

Тонкокишечный СИБР: Обнаружить и устранить!



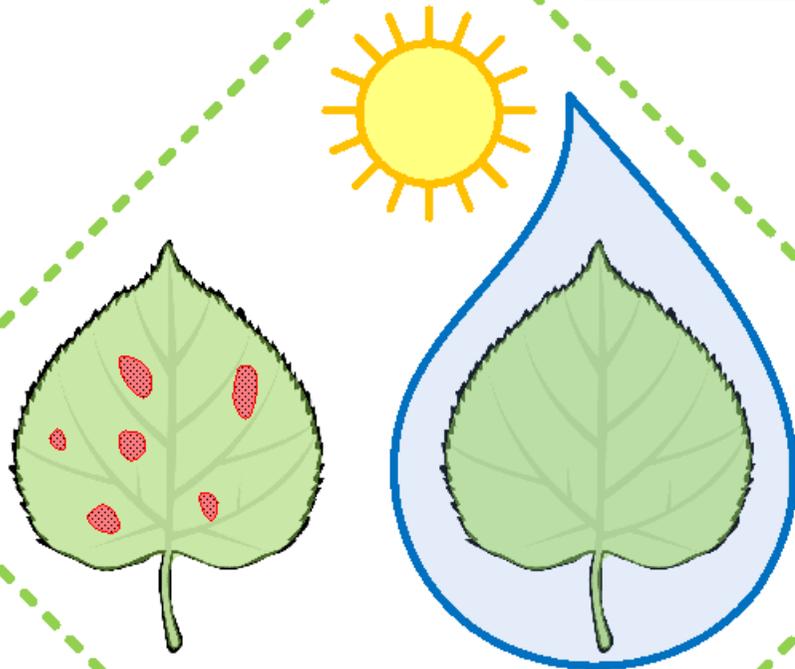
Цикл вебинаров
«Естественный путь
к ремиссии»

Председатель
Антипсориатической
Ассоциации
«Естественный путь»
Михаил Песляк

vk.com/apasep

vk.com/apasep

2



**Естественный
путь**
Антипсориазная
Ассоциация



Национальный
медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова

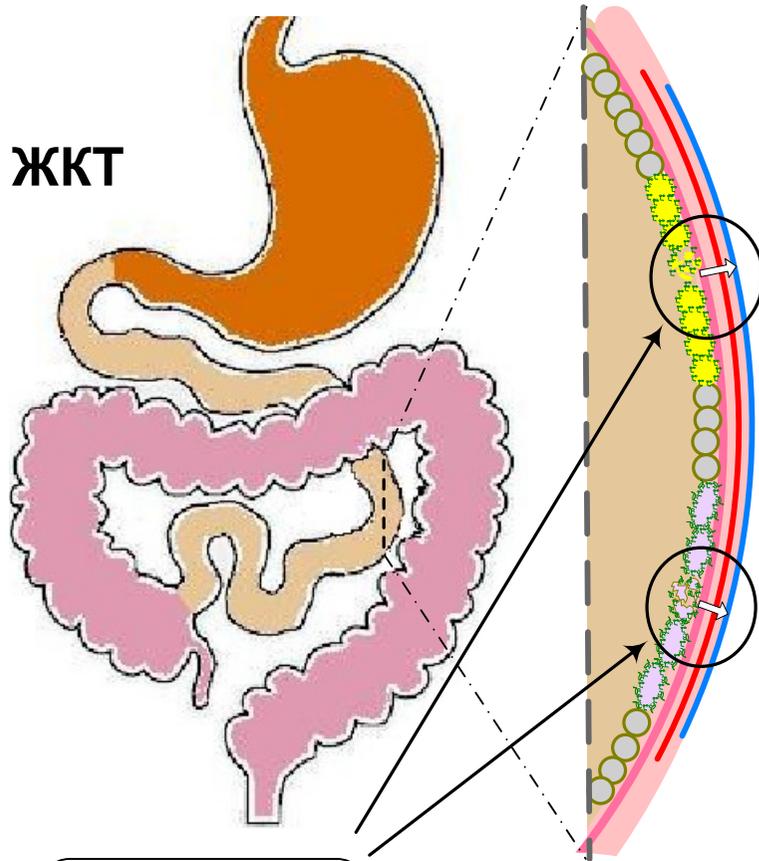
pirogov-center.ru



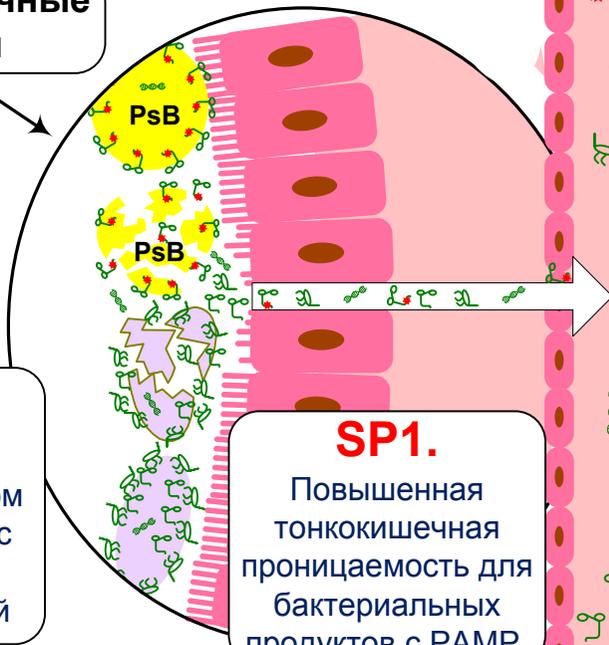
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова

rsmu.ru

ЖКТ



Тонкокишечные
стенки



SP2.

СИБР в тонкокишечном микробиоме с включением PsB-бактерий

SP1.

Повышенная тонкокишечная проницаемость для бактериальных продуктов с PAMP.

Системный псориатический процесс

Системный кровоток

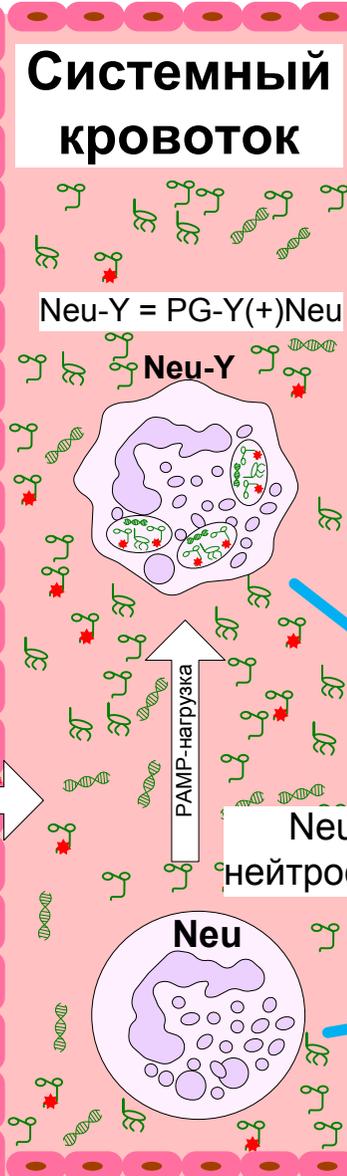
Neu-Y = PG-Y(+)
Neu

Neu-Y

Neu

Neu - нейтрофилы

Neu



Зрелая дендритная клетка **maDC-Y** презентует **TL-Y** (Y-специфическому Т-лимфоциту) Y-антиген, потерянный **Neu-Y**.

