

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция

Практическая гастроэнтерология 2018

16 февраля 2018
Москва

Программа конференции

- 10.00 – 10.10 Вступительное слово
Минушкин О. Н.
- 10.10 – 10.40 Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.
Определение понятия. Диагностические подходы и лечение
Минушкин О. Н.
- 10.40 – 11.10 Концепции патогенеза НАЖБП и возможности
патогенетической терапии
Масловский Л. В.
- 11.10 – 11.40 Лекция. Дивертикулярная болезнь, решенные и
нерешенные вопросы
Ардатская М. Д.
- 11.40 – 12.00 Синдром избыточного бактериального роста при хроническом
панкреатите. Механизм развития, лечение
Топчий Т. Б.
- 12.00 – 12.20 Новое в эрадикационной терапии язвенной болезни,
ассоциированной с НР-инфекцией
Зверков И. В.
- 12.20 – 13.00 Перерыв
- 13.00 – 13.30 Лекция. Функциональные расстройства билиарного тракта
в свете рекомендаций Рим-4
Агафонова Н. А.
- 13.30 – 13.50 Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке
Минушкин О. Н.
- 13.50 – 14.10 Современные аспекты эрадикационной терапии
Эмбутниекс Ю. В.
- 14.10 – 14.30 Новые возможности диагностики и коррекции
микробиологических нарушений кишечника
Ардатская М.Д.

- 14.30 – 14.50 Новые возможности терапии токсических поражений печени
Масловский Л. В.
- 14.50 – 15.10 Современные подходы к лечению СРК с позиций
патофизиологии
Топчий Т. Б.
- 15.10 – 15.30 Некоторые подходы к лечению метаболических
и лекарственных гепатитов
Зверков И. В.
- 15.30 – 15.50 Билиарный сладж, причины формирования, диагностика,
лечебные подходы
Масловский Л. В.
- 15.50 – 16.10 Актуальные возможности оптимизации
антихеликобактерной терапии
Голованова Е. В.
- 16.10 – 16.30 Новое в лечении железодефицитной анемии
Минушкин О. Н.
- 16.30 – 16.45 Место тримебутина в терапии пациентов с СРК
Плотникова Е. Ю.
- 16.45 – 17.05 Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний
печени в практике врача
Голованова Е. В.
- 17.05 – 17.20 Место пробиотика в профилактике и лечении заболеваний
ЖКТ с позиции доказательной медицины
Масловский Л. В.
- 17.20 Заключительное слово. Минушкин О. Н.

Лекторы и докладчики

Председатель конференции

Минушкин Олег Николаевич

профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент по ЦФО Научного общества гастроэнтерологов России

Лекторы и докладчики

Агафонова Наталья Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ардатская Мария Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Голованова Елена Владимировна

доктор медицинских наук, член диссертационного Ученого совета Центрального НИИ гастроэнтерологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Зверков Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии, Ученый секретарь Ученого совета ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. Консультант Отделения гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований ФГБУ «Поликлиника №3» УДП РФ

Масловский Леонид Витальевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Плотникова Екатерина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Топчий Татьяна Борисовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, врач-гастроэнтеролог Медицинского центра «Эхинацея»

Эмбутниекс Юлия Викторовна

доктор медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, терапевт высшей категории, руководитель отделением патологии верхнего отдела пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Материалы конференции

Содержание

Вступительное слово.....	8
Минушкин О. Н.	
Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Определение понятия. Диагностические подходы и лечение.....	10
Минушкин О. Н.	
Концепции патогенеза НАЖБП и возможности патогенетической терапии.....	22
Масловский Л. В.	
Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите. Механизм развития, лечение.....	28
Топчий Т. Б.	
Новое в эрадикационной терапии язвенной болезни, ассоциированной с НР-инфекцией.....	35
Зверков И. В.	
Лекция. Функциональные расстройства билиарного тракта в свете рекомендаций Рим-4.....	43
Агафонова Н. А.	
Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.....	50
Минушкин О. Н.	
Эссенциальные фосфолипиды в терапии НАЖБП, АБП, ХВГ.....	57
Самсонов А. А.	
Некоторые подходы к лечению метаболических и лекарственных гепатитов.....	69
Зверков И. В.	
Билиарный сладж, причины формирования, диагностика, лечебные подходы	77
Минушкин О. Н.	
Новое в лечении железодефицитной анемии.....	88
Минушкин О. Н.	
Место пробиотика в профилактике и лечении заболеваний ЖКТ с позиции доказательной медицины.....	99
Масловский Л. В.	

Вступительное слово

Минушкин О. Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Сегодня (16.02.2018) мы проводим 27ю конференцию, посвященную актуальным проблемам гастроэнтерологии.

Лечение больных всегда актуальная проблема, потому что теоретические вопросы и их решения могут меняться, дополняться, пересматриваться, а лечить больных нужно всегда и каждодневно и сейчас.

За 25 прошедших лет были рассмотрены 700 различных фарм.препаратов, оценено и представлено около 50 подходов к лечению, нередко впервые в отечественной практике. Многие препараты ушли, не оставив заметного следа в лечении больных, многие живут многие годы, прибавляя показания к своему использованию.

Это может создать впечатление, что мы говорим об одном и том же.

НО! НЕТ! Каждый раз, набирая в показаниях использования, мы говорим о разном.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Определение понятия. Диагностические подходы и лечение

Минушкин О. Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Определение

- Экзокринная панкреатическая недостаточность — расстройство пищеварения, развивающееся тогда, когда активности ферментов поджелудочной железы, секретируемых в кишку в ответ на прием пищи недостаточно для поддержания нормальных пищеварительных процессов.
- Патогенез.
- Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы может быть вызвана: недостаточной выработкой поджелудочной железой пищеварительных ферментов или их повышенной инактивацией, или укорочением времени их контакта с пищевым химусом.

Причины развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Этиология	Патогенез
<ul style="list-style-type: none">• Острый панкреатит (панкреонекроз)• Хронический панкреатит• Резекция поджелудочной железы• Сахарный диабет• Стеатоз поджелудочной железы (ПЖ)• Врожденная гипоплазия ПЖ• Возрастная атрофия ПЖ	<ul style="list-style-type: none">• Утрата паренхимы; снижение продукции и высвобождения липазы
<ul style="list-style-type: none">• Рак головки поджелудочной железы -Фатерова соска-Периампулярной области• Панкреато-муцинозная опухоль ПЖ• Доброкачественная опухоль ПЖ• Вирсунголитиаз	<ul style="list-style-type: none">• Обструкция панкреатических протоков (полная или частичная)-частичное, полное непоступление ферментов

Диагностика:

Б. Лабораторные методы

Инвазивные – секретинный, секретин-панкреозиминный тест (церулеиновый), тест Лунда. Последний выполняют путем нагрузки пищевой смесью (15г оливкового масла, 15мл фруктового сиропа, до 300 мл дистиллированной воды)

Результаты исследования панкреатического секрета в тесте Лунда близки к результатам секретин-панкреозиминного теста.

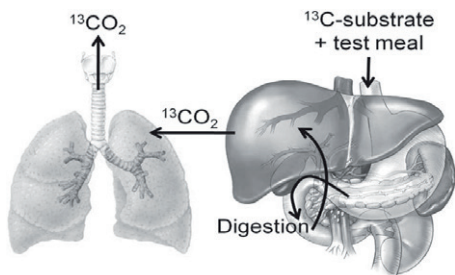
В настоящее время инвазивные тесты имеют ограниченное применение для диагностики ВСНПЖ вследствие трудоемкости, высокой стоимости и плохой переносимости пациентами.



Диагностика: лабораторные методы

- **Коэффициент абсорбции жира.** Пациент находится на стандартной диете, содержащей 100 г жира в день в течение 5 дней, после чего в течение 3 дней собирается стул и определяется содержание жира в кале. Патологическим является содержание жира более 7-15 г
- **Дыхательный тест** заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии.

Диагностика: ^{13}C Триглицеридный дыхательный тест



250 мг триглицеридов, меченных ^{13}C , смешиваются с твердым тестовым блюдом, содержащим 16 г жиров. Образцы выдыхаемого воздуха собираются в стеклянные пробирки объемом 10 мл до и затем каждые 30 мин на протяжении 6 ч после употребления блюда. За 20-30 мин до еды назначается перорально однократная доза прокинетики (например, метоклопрамида). Результаты теста выражают как суммарное количество $^{13}\text{CO}_2$ за 6 часовой период.

Диагностика:Лабораторные методы

- **Определение эластазы 1кала.** Основан на связи специфических моноклональных антител с панкреатической эластазой 1 человека (EI). Позволяет определять концентрации панкреатической эластазы 1 в стуле в пределах от 15 до 500 мкг на 1 г кала.
- *Трактовка полученных результатов исследования эластазы 1 в кале:*
 - — в норме от 200 до 500 мкг/г кала
 - — умеренная степень экзокринной недостаточности ПЖ от 100 до 200 мкг/г кала
 - — тяжелая степень экзокринной недостаточности ПЖ менее 100 мкг/г кала.

Принципы лечения:

1. Лечение основного заболевания.
2. Восполнение ВСНПЖ:
 - коррекция экзокринной недостаточности п.ж.
 - коррекция эндокринной недостаточности п.ж.

- 1. **Лечение основного заболевания** (хронического панкреатита) осуществляется в период обострения. Оно включает:
 - В остром периоде – ограничение в питании
 - Использование блокаторов желудочной секреции (первые 3-5 дней вводимых парентерально). Мы использовали Панум 40 мг в ампуле, вводили в/в капельно 2 раза в сутки с последующим переходом на прием внутрь.

Коррекция экзокринной недостаточности ПЖ.

- Диетические рекомендации – **ограничение жиров до 20 г** в сутки для уменьшения стеатореи – в настоящее время **не рекомендуется**
- Издержки - дефицит жирорастворимых витаминов, снижается выработка собственной липазы. Экспериментальные данные показали, что переваривание и всасывание жиров было выше при заместительной ферментной терапии при использовании диеты с высоким содержанием жиров по сравнению низко жировой диетой.

Коррекция экзокринной недостаточности ПЖ.

- 35 ккал/кг/день; 1/3 – жиры; белок 1-1,5 г/кг/день; 4-5 приемов/день
- Диета, богатая клетчаткой, увеличивает панкреатическую секрецию липазы, но ингибирует ее активность более, чем на 50%. Негативно влияет на ферментозаместительную терапию – не рекомендуется.
- Показано использование жирорастворимых витаминов (А, D, E, K)
- Восполнение Ca, Mg, Zn, Se

Коррекция экзокринной недостаточности ПЖ.

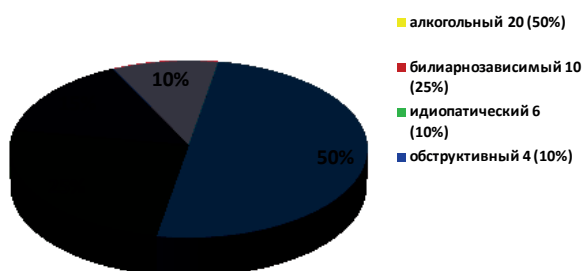
- Восполнение полиферментными препаратами проводится постоянно. Препаратами выбора являются микронизированные ферментные препараты (микротаблетки, минимикросферы, микропеллеты). Они устойчивы к действию соляной кислоты, полностью перемешиваются с химусом и попадают в двенадцатиперстную кишку, где при наличии оптимального pH ферменты высвобождаются из кислотоустойчивой оболочки, имеют большую (по сравнению с таблетками) площадь соприкосновения и равномерное распределение панкреатина в химусе, восстанавливают нарушенный процесс пищеварения.
- Эффективность заместительной терапии определяется разными факторами, среди которых наибольшее значение имеет соответствие дозы препарата и степени экзокринной недостаточности. В качестве исходного ориентира в выборе дозы могут быть использованы градации экзокринной недостаточности, основанные на результатах определения эластазы кала

Собственные исследования.
Лечение внешнесекреторной
недостаточности поджелудочной
железы «Пангролом».

Материалы

- Исследуемая популяция состояла из 40 больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ
- По этиологии:
 - ✓ Хронический алкогольный панкреатит – 20;
 - ✓ Билиарнозависимый панкреатит – 10;
 - ✓ Идиопатический – 6
 - ✓ Обструктивный – 4.
- Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность:
 - 15 – тяжелая степень (эластаза кала менее 100 мкг/мл),
 - 25 – умеренная (эластаза кала от 100 до 200 мкг/мл).

Распределение больных в зависимости от этиологии



24 мужчин и 16 женщин; средний возраст - 52,2 ± 14,3 г.

Медицинский алфавит №15/2015, том №2, 32-36. О.Н.Минущин, Л.В.Масловский, А.Е.Евсиков

Дизайн исследования

- **Критерии включения.**
- Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
- Пациенты, имеющие клинические и ультразвуковые критерии хронического панкреатита.
- Пациенты с уровнем эластазы кала менее 200 мкг/мл
- **До и после лечения** проводили УЗИ брюшной полости, водородный тест, клинический и биохимический анализы крови (общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, протромбин), копрограмму, карболеновую пробу.
- **Препарат Пангрол 25 000 назначали** в зависимости от данных эластазного теста: при умеренной степени ВСНПЖ (эластаза кала от 100 до 200 мкг/мл) - в дозе 1 капсула 4 раза в день; при выраженной степени (эластаза кала менее 100 мкг/мл) – в дозе 1 капсула 6 раз в день на 90 дней.
- Назначение иных ферментных препаратов исключалось. Допускалось использование блокаторов секреции (H2-блокаторы, ИПП, даларгин, октреотид), анальгетиков, спазмолитиков, рифаксимина.

Оценка эффективности и безопасности применения препарата Пангрол 25000 у больных с ВСНПЖ вследствие хронического панкреатита или резекции поджелудочной железы

- Изучение клинической эффективности по динамике болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции.
- Определение СИБР (водородным тестом) и оценка его в динамике на фоне лечения Пангролом.
- Изучение динамики общего белка, альбумина, холестерина (общего и ЛПВП), триглицеридов, протромбина
- Оценка динамики индекса массы тела
- Определение динамики копрограммы (оценка стеатореи)
- Исследование моторики кишечника по данным карболеновой пробы до и после лечения.
- Оценка качества жизни по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до и после лечения
- Определение безопасности и переносимости препарата путем регистрации побочных эффектов.

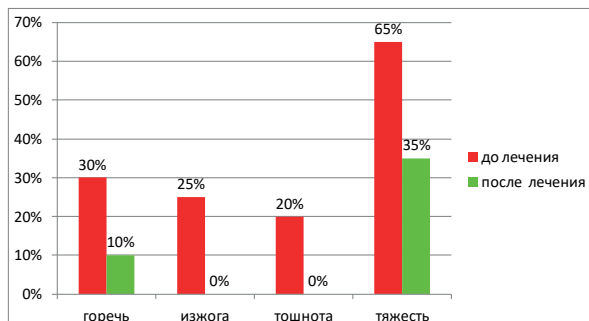
Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е. Медицинский алфавит, №15,2015, с.32-36

Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной шкале:

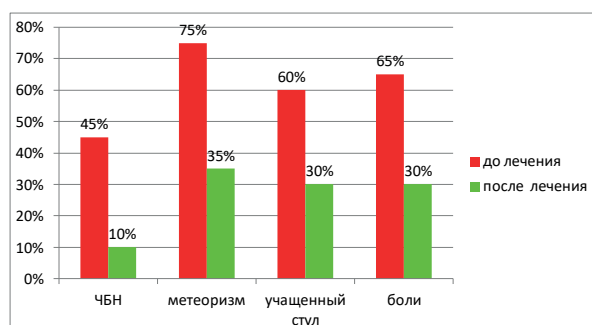
- 1 балл – симптом отсутствует
- 2 балл – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать)
- 3 балл – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон)
- 4 балл – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон)
- 5 балл – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых)

Результаты исследования.

