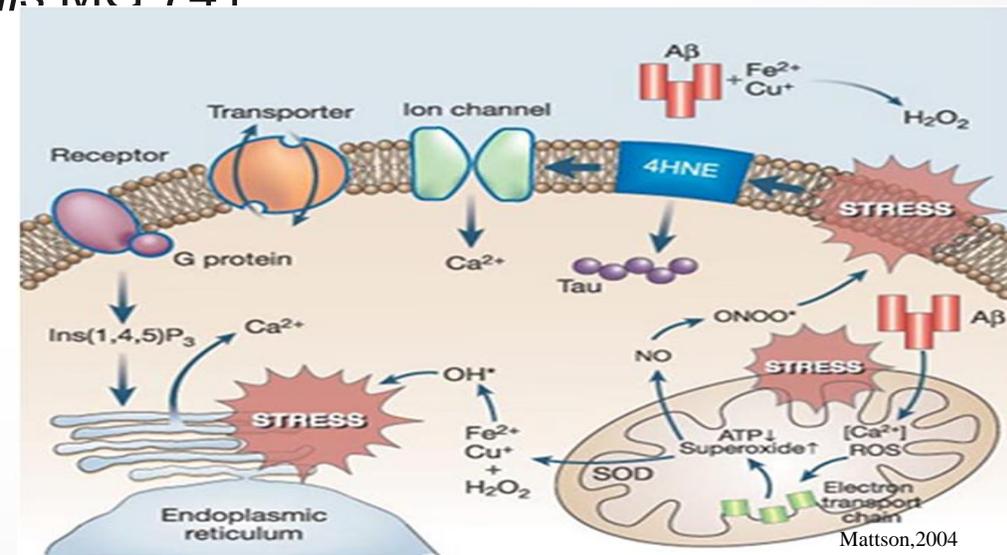


Атеросклероз

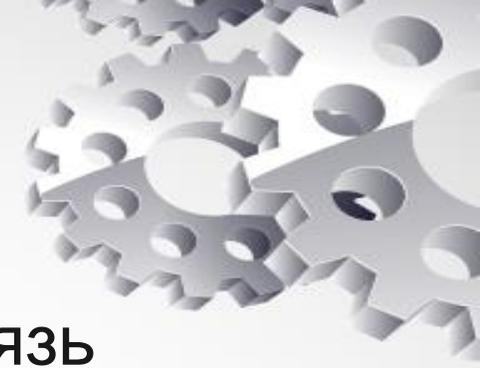
Пробиотики замедляют прогрессирование атерогенеза:

- ✓ регулируют липидный обмен, улучшая функцию эндотелия сосудов влияя на поляризацию макрофагов.
- ✓ модифицируют эндотелиальную дисфункцию, подавляя окислительный стресс и воспаление сосудов, восстанавливая структуру эндотелия и повышая уровень оксида азота.
- ✓ антиоксидантная способность: *Lactococcus lactis* MG5125, *Bifidobacterium bifidum* MG731 и *Bifidobacterium animalis* MG 741

повышают общую антиоксидантную способность и ослабляют вызванный H_2O_2 окислительный стресс, возможно за счет повышения уровня глутатиона и выработки нескольких антиоксидантных ферментов. Опосредование перекисного окисления липидов

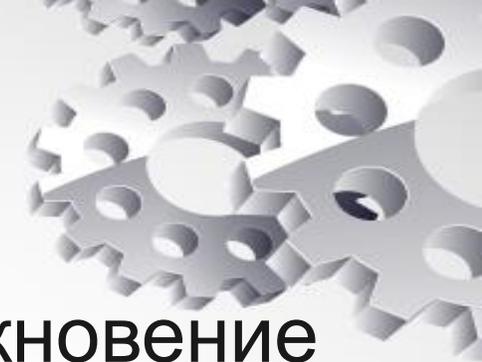


Кардиоваскулярный риск и запор



- ✓ Тесная связь запора и КВР. Причинно-следственная связь запора с фибрилляцией предсердий. У пациентов с запорами смертность от всех причин на 12% выше, частота ИБС – на 11% выше и на 19% выше частота ишемического инсульта.
- ✓ Запоры и сопровождающее их вздутие живота ассоциированы с повышенным риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности венозных тромбозов и тромбоэмболий. Неблагоприятным сочетанием является запор у лиц с ожирением.
- ✓ Прием пробиотиков, возможно в сочетании с пребиотиками (лактолоза) способствует устранению явлений дисбиоза, нормализации стула, тем самым опосредовано снижая КВР.