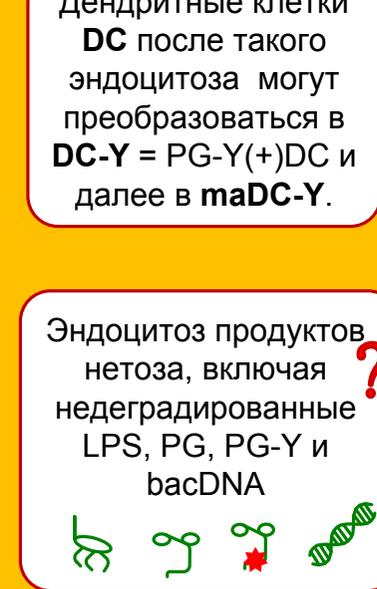
Дендритные клетки **DC** после такого эндоцитоза могут преобразоваться в **DC-Y = PG-Y(+)**DC и далее в **maDC-Y**.

Эндоцитоз продуктов нетоза, включая недеградированные **LPS, PG, PG-Y** и **bacDNA**

Neu-Y

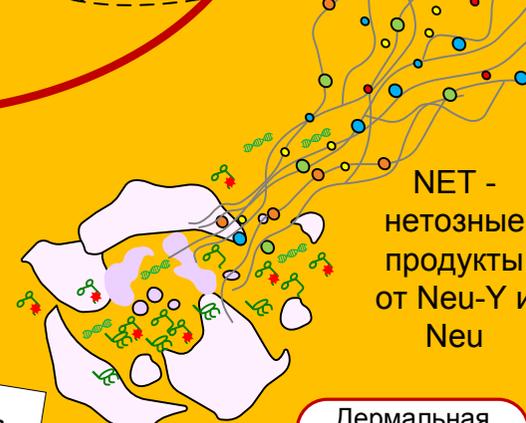
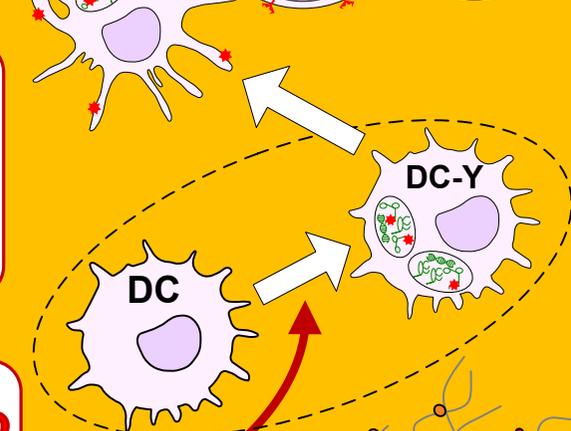
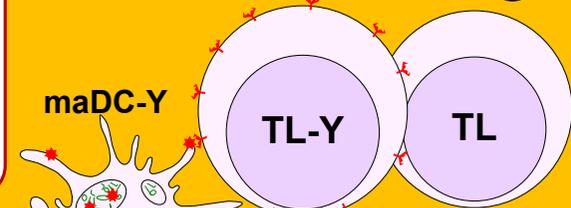
Neu

Нетоз



TL – любые Т-лимфоциты

3



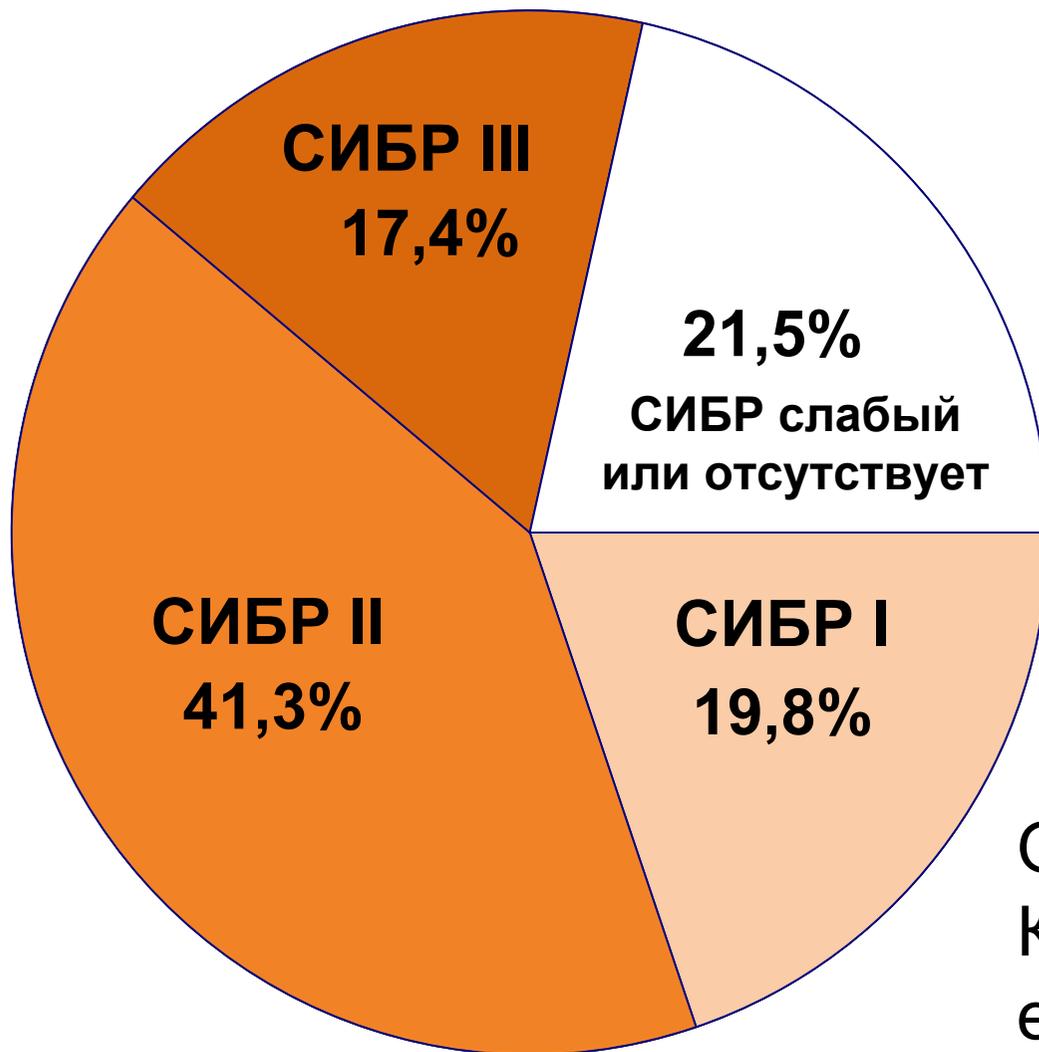
NET - нетозные продукты от Neu-Y и Neu

Дермальная экспансия комменсального микробиома способствует привлечению и нетозу нейтрофилов

Псориатическая кожа

Тонкокишечный СИБР при псориазе.