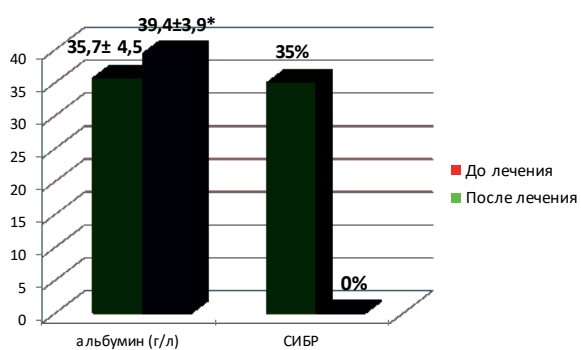
А. Оценка клинической эффективности



Б. Оценка клинической эффективности

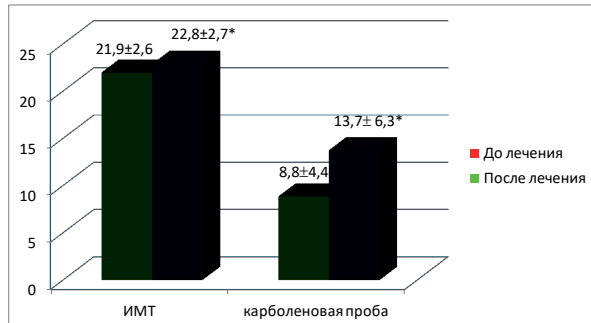


В. Динамика различных показателей

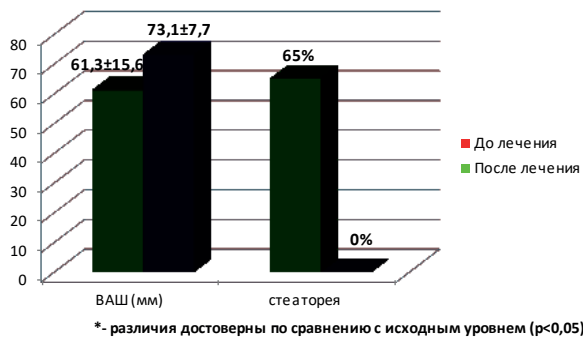


У 8 пациентов коррекция СИБР наступила без а/б терапии, у 7 больных - после 5 дн. курса рифаксимина 800 мг/сутки

Г. Динамика различных показателей



Д. Динамика различных показателей



Нежелательные явления

- Рецидивы симптомов (боль – 5 больных, диарея и метеоризм – 7 пациентов) были зарегистрированы у 12 пациентов на 2 и 3 месяцах лечения.
- Формально они могут быть расценены как нежелательные явления, однако их появление связано с нарушением диеты (прием алкоголя, переедание, употребление жирной пищи), а не с приемом исследуемого препарата.
- Дополнительного лечения не требовалось, симптомы были купированы самостоятельно при продолжении терапии Пангролом.

Выводы

- **Пангрол является препаратом, эффективно купирующим внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы:**
 - для купирования умеренной недостаточности эффективными дозами являются 100 000-125 000 ЕД (по липазной активности)
 - для купирования тяжелой степени ВСНПЖ эффективной дозой является 150 000 ЕД
- **Эффективность Пангрола определяется:** увеличением массы тела; положительной динамикой белкового спектра сыворотки (альбумин, протромбин), купированием клинических проявлений.

Выводы

- **Восстановление пищеварения и нутритивного статуса приводит к:**
 - купированию СИБР у половины больных с этим осложнением без а/б терапии;
 - восстановлению моторики кишечника с замедлением пассажа химуса;
 - купированию симптомов кишечной диспепсии;
 - улучшению качества жизни.
- **Препарат Пангрол – безопасен в использовании и хорошо переносится**

Концепции патогенеза НАЖБП и возможности патогенетической терапии

Масловский Л. В.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Патогенез НАЖБП активно изучается, по мере накопления новых данных происходит смена представлений о причинах и механизмах развития заболевания. В 1998 г была предложена концепция двух «ударов» или «толчков» [two hit theory]. Первый «удар» - согласно данной теории - накопление жира в печени и возникновение жирового гепатоза, который предрасполагает печень к развитию повреждения. Второй «удар» - собственно повреждение печени (НАСГ) рассматривали как следствие оксидативного стресса, перекисного окисления липидов, митохондриальной дисфункции с повышенным выделением провоспалительных цитокинов с развитием воспаления и фиброза [1].

Активное изучение патогенеза НАЖБП в последние годы, уточнение роли инсулинорезистентности, ее взаимосвязи с различными патогенетическими факторами, привело к созданию концепции «множественных параллельных ударов» [multiple parallel hits' hypothesis]. Возникновение жирового гепатоза рассматривается как следствие различных повреждающих факторов (например, инсулинорезистентности и ассоциированных с ней метаболических расстройств), а не как «первый удар». Развитие воспаления в печени определяется генетической предрасположенностью, оксидативным стрессом, секрецией провоспалительных цитокинов и нарушенной продукцией адипокинов, бактериальными эндотоксинами. При этом разные факторы могут действовать одновременно, приводя к измененной регуляции апоптоза гепатоцитов, активации звездчатых клеток и фиброгенеза. Согласно данной концепции воспаление (НАСГ) может опережать развитие стеатоза [2].

Существует третья точка зрения, согласно которой стеатоз и НАСГ – разные заболевания [Distinct-hit hypothesis] с разным прогнозом и патогенезом. В качестве причин, приводящих к развитию НАСГ, рассматриваются генетические и иммунологические факторы [3].

Генетическая предрасположенность подтверждается развитием НАЖБП у родственников первой линии родства. Исследования, проводимые в этой области, показали, что существуют различные генные мутации, прямо или опосредованно предрасполагающие как к развитию, так и прогрессированию НАЖБП. Они ответственны за импорт или синтез липидов (FTO, LPIN1, SLC27A5); экспорт или окисление липидов

(APOE, LEPR, NR1H2, PPAR α , PNPLA3, TM6SF2); метаболизм глюкозы и ИР (ENPP1; IRS1, GSKR, PPARG, SLC2A1); развитие и выраженность оксидативного стресса (ABCC2, GCLC; GCLM, HFE, SOD2); ответную реакцию на поступление эндотоксина (CD14, TLR4); выработку цитокинов (IFN λ 4, TNF); выраженность фиброза (AGTR1, KLF6, MERTK) [4].

В настоящее время предполагают, что переход стеатоза в стеатогепатит может быть опосредован несколькими взаимосвязанными патогенетическими механизмами. К ним относят окислительный стресс, липотоксичность, митохондриальную дисфункцию, стресс эндоплазматического ретикулума, эндотоксинемию при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке, индукцию ядерных рецепторов.

Окислительный стресс считается ведущим фактором патогенеза НАСГ. Развитие окислительного стресса связано с гиперпродукцией реактивных форм кислорода (РФК) митохондриями гепатоцитов. Избыточное поступление СЖК в гепатоциты активирует фактор транскрипции PPAR- α , что приводит к индукции субъединиц цитохрома P-450 CYP 2E1 и 4A, катализирующих окисление жирных кислот. Активация метаболизма СЖК ферментами CYP 2E1 и CYP 4A приводит к выработке реактивных форм кислорода (свободных радикалов), оказывающих выраженное повреждающее действие на различные клеточные структуры. Развивается реакция перекисного окисления липидов с повреждением, клеточных мембран, мембран митохондрий и ферментов дыхательной цепи (митохондриальная дисфункция). При этом нарушается работа ионных каналов, снижается синтез АТФ, β -окисление жирных кислот в митохондриях. Компенсаторно увеличивается метаболизм СЖК в пероксисомах, что сопровождается еще большей выработкой свободных радикалов и, в конечном счете, приводит к гибели клетки посредством апоптоза (через активацию каспаз) или некроза (при низком энергетическом балансе клетки) [5]. В ситуации, когда возможности клетки по выработке триглицеридов и их окислению исчерпаны, СЖК индуцируют ее повреждение. Избыточное поступление в гепатоциты СЖК (особенно насыщенных жирных кислот – пальмитиновой и стеариновой), свободного холестерина и высвобождение токсических метаболитов триглицеридов (диацилглицеридов, церамидов, лизофосфатидилхолина) приводят к липотоксическому повреждению митохондрий, эндоплазматического ретикулума, увеличению печеночной инсулинорезистентности и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, через стимуляцию толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и последующую активацию нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) [6]. Избыточное содержание этих липидов и свободного ХС также содействует «липоапоптозу» гепатоцитов.

Свободный ХС снижает содержание кальция в ЭР, может активировать «реакцию несвернутых белков», повышать содержание церамида и восприимчивость к TNF α - и Fas-опосредованным «сигналам клеточной смерти» и воспалительной реакции.

Эндоплазматический ретикулум выступает в качестве депо Са в клетке, осуществляет синтез и транспорт белков. Выделение кальция из поврежденного ЭР в цитозоль, и затем в митохондрии, усиливает их дисфункцию и окислительный стресс. При липотоксическом повреждении

происходит связывание кальция свободными жирными кислотами, что приводит к нарушению функции кальций-зависимых шаперонов - белков, главная функция которых состоит в восстановлении правильной третичной или четвертичной структуры белков. Вследствие этого в полости ЭР накапливаются несвернутые или неправильно свернутые белки, что приводит к развитию стресса эндоплазматического ретикулума [5]. В ответ на ЭР-стресс в клетке активируется защитный механизм – UPR (unfolded protein response) – реакция несвернутых белков. При этом для деградации и удаления из клетки «неправильных» белков активируются ферменты мембраны ЭР – киназы: активирующий фактор транскрипции 6 (activating transcription factor 6 – ATF6), PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума (PKR-like ER kinase – PERK) и инозитол-зависимый фермент 1 α (inositol-requiring enzyme – IRE 1 α). Это приводит к повышению активности проапоптотических белков, развитию апоптоза, повышению восприимчивости гепатоцитов к повреждающим внешним воздействиям – TNF α и Fas-лиганду, развитию инсулинорезистентности, нарушению секреции ЛПОНП и нарастанием выраженности жировой дистрофии гепатоцитов [7].

Повреждение различных клеточных структур, активация NF-kB приводят к повышенной выработке провоспалительных цитокинов TGF- β , IL-2,6,8 и развитию воспаления. Свободные радикалы и цитокины повышают чувствительность печени к TNF α , который помимо гепатоцитов продуцируют клетки Ито, адипоциты, клетки Купфера. Предполагают, что активация клеток Купфера может быть обусловлена кишечным эндотоксином при нарушении микробиоценоза и повышении проницаемости кишечной стенки, при этом происходит выделение цитокинов и хемокинов, которые активируют другие виды иммунных клеток. Макрофагам отводится роль клеток, которые инициируют воспаление при НАСГ. При НАСГ макрофаги поглощают большое количество окисленных ЛПНП, образуя «пенистые клетки», лизосомы которых содержат холестерин [8]. В развитии воспаления активную роль играют нейтрофилы, способные увеличивать цитотоксичность макрофагов и воспалительный статус. Т- и В-лимфоциты осуществляют адаптивный иммунный ответ и способны начать активацию других иммунных клеток. Продукты перекисного окисления липидов, взаимодействуя с клеточными белками, являются источником образования неоантигенов и способны вызвать иммунный ответ с участием В-лимфоцитов. Показано, что 40-60% больных НАСГ имеют циркулирующие антитела к малоновому диальдегиду и 4-гидроксиноненалу - антигенам, возникающим вследствие перекисного окисления липидов. Высокий титр этих антител увеличивает риск развития выраженного фиброза печени [8].

Существенная роль в патогенезе НАСГ отводится нарушению микробиоценоза кишечника и кишечной эндотоксинемии [9]. Участие кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании НАЖБП опосредовано следующими механизмами: повышение проницаемости кишечной стенки с развитием эндотоксинемии; развитие дефицита холина со снижением секреции ЛПНП; продукция эндогенного этанола; снижение продукции вторичных желчных кислот и повышение концентрации первичных желчных кислот, которое способствует эмульгированию,

перевариванию и всасыванию жиров; повышение накопления энергии с увеличением веса.

Модуляция метаболических путей, ориентированных на текущие потребности организма требует координированной работы по индукции или репрессии разных генов. Во многих случаях такая координация осуществляется ядерными рецепторами. Ядерные рецепторы — это внутриклеточные рецепторы, локализованные в ядре или в цитозоле. После активации лигандом они связываются в ядре с генами-мишенями и изменяют их экспрессию, обеспечивая тот или иной эффект [10]. Лигандами этих рецепторов выступают желчные и жирные кислоты, продукты метаболизма липидов, лекарства (фибраты, тиазолидиндионы), ретиноиды и другие природные и синтетические субстанции. Печеночный FXR ингибирует синтез и захват жирных кислот, глюконеогенез, увеличивает β -окисление и чувствительность к инсулину. У больных НАЖБП агонист FXR – обетихолевая кислота приводила к снижению стеатоза и ожирения, уменьшению инсулинорезистентности [11].

Дисбаланс адипокинов вносит свой вклад в развитие воспаления. Содержание адипонектина, обладающего противовоспалительными и инсулинсенситизирующими свойствами, у больных НАЖБП снижено – его уровень в крови обратно пропорционален индексу массы тела. Адипонектин подавляет продукцию TNF α , поэтому его дефицит способствует развитию воспаления. Резистин, уровень которого у больных НАЖБП повышен, стимулирует секрецию TNF α и IL-12 макрофагами, промотируя воспаление [5]. Повышенные уровни лептина усиливают системное воспаление, перекисное окисление липидов, способствуя выделению окиси азота (NO) через стимуляцию эндотелиальной и индуцируемой NO синтазы и повреждению митохондриальной ДНК и белковых структур клетки. Лептин выступает и как профиброгенный адипокин, действуя на клетки эндотелия и клетки Купфера. Повреждение печени активирует процессы регенерации и замещения некротизированных или подвергшихся апоптозу гепатоцитов. При сохранении действия повреждающего фактора регенерация замедляется, а гепатоциты замещаются избыточным количеством экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Следствием персистенции этого процесса является развитие фиброза. Непосредственно фиброгенез определяет активация звездчатых клеток печени (ЗКП) с последующей их трансформацией в миофибробластоподобные клетки, которые вырабатывают коллаген. Активация ЗКП происходит под действием окислительного стресса, гиперлептинемии, тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), IL-1, трансформирующего фактора роста (TGF β), эндотелина-1(ET-1), TNF- α , интерферона- γ (IFN- γ), вазоактивных субстанций.

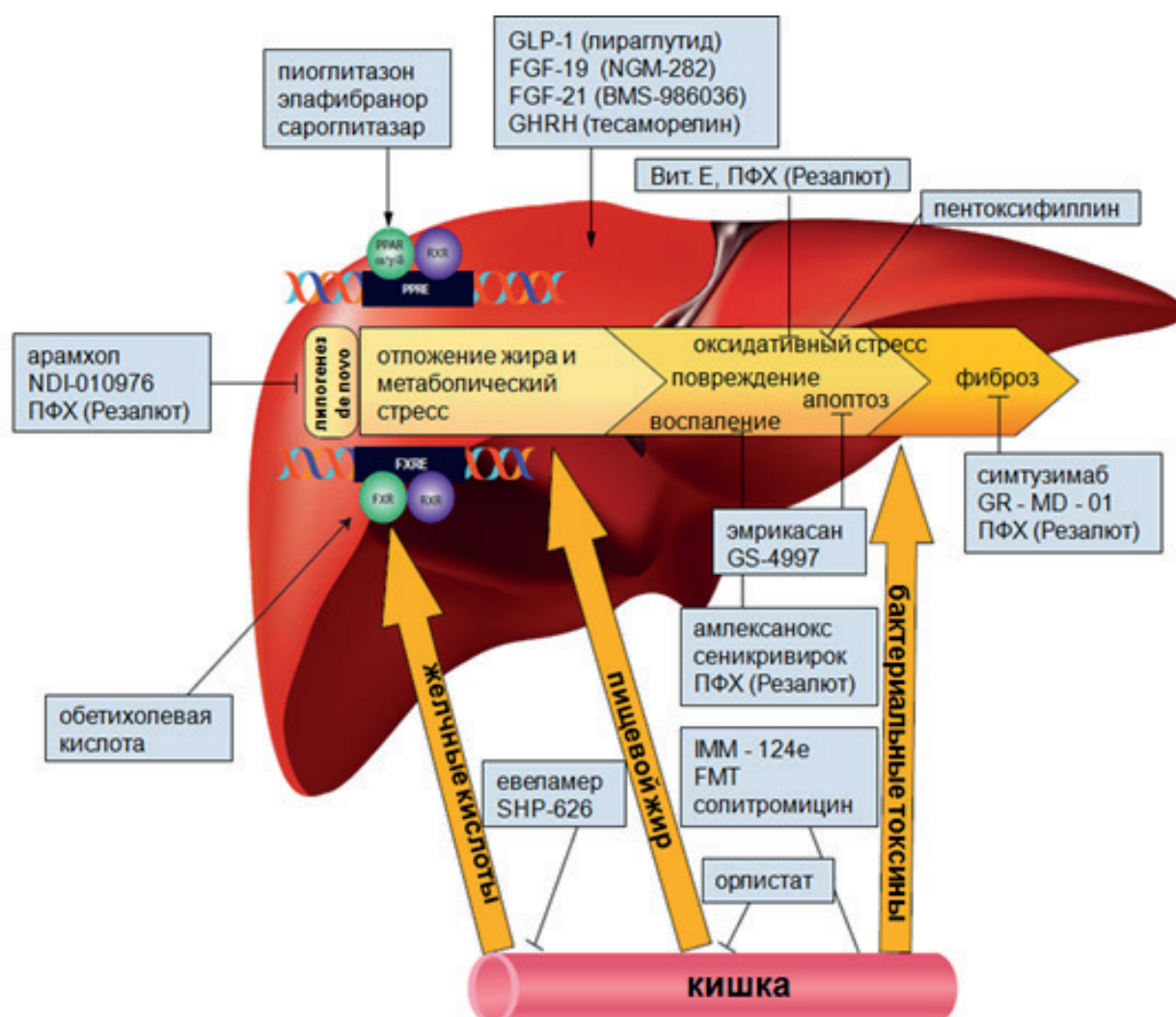
В возникновении и прогрессировании НАЖБП участвуют разные факторы. Современные (как существующие, так и разрабатываемые) подходы к терапии основаны на непосредственном воздействии на факторы патогенеза. Выделяют 4 основные группы лекарственных препаратов, в зависимости от направленности их действия: 1) препараты метаболического действия, способствующие уменьшению накопления жира в печени и метаболического стресса; 2) препараты, влияющие на оксидативный стресс, воспаление и повреждение; 3) препараты, модулирующие взаимодействие кишечника и печени; 4) антифибротические препараты (см.рис.)