Аневризма аорты



Микробиом кишечника способен влиять на возникновение аневризмы брюшного отдела аорты (АБОА). Исследования на мышах: при АБОА снижено количество бактерий *Akkermansia* и *Lachnospiraceae A2*, а количество *Lachnospiraceae bacterium*, *COE1*, *Corynebacterium stationis*, *Firmicutes Bacterium ASF500*, *Helicobacter bilis* и *Clostridium leptum* повышено. Бактерии *Akkermansia* и *Parvibacter* отрицательно коррелировали с диаметром аневризмы. *Odoribacter*, *Helicobacter*, *Ruminococcus*, *Megamonas*, *Bacteroides*, *Alistipes* и *Alloprevotella* - положительная взаимосвязь. *Akkermansia* и *Parvibacter* могут иметь важное значение в лечении АБОА.

Артериальная гипертензия (АГ)

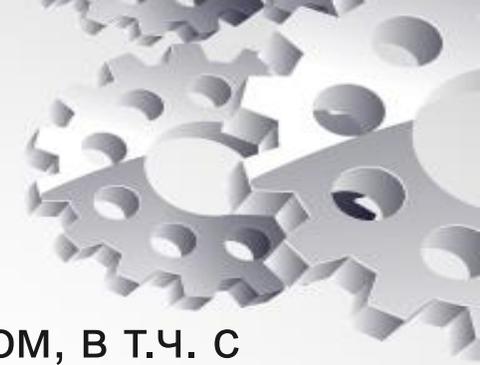
- ✓ При гипертонической болезни микробиом кишечника характеризуется меньшим разнообразием с повышенным соотношением бактерий типа *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, снижением количества ацетат- и бутиратпродуцирующих бактерий, увеличением численности бактерий, продуцирующих лактат .
- ✓ Прием пребиотиков, пробиотиков и КЦЖК снижают АГ. *Lactobacillus casei* способствуют снижению САД и ДАД у пациентов с ГБ. *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus fermentum* повышают количество бутират-производящих бактерий и предотвращают рост АД. Перорально принятые КЦЖК - бутират или ацетат также предупреждают повышение АД.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)



Дисбиоз кишечника играет причинную роль в развитии гипертензии, вызванной СОАС. Хроническая гипоксия во время сна вызывает периодическое снижение градиента PO_2 в просвете кишечника, что может способствовать изменению относительного обилия аэробных бактерий и появлению облигатных и факультативных анаэробов. При этом увеличивается соотношение *Firmicutes/ Bacteroidetes*, уменьшается содержание КЦЖК. Т. о., СОАС приводит к изменениям в микробиоте, в свою очередь способствующим патофизиологическим механизмам ССЗ.

Инфаркт миокарда (ИМ)



- ✓ Преобладание рода *Collins* в кале пациентов с симптомным атеросклерозом, в т.ч. с перенесенным ИМ.
- ✓ Пробиотики могут усиливать противовоспалительные и антиоксидантные свойства, оказывать влияние на регуляцию обмена веществ и работу кишечника для ослабления или предотвращения ремоделирования сердца у пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного ИМ.
- ✓ *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus* полезны для улучшения прогноза при ИБС, ИМ.
- ✓ Бифидобактерии антагонистически воздействуют на некоторые специфические вредные бактерии в кишечнике и повышают уровень полезных таксонов микроорганизмов.
- ✓ Симбионтные бактерии способствуют уменьшению ишемии реперфузионного повреждения и воспаления, регулируют липидный обмен у пациентов с ИМ, АД, апоптоз, размер ИМ и общую выживаемость.
- ✓ Возможно, положительное влияние пробиотиков опосредовано эффектами КЦЖК, ответственных за процесс привлечения миелоидных клеток к миокарду.
- ✓ Модуляция микробиоты с помощью физических упражнений может служить для профилактики и лечения ССЗ.

Ишемическая болезнь сердца



- ✓ При ИБС разнообразие микробиоты снижено. Отмечается повышение числа *Escherichia*, *Shigella* и *Enterococcus*, на фоне снижения количества *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* и *Eubacterium rectale*.
- ✓ Отмечается преобладание в составе микробиоты рода Firmicutes и недостаток Bacteroidetes.
- ✓ Уровни кишечных метаболитов коррелируют с тяжестью заболевания. Уровни фекальных ЛПС у больных ИБС выше и отрицательно коррелируют с обилием *B. Vulgatus* и *B. dorei*.
- ✓ Прием *Lactobacillus Plantarum* снижает уровень воспалительных маркеров у больных стабильной ИБС.
- ✓ При приеме синбиотиков в течение 6 месяцев наблюдается снижение уровня липопротеина (фактор риска ИБС и др. ССЗ).