Уровень тонкокишечного СИБР (ОМЧ) более 10^5 КОЕ/мл был обнаружен у 95 из 121 пациента с псориазом (78,5%).



СИБР слабый или отсутствует.
ОМЧ менее 10^5 КОЕ/мл.

СИБР I. Нет анаэробной.
ОМЧ аэробной от 10^5 до 10^6 КОЕ/мл.

СИБР II. Есть анаэробная.
ОМЧ от 10^6 до 10^7 КОЕ/мл.

СИБР III. Преобладает анаэробная.
ОМЧ более 10^7 КОЕ/мл.

78,5%

ОМЧ – общее микробное число.
КОЕ – колониобразующая единица.

Тонкокишечный СИБР (синдром избыточного бактериального роста). Микробиом проксимальной части.

Микрофлора	Пациенты с псориазом (121 чел.)			Контрольная группа здоровых (43 чел.)		
	Носители	% носителей	Ig (КОЕ/мл)	Носители	% носителей	Ig (КОЕ/мл)
Bifidobacterium spp.	112	93%	5,3	17	40%	2,41
Lactobacillus spp.	102	84%	4,66	8	19%	2,54
Bacteroides spp.	20	17%	3,3	5	12%	2,86
E.coli typical	81	67%	5,04	11	26%	2,94
E.coli lactose-neg.	4	3%	3,62	0		
E.coli hemolytic	18	15%	3,6	0		
Enterococcus spp.*	79	65%	5,28	0		
Str.viridans	36	30%	5,74	0		
S.aureus	18	15%	3,24	0		
Str.pyogenes	11	9%	4,81	0		
S.epidermidis	75	62%	5,54	17	40%	2,70
Candida	45	37%	4,76	10	23%	2,43
Acinetobacter spp.	7	6%	3,56	4	9%	2,40
Proteus spp.	24	20%	4,1	7	16%	2,14
Clostridium spp.	24	20%	5,2	0		
Klebsiella spp.	17	14%	3,13	0		
Moraxella spp.	63	52%	4,45	0		
Ig(ОМЧ)			6,49			3,05

Большинство пациентов с псориазом имеют СИБР (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке).

Н.И. Потатуркина-Нестерова с соавторами (2009-11).

Ульяновский Государственный университет.

* - определялся с точностью до вида только для части пациентов, в 90% это был E.faecalis.

Species / Patient	1	2	3	7	8	9	10	11	12	14	15	18	20	22	23	25	26	27	39	40
Candida albicans	3	3	3	3		4			<3	2	3	2		2				4		
Candida lusitanae								2												
Bifidobacterium sp.									7					3						
Enterococcus avium							4													
Enterococcus casseliflavus																			4	
Enterococcus durans/hirae							3													
Enterococcus faecalis	5	2	3						3			2		3				3		5
Escherichia coli (лактозонегативная)												3							4	6
Gemella haemolysans									<3											
Klebsiella pneumonia																			4	6
Kocuria kristinae											3									
Lactobacillus sp.						4								3						
Staph.aures		3		3					3		4								3	4
Staph.auricularis										5										
Staph.epidermidis													3	3			4			
Staph.lugdunensis				3																
Staph.saprophyticus	4											2			2					
Stenotrophomonas maltophilia					<3															
Strep.agalactiae		3							4											
Strep. anginosus (milleri subgroup)							<=4												4	4
Strep.dysgalactiae											4									
Strep.equinus									3											
Strep.infantarius, subsp.infantarius				4																
Strep.mitis/oralis	5	3	6	<3				4	<3	6		3	4	4		3	5	5		
Strep.mutans															3					
Strep.pneumoniae							3													
Strep.salivarius																	5			
Peptostr.anaerobis	4																			
Pseudomonas alcaligenes										5										
SIBO level	5	3	6	4	<3	4	4	4	7	6	4	3	4	4	3	3	5	5	4	6

Микробиом тонкой кишки псориатических пациентов в зоне связки Трейца, Ig(КОЕ/мл). Исследования выполнены в НМХЦ им.Н.И.Пирогова (2013-6).



Вид предполагается псориагенным



Некоторые виды (или штаммы) предполагаются псориагенными.

Норма.

Биопленка преимущественно состоит из муцинов, секретлируемых клетками кишечного эпителия. При удалении слабосвязанного слоя (осторожным всасыванием), слизь удаляется и между ворсинками, после чего остается прочносвязанный слой биопленки, соединенный с клетками эпителия. **Бактериальное присутствие в тонкокишечной биопленке невысокое (до 10^3 - 10^5 КОЕ/мл).**

Тонкокишечный СИБР.

Тонкокишечная биопленка по толщине слоев становится аналогична толстокишечной (особенно в дистальной части).. **Бактериальное присутствие в тонкокишечной биопленке высокое (до 10^9 КОЕ/мл). Бактерии способствуют увеличению толщины и связности слоев (Ouwerkerk 2013).**



На основе рис.1 из Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 May;280(5):G922-9. PMID 11292601. doi:10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922.

Информация актуальна согласно:

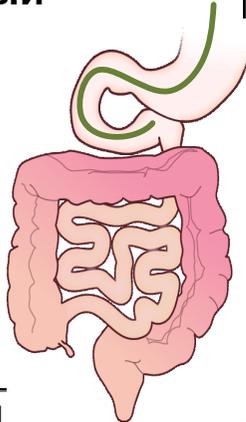
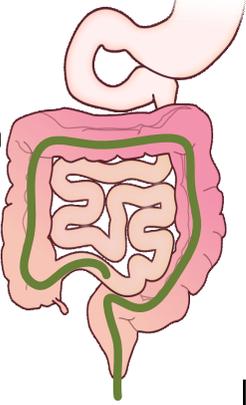
Ouwerkerk JP, de Vos VM, Belzer C. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013 Feb;27(1):25-38. doi:10.1016/j.bpg.2013.03.001

Lema I, Araújo JR, Rolhion N, Demignot S. Jejunum: The understudied meeting place of dietary lipids and the microbiota. Biochimie. 2020 Nov;178:124-136. doi:10.1016/j.biochi.2020.09.007

12-типерстная кишка и связка Трейца



Оптимальное место забора аспирата или биоптата при проксимальном СИБР-тесте – зона связки Трейца или до 10-15 см ниже в тощей кишке