Из доступных на сегодняшний день, оптимальным в терапии НАЖБП представляется использование препаратов полиенилфосфатидилхолина (ПФХ). Они обладают комплексным действием: способствуют восстановлению клеточных мембран; способствуют выведению триглицеридов из печени и уменьшают выраженность стеатоза; ингибируют перекисное окисление липидов; оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие; обладают антифибротическим эффектом; стабилизируют состав желчи; улучшают реологические свойства крови, снижая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшая микроциркуляцию; способствуют нормализации липидного спектра крови. Среди препаратов ПФХ следует отметить препарат Резалют, разработанный с использованием новых инновационных технологий. При его производстве для обработки исходного растительного сырья впервые в течение всего производственного цикла был применен не активный кислород, являющийся мощным окислителем, а жидкий азот. Это позволило избежать образования потенциально опасных гидроперекисей и сохранить все заданные полезные свойства и высокий уровень содержания активного ингредиента - фосфатидилхолина. В отличие от других препаратов в его составе отсутствуют красители, ароматизаторы и стабилизаторы (E171, E172, E487), что увеличивает безопасность лечения. Упаковка препарата в капсулы бесшовным методом обеспечивает сохранность активных ингредиентов. ПФХ быстро разрушается при воздействии кислорода и влаги воздуха. Капсула других препаратов ПФХ состоит из двух частей и негерметична, поэтому в таких капсулах к ФЛ добавляются красители, консерванты и ароматизаторы. Высокое содержание фосфотидилхолина (76%) обеспечивает его гепатопротективное действие. Оптимизирован состав препарата: соотношение омега-6 (линолевая кислота) / омега-3 (линоленовая кислота) полиненасыщенных жирных кислот составляет 10:1. Повышенное содержание линоленовой кислоты потенцирует гипохолестеринемический эффект препарата, увеличивает количество ЛПВП и способствует выведению холестерина. Оба эффекта препарата (гепатопротективный и гиполипидемический) отражены в инструкции по применению. Это обосновывает дополнительные клинические возможности и позволяет активно использовать его у пациентов с МС, основными компонентами которого являются НАЖБП и атерогенная дислипидемия.

Литература:

1. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two «hits»? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
2. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52 (5). — P. 1836 — 1846.
3. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *AilmentPharmacol Ther* 2012; 36: 815–823
4. Severson T J, Besur S, Bonkovsky H L., Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review *World J Gastroenterol* 2016 August 7; 22(29): 6742-6756
5. Caligiuri A, Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1575; p.1-34
6. Neuschwander-Tetri B. A. Non-alcoholic fatty liver disease *BMC Medicine* 2017; 15:45 p.1-6

7. Cazanave S, Gores G. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis. Clin Lipidol. 2010; 5(1): 71–85.
8. Magee N, Zou A, Zhang Y Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells BioMed Research International Volume 2016, Article ID 5170402, p. 1-11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5170402>
9. Wigg, A.J.; Roberts-Thomson, I.C.; Dymock, R.B.; McCarthy, P.J.; Grose, R.H.; Cummins, A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2001, 48, 206–211.
10. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 1-я. РЖГГК 2010, - 3 - с.4-8
11. Arab J. P., Karpen S. J., Dawson P. A. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. Hepatology 2017;65:350-362



Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите. Механизм развития, лечение

Топчий Т. Б.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

СИБР. Определение

- Нормальное содержание бактерий в тонкой кишке колеблется в узком интервале 10^3 - 10^4 КОЕ (в 1мл кишечного содержимого) и эта величина является своего рода константой для тонкой кишки (видовой состав постоянен : бактероиды, лактобациллы, кокки).
- При любых заболеваниях, сопровождающихся нарушением процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты – могут развиваться изменения микрофлоры тонкого кишечника, обозначаемые как «**синдром избыточного бактериального роста**» (**Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome SIBOS**).
- СИБР- патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение либо проксимальных, либо дистальных отделов, либо всей тонкой кишки свыше 10^4 м.к. (КОЕ) в мл кишечного содержимого.

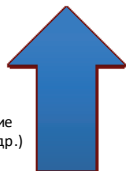
Пути колонизации тонкой кишки условно-патогенной и патогенной микрофлорой



I - микрофлора исходит из ротоглотки, легких, пищевода и желудка;
- для ее проникновения в тонкую кишку **сверху** необходимо снижение барьерной функции желудка – снижение кислотности (ХГ, длительный прием ИПП) или снижение панкреатической или билиарной секреции (хронический панкреатит с ВНД, ЖКБ, ДЖВП, ПХЭС)



II - микрофлора исходит из толстой кишки
- для ее проникновения в тонкую кишку **снизу** необходимо несостоятельность илеоцекального клапана и/или нарушение моторики кишечника (СРК, дивертикулярная болезнь, ВЗК и др.)



Частота развития СИБР при панкреатической недостаточности

- По данным J.E. Dominguez-Munoz СИБР встречается у **40%** больных хроническим панкреатитом (2007)
- По данным И.Д. Лоранской СИБР встречается у **65%** больных хроническим панкреатитом (2007)

Звенья патогенеза СИБР при хроническом панкреатите*

- Снижение бактерицидной функции секрета ПЖ (в норме панкреатический сок обладает антибактериальной активностью)
- Торможение моторики (потеря и снижение частоты циклов мигрирующего моторного комплекса)
- Воспалительно-деструктивные изменения эпителия кишечника (снижение высоты ворсинок и глубины крипт)
- Снижение активности ферментов щеточной каймы
- Повышение местных иммунных реакций в слизистой кишечника (↑ s-IgA, ↑ количества тучных клеток и их дегрануляции)

* И.Д. Лоранская, 2007

Патогенез СИБР при панкреатической недостаточности



СИБР приводит к усугублению панкреатической недостаточности и усилению мальнутриции



Патологический порочный круг СИБР - мальдиigestия



При хроническом панкреатите СИБР является одной из наиболее частых причин, приводящих к недостаточной эффективности ферментной заместительной терапии!!!

Методы диагностики СИБР

«Золотым стандартом диагностики» СИБР является посев аспириата тонкой кишки. В зависимости от количественного и качественного состава микрофлоры выделяют три степени выраженности «СИБР»:

- СИБР 1 - > аэробной нормальной кишечной микрофлоры > 10⁵ – до 10⁶ КОЭ/г;
- СИБР 2 - > аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий > 10⁶ – до 10⁷ КОЭ/г;
- СИБР 3 – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10⁸ – 10⁹ КОЭ/г и более).

Однако этот метод сложен в исполнении, имеет значительные издержки и в практической медицине не используется.

Методы диагностики СИБР

На сегодняшний день наиболее простыми доступными и пригодными для практики являются **водородные дыхательные тесты** (В.Д.Т.). Они позволяют высказать суждение о наличии «СИБР» по определению концентрации водорода в выдыхаемом воздухе.

В проведении ВДТ используется либо глюкоза, либо лактулоза, которая разлагается и утилизируется микробной флорой с образованием водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. При СИБР лактулоза подвергается брожению в тонкой кишке, вследствие чего концентрация водорода возрастает раньше.



Цель исследования

- Оценить распространенность СИБР у пациентов хроническим панкреатитом.

Критерии включения:

Больные старше 18 лет, имеющие УЗИ признаки и клинические проявления ХП.

Критерии исключения:

- Проведение КС в течение 2-х недель до исследования
- Прием а/б в течение 2-х недель до обследования
- Прием слабительных средств в течение недели до обследования
- Базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе выше 10 ppm.

Материалы и методы исследования:

- оценка клинических проявлений
- Водородный дыхательный тест (анализатор Gastrolyzer с нагрузкой лактулозой). Измерения проводились на 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минутах обследования.

Тест считался положительным при повышении уровня водорода от исходного более 10 ppm в 1-ый час исследования.

Всего 48 больных ХП, м -32, ж -16.

Средний возраст 48,6 лет.

Продолжительность заболевания больше 8 лет:

- у 18 (37,5%) – ХП с ВСНПЖ (диагностирована по эластазному тесту) у 11- умеренная, у 7 – выраженная.

Результаты исследования.

- СИБР – выявлен у 15 больных (31,3%), из них у больных с ВСНПЖ выявлен у 9 (60%).
- Клинические проявления СИБР в целом укладываются в клинику панкреатита, но усиливают и пролонгируют боли.
- Кишечная диспепсия представлена полифекалией, стеатореей.
- У больных с ВСНПЖ – развивается потеря массы тела, снижение альбуминсинтетической функции и снижение уровня холестерина.

Результаты исследования.

- Больные с ВСНПЖ получали ферментную терапию 100-110 ЕД липазы в сутки не менее 3-х месяцев:
 - 7 больных (46,7%) СИБР купирован без дополнительных назначений,
Остальные получали:
 - 3 больных рифаксимин 800 мг/сутки 5 дней
 - 5 больных Ко-тримаксазол 1920 мг/сут 7 дней.
- Проведен контрольный ВДТ – СИБР не диагностирован.
Купирование СИБР привело к уменьшению выраженности урчания, переливания, метеоризма и нарушение консистенции стула, а также абдоминального болевого синдрома.

Европейские рекомендации по лечению хронического панкреатита-2017



- Q4-2.2: Какие ферментные препараты являются препаратами выбора?
- Положение 4-2.2. Препаратами выбора для лечения ЭПН являются микросферы или минимикросферы с кишечнорастворимым покрытием размером до 2mm. Микро- или минитаблетки размером 2.2–2.5mm могут быть также эффективны, хотя научное доказательство этого в контексте ХП более ограничено. Сравнительные клинические испытания различных ферментных препаратов недостаточны/отсутствуют (are lacking). (GRADE 1B, strong agreement)
- Q4-2.4: Какова оптимальная доза панкреатических ферментов для лечения ЭПН при ХП?
- Положение 4-2.4. Для основных приемов пищи минимальная доза по липазной активности должна составлять 40,000–50,000 ЕД, и половина этой дозы – для перекусов. (GRADE 1A, strong agreement)

Суточное распределение препарата:
(рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием ищи)	25,000-40,000
1-й перекус	10,000-20,000
Обед (основной прием пищи)	25,000-40,000
2-й перекус/кофе	10,000-25,000
Ужин (основной прием пищи)	25,000-40,000
3-й перекус	10,000-20,000

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут

Layer, P. & Keller, J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. Pancreas 2003

Почему именно Эрмиталь®?

- ▶ Эрмиталь® – это оптимальный баланс между ценой и качеством в лечении ферментной недостаточности, что позволяет гарантировать приверженность пациентов назначенному лечению

Дозировка	Липаза	Амилаза	Протеаза
Эрмита ль 10 000	10 000	9 000	500
Эрмита ль 25 000	25 000	22 500	1 250
Эрмита ль 36 000	36 000	18 000	1 200

Уникальные преимущества Эрмиталь®

- ▶ Микротаблетки Эрмиталь – произведены по технологии Nordmark Arzneimittel (Германия), они имеют оптимальный размер (~1,7мм), обеспечивающий равномерность перемешивания с пищей
- ▶ Содержание активных ингредиентов в каждой микротаблетке точно определено и идентично, что позволяет точно дозировать препарат
- ▶ Микротаблетки покрыты **кислотоустойчивой оболочкой** – не разрушаются в желудке, что гарантирует активность ферментов в 12 п.к.
- ▶ Без фталатов, лактозы и клейковины – что делает длительный прием безопасным

Восстановление эубиоза

СИБР развивающийся при заболеваниях верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, поджелудочная железа). Основным патологическим механизмом является снижение кислотного барьера желудка, а флора поступает из ротоглотки, бронхов, легких, пищевода – отличается от микрофлоры толстой кишки.

Используют: либо антибактериальные препараты широкого спектра действия, либо невсасывающиеся антибиотики

- Рифаксимин (400- 600 мг 2 р/с)
- Тетрациклин (0,25 x 4 р/с)
- Ампициллин (0,5 x 4 р/с)
- Ципрофлоксацин (0,5 x 2 р/с)
- Бисептол (2 гр/сут)

Продолжительность курса – 7- 14 дней.

- При ВСНПЖ – ферментные препараты (в дозах зависящих от степени недостаточности).

- Препараты желчных кислот (Урсофальк) у больных с ХБН

Выбор препарата зависит от предполагаемой флоры и стоимости лечения.

Обсуждение:

Полученные данные о распространенности СИБР у больных ХП несколько ниже по сравнению с литературными данными.

Это может быть обусловлено:

- 1). Наличием водород-непродуцирующей микрофлоры у части пациентов
- 2). Относительно медленным пассажем кишечного содержимого.

Требуется дополнительные исследования ДТ с метаном или углекислым газом и изучение метаболитов микрофлоры (КЖК) с помощью газожидкостной хроматографии.

Также во второй ситуации- оценить скорость транзита кишечника с помощью карболеновой пробы.

На основании полученных результатов определять время проведения и критерии трактовки результатов ВДТ в каждом конкретном случае.

Выводы:

1. СИБР у больных ХП был выявлен в 31% случаев, при наличии ВСНПЖ – в 60%.
2. Наличие СИБР ухудшает клиническую картину ХП; купирование СИБР приводит к улучшению клинической картины.
3. Адекватная ферментная терапия у больных ХП с ВСНПЖ, осложненный СИБР, может привести к купированию СИБР у 47% больных без дополнительных назначений.
4. Больным ХП с СИБР, у которых применение ферментной терапии не привело к купированию СИБР, показано назначение адекватной антибактериальной терапии.

Новое в эрадикационной терапии язвенной болезни, ассоциированной с НР-инфекцией

Зверков И. В.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ



История геликобактериологии.

Авторы	Суть работы, событие	Год
Marshall B.J., Warren J.R.,	Открытие H.pylori	1983
Marshall B.J., Warren J.R., Morris A.J.	Разработали CLO-тест	1987
Graham D.Y. (Великобритания)	Впервые дыхательный уреазный тест	1987
Образована Европейская группа по изучению Helicobacter pylori		1987
Goodwin C.S et al. (Австралия)	Впервые назвали H. pylori	1989
Первый антихеликобактерный препарат - ранитидин висмут цитрат (пилорид), компания «Glaxo Wellcome», (Великобритания)		1989
Issacson P.G. (Великобритания)	MALTомы желудка - с H.pylori.	1990
Международное агентство по изучению рака (IARC) признало H.pylori канцерогеном первого порядка (связь с раком желудка)		1993
Маастрихт-I рекомендации по диагностике и лечению H.pylori		1996

Принципы лечения заболеваний (ЯБ, мальтомой и ХАГ), ассоциированной с НР, представлены в стандартах и рекомендациях Европейской ассоциации гастроэнтерологов: Маастрихты I - 1996, II-2000, III-2005, IV-2010 и V-2016.

А. Диетическое питание: «стандартная» диета с механическим и химическим щажением (2-ой вариант) (согласно приказа №330 МЗ РФ от 05.08.2003 г.)

Б. Патогенетическая: антихеликобактерная терапия (согласно рекомендациям Маастрихт 1 - 5):

Комбинированные препараты: пилорид (ранитидин, де-нол), гастростат (ранитидин, де-нол, тетрациклин, трихопол), пилоростат (ИПП, кларитромицин, трихопол), пилобакт Комбикит (ромесек, кларитромицин, тинидазол), ланцид Кит (лансопразол, кларитромицин, амоксициллин), хеликоцин (амоксициллин, трихопол).

Принципы лечения заболеваний (ЯБ, мальтомой и ХАГ), ассоциированного с НР, в обострении или ремиссии подлежат эрадикации

■ **Требования к эрадикации:**

Принципы лечения заболеваний (ЯБ, мальтомой и ХАГ), ассоциированной с НР, представлены в стандартах и рекомендациях Европейской ассоциации гастроэнтерологов: Маастрихты I - 1996, II-2000, III-2005, IV-2010 и V-2016.