Сердечная недостаточность (СН)



- ✓ Снижение сердечного выброса, связанное с СН, приводит к отеку стенки и ишемии кишечника, нарушению барьерной функции кишечника. Что ведет к изменению состава микробиоты, усугубляя сердечную недостаточность за счет активации системного воспаления.
- ✓ При СН отмечается снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes и снижение бактериального разнообразия.
- ✓ При тяжелой ХСН отмечается преобладанием патогенных родов бактерий *Campylobacter*, *Shigella* и *Salmonella*.
- ✓ При ХСН - увеличение микробных генов для биосинтеза ЛПС, триптофана и ТМАО.
- ✓ Повышенный уровень ТМАО отмечается у пациентов с неблагоприятным течением СН.
- ✓ У пациентов с ХСН на фоне коррекции микробиоты кишечника снижаются уровни С-реактивного белка, общего холестерина и мочевой кислоты, уменьшается объем левого предсердия, улучшается фракция выброса.

Фибрилляция предсердий

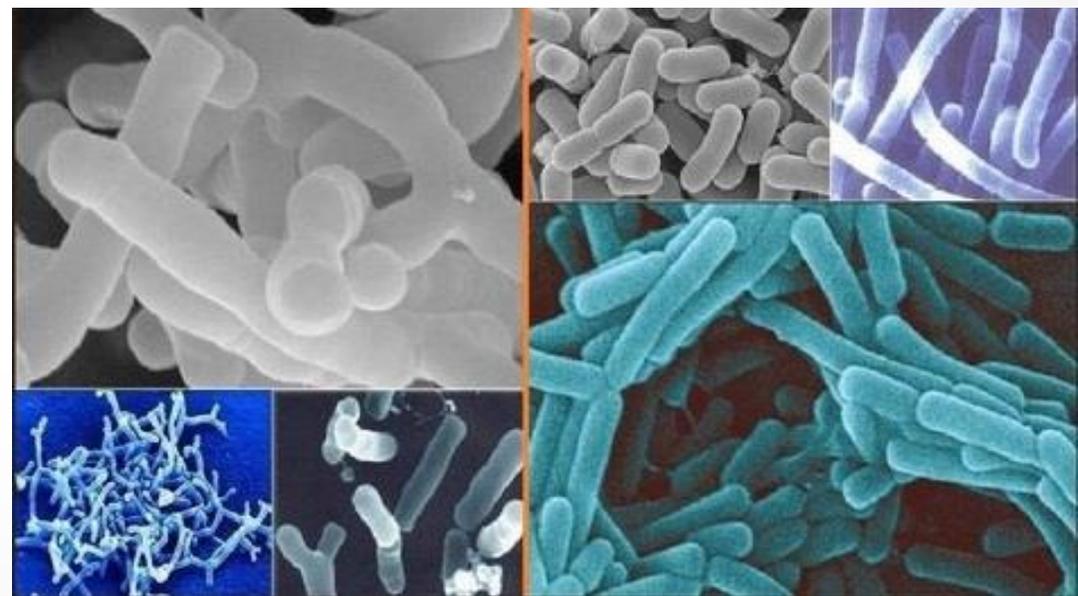


- ✓ Преобладание родов *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Blautia*, *Dorea*, *Veillonella* и *Eubacterium*.
- ✓ Снижение содержания 14 метаболитов, включая холевую, олеиновую, линолевую и α -линоленовую кислоты.
- ✓ При персистирующей форме ФП более года, отмечается снижение родов *Butyrivibrio* и *Paraprevotella* и повышением *Blautia*, *Dorea* и *Coprococcus*. При персистирующей и пароксизмальной формах ФП значимых различий в составе микробиоты не выявлено.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ)

- ✓ В эксперименте на крысах доказано, что использование пре-, про- или синбиотики значительно снижает выраженность гипертрофии миокарда.
- ✓ Bartolomaeus H. и соавт. в 2019 г., исследуя влияние КЦКЖ (припионата) на гипертоническое повреждение сердца и атеросклероз в мышинных моделях показали уменьшение степени гипертрофии, фиброза, сосудистой дисфункции и гипертонии.

Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия оси кишечник-легкие и кишечник-сердце, их влияния на развитие патологии может дать большие диагностические и терапевтические возможности. Перспективы влияния микробиоты кишечника и ее метаболитов на течение и прогноз различных заболеваний, а так же возможности модификации микробиоты в профилактических и лечебных целях требуют дальнейшего более детального изучения.





Спасибо за внимание!