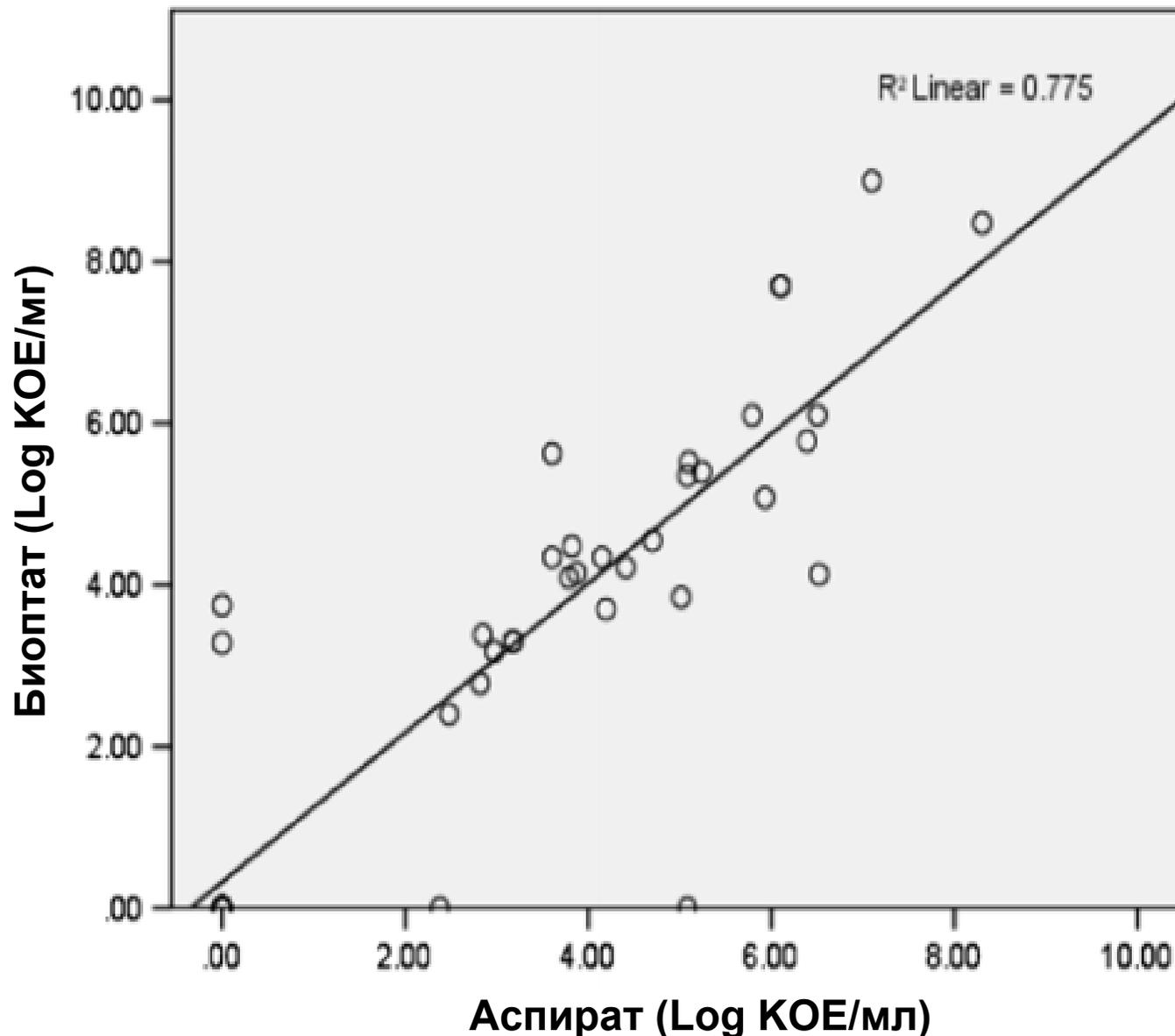
Название и метод исследования	Биоматериал и место сбора	Тест микро-биома	Примечания. Достоинства (+) и недостатки (-).
<p>Проксимальный СИБР-тест. Выполняется во время ЭГДС.</p> 	<p>Аспират, биоптат или мазок.</p> <p>Сбор - 12перстная кишка - зона связки Трейца или 10-15 см за связкой Трейца.</p>	<p>Культуральный и мета-геномный</p>	<p>Классический. Активно применяется за рубежом, в РФ реализован в нескольких медучреждениях. (+) Есть много данных о микробиоме в норме. (-) Биоматериал содержит микробиом только проксимальной части тонкой кишки.</p>
<p>Подвздошный СИБР-тест. Выполняется во время колоноскопии с заходом в подвздошную (не более чем на 50 см).</p> 	<p>Аспират, биоптат или мазок.</p> <p>Сбор – на участке подвздошной кишки, максимально отстоящий от баугиниевой заслонки.</p>	<p>Культуральный и мета-геномный</p>	<p>Реализовывался при различных заболеваниях, в т.ч. в НМХЦ им.Пирогова для псориатических пациентов. (-) Биоматериал содержит микробиом только дистальной части тонкой кишки. (-) Мало информации о подвздошном микробиоме в норме*. (-) Есть вероятность попадания в биоматериал бактерий из толстокишечного микробиома.</p>

* Исследование подвздошной нормофлоры (24 здоровых пациента)

Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. Clinics (Sao Paulo). 2007 Feb;62(1):47-54. 17334549.

Концентрация бактерий при тонкокишечном СИБР. Корреляция результатов по аспирату и биоптату. Культуральный посев (n = 30).

10



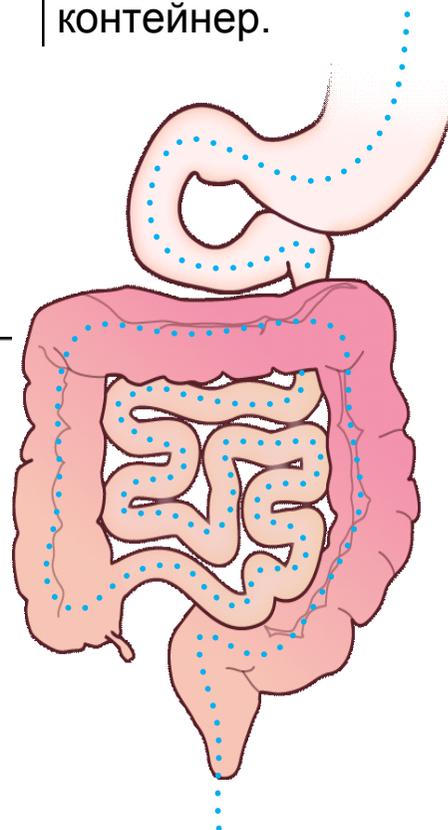
При тонкокишечном СИБР максимально наблюдаемая концентрация бактерий в биопленке тонкой кишки равна 10^9 КОЕ/мл. И даже при такой концентрации бактерии составляют не более 0,05% объема биопленки.

Рис.1 из Chandra S, Dutta U, Noor MT, Taneja N, Kochhar R, Sharma M, Singh K. (2010). Endoscopic jejunal biopsy culture: a simple and effective method to study jejunal microflora. Indian J Gastroenterol. 29:226-30. doi:10.1007/s12664-010-0072-6.

Sundin OH, Mendoza-Ladd A, Morales E, Fagan BM, Zeng M, Diaz-Arévalo D. et al. (2018). Does a glucose-based hydrogen and methane breath test detect bacterial overgrowth in the jejunum? Neurogastroenterol Motil. 30:e13350 doi:10.1111/nmo.13350

Лаважный СИБР-тест. Интегральный смыв пристеночной микрофлоры.