■ **Требования к эрадикации:**

1. Лечение должно быть простым, хорошо переноситься и быть доступным по цене.
2. Частота эрадикации должна быть выше 80% и побочные реакции не выше 5%.
3. Курс лечения должен составлять от 7 до 14 дней (Маастрихт I) до 7 дней (Маастрихт II) или от 7 до 14 дней, в среднем 10 дней (Маастрихт III-IV) до 14 дней, если эффективны 10 дней терапии (Маастрихт V).
4. **Диагностика:** лечение блокаторами секреции (особенно ИПП) прекращено за 2 недели, а антибиотиками и препаратами висмута за 4 недели до тестирования «золотым» стандартом исследования в 2-х биоптатах из ТЖ и ПЖ (морфологической окраской по Гимза, а БУТ - нет). Если отменить блокаторы секреции нельзя, то в крови проведение серологического теста с IgG.

Принципы лечения заболеваний (ЯБ, мальтомой и ХАГ), ассоциированной с НР, представлены в отечественных стандартах и рекомендациях Европейской ассоциации гастроэнтерологов: Маастрихты I-1996, II-2000, III-2005, IV-2010, V-2016

■ **Особые положения (Маастрихт II, III, IV и V):**

- У больных с неосложненной формой ЯБДК всё лечение может ограничиться эрадикацией. При ЯБЖ и осложненной ЯБДК показано продолжение приема ИПП.
- У больных пожилого и старческого возраста при проведении эрадикации могут использоваться меньшие дозы антибактериальных препаратов.
- Согласно Маастрихт III (2005г.) лечение можно начать с «тройной» или «квадротерапии», а по Маастрихт IV и V (2010, 2016) – еще и «последовательная» терапия, терапия с левифлоксацином.
- Методом контроля за успешностью эрадикации ч/з 4 недели используют уреазный дыхательный тест или ИФМ или ПЦР с определением АГ НР в кале, реже по диагностике «золотого стандарта» без БУТ.

Маастрихт -1, 1996 г. Кого лечить?		
Заболевание	Лечение	Доказательства
Дуоденальная язва, язва желудка -обострение и ремиссия	обязательно	+
MALT- лимфома	обязательно	+
Гастрит с выраженной активностью	обязательно	+
Послеоперационный период после резекции желудка по раку	обязательно	+
Отягощенная наследственность по раку желудка	рекомендуется	±
Состояние после операции по поводу ЯБ (предрак).	рекомендуется	±
Функциональная диспепсия	рекомендуется	±
Терапия НПВС	рекомендуется	±
Лица без симптомов	необязательно	±

Маастрихт - 2,3 и 4: 2000, 2005 и 2010 гг. Кого лечить?		
Заболевание	Лечение	Доказательства
ЯБДК/ЯБЖ в стадии обострения или ремиссии	обязательно	+
MALT- лимфома	обязательно	+
Атрофический гастрит	обязательно	+
Состояние после резекции желудка по раку	обязательно	+
Эрадикация HP показана ближайшим родственникам больных раком желудка	рекомендуют	±
Эрадикация H.pylori может быть проведена по желанию пациента	рекомендуют	±

Маастрихт: 5, 12.10. 2016 г. Кого лечить?

- Терапия хеликобактерных форм ЯБ (ЯБЖ или ЯБДК) - ремиссия/обострение.
- Терапия локализованной (начальной) стадии хеликобактерной Мальтомы
- терапия хеликобактерного гастрита как инфекционного заболевания обязательна, так как в зависимости от локализации ХБ - гастрита и уровня секреции соляной кислоты может развиваться ЯБ, АГ, РАК и МАЛТ-лимфома.
- Состояние после резекции желудка по поводу рака

По желанию пациента

Онкология у близких родственников



Atherton J., Axon A., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J., Graham D., Rokkas T., El-Omar E., Kuipers E.J. The European Helicobacter Study Group (EHSg), Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut, 2016, p.646-664

Маастрихт: 5, 2016 г. Кого лечить?

- **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ:** изучение НР при ФД. Диагноз ФД выставляется при отсутствии поражений желудка (по ЭГДС) и НР-инфекции первичной или после успешной эрадикации. При наличии НР расценивается как **ХБ-гастрит**. Это противоречит Римским критериям 3, который включал диспепсию при ХБ-гастрите в ФД. Стратегия «test and treat» применима для популяций ХБ-гастрита с **высокой обсемененностью (РФ !)** и в популяции ХБ-гастрита с **низкой обсемененностью** эрадикация НР наряду с кислотосупрессивной терапией.
- **ГЭРБ:** больные должны быть тестированы на наличие НР и эрадикарованы при положительном результате как больные, имевшие ХБ-гастрит, ибо длительное подавление блокаторами «протонной помпы» желудочной секреции при ГЭРБ без проведения эрадикации НР способствует развитию **атрофического гастрита** в теле желудка с появлением **гипергастринемии** → **снижение тонуса НПС** → **прогрессирование ГЭРБ**.

Маастрихт: 5, 2016 г. Кого лечить?

- **НПВП:** пациенты с длительной терапией НПВП, антикоагулянтами (аспирин, кумарин, новыми оральными антикоагулянтами) повышают риск развития **ЯБЖ** и язвенного кровотечения, **аспиринного кровотечения** из ЖКТ должны быть тестированы на наличие НР и эрадикарованы при положительном результате как больные, имевшие ХБ-гастрит (профилактика кровотечений, но не НПВП – эрозий/язв).
- **РАК:** НР является канцерогеном 1 порядка для «кишечной» формы рака желудка. Эрадикация НР **останавливает прогрессирование АГ** и развитие **preneоплазий желудка**.

Надо лечить НР-инфекцию при следующих заболеваниях:

- - идиопатической иммунной тромбоцитопении
- - железодефицитной анемии
- - дефицитом витамина В12.

В настоящее время пока **нет убедительной связи** между НР-инфекцией желудка и **ИБС**, некоторыми **неврологическими болезнями** (инсультом, болезнью Альцгеймера и Паркинсона), ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями, бронхиальной астмой.

Маастрихт 1–5, 2016 г. Как лечить?

1. «Тройная» терапия (ИПП + кларитромицин + метронидазол), при резистентности к метронидазолу (амоксциллин, викрам, фуразолидон, тинидазол), а при резистентности к кларитромицину более 15%, то
2. «Квадротерапия» с препаратами висмута (ИПП + денол + тетрациклин + метронидазол) или без препаратов висмута (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол) (10 дней, лучше 14 дней).
3. «Последовательная» терапия: ИПП + амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол /или тинидазол (5 дней).
4. «Тройная» терапия с левофлоксацином: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней, лучше 14 дней).
При резистентности к кларитромицину более 15%, то:
Джозамицин (вильпрофен) из макролидов в дозе 500 мг 2 раза/сутки – частота эрадикации НР 90% (Минушкин, Иванова и др., 2007).
 - -Левофлоксацин (элефлокс, таваник) в дозе 500 мг 2 раза/сутки (2007) - частота эрадикации НР 80% (Минушкин, Зверков и др., 2007).
 - -Рифабутин (рифампицин) в дозе 150 мг 2 раза/сутки – частота эрадикации НР 91% (Ивашкин и др., 2010);
 - Дазолик в дозе 500 мг 2 раза/сутки - частота НР 90% (Минушкин, Зверков и др., 2010).
 - Азитрал в дозе 500 мг 2 раза/сутки – частота эрадикации НР 90% (Минушкин и др., 2016).

Побочные реакции отмечены у 2 (10%) больных: горечь и тошнота во рту, общая слабость. Побочные реакции были слабо выраженными и не потребовали изменения дозы препаратов.
Динамика клинических симптомов.

Симптомы	Исходно %	После терапии	
		Купированы, %	Дни
■ Боли в животе	80 ± 9	100	3.6 ± 0.4
■ Изжога	80 ± 9	100	4.3 ± 0.6
■ Отрыжка	20 ± 7	100	6.8 ± 0.8
■ Тошнота	40 ± 5	100	на 4 день
■ Рвота	10 ± 7	100	на 3 день

Комбинация из контролок и таблетки комбифлокса (орнидазол 500 мг + офлоксацин 200 мг) эффективна. №10,20

КОМБИФЛОКС®
орнидазол 500 мг + офлоксацин 200 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой

ВЫВОДЫ

1. Эрадикация препаратами фирмы «Микро Лабс Лимитед» ЯБДК эффективна у 80% больных и рубцевания язв у 100% пациентов за 4 недели.
2. Эрадикации НР нет у 20% больных, хотя отмечено уменьшение интенсивности обсеменения НР и воспаления СО – длительное лечение.
3. Эрадикационная терапия НР препаратами блокирует секрецию HCL у 30% больных.
4. Переносимость эрадикации НР препаратами хорошая, побочные эффекты в 10% случаев (горечь во рту и тошнота) появились к концу лечения - были слабо выраженными и не потребовали изменения дозы препаратов.
5. Комбинация препаратами может применяться для эмпирической терапии в амбулаторных и стационарных условиях

20



Маастрихт 5, 2016 г. Профилактика.

- 1. НР- инфекция является фактором риска проксимального рака желудка при условии исключения пищевода рака и узлового рака дистального отдела желудка.
- 2. Эрадикация НР - инфекции снижает риск развития рака желудка на 34% и, в первую очередь, показана в регионах мира с повышенным его развитием (Япония, Россия, Южная Корея и Китай).
- **Что дальше в эрадикации НР !**
- 3. Эффективная вакцинация против НР - инфекции желудка будет хорошей медико-санитарной мерой против инфекции (в Китае проводятся первые испытания этой вакцины).
- 4. Необходимо воздействие на другую микрофлору желудка (например, на протеобактерии, фирмикуты, бактероиды и актинобактерии), так как компоненты этой микрофлоры могут играть роль в развитии ХБ - ассоциированных заболеваний – исследования этой области только разрабатываются. **Схема:** омез + клацид + амоксицилин + нормазе – частота эрадикации НР 88%, ПЭ 15% (Минушкин, Зверков и др., 2007).

Маастрихт 5, 2016 г. Профилактика.

ЛЕЧЕНИЕ.

- Мета-анализ показал, что включение в схему эрадикации пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*) не только предотвращает побочные эффекты, но и повышает эффективность эрадикации.
- Пример: в течение 10 дней - ИПП + кларитромицин + амоксициллин + нормазе 10 мл 2 раза в сутки (Минушкин, Зверков и другие, 2006).

•Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1069-79
•Management of *H. pylori* infection: The Maastricht 4 consensus” UEGW 19th United European Gastroenterology Week, October 22 – 26, 2011, Stockholm, Sweden

Функциональные расстройства билиарного тракта в свете рекомендаций Рим-4

Агафонова Н. А.

Кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России

ЭФФЕКТЫ ЖЕЛЧИ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ



1. Участие в процессах пищеварения :

Участие в гидролизе нейтрального жира, стимуляция функции поджелудочной железы (за счет желчных кислот).

2. Активизация моторной функции кишечника:

Прямой эффект желчных кислот на моторику кишки
Опосредованный эффект - повышение тока жидкости в просвет кишки и повышение внутрипросветного объема и давления.

3. Предупреждение избыточного бактериального роста в кишечнике:

Прямой бактерицидный эффект желчных кислот.

4. Всасывание жирорастворимых витаминов



КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ БИЛИАРНОГО ТРАКТА




Е. Функциональные заболевания билиарного тракта -
первичные дискинезии, обуславливающие нарушение оттока желчи и/или панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий

Согласно Римскому консенсусу III-IV выделяются:

- E1. Функциональное расстройство желчного пузыря (ЖП)
- E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди (СО) билиарного типа
- E3. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа

Дискинезии билиарного тракта, сочетающиеся с органическими изменениями желчного пузыря и сфинктера Одди, являются вторичными.







**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (Рим IV. 2016)**

1. Наличие билиарной боли.
2. Отсутствие камней или других структурных изменений ЖП


Подтверждающие критерии:

1. Нормальные уровни печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы крови
2. Низкая фракция выброса ЖП при сцинтиграфии





КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ (Рим IV. 2016)

<p style="text-align: center;">Билиарная боль</p> <p>Наличие эпизодов болей в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота в сочетании со всеми нижеследующими признаками:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) длительность болей 30 мин или более; постоянный уровень болей во время приступа; 2) рецидивирование симптомов с различными интервалами (не обязательно ежедневно) 3) боли умеренные или сильные, достаточно интенсивные, способные нарушить повседневную активность или приводить в отделение неотложной помощи; 4) боли не уменьшаются после стула* 5) боли не уменьшаются после приема антацидов или подавления кислоты* <p><small>* у <20% пациентов могут уменьшаться</small></p>	<p>Подтверждающие критерии билиарной боли</p> <p>Боли могут сочетаться с одним или более из нижеследующих симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) тошнота или рвота, 2) иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область, 3) возникновение в ночные часы 
---	--




**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА СФИНКТРА
ОДДИ БИЛИАРНОГО ТИПА (Рим IV. 2016)**

- 1. Наличие билиарной боли
- 2. Повышение уровня печеночных ферментов, щелочной фосфатазы ≥ 2 норм, связанное по времени, по крайней мере, с двумя эпизодами болей или дилатация холедоха, но не оба признака вместе
- 3. Отсутствие камней или органических изменений в протоке

Подтверждающие

- Нормальные показатели амилазы/липазы
- Изменение показателей манометрии сфинктера Одди (предиктор хорошего ответа на сфинктеротомию)
- Патологические результаты гепатобилиарной сцинтиграфии

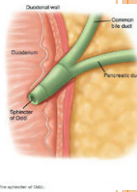




The sphincter of Oddi.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА СФИНКТЕРА ОДДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ТИПА (Рим IV, 2016)

- 1. Документально подтвержденные повторяющиеся эпизоды острого панкреатита с повышением амилазы/липазы >3 норм и/или инструментальные доказательства острого панкреатита (УЗИ)
- 2. Исключение другой этиологии панкреатита
- 3. Отсутствие органической патологии при ЭУЗИ
- 4. Патологические результаты при манометрии сфинктера Одди (мало применимо в рутинной клинической практике)



(Альтернативные тесты: измерение панкреатического протока при МСКТ или ЭУЗИ перед и после в/в секретина – может подтвердить наличие дисфункции СО)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Скрининговые

- Функциональные пробы печени, панкреатические ферменты в крови и моче
- Ультрасонография (УЗИ)
- ЭГДС с детальным осмотром зоны большого дуоденального сосочка. Дуоденит - признак микробной контаминации ДПК
Наличие лимфангиэктазий (симптом манной крупы) – признак микробной контаминации ДПК с транслокацией кишечных бактерий за пределы кишечной стенки.

Уточняющие

- УЗИ с оценкой функции желчного пузыря и сфинктера Одди
- Эндоскопическое УЗИ
- Гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) – наиболее точный неинвазивный метод оценки состояния билиарной системы
- ЭРХПГ с манометрией сфинктера Одди (используется по строгим показаниям)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА БИЛИАРНОГО ТРАКТА СОПРОВОЖДАЮТСЯ:

Повышение тонуса сфинктеров билиарной системы и нарушением координированного поступления желчи → Показание к назначению спазмолитиков

- Дуоденальная гипертензия → Показание к назначению прокинетиков, спазмолитиков, деконтаминация 12ПК
- Нарушение процессов переваривания и всасывания → Показание к назначению Ферментов без желчных кислот, желчегонных и УДЖК

СПАЗМОЛИТИКИ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БИЛИАРНОЙ БОЛИ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ PGA И EASL (2016)

- Гиосцина бутил бромид 10-20 мг внутрь, или в свечах по требованию, 10-20 мг внутрь х3 раза в день, курс 10-30 дней (класс В)
- Мебеверина гидрохлорид 200 мг внутрь по требованию, 200 мг внутрь х 2 раза в день за 20 мин. до еды, курс 10-30 дней.
- Гимекромон 200-400 мг х 3 раза в день за 30 мин до еды, курс 14-30 дней (класс В)
- Тримебутин 200 мг 3 раза в день независимо от приема пищи в течение 30 дней (для купирования диспепсических проявлений) (класс С)¹
- (Нитроглицерин) +

Нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак 50-75 мг в/м; кетопрофен 200 мг в/в; индометацин 50 мг в/в или 75 мг 2 раза в день в свечах)²

1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.В. Охлбыстицкая, О.О. Шулькева, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, Т.Л. Папина. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. РЖГГ, 2016. №3. С. 64-80
 2. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>

СТАРЕКС® Межд. узародное непатентованное название: Мебеверин
 Лекарственная форма: капсулы протонтированного действия

РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ С УНИКАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ МАТРИЧНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗГОТОВЛЕННОГО ИЗ ЕВРОПЕЙСКОЙ СУБСТАНЦИИ

МАТРИЧНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ОБЕСПЕЧИВАЕТ²

Необходимую концентрацию активного вещества в разных отделах ЖКТ в течение не менее 12 часов.
 Действует уже через 15 минут.
 Уменьшает частоту приема до 2 раз в сутки
 Устраняет раздражающее действие лекарственных веществ на ЖКТ
 Уменьшает вероятность проявления побочных эффектов

Капсулы Старекс® при регулярном применении содержат в себе равномерную матрицу, в которой равномерно распределено лекарственное вещество. После приема капсулы на поверхности матрицы образуется гелевый слой, который регулирует высвобождение мебеверина с заданной скоростью.

ЕВРОПЕЙСКАЯ СУБСТАНЦИЯ

Клиническая симптоматика дуоденальной гипертензии

Желудочно-кишечные симптомы:

- Горечь во рту
- Чувство быстрого насыщения, тяжесть в эпигастрии
- Боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды
- Обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого
- Тошнота, режé рвота желчью
- При пальпации болезненность и урчание в проекции ДПК (центр эпигастральной области, а также справа и слева от позвоночника)

Внекишечные симптомы:

- Интоксикационный синдром (утомляемость, головная боль иногда по типу мигрени, депрессия и др.)
- Симптомы, обусловленные транслокацией кишечных бактерий во внутреннюю среду (псевдоаллергические реакции, суставной синдром, кожные проявления, микробная контаминация мочевых путей и др.)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА БИЛИАРНОГО ТРАКТА СОПРОВОЖДАЮТСЯ:

- Повышение тонуса сфинктеров билиарной системы и нарушением координированного поступления желчи → Показание к назначению спазмолитиков!
- Дуоденальная гипертония → Нормализация моторной функции 12ПК (спазмолитики или прокинетики), деконтаминация 12ПК
- Нарушение процессов переваривания и всасывания → Показание к назначению ферментов без желчных кислот, желчегонных и УДЖК

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ПРОКИНЕТИКА

Метоклопрамид (реглан, церукал) по 10 мг х 3 р/д за 20 мин. до еды не более 5 дней. Симптоматическая терапия тошноты и рвоты. Длительный прием нежелателен у пожилых людей –экстрапирамидные расстройства)

Домперидон (мотилиум) по 10 мг х 3 р/д за 20 мин. до еды. Симптоматическая терапия тошноты и рвоты. С осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистой патологией! ЕМА рекомендует ограничить прием по 10 мг х 3 раза в день не более 1 недели (март 2014). Использовать только для симптоматического лечения. Март 2015 – рекомендован перевод таблетированной формы в рецептурный статус. (Причина –удлиняет интервал Q-T с развитием желудочковых аритмий «пируэт», риск внезапной смерти!)

Итоприда гидрохлорид (ганатон, итомед) по 50 мг х 3 р/д за 30 мин. до еды. Курсовая терапия моторных нарушений желудка и 12 ПК. 4 недели и более.

Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Медицинский интернет-портал Gastroscan.ru [Электронный ресурс]. 10 июля 2013. URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/3865> (Европейское агентство по контролю оборота лекарственных средств, 2014.)

МЕТЕОСПАЗМИЛ комбинированный препарат для терапии функциональных расстройств кишечника содержащий 2 активных компонента

1. Устраняет абдоминальную боль (снимает спазм, снижает висцеральную чувствительность)
2. Устраняет метеоризм
3. Нормализует стул

НОРМАЛИЗАЦИЯ СОСТАВА КИШЕЧНЫХ БАКТЕРИЙ (ДЕКОНТАМИНАЦИЯ 12ПК)

Использование кишечных антисептиков в течение 7 – 10 дней

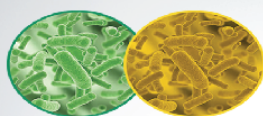
Препараты первого выбора:

- Нифуроксазид 200 мг 4 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) 400 мг 2 раза в день

По окончании антибактериальной терапии назначаются пробиотики, содержащие анаэробные бактерии в течение 2 – 4 недель

Пробиотик ПробиоЛог Форте

Восстановление нормального состава кишечного микробиота



- 1 - 5 млрд. бактерий в каждой капсуле (Bb12+La5)
- Устойчивость в кислой среде желудка
- Всего 1-2 капсулы в день

Состав:
Комбинация двух штаммов анаэробных бактерий
•Bifidobacterium lactis (Bb12)
•Lactobacillus acidophilus (La5)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА БИЛИАРНОГО ТРАКТА СОПРОВОЖДАЮТСЯ:





ЭКСКОЛА® – РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ УДЖК В ДОЗИРОВКЕ 500 МГ С ДЕЛИВНОЙ РАДЕТКОЙ ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ

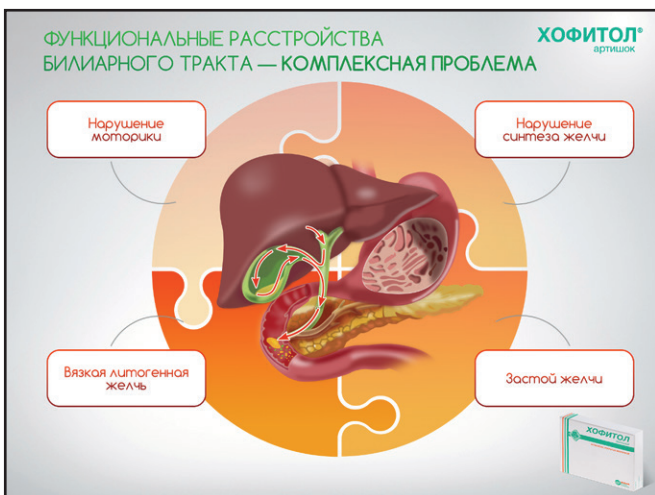
ЭКСКОЛА® БИОЭКВИВАЛЕНТЕН С РЕФЕРЕНСНЫМ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМИ УДЖК¹

Средняя динамика концентрации урсодезоксихолевой кислоты после приема сравнимых препаратов (в линейных координатах)¹

Продукция Экскола®

- российская фармацевтическая компания
- с собственной высокотехнологичной производственной базой
- сертифицирована по стандартам GMP

Экскола участвует в процессах пищеварения, не подвергается микробной деконъюгации, не оказывает токсического влияния на кишечный эпителий, усиливает бактерицидный эффект желчи, предупреждает развитие патологических процессов в печени.



Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Минушкин О. Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Введение в проблему.

- Человек обильно заселен микроорганизмами (численность 10^{13-15}).
- Количество видов бактерий колеблется от 2,5 до 10.000.
- Количество штаммов – до 70.000
- Видовой состав у конкретного человека относительно стабилен.
- Количество видов у отдельных людей различается в 12-2200 раз.
- Микрофлора заселяет различные биотопы:
 - Легкие
 - Ротоглотка
 - Тонкий кишечник
 - Толстый кишечник
 - Урогенитальный тракт
 - Кожные покровы
- Более 60% МФ колонизирует кишечник хозяина и именно эта часть определяет функциональный потенциал ее для «хозяина».
- Тонкая кишка: в/часть 10^{3-4} , н/часть 10^7 ; толстая – 10^{12-14} .
- Анаэробные доминируют над аэробными.

Во всех биотопах имеются:

- Постоянно обитающие виды бактерий (главная микрофлора), она составляет 90% от всех микроорганизмов.
- Добавочные (сопутствующие, факультативные) – 10%.
- Транзиторные (случайные) виды – 0.01%

Функции микробиоты

- Трофическое и энергетическое обеспечение макроорганизма.
- Энергообеспечение эпителия.
- Стимуляцию иммунной системы, в т.ч. И местной; образование иммуноглобулинов.
- Регуляция перистальтики кишечника.
- Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей. В первую очередь эпителиальных; обеспечение цитопротекции.
- Детоксикацию и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений.
- Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров.
- Поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны.

Функции микробиоты

- Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам).
 - Ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию.
 - Перехват и выведение вирусов.
 - Регуляция газового состава полостей.
 - Поставку субстратов глюконеогенеза и липогенеза.
 - Участие в метаболизме белков. В энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул.
 - Синтез витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.
 - Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов.
- функции микробиоты осуществляются путем:
- внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др)
 - дистанционных («сигнальных молекул»)
 - Контактных взаимодействий

Общее заключение:

Поддержание численности и состава микрофлоры и ее функциональной активности в различных отделах пищеварительного тракта является залогом нормального физиологического состояния организма.

Тонкий кишечник

1. Нормальное содержание бактерий в тонкой кишке колеблется в узком интервале 10^3 - 10^4 КОЕ (мл кишечного содержимого и эта величина является константой для тонкой кишки).
2. Видовой состав постоянен: бактероиды, лактобациллы, кокки.
3. При любых заболеваниях (состояниях), сопровождающихся нарушением процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты – могут развиваться изменения микрофлоры (кишечника, обозначаемые как «синдром избыточного бактериального роста» (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome SIBOS).

4. **СИБР** - патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение либо проксимальных, либо дистальных отделов, либо всей тонкой кишки свыше 10^4 м.к. (КОЕ) в мл кишечного содержимого за счет:

- Условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей);
- Вследствие ретроградной транслокации условно-патогенных представителей микробиоты толстой кишки в дистальные отделы тонкой кишки и сопровождающихся хроническим расстройством стула, мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина В 12), изменением течения существующей патологии или развитием новой.

5. Эта проблема на сегодняшний день является актуальной и ей (диагностике и лечению) посвящено наибольшее количество исследований настоящего периода.

Введение в проблему

- Частота выявления «СИБР» в тонкой кишке при различных заболеваниях ЖКТ колеблется от 40% до 99%
 - В патогенезе «СИБР» имеют значения 2 механизма:
 1. Для проникновения микробной флоры в тонкую кишку сверху необходимо снижение барьерной функции желудка;
 2. Для проникновения микробной флоры в тонкую кишку снизу необходимо нарушение функции илеоцекального клапана.
 - «Золотым стандартом диагностики» СИБР является посев аспирата тонкой кишки. В зависимости от количественного и качественного состава микрофлоры выделяют три степени выраженности «СИБР»:
 - СИБР 1 - > аэробной нормальной кишечной микрофлоры $> 10^5$ – до 10^6 КОЭ/г;
 - СИБР 2 - > аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий $> 10^6$ – до 10^7 КОЭ/г;
 - СИБР 3 – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^8 – 10^9 КОЭ/г и более).
- Однако этот метод сложен в исполнении, имеет значительные издержки и в практической медицине не используется

Диагностика.

На сегодняшний день наиболее простыми доступными и пригодными для практики являются водородные дыхательные тесты (ВДТ). Они позволяют высказать суждение о наличии «СИБР» по определению концентрации водорода в выдыхаемом воздухе.

В проведении ВДТ используется либо глюкоза, либо лактулоза, которая разлагается и утилизируется микробной флорой с образованием водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. При СИБР лактулоза подвергается брожению в тонкой кишке, вследствие чего концентрация водорода возрастает раньше.

Тест считается положительный при повышении уровня водорода от исходного > 20 ppm в 1-ый час исследования:

Степени: 1 –ая – от 20 до 50 ppm

2- ая- от 50 до 100 ppm

3- я - выше 100 ppm.

Изучение «СИБР» у разных групп больных.

1. 40 больных ХГ со сниженной, утраченной секреторной функцией – у 23 (57%) установлен СИБР
 2. 60 больных ГЭРБ, получавших ИПП в блокирующей секретию дозе – у 55 – установлен СИБР (91,6%)
 3. 64 больных ЯБ, ассоциированная с НР
 - впервые выявленная язва – 30 (СИБР у 50%)
 - Длительно страдавшие – 34 (70,59%).
- Эрадикационное лечение влияет на СИБР (формируя, купируя).
4. Хронический панкреатит – 48 (СИБР – у 15 – 31,3%).

Вывод 1 – Развитие «СИБР» влияет на течение заболеваний формирующих его (изменяет кишку, способствует развитию осложнений, затрудняет лечение).

Лечебно-профилактические мероприятия при нарушении микробиоциноза кишечника:

1. Диетическая коррекция;
2. Лечение патологии, приводящей к нарушению микробиоценоза;
3. Декомпенсация условно – патогенной флоры (невсасывающиеся кишечные антибиотики/антисептики. Энтеросорбенты, фаги, культуры бактерий, обладающие антагонистической активностью и др).
4. Восстановление эубиоза;
5. Поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика нарушений микробиоценоза кишки (в период ремиссии).

Средства, используемые для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника:

- Пробиотики
- Пребиотики
- Метабиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения.

Пребиотики – это препараты или БАД немикробного происхождения неперевариваемые в кишечнике. Способны вызвать эффект на организм через стимуляцию роста или метаболической активности микрофлоры кишечника.

Метабиотики – содержат продукт метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов.

Метабиотики – последнее поколение!

Метабиотики обладают рядом преимуществ, обусловленных их точной химической структурой, хорошей дозированностью, высокой безопасностью и длительным сроком хранения.

- Синонимы: метаболические пробиотики, постбиотики, биологические лекарства, фармакобиотики.
- Режим дозирования: Взрослым 2 капсулы x 2 раза во время еды 1 мес.

...так как действуют сразу!

Boris A. Shenderov. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. - Microbial Ecology in Health & Disease 2013.

БАКТИСТАТИН®
уникальный комплекс
дополняющих друг друга 3х природных компонентов

1 Пробиотический компонент (метаболиты *Bacillus subtilis*)

2 Пребиотический компонент

3 Природный сорбент (цеолит)

БАКТИСТАТИН®
уникальный комплекс
взаимодействующих друг друга 3х природных компонентов

1 Пробиотический компонент
(метаболиты *Bacillus subtilis*)



БАКТИСТАТИН®
уникальный комплекс
взаимодействующих друг друга 3х природных компонентов

создает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника

- Гидролизат соевой муки является естественным источником аминокислот и олигосахаров
- Генетически модифицированные линии сои НЕ используются

2 Пробиотический компонент

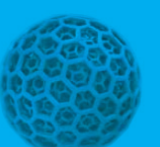


БАКТИСТАТИН®
уникальный комплекс
взаимодействующих друг друга 3х природных компонентов

целлюлоза сорбирует и выводит токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами

- Уменьшает различные виды интоксикации
- Нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы

3 Природный сорбент
(целлюлоза)



Области применения

- При дисбактериозах (дисбиозах) кишечника, возникающих в результате антибиотикотерапии, при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, после перенесенных кишечных инфекций, после лучевой и химиотерапии
- Гастрите, гастродуодените
- Хроническом панкреатите
- Синдроме раздраженного кишечника
- Диспепсии (тошнота, изжога, жидкий стул)
- Гиперхлестеринемии
- Аллергических и дерматологических заболеваниях
- Кишечных инфекциях
- Воздействии неблагоприятных факторов для повышения неспецифической резистентности организма



Общее количество больных 212.

- Больные были разделены на 2 подгруппы:
 - 1 –ая** 106 больных получали лечение препаратом Рифаксимин (Альфа-Нормикс) в суточной дозе 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней.
 - 2 –ая** – 106 больных (Рифаксимин 400 мг 2 раза в день 14 дней) в сочетании с Бактистатином – 2 капсулы 2 раза в день 30 дней
- Цель лечения** – восстановление эубиоза.
- В 1-ой группе СИБР купирован у 67 больных (63%)
Во 2-ой группе СИБР купирован у 89 больных (83%) за тот же период, так как терапия Бактистатином продолжалась до месяца, то общая эффективность в этой группе составила – 100 больных (94%).

Общее заключение:

- 1. Бактистатин – метабиотик эффективно способствует восстановлению нарушенного микробиоценоза в тонкой кишке (СИБР) у больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
- 2. Так как «СИБР» формируется либо самой патологией, либо проводимым лечением, то введение в комплекс лечения (антибиотиками – эрадикация, блокаторы желудочной секреции) – может профилактизировать нарушение микробиоценоза.

Эссенциальные фосфолипиды в терапии НАЖБП, АБП, ХВГ

Самсонов А. А.