Название и метод исследования	Биоматериал. Вливание/Сбор	Тест микробиома	Примечания. Достоинства (+) и недостатки (-).
Лаважный СИБР-тест. Выполняется кишечный лаваж (СЭР) или Пракшалана.	Лаважные воды ЖКТ. Вливание – орально. Сбор – во время дефекации в стерильный контейнер.	Культуральный и метагеномный.	Были тесты. (+) Биоматериал содержит пристеночный микробиом всей тонкой кишки (интегральный смыв). (-) биоматериал содержит микробиом всего пищеварительного тракта. (-) Нет данных о микробиоме в норме. (-) Недостаточно данных о СЭР, как транспортной среде.



**Что такое
кишечный
лаваж?**
Ссылка на
Интернет-ресурс.

Противопоказания к дыхательному тесту

Абсолютные:

- Непереносимость лактулозы
- Гипогликемия или подозрение на нее.

Относительные:

- Применение некоторых лекарственных препаратов в предшествующие тесту 4 недели. Проведение теста на фоне приема антибиотиков или слабительных (в частности, лактулозы) может значительно исказить результаты.
- Колоноскопия, выполненная менее чем за 4 недели до теста. Также способная снизить достоверность исследования.
- Рентгеноскопия кишечника с использованием бариевой смеси (последние 4 недели перед тестом).
- Наличие илеостомы (выведение тонкой кишки на переднюю брюшную стенку).
- Прием пищи менее чем за 12 часов перед процедурой.

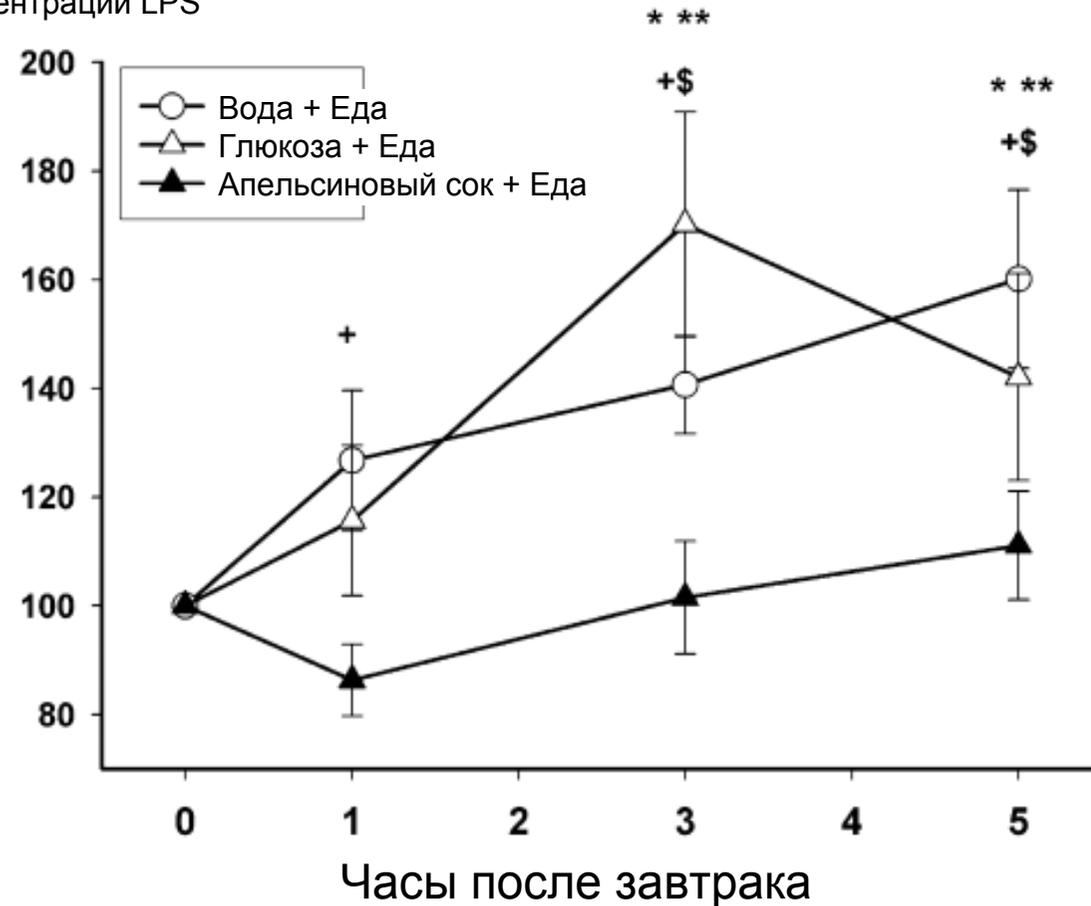


Правила подготовки к дыхательному тесту

- Не менее 12 часов голода (пить только чистую негазированную воду).
- За сутки не употреблять молочные продукты, соки, капусту, бобовые, лук, чеснок, маринованные овощи, макароны, злаки, картофель и кондитерские изделия.
- Ужин легкий, не переедать.
- За 12 часов не курить и не жевать резинку.
- За сутки можно принимать лекарственные препараты за исключением витаминов, слабительных, антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков;
- Не использовать зубопротезный клей, перед тестом почистить зубы.

Изменение концентрации LPS в плазме крови после еды (ЗП, n = 30, Ghamin 2010)

% изменения
концентрации LPS



ЗП	10 (m and w)	10	10
Завтрак	HFHC (high-fat, high-calorie) 900 kkal яичный		
	+ 300 мл drink of 75 g glucose (255 kkal) + extra 350 mL water	апельсиновый сок (не из концентрата) - 650 мл	Вода (650 мл)
Концентрация натощак (за 5-15 минут до завтрака)	0,32 ± 0,08 Eu/ml	0,28 ± 0,06 Eu/ml	0,23 ± 0,02 Eu/ml
Концентрация после завтрака через			
Через 1 час	115%	85%	130%
Через 3 часа	170%	100%	140%
Через 5 часов	140%	110%	160%