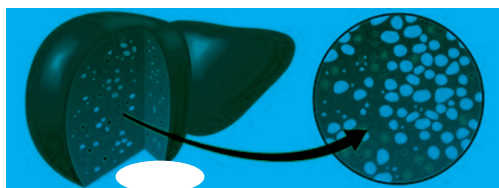
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (НАЖБП, АБП, ХВГ)

«Материал подготовлен в рамках осуществления научной деятельности при поддержке компании Санофи. Материал содержит личное мнение и собственные выводы эксперта, которые могут не совпадать с мнением компании Санофи и не должны рассматриваться в качестве таковых. Информация предназначена и исключительно для медицинских работников»

[SARU.PCH.17.01.0014](#)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭФЛ ПРИ НАЖБП



Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD
Dajani AIM et al

Методы	
Страна	Объединенные Арабские Эмираты
Дизайн исследования	Рандомизированное, проспективное, открытое исследование
Лечение	324 пациента, с клинически диагностированной НАЖБП, а также после исключения других хронических заболеваний лечения были рандомизированы на 3 группы: - 1 группа пациентов только с НАЖБП (113 пациента) : ЭФЛ 1800 мг (6 капсул) в день разделенные на 3 приема в течение 24 недель, затем 900 мг (3 капсулы) в день разделенные на 3 приема в течение 48 недель. - 2 группа пациентов с НАЖБП, ассоциированной с СД 2 типа (107 пациента) получили аналогичную терапию ЭФЛ + метформин или пиоглитазон - 3 группа пациентов с НАЖБП, ассоциированной с комбинированной гиперлипидемией (104 пациента) получили аналогичную терапию ЭФЛ + аторвастатин или эзетимиб
Результаты	
У пациентов всех трех групп был отмечен удовлетворительный ответ на лечение: у 81% пациентов в первой группе, 79,4% во второй и 76% пациентов в третьей. Было отмечено значительное улучшение клинической симптоматики, как общей (астения, раздражительность, нарушения сна), так и гастроэнтерологической (постпрандиальный дистресс-синдром, тошнота, метеоризм, изжога, мелтуза, гепатомегалия). Снижение уровней трансаминаз после лечения наблюдалось у 80,5% пациентов первой группы (среднее снижение уровня АЛТ на 54,6 МЕ (диапазон: 11-135 МЕ), АСТ на 48,7 МЕ (диапазон: 16-110 МЕ), у 84,1% пациентов второй группы (среднее снижение АЛТ на 44,9 МЕ (диапазон: 14-141), АСТ 40,5 МЕ (диапазон: 21-124)) и у 87,5% пациентов третьей группы (среднее снижение АЛТ на 52,9 МЕ (диапазон: 21-123 МЕ), АСТ на 42,9 МЕ (диапазон: 15-116) при $P < 0,001$. Было отмечено улучшение ультразвуковой картины – умеренное улучшение у 29,2%, 23,4% и 20,2% пациентов трех групп соответственно; нормализация у 15 пациентов (4,6%) и переход от II степени жировой инфильтрации к I степени - у 63 пациентов (19,4%). По данным эластографии улучшение наблюдалось у 14,2% пациентов первой группы (среднее значение 3,1 кПа, диапазон: 0,5-6кПа), 26,2% пациентов второй группы (среднее значение 3,4 кПа, диапазон: 0,6-5,5 кПа) и у 29,2% пациентов третьей группы (среднее значение 3,1 кПа, диапазон: 0,6-5,9 кПа). После приверженности лечению во всех трех группах были отмечены случаи рецидивов заболевания.	

Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD Dajani AIM et al Arab. J. Gastroenterol. 2015; 16: 99-104

1 группа пациентов с НАЖБП

	Среднее снижение	Диапазон
АЛТ	54.6 МЕ	5-135 МЕ
АСТ	48.7 МЕ	6-110 МЕ

- Уровень трансаминаз значительно снизился за первые шесть месяцев лечения у 80,5% пациентов ($p = 0,001$)
- После снижения дозы препарата, наблюдалось не большое повышение уровня трансаминаз в течение следующих трех месяцев - выше уровня активности достигнутого ранее, но затем уровень существенно снижился и поддерживался на уровне чуть выше верхней границы нормы ($p < 0,001$)

Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD Dajani AIM et al Arab. J. Gastroenterol. 2015; 16: 99-104

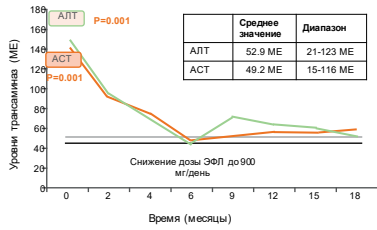
2 группа пациентов с НАЖБП, ассоциированной с СД 2 типа

	Среднее снижение	Диапазон
АЛТ	44.9 МЕ	14-141 МЕ
АСТ	40.5 МЕ	21-124 МЕ

- Уровень трансаминаз значительно снизился за первые шесть месяцев лечения у 84,1% пациентов ($p = 0,001$)
- После снижения дозы препарата, наблюдалось не большое повышение уровня трансаминаз в течение следующих трех месяцев - выше уровня активности достигнутого ранее, но затем уровень существенно снижился и поддерживался на уровне чуть выше верхней границы нормы ($p < 0,001$)

Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD Dajani AIM et al Arab. J. Gastroenterol. 2015; 16: 99-104

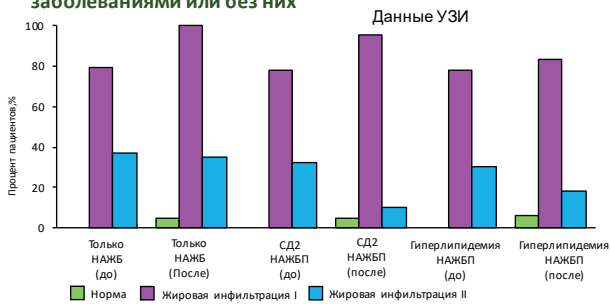
3 группа пациентов с НАЖБП, ассоциированной с гиперлипидемией



- Уровень трансаминаз значительно снизился за первые шесть месяцев лечения у 87,5% пациентов ($p = 0,001$)
- После снижения дозы препарата, наблюдалось не большое повышение уровня трансаминаз в течение следующих трех месяцев - выше уровня активности достигнутого ранее, но за тем уровень существенно снижлся и поддерживался на уровне чуть выше верхней границы нормы ($p < 0,001$)

Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD Dajani/M et al Arab. J. Gastroenterol. 2015; 16: 99-104

Ведение пациентов с НАЖБП, ассоциированной с другими заболеваниями или без них



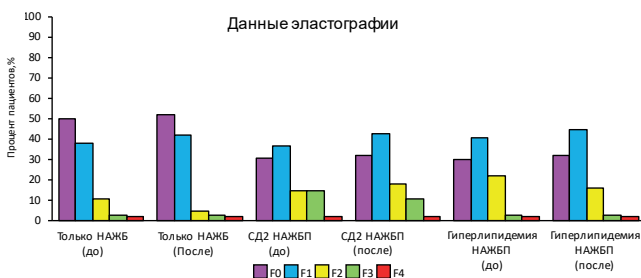
Только НАЖБП: диета + упражнения + 1,8 г ЭФЛ в день в течение 24 недель с последующим приемом 0,9 г ЭФЛ в день в течение 48 недель

СД2: диета + упражнения + метформин/пиоглитазон + ЭФЛ

Гиперлипидемия: диета + упражнения + аторвастатин/ezetимиб или оба ЭФЛ

Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD Dajani/M et al Arab. J. Gastroenterol. 2015; 16: 99-104

Ведение пациентов с НАЖБП, ассоциированной с другими заболеваниями или без них



Только НАЖБП: диета + упражнения + 1,8 г ЭФЛ в день в течение 24 недель с последующим приемом 0,9 г ЭФЛ в день в течение 48 недель

СД2: диета + упражнения + метформин/пиоглитазон + ЭФЛ

Гиперлипидемия: диета + упражнения + аторвастатин/ezetимиб или оба ЭФЛ

Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD Dajani/M et al Arab. J. Gastroenterol. 2015; 16: 99-104

Sas et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study (APASL congress 2013)

Методы	
Страна	Россия
Дизайн исследования	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование
Лечение	215 пациентов, с неалкогольным стеатогепатитом на фоне СД 2 типа неосложнённого течения, были рандомизированы на 2 группы: -Группа лечения (152 пациента): Эссенциале форте Н 1368 мг в день + Метформин 1000 мг в день -Группа контроля (37 пациентов): Метформин 1000 мг в день -Долгосрочная группа исследования в течение 7 лет (114 пациентов)
Результаты	
<p>После 6 месяцев в группе лечения Эссенциале форте Н было отмечено: значительное снижение показателей ферментов печени, улучшение картины ультразвуковой картины (p = 0,02).</p> <p>На УЗИ отмечалось значительное улучшение эхо-структуры после лечения Эссенциале форте Н у 101 из 152 (66,4%) пациентов (p = 0,02). У пациентов из долгосрочной исследовательской группы не было статистически значимых отличий от контрольной группы по результатам дальнейшей оценки динамики ферментов печени, но признаки жировой дистрофии печени по данным УЗИ статистически снизились у 93 пациентов из 114 (81,6%).</p> <p>Контроль диабета оказался более эффективным в группе с Эссенциале форте Н у 98 пациентов из 114 (86,0%) достигнуто значительное снижение ИБС.</p> <p>Биопсия печени и тест FibroMax показали значительное снижение прогрессии фиброза печени у больных НАЖКБП, получавших Эссенциале форте Н по сравнению с контрольной группой (FibroMax тест Результат: F2 против F3) (p = 0,03).</p> <p>В дополнение после лечения, прогрессирование стеатоза наблюдалось в долгосрочной перспективе у пациентов контрольной группы, и снижение прогрессии стеатоза у пациентов долгосрочной исследовательской группы (p = 0,02), получавших Эссенциале форте Н</p>	
<p><small>Sas et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology 2013; 58: S549 (EASL congress 2013) & Hepatol Int (2013) 7 (Suppl 1):S71 (APASL congress 2013)</small></p>	

Исследование	Эссенциале форте Н
АЛТ (N= 178)	Исходный уровень через 6 месяцев р-величина 56.5±28.6 ME/l 35.2±18.4 ME/l 0.02
АСТ (N= 178)	Исходный уровень через 6 месяцев р-величина 39.0±9.0 ME/l 26.5±7.2 ME/l 0.04
γ-глутамилтрансфераза (N= 178)	Исходный уровень через 6 месяцев р-величина 38.2±11.4 ME/l 27.5±8.6 ME/l 0.03
УЗИ: Эхо-структура печени (N= 178)	Улучшение Отсутствие изменений р-величина 101/152 (66.4%) 7/152 (4.6%) 0.02
Ультразвуковые признаки жировой инфильтрации печени (n=114; группа, наблюдаемая в течение 7 лет)	Сокращение 93/114 (81.6%)
Контроль сахарного диабета (N=114; группа, наблюдаемая в течение 7 лет)	Более эффективный контроль сахарного диабета 98/114 (86.0%)

- Значительное снижение уровней печеночных ферментов при применении Эссенциале форте Н
- Значительное улучшение картины эхо-структуры печени при применении Эссенциале форте Н
- Биопсия печени (гистологическое исследование) и тест FibroMax показали, что прогрессирование фиброза печени было значительно медленнее у группы пациентов, получавших Эссенциале форте Н по сравнению с контрольной группой (p = 0.03).

Sas et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology 2013; 58: S549 (EASL congress 2013) & Hepatol Int (2013) 7 (Suppl 1):S71 (APASL congress 2013)

Yin D. et al. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus

Методы	
Страна	Китай
Дизайн исследования	Рандомизированное, наблюдательное исследование
Лечение	185 пациентов, с диагностированным СД 2 типа были рандомизированы на 2 группы: - Основная группа (125 пациентов): Эссенциале форте Н 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг/день) + стандартная терапия (лечение сахарного диабета + контроль питания и физические упражнения) в течение 12 недель -Группа контроля (60 пациентов): Стандартная терапия (лечение сахарного диабета + контроль питания и физические упражнения) в течение 12 недель.
Результаты	
<p>Было отмечено, что лечение пациентов основной группы было более эффективным, чем группы контроля: снижение активности печеночных ферментов (p<0.05), улучшение ультразвуковой картины печени (p<0.05), снижение уровня липидов сыворотки (p<0.05). Эффект наблюдался у 90,2% пациентов основной группы, принимавших Эссенциале форте Н (у 62,4% пациентов отмечен значительный эффект), в то время как в контрольной группе эффект был отмечен у 51,0% пациентов и только у 5% — был отмечен <i>значительный</i> эффект).</p>	
<p><small>Yin D. et al Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. // Med J Q. 2000. Vol. 15. P. 277-278.</small></p>	

		Группа контроля (N = 60)	Основная группа (с Эссенциале форте Н) (N = 125)	p	
Показатель ответа на лечение	Общий показатель эффективности (театоз по данным УЗИ при оценке через 12 месяцев)	31 (51.0%)	113 (90.2%)	<0.05	
	Значимая эффективность (улучшение на 2 показателя)	3 (5.0%)	78 (62.4%)		
	Эффективный (улучшение на 1 показатель)	28 (46.7%)	35 (28.0%)		
	Неэффективный	29 (48.3%)	12 (9.6%)		
АЛТ (мкмоль*с-1/л)	Исходный показатель Через 12 недель p-величина	0,696 ± 0,082 0,512 ± 0,055 НД	0,752 ± 0,094 0,256 ± 0,046 p<0,01	-	
Уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л)	Исходный показатель Через 12 недель p-величина	12,10 ± 2,12 8,31 ± 1,16 НД	11,81 ± 2,23 7,62 ± 1,21 НД	НД	
Группа	N	ТС	ТГ	ЛПНП	ЛПВП
Контрольная группа					
До лечения	60	6,59±0,92	3,34±1,25	3,65±0,75	0,82±0,16
После лечения	60	6,32±0,81	3,30±1,11	3,21±0,73	0,85±0,18
Группа лечения					
До лечения	125	6,61±1,13	3,33±1,21	3,88±0,74	0,83±0,15
После лечения	125	5,63±0,853***	2,47±0,86***	2,85±0,65***	1,72±0,23***

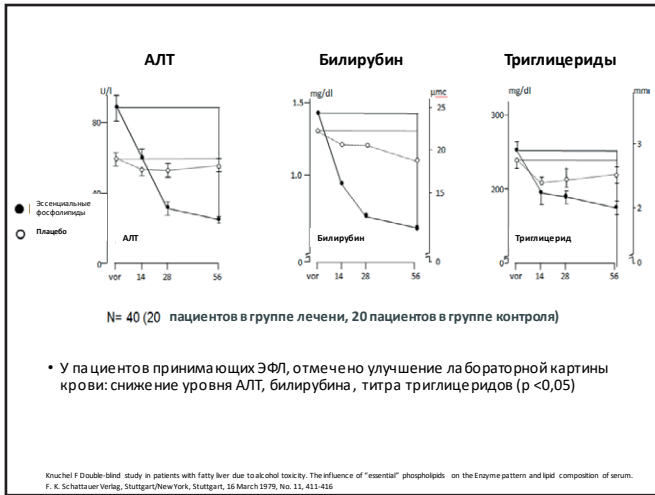
В сравнении с контрольной группой, *t = 1,721±1,976, P < 0,05
В сравнении со статусом до лечения, **t = 1,682±2,001, P < 0,05

Yin D. et al/Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // Med J Qilu. 2000. Vol. 15. P. 277-278.

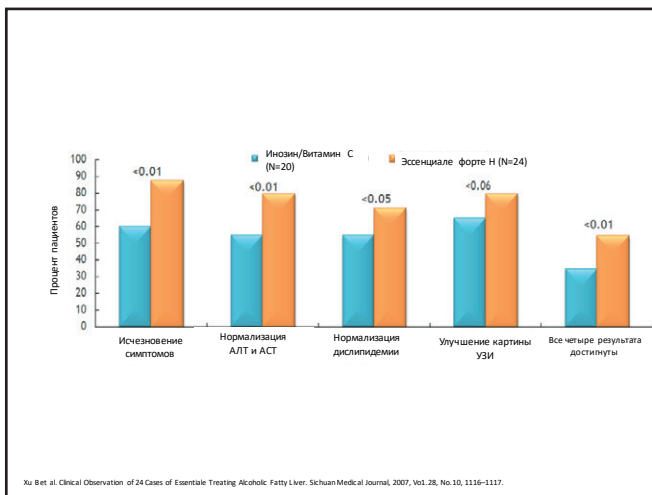


Knuchel F. Double-blind study in patients with fatty liver due to alcohol toxicity. The influence of "essential" phospholipids on the Enzyme pattern and lipid composition of Serum	
Методы	
Страна	Германия
Дизайн исследования	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование
Лечение	40 пациентов были рандомизированы на 2 группы: - Группа лечения (20 пациентов) : ЭФЛ 2 капсулы 3 раза в день (3000мг в день) в течение 8 недель - Группа контроля (20 пациентов): Плацебо в течение 8 недель
Результаты	
У пациентов, принимающих ЭФЛ в сравнении с пациентами, принимающими плацебо, было отмечено значительное улучшение лабораторной картины крови: снижение уровня АЛТ, билирубина, титра триглицеридов (p<0,05) Эссенциальные фосфолипиды хорошо переносятся – нежелательных реакций в течение 8 недель зафиксировано не было.	