Согласно Таблице 1 и Рис.8 из

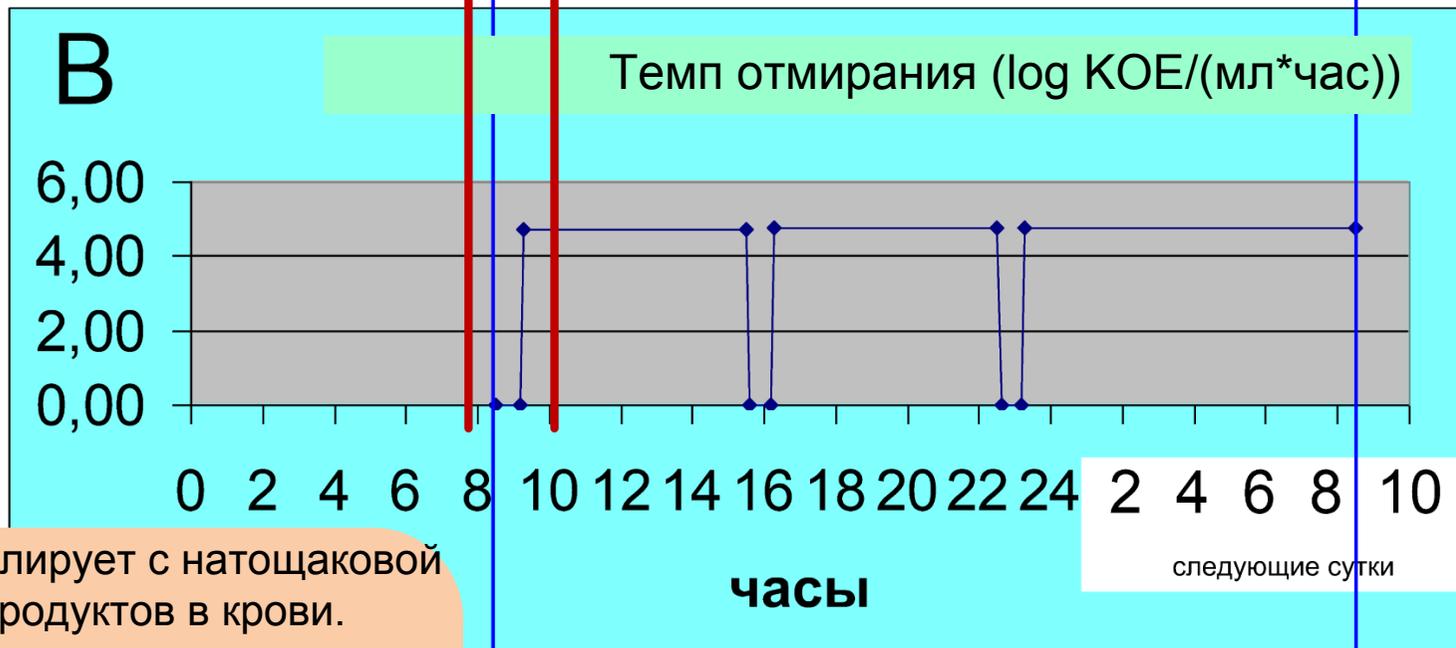
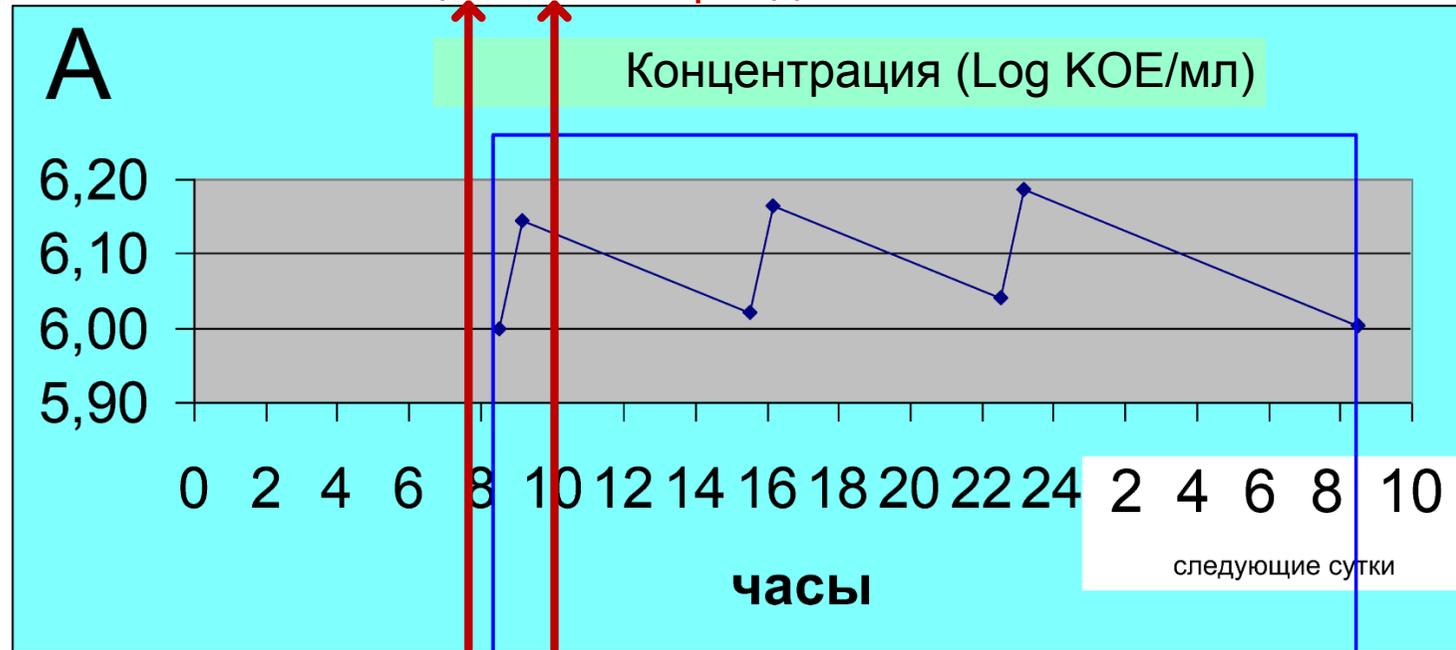
Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, Mohanty P, Dandona P. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr.* 2010 Apr;91(4):940-9. PMID 20200256.

doi:10.3945/ajcn.2009.28584

Прием пищи, рост и отмирание пристеночного микробиома. Диагностика по бактериальным продуктам в крови.

Время забора крови
 (за 15 минут до приема) Натощак
 (через 2 часа после приема) Постпрандиально

Условные графики.
 Прием пищи в 8, 15 и 22 часа (объем и состав приняты одинаковыми).
 Длительность прохождения пищи по каждому фрагменту тонкой кишки - 1 час.
 Суточный объем формирования бактериальных продуктов в результате отмираний прямо пропорционален базовой концентрации пристеночного микробиома. Для примера он составляет $1,24 \cdot 10^6$ КОЕ/мл.



Тяжесть тонкокишечного СИБР коррелирует с натощаковой концентрацией бактериальных продуктов в крови. Макромолекулярная тонкокишечная проницаемость определяется отношением постпрандиальной и натощаковой их концентраций.

Суточный график (с 8 утра до 8 утра следующих суток). За пределами этого диапазона график не отображен.