Knuchel F. Double-blind study in patients with fatty liver due to alcohol toxicity. The influence of "essential" phospholipids on the Enzyme pattern and lipid composition of serum. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart/NewYork, Stuttgart, 18 March 1979. No. 11, 411-416

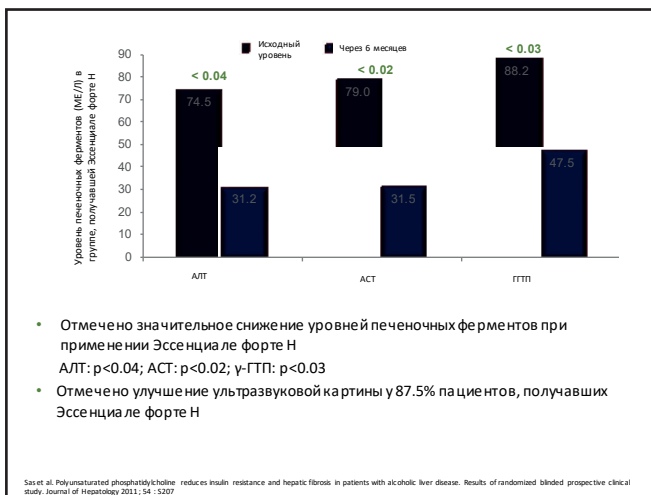


Xu B et al. Clinical Observation of 24 Cases of Essential Treating Alcoholic Fatty Liver	
Методы	
Страна	Китай
Дизайн исследования	Рандомизированное, открытое исследование
Лечение	44 пациента были рандомизированы на 2 группы: - Группа наблюдения (24 пациента): Эссенциале форте Н 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг) на протяжении 3 месяцев - Группа контроля (20 пациента): Инозин 2 таблетки 3 раза в день + Витамин С 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 3 месяцев
Результаты	
У пациентов, принимавших Эссенциале форте Н в отличие от пациентов контрольной группы, получавших инозин + витамин С, были отмечены улучшения: значительное улучшение симптоматической картины (p < 0,01), нормализация уровней транс-липидов в сыворотке крови.	
<small>Xu B et al. Clinical Observation of 24 Cases of Essential Treating Alcoholic Fatty Liver. Sichuan Medical Journal, 2007, Vol. 28, No. 10, 1116-1117.</small>	



Sas et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study

Методы	
Страна	Россия
Дизайн исследования	Рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое исследование
Лечение	86 пациентов были рандомизированы на 2 группы: - Основная группа (56 пациентов): ЭФЛ 1368 мг/день + стандартная терапия в течение 6 месяцев - Группа контроля (30 пациентов): Стандартная терапия + Витамин Е 400 мг/день в течение 6 месяцев
Результаты	
По сравнению с исходными данными было отмечено значительное снижение уровней печеночных ферментов через 6 месяцев применения ЭФЛ в основной группе (АЛТ: $p<0.04$; АСТ: $p<0.02$; γ -ГТП: $p<0.03$), а также сокращение выраженности стеатоза по данным УЗИ (87.5%).	
<small>Sas et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology 2011; 54 : 5207</small>	



Эффективность EPL при хронических вирусных гепатитах

Ливер

Hepatitis Virus

Ilíč et al. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis
The efficacy of "essential" phospholipids

Методы	
Страна	Югославия
Дизайн исследования	Рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое исследование
Лечение	50 пациентов с HBsAg-положительным хроническим активным гепатитом были рандомизированы на 2 группы: - Основная группа (25 пациентов): ЭФЛ 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг/день) в течение года - Группа контроля (25 пациентов): Плацебо
Результаты	
Было отмечено улучшение тканевой структуры печени у 92% пациентов основной группы, получавших ЭФЛ по сравнению с 40% пациентов группы контроля, получавших плацебо; значительно снижение уровня АЛТ ($p < 0.001$ по сравнению с группой контроля) в течение первых 3 месяцев в терапии. Снижение уровня АЛТ поддерживалось на протяжении всего исследования. Различия между группами в показателях вирусной нагрузки отмечены не были.	

Ilíč et al. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis. The efficacy of "essential" phospholipids. Die Medizinische Welt 1991; 42: 523-5.

Значительное снижение уровня АЛТ ($p < 0.001$ по сравнению с плацебо)

После 1 года лечения:	Плацебо (n=25)	Эссенциале форте Н (N=25)	p
Уровень АЛТ	Остался повышенным	Нормализовался	<0.001
Общая оценка биопсии печени	10 улучшений/8 ухудшений	23 улучшений/2 ухудшения	<0.001
Сероконверсия по HBe-антигену	3 пациента	5 пациентов	НД

Показатели биопсии печени:

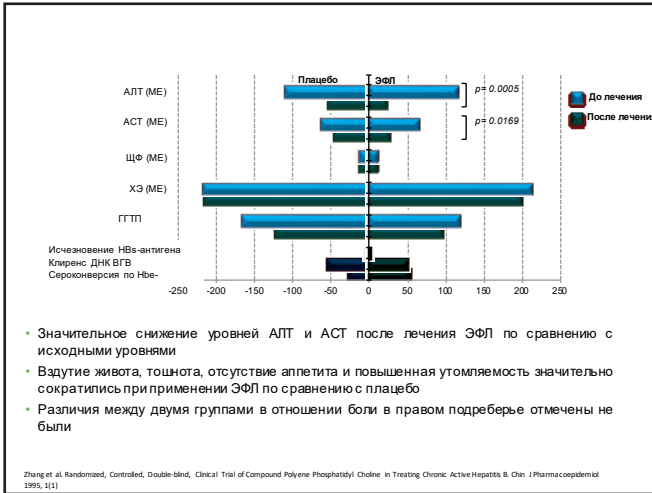
Показатель	Эссенциале	Плацебо
Междоликовый некроз	68%	28%
Портальное воспаление	72%	16%
Общее улучшение	92%	40%

Ilíč et al. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis. The efficacy of "essential" phospholipids. Die Medizinische Welt 1991; 42: 523-5.

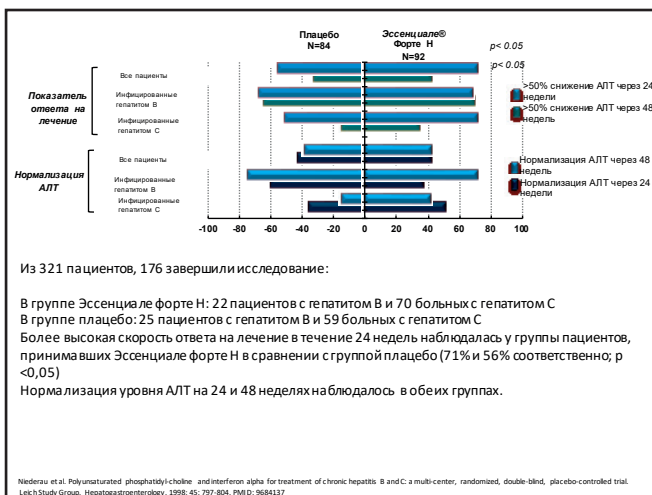
Zhang et al. Randomized, Controlled, Double-blind, Clinical Trial of Compound Polyene Phosphatidyl Choline in Treating Chronic Active Hepatitis B

Методы	
Страна	Китай
Дизайн исследования	Рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое исследование
Лечение	60 пациентов с HBsAg-положительным хроническим активным гепатитом были рандомизированы на 2 группы: - Основная группа (30 пациентов): ЭФЛ 1800 мг/день в течение 6 месяцев - Группа контроля (30 пациентов): Плацебо
Результаты	
У пациентов, получавших ЭФЛ было отмечено снижение уровня трансаминаз по сравнению с исходными уровнями - АЛТ: $p = 0.0005$; АСТ: $p = 0.0169$. Также было отмечено улучшение симптоматической картины (вздутие живота, тошнота, отсутствие аппетита и повышенная утомляемость) при применении ЭФЛ по сравнению с плацебо. Различия между основной группой и группой контроля в показателях вирусной нагрузки обнаружены не были. ЭФЛ переносилась пациентами хорошо. Побочных эффектов не отмечалось. Ни один из пациентов не прекратил лечения, снижения дозы вследствие проводимого лечения не потребовалось.	

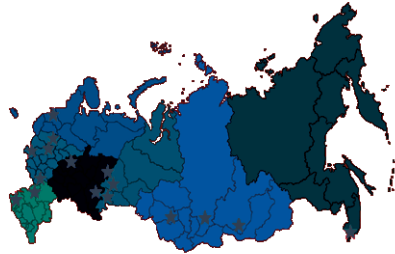
Zhang et al. Randomized, Controlled, Double-blind, Clinical Trial of Compound Polyene Phosphatidyl Choline in Treating Chronic Active Hepatitis B. Chin J Pharmacopidemiol 1995, 1(1).



Niederau et al. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	
Методы	
Страна	Европа (Германия, Австрия, Польша и Чехия)
Дизайн исследования	Рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое исследование
Лечение	321 пациент с хроническим гепатитом В или С были рандомизированы на 2 группы: - Основная группа (158 пациентов): Эссенциале форте Н 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг/день)+ ИФН-альфа в течение 24-48 недель - Группа контроля (163 пациента): Плацебо + ИФН-альфа в течение 24-48 недель
Результаты	
Ответ на лечение у группы, получавшей Эссенциале форте Н по сравнению с группой, получавшей плацебо был отмечен раньше - через 24 недели (p<0.05). Нормализация уровня АЛТ через 24 и 48 недель была сходной в обеих группах (все пациенты получали интерферон-α). Различия между основной группой и группой контроля в показателях вирусной нагрузки обнаружены не были.	
<small>Niederau et al. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group. Hepatogastroenterology 1998; 45: 797-804</small>	



Эпидемиологическое исследование по изучению распространенности НАЖБП DIREG 2



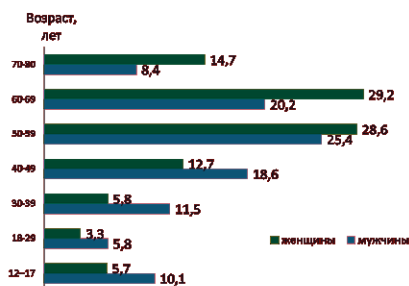
В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова, Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2, РЖГТК, 2015, 6, 31-41

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова **Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2**

Методы	
Страна	Российская Федерация
Дизайн исследования	Локальное, многоцентровое, описательное эпидемиологическое, неинтервенционное кросс-секционное исследование
	В исследование включено 50145 пациентов <i>Критерии включения:</i> 1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 12 до 80 лет, включительно. 2. Амбулаторные пациенты, приходящие на первичный или повторный прием к выбранным врачам поликлиник (врачам общей практики, терапевтам, педиатрам, гастроэнтерологам) независимо от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП (имеющие ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, метаболический синдром, артериальную гипертензию, отклонения от нормы уровня холестерина). 3. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
Результаты	
	Распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла: НАЖБП диагностирована у 37,3%, НАСГ-24,4%. По сравнению с DIREG (2007): НАЖБП 27,0%, НАСГ - 15,8%
1.	Выявлена высокая распространенность НАЖБП среди пациентов, обращающихся к врачам общей практики \ терапевтам \ гастроэнтерологам \ педиатрам по любой причине, включая тех, у кого подозревается НАЖБП (прежде всего пациенты с ожирением, СД 2 типа, дислипидемией, метаболическим синдромом, артериальной гипертензией, аномальным холестерином).
2.	Нециррозные формы НАЖБП тесно связаны с гипертриглицеридемией, метаболическим синдромом, ИМТ>27 кг/м ² , абдоминальным ожирением. Среди этих пациентов с доля каждого изучаемого фактора риска выше, чем в популяции без заболеваний печени.

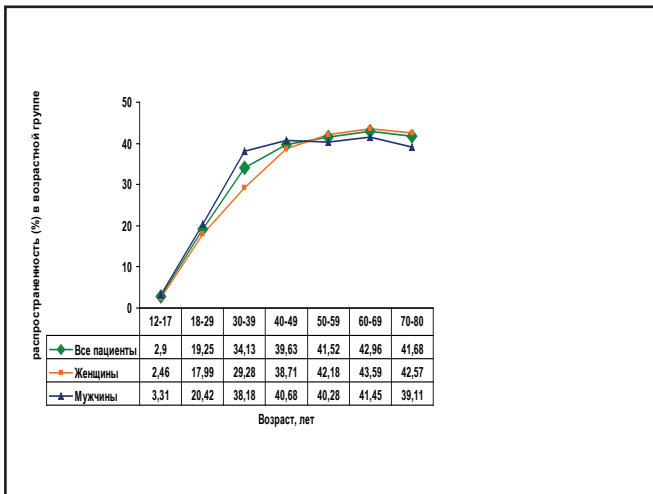
В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова, Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2, РЖГТК, 2015, 6, 31-41

Результаты DIREG 2: соотношение полов в разных возрастных группах исследуемых пациентов

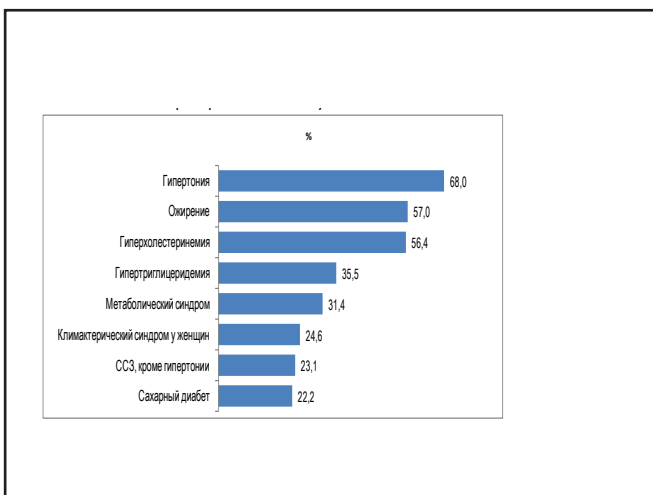


Распределение пациентов по полу и возрасту:
До возраста 40-49 лет амбулаторные учреждения чаще посещают мужчины, начиная с 50-59 лет - женщины

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова, Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2, РЖГТК, 2015, 6, 31-41







Результаты DIREG 2: факторы риска развития НАЖБП

Распространенность факторов риска НАЖБП в общей популяции.



Ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа являются ведущими факторами риска развития НАЖБП

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Труханов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальцова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК, 2015, 6, 31-41

Некоторые подходы к лечению метаболических и лекарственных гепатитов

Зверков И. В.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ: гепатоз → гепатит → ЦП (Блюгер А.Ф. и др. 1984)

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕПАТОЗОВ.

А. Белковая дистрофия (амилоидоз).

Б. Жировая дистрофия = стеатоз (неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, редко НСV).

В. Пигментная дистрофия (наследственные: синдромы Криглера-Наджара и Жильбера, синдромы Дабина – Джонсона и Ротера).

Г. Углеводная дистрофия (10 типов наследственных гликогенозов – типы 0- IX: приобретенные гликогенозы)

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ (1994, модифиц.)

1. Хронический вирусный гепатит –	70%
2. Хронический аутоиммунный гепатит (АИГ)–	5%
3. Хронический криптогенный гепатит –	15%
4. Хронический лекарственный гепатит –	2%
5. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и	
6. Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) –	5%
7. Заболевание печени Вильсона-Коновалова –	1%
8. Болезнь недостаточности альфа 1- антитрипсина –	1%
9. «Вариантные формы» АИГ – АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ	%?
10. Хронический неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) -	%?
11. Хронический алкогольный стеатогепатит (ХАСГ) -	%?
12. Цирроз печени -	%?

Диагноз НАЖБП ставится при исключении алкоголя, маркеров вирусных ХГ, АИГ, токсических, меди и железа.

Стадии течения НАЖБП: стеатоз → НАСГ → ФИБРОЗ → ЦП

НАСГ «Хроническое заболевание печени с гистологическими признаками алкогольного стеатогепатита у лиц, не употребляющих алкоголь в значимых гепатотоксических дозах»

Ludwig J., 1980

STEАТОЗ

↓

STEАТОГЕПАТИТ

↓

STEАТОГЕПАТИТ ФИБРОЗ

↓

ЦИРРОЗ

↓

ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ ЦИРРОЗ

ЖИРОВАЯ ПЕЧЕНЬ

СТЕАТОФИБРОЗ

СТЕАТОГЕПАТИТ

ЦИРРОЗ

ДИАГНОСТИКА НАЖБП (стеатоза и НАСГ).

- **Клиника:** исключение алкоголя и факторов «вторичной НАЖБП»
- **Лаборатория:** оценка МС (инсулинорезистентность по индексам: **HOMA-IR** - $(I0 \times G0/22,5)$ где **I0** – уровень инсулина натощак в мкМЕ/мл, **G0**-уровень глюкозы натощак в ммоль/л) $\geq 2,0$ и **индексу Саго** $> 2,7$; дислипидемия и особенно гипертриглицеридемия; гиперурикемия; гипергликемия), показатели синдромов цитолиза (АСТ над АЛТ) и холестаза (ГГТ, ЩФ, о.билирубин), уровни адинопектина и ФНО-а...
- **Морфология:** макровезикулярная или микровезикулярная жировая дистрофия, лейкоцитарная инфильтрация портальных трактов и 3-ей зоны ацинуса, тельца Мэллори, фиброз - «мозаичная» картина.
- **Стадия фиброза печени F0-F4 по Metavir:** инвазивный (по пункционной биопсии) и неинвазивный (Фиброскан, система ФиброМакс, ИФ по ДСШ)
- **Инструментальный:** УЗИ, КТ и МРТ- гиперэхогенная и гипоехогенная структура,
- Статическая скintiграфия печени.