Болезнь или состояние
Анатомические изменения в тонкой кишке, способствующие задержке движения содержимого
Болезнь Крона
Дивертикулярная болезнь
Стриктура кишечника
Кишечные лимфомы
Синдром короткой кишки
Гастроэюнальные анастомозы
Дисфункция илеоцекального клапана = Недостаточность баугиниевой заслонки.
Другие заболевания или состояния (в т. ч. из-за приема лекарств)
Бактериальные инфекции гепатобилиарной системы
Хронические бактериальные инфекции ВДП
Нарушения перистальтики пищеварительного тракта
Нарушения метаболизма желчных кислот
Хронический панкреатит
Целиакия
Кишечные паразитарные заболевания
Кишечные бактериальные инфекции
Гипосекреция соляной кислоты
Прием ингибиторов протонной помпы (омепразол, ранитидин и др.), что способствует гипосекреции соляной кислоты.
Диабетическая нейропатия
Амилоидоз
Системная склеродермия
Гипотиреозидизм
Прием иммунодепрессантов
Дефицит IgA
Гипогаммаглобулинемия

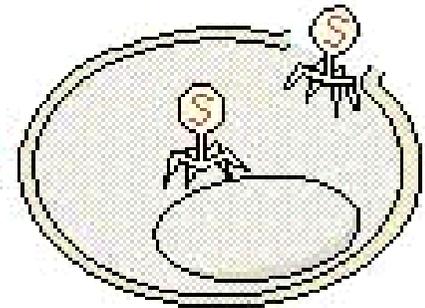
Факторы риска возникновения и поддержки тонкокишечного СИБР

	В сутки	Примечания
Яблочная разгрузка	Еда в 9, 14 и в 19 часов. Натуральный яблочный сок (без сахара) из пакетов – без ограничений. Вода – без ограничений, но менее 1,5 литров в сутки (можно минералку по вкусу). Сырые яблоки – две-три штуки в одну еду. При сомнении в качестве шкурки (долго хранились, вероятно покрывались воском) – есть без нее. Вечером предпочтительно тушеные.	Подробности в книге Джона Пегано «Лечение псориаза – естественный путь», глава 6.
Кишечный лаваж	Всего 5 раз (через день) в утренние часы натошак. В эти дни утренняя еда отменяется, поскольку процедура как правило занимает 3-4 часа. Первую процедуру следует провести под присмотром врача.	Подробно о процедуре в статье В.А.Маткевича
Пиобактериофаг поливалентный очищенный Микроген, Уфа	120 мл (40 мл x 3 раза), за 1 час до приема еды (в 8, 13 и в 18 часов). В те дни, когда всего две еды (из-за кишечного лаважа) принимается в два приема (60 мл x 2 раза). Прием первой суточной дозы совместить с последней порцией приема раствора кишечного лаважа. Приобрести 15 упаковок по 80 мл (в каждой упаковке 4 флакона по 20 мл.)	Возможно сочетание нескольких фаговых смесей. Их набор и количество каждой из них зависит от чувствительности обнаруженных бактерий в СИБР-тестах.
Пимафуцин (Natamycin)	По 100 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой). Приобрести 2 упаковки (20 таблеток в каждой).	Необходимость включения в курс зависит от наличия и чувствительности грибков в СИБР-тестах.
Энтерол	Три раза в сутки по 2 капсулы (2x250 мг): За 1 час до приема еды (в 8, в 13 и в 18 часов). В те дни, когда всего две еды (из-за кишечного лаважа) принимается в два приема. Прием первой суточной дозы (4x250 мг) принять до последней порции (400 мл) приема раствора кишечного лаважа. Приобрести нужно 2 упаковки (в каждой по 30 капсул). Всего за курс будет принято 10x6 = 60 капсул.	Обладает антимикробными свойствами. Способствует элиминации гельминтов и простейших (в частности Blastocystis hominis). Необходимость включения определяется результатами тестов.
Стул	Должен быть ежедневно (желательно и в дни, когда проводится кишечный лаваж).	
Сон	Суммарно не менее 8-9 часов, при плохом самочувствии рекомендуется дополнительно дневной сон 1,5-2 часа в период между обедом и ужином.	

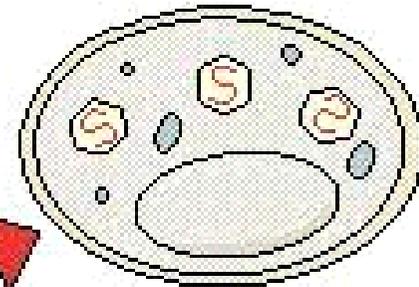
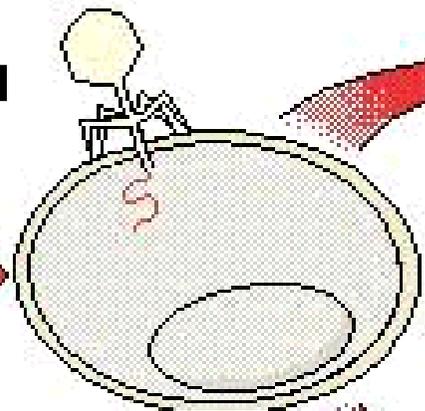
Литический путь. Из каждой разрушенной бактерии выходит от нескольких десятков до нескольких сотен фагов, тождественных исходному.

Литический путь

Множество фагов

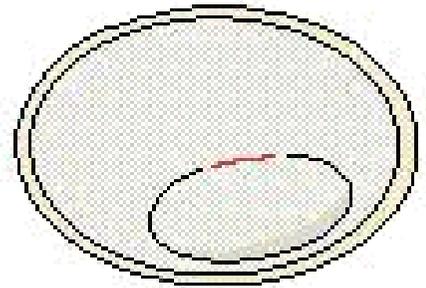
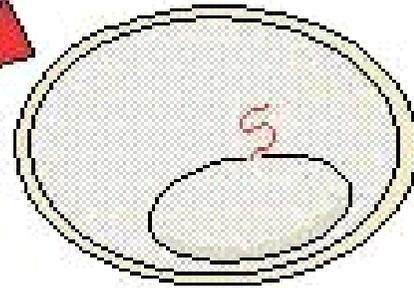


Один фаг



Лизогения

Профаг - ДНК фага встроилось в геном бактерии.



Профаг из генома бактерии может перейти в литическое состояние. Например при росте концентрации этих бактерий.

Фаги – альтернатива антибиотикам.

Сравниваемые особенности	Антибиотики	Бактериофаги
Частота развития вторичной резистентности	От незначительной до очень высокой	Не характерно
Профилактическое использование	Неэффективно, противопоказано	Широко используется
Длительность создания нового препарата	От нескольких лет до десятилетий	От нескольких дней до нескольких месяцев
Концентрация в инфекционном очаге	Отличается для разных препаратов, зависит от локализации процесса, скорость снижения различна	Нарастает путем саморазмножения, снижается после ликвидации инфекции
Влияние на ферментные системы организма	Характерно для всех препаратов	Не описано
Наличие побочных эффектов и осложнений	Аллергические, токсические, конкурентные (в отношении прочих медикаментов), дисбиотические изменения различных органов, в т. ч. – тяжелые (псевдомембранозный колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i>)	Не характерно. Редко – аллергические реакции. Могут вызывать реакцию высвобождения при массивном разрушении микробов. Дисбиотических нарушений не вызывают, но используются для их коррекции

Фаги – альтернатива антибиотикам. Продолжение.

Сравниваемые особенности	Антибиотики	Бактериофаги
Рациональная комбинация с другими антибактериальными препаратами	Зависит от класса антибактериальных средств и может быть по типу суммации, потенцирования и т. д., в зависимости от точек приложения воздействия препарата на бактериальную клетку	Всегда по типу взаимного потенцирования, по предварительным данным – вне зависимости от класса препарата
Совместимость с другими медикаментами	Различная (конкуренция за ферментные системы, связывание с тканями, усиление токсических эффектов и пр.)	Полная, в т. ч. и с антибиотиками
Активность в отношении патогенных микробов	Различная. Подавляют облигатную флору организма, вызывая дисбиотические нарушения. Число чувствительных штаммов составляет 60–90%	Число чувствительных штаммов составляет 70–90%. Не влияют на облигатную флору организма, не вызывают дисбиоз

Фабричные фаги

Фаговые комплексы производства «Микроген», к которым могут быть чувствительны энтерококки и стрептококки.



Подробнее
об этих фагах.
Ссылка на
Интернет-ресурс.

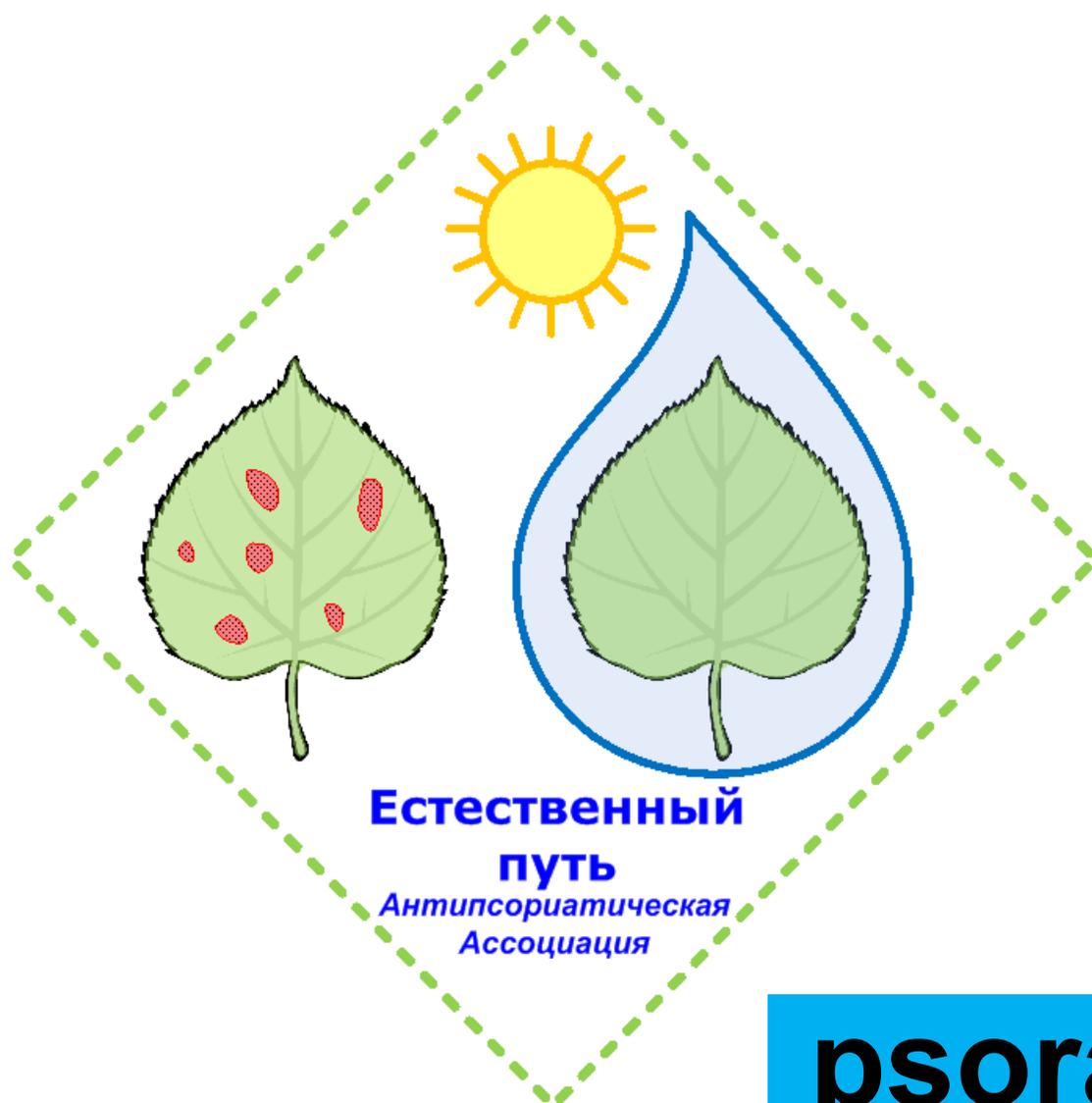
- Бактериофаг стрептококковый (Пермь);
- Интести-бактериофаг (Пермь);
- Интести-бактериофаг (Нижний Новгород);
- Пиобактериофаг поливалентный очищенный (Уфа);
- Пиобактериофаг комплексный жидкий (Нижний Новгород);
- Секстафаг (пиобактериофаг поливалентный) (Пермь).

При обнаружении бактерий, резистентных к фабричным фаговым комплексам, возможен подбор и производство индивидуального фагового комплекса.

Проблемы фаготерапии тонкокишечного микробиома

21

Проблема	Как решается сейчас	Как решить лучше
<p>Индивидуальные фаги. Выявленная патогенная и/или предполагаемо псорагенная бактерия нечувствительна ни к одному из фабричных фагов.</p>	<p>В некоторых лабораторных центрах (вне РФ) существует услуга по разработке индивидуальных фагов по культуре с целевой бактерией.</p>	<p>Найти или организовать такой лабораторный центр в РФ.</p>
<p>Кислотный барьер. Преодоление барьера, создаваемого кислотностью желудочного сока. В жидкой лекарственной форме при прохождении желудка с нормальной кислотностью утрачивается > 90% фагов.</p>	<p>Предварительный прием антацида (например содового раствора – по инструкции). Прием во время процедуры кишечного лаважа (ближе к окончанию).</p>	<p>Лекарственная форма с кишечнорастворимой оболочкой (таблетки, капсулы). Такая форма есть для некоторых фабричных фагов, но не для тех, к которым могут проявить чувствительность бактерии, предполагаемые псорагенными.</p>
<p>Концентрация в месте воздействия. Достижение необходимой концентрации в целевой зоне (на пристеночной тонкокишечной биопленке). Для воздействия на биопленки должны применяться концентрации фагов не менее 10e8 ед/мл.</p>	<p>Прием во время разгрузочной диеты. Прием после кишечного лаважа. Свободный от еды и жидкости период после приема. Увеличение объема принимаемых фагов в один прием, увеличение частоты приемов.</p>	<p>Таблетированная (капсулированная) лекарственная форма обеспечивает увеличение концентрации более чем в 20 раз. Сочетание а) точной локализации колоний целевых бактерий в пристеночной тонкокишечной микрофлоре (простого метода нет). б) точного метода доставки лекарственных препаратов к конкретному месту тонкой кишки (уже есть).</p>
<p>Усиление эффекта воздействия. Усиление воздействия фагов на целевые бактерии в биопленке.</p>	<p>Сочетанный прием с другими антимикробными препаратами.</p>	<p>Прием препаратов (энзимов), разрыхляющих (разрушающих) связи в биопленке. До и во время приема фагов.</p>



Спасибо
за
Внимание!

psora.df.ru/sibr.html

psoriasis.info