Stewart S., Day C., 2008

Факторы риска прогрессирования НАСГ.

- **Инсулинорезистентность**
- **Возраст старше 45 лет**
- **ИМТ, женский пол**
- **Сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к углеводам.**
- **Соотношение АСТ/АЛТ > 1**
- **Наличие фиброза в 3 зоне печеночных долек ацинуса.**
- **Присоединение HCV инфекции.**

Стадии неалкогольной жировой болезни печени.

Клиника.	Лабораторные тесты	Морфология
Стеатоз печени.		
Обычно бессимптомное. Гепатомегалия	Синдромы цитолиза (АЛТ, АСТ) в N и холестаза редко! (ОБ, Х, ТГ, ГГТ, ЩФ). УЗИ, КТ и МРТ - гиперэхоген. гепатомегалия.	Макровезикулярный стеатоз Микровезикулярный стеатоз (более активный синтез липидов в гепатоцитах), нет воспаления
Хронический стеатогепатит.		
Бессимптомное, реже слабость, боли в правом боку, диспепсия. Гепатомегалия.	Повышены АЛТ, АСТ и синдрома холестаза, гипоальбуминемия, гипер γ -глоб. и IgA \uparrow . УЗИ, КТ и МРТ: гипо- и гиперэхогенная гепатомегалия	Лейкоцитарная инфильтрация, тельца Мэллори, стеатоз, синусоидальный фиброз портальной зоны и пространств Диссе
Цирроз печени.		
Боль в животе, диспепсия (анорексия, рвота, тошнота), слабость, похудание. Портальная гипертензия (ВРВП, асцит, спленомегалия) Печеночная энцефалопатия	Повышены АЛТ, АСТ и синдрома холестаза, гипоальбуминемия, гипер γ -глоб. и IgA \uparrow , коагулопатия. УЗИ, КТ и МРТ: гипо- и гиперэхогенная гипер/гипо-гепатомегалия.	Лейкоцитарная инфильтрация, тельца Мэллори, стеатоз, синусоидальный фиброз портальной зоны и пространств Диссе. Микронодулярный ЦП Осложнения: кровотечение из

Стратегия лечения НАЖБП (Furuя С.К. et al., 2006).



ЛЕЧЕНИЕ НАСГ

ТЕРАПИЯ НАСГ ВКЛЮЧАЕТ ДВА НАПРАВЛЕНИЯ:

1. СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И
 2. КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ.
- СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА:**
1. **ГИПОКАЛОРИЙНАЯ ДИЕТА** (Б-100-120 г, Ж-30-90 г, У-до 150 г, липотропные факторы: творог, гречневая, пшеничная и овсяная каши),
 2. **УВЕЛИЧЕНИЕ МОНОТОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ** (н-р, ходьба),
 3. **БАРИАТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИИ – ГАСТРОПЛАСТИКА С НАЛОЖЕНИЕМ МАНЖЕТЫ, НАЛОЖЕНИЕ ИЛЕОЮНАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА;**
 4. **ПРЕПАРАТЫ: ОРЛИСТАТ (или КСЕНИКАЛ) по 120 мг 3 раза/сутки перед едой (ингибитор желудочной и панкреатической липазы)**
 (нежелательные явления – диспепсия, вздутие живота, диарея)
 - Сибутрамин или меридиа (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) – усиливает чувство насыщения с 10 мг, затем до 15 мг/сутки
 (нежелательные явления - сухость во рту, головные боли, бессонница, запоры) - **СНЯТ С ПРОИЗВОДСТВА.**

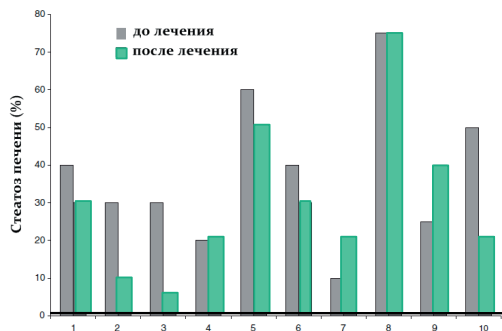
8

Снижение массы тела: лечение орлистатом (ксеникалом).

10 больных НАСГ и ожирением получали орлистат 120 мг 3 р/сут во время еды на фоне диеты 1400 кал/сут в течение 6 мес



Лечение орлистатом (ксеникалом) стеатоза печени.

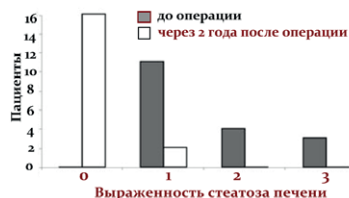
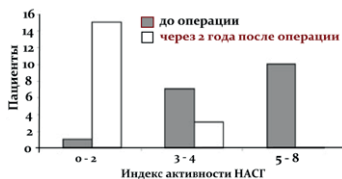


Harrison S. A., et al., 2006

Бариатрическая хирургия.

18 больных НАСГ с морбидным ожирением (ИМТ-51,7±7,4 кг/м²).

	до операции	через 2 года после операции
ИМТ (кг/м ²)	51,7±7,0	32,4±6,0
НОМА индекс	7,96±7,16	1,27±0,51
Триглицериды (мг/дл)	159±6,5	92,2±30,1
Глюкоза (мг/дл)	128±96,5	83,2±11,7



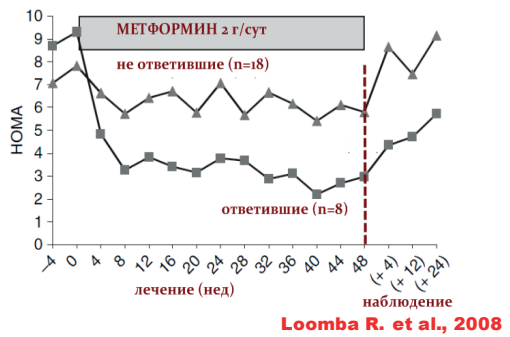
Furuya C.K. et al., 2006

ЛЕЧЕНИЕ НАСГ

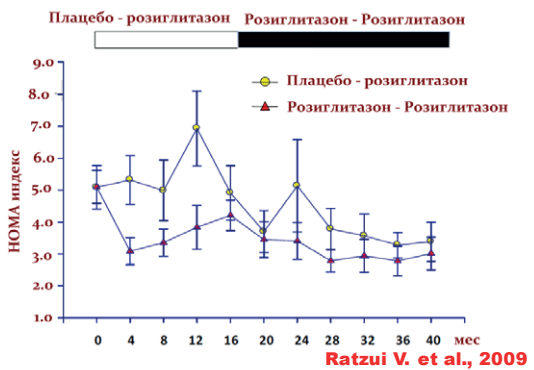
КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ:

- 1. СЕНСИТАЙЗЕРЫ ИНСУЛИНА: МЕТФОРМИН (уменьшают глюконеогенез в печени и повышают чувствительность периферических тканей к инсулину) в дозе 20 мг/кг/сутки в течение 12 мес,
 - 2. ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ (активаторы PPARγ) – повышают продукцию адипонектина жировой тканью, снижают стеатоз, воспаление и в меньшей степени фиброз печени
- РОЗИГЛИТАЗОН** в дозе 8 мг/сутки и **ПИОГЛИТАЗОН** в дозе 30 мг/сутки в течение 6 -12 мес,
- 2. СНИЖАЮЩИЕ УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ: СТАТИНЫ, ГИПОГЛИЦЕРИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА: КЛЮФИБРАТ, ПРОБУКОЛ, ГЕМФИБРОЗИЛ, ОМЕГА -3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ПРЕПАРАТЫ УДХК.
 - 3. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: УРСОДЕОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА, ГЕПТРАЛ, ЭФЛ (Эслидин), СИЛИМАР.
 - 4. СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ФНО-АЛЬФА: ПЕНТОКСИФИЛЛИН – ТРЕНТАЛ, ВИТАМИН Е в дозе 800 МЕ/сутки - антиоксидант.

Метформин в лечении НАСГ.

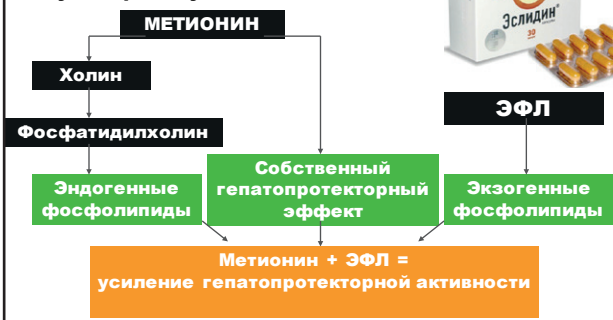


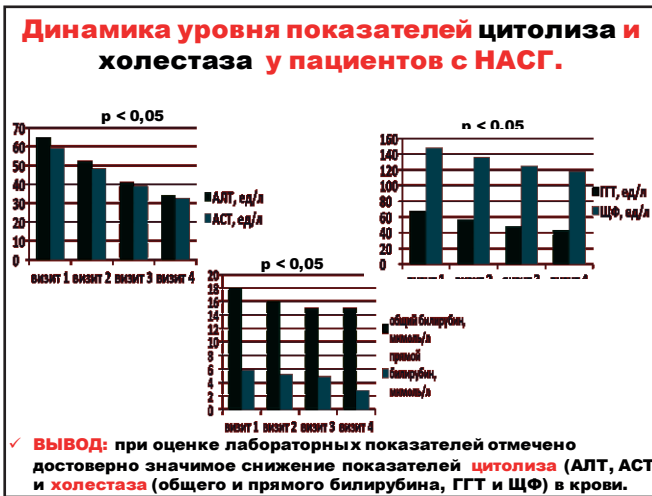
Розиглитазон в лечении НАСГ.



Эслидин® - уникальный гепатопротектор с мощным детоксицирующим действием.

Эслидин® - в 3-х месячной терапии 1034 больных, в основном, с НАСГ в дозе 2 капсулы 3 раза/сутки.





Трехмесячный курс лечения НАСГ препаратом Эслидин:

1. Улучшает самочувствие пациентов.
2. Нормализует лабораторные маркеры цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТ, ЩФ, о. билирубина).
3. Нормализует липидный обмен: повышает уровень ЛПВП, снижает ТТГ и ЛПНП, нормализует общий холестерин.
4. Нежелательных явлений нет, препарат безопасен в амбулаторной практике.

Стратегия лечения НАСГ.

- **СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА:**
- **1. ГИПОКАЛОРИЙНАЯ ДИЕТА** (Б-100-120 г, Ж-30-90 г, У-до 150 г, липотропные факторы: творог, гречневая, пшеничная и овсяная каши),
- **2. УВЕЛИЧЕНИЕ МОНОТОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ** (н-р, ходьба),
- **3. БАРИАТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИИ** – ГАСТРОПЛАСТИКА С НАЛОЖЕНИЕМ МАНЖЕТЫ, НАЛОЖЕНИЕ ИЛЕОЮНАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА;
- **4. ПРЕПАРАТЫ:** ОРЛИСТАТ (или КСЕНИКАЛ)

- **КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ:**
- **1. СЕНСИТАЙЗЕРЫ ИНСУЛИНА:**
- **МЕТОРМИН** – при наличии СД 2 типа (РФ)
- **ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ:** ПИОГЛИТАЗОН, и реже РОЗИГЛИТАЗОН
- **2. СНИЖАЮЩИЕ УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ:** СТАТИНЫ, ГИПОГЛИЦЕРИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА: ПРОБУКОЛ, ГЕМФИБРОЗИЛ, ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: ПРЕПАРАТЫ УДЖК, ЭФЛ (**эслидин**).
- **3. СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ФНО-АЛЬФА:** ПЕНТОКСИФИЛЛИН – ТРЕНТАЛ (при угрозе развития гепаторенального синдрома), ВИТАМИН Е – как антиоксидант.

Гепатотоксичность в виде лекарственного гепатита является одним из наиболее частых побочных эффектов полихимиотерапии и зависит от препарата, доз и схем его применения, сопутствующих заболеваний печени.
Онкологическая помощь населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова и др. - М.: 2011.



Цель работы: изучить эффективность Эслидина в дозе 2 капсулы 3 раза/сутки в терапии **лекарственного гепатита** течение 3 мес (4 визита) у 30 онкологических больных, имевших лекарственный гепатит из-за лечебной полихимиотерапии по поводу рака яичников.

Критерии эффективности лечения: исходно и через 3 мес.

- По данным **УЗИ печени и селезенки** — изменения структуры органов;
- По данным **биохимии крови:** оценивались изменения показателей синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ) и синдрома холестаза (ГГТ, ЩФ, общего билирубина);

Результаты лечения: динамика биохимии.

- Размеры печени и селезенки не изменялись при лечении.

Показатель	После лечения, % больных		
	Нормализация	Снижение	Без изменения
АЛТ, ед	59	41	-
АСТ, ед	59	41	-
ГГТ, ед	41	49	10
ЩФ, ед	47	25	6
О.билирубин	55 (8 из 14)	45 (6 из 14)	-

Билиарный сладж, причины формирования, диагностика, лечебные подходы

Минушкин О. Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

- **«Билиарный сладж»** – любая неоднородность желчи, выявляемая при ультразвуковом исследовании.
- Согласно последней классификации желчно-каменной болезни, утвержденной 3-м Съездом научного общества гастроэнтерологов России (2002г.) Б.С. Относится к начальной, предкаменной стадии желчно-каменной болезни.

Предрасположенность:

- В общей популяции – частота БС около 4%;
- У пациентов с жалобами на неблагополучие органов пищеварения- около 7,5%;
- У пациентов с жалобами характерными для неблагополучия билиарного типа - около 24-55%

Актуальность.

Нарушения реологии желчи по частоте не уступают атеросклерозу

Частота заболеваний билиарной системы составляет 10-15% населения в экономически развитых странах





Актуальность

длительный многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют:

- функциональные расстройства ЖП, сфинктеров «билиарного тракта» в целом;
- изменения стенки желчного пузыря – метаболические, воспалительные, - ведут к снижению сократительной способности;
- изменения метаболизма и физико – химических свойств желчи – предкаменная стадия.

Это открывает широкие перспективы к вторичной и первичной профилактике холелитиаза.

Актуальность (осложнения БС).

1. Формирование желчных (холестериновых, билирубиновых) камней (5-20%).
2. Дисфункция СО → сфинктерит → стеноз СО (50-93%).
3. «Билиарный» панкреатит (30-33%).
4. Острый холецистит (2-3%).
5. Холангит (рецидивирующий)- 0,5%.
6. Блокированный, «отключенный» желчный пузырь (2-5%).

Ильченко А. А., 2010; Делюкина О. В., 2007, Abezysuria RV, Deen KY, 2010.

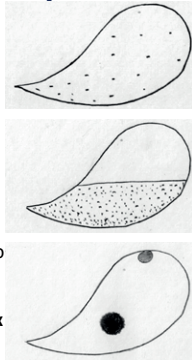
Варианты БС.

По характеру изменений желчи получаемой при УЗ исследовании выделяют 3 варианта БС:

- 1-й вариант** – Микролителиаз – взвесь мелких гиперэхогенных частиц (ВГЧ), смещаемых при изменении положения тела и не дающих «акустической тени».
- 2-ой вариант** – Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков (ЭЖС), смещаемых и не дающих «акустической тени», формирующих уровни.
- 3-й вариант** – Сочетание замазкообразной желчи (ЗЖ) с микролитами.

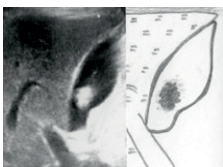
Варианты БС (схемы).

- 1. Взвесь гиперэхогенных частиц.**
Взвесь мелких гиперэхогенных частиц, перемещающихся при полипозиционном исследовании, изменении положения тела, не дающих акустическую тень.
- 2. Неоднородная, слабо подвижная желчь с формированием уровня.**
эхонеоднородная желчь с наличием гиперэхогенных подвижных включений различной плотности, не дающих акустическую тень с формированием уровня.
- 3. Замазкообразная желчь в виде подвижных и/или фиксированных сгустков.**

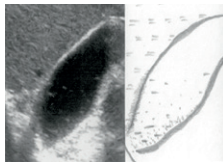


Классификация ЦНИИГ (2002)

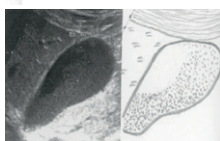
Ультразвуковые варианты БС.



3 тип БС
Сгусток желчи на фоне взвеси гиперэхогенных частиц



1 тип БС
Содержимое пузыря негомогенное за счет подвижной слабоэхогенной взвеси



2 тип БС
Уровень замазкообразной, малоподвижной взвеси, которая занимает более половины объема пузыря

Факторы риска образования БС.

1. Повышение уровня эстрагенов у беременных и принимающих оральные контрацептивы женщин.
2. Голодание (находящиеся на низкокалорийных диетах)- реализуется через снижение сократительной способности ЖП и повышение тонуса СО.
3. Гастрэктомия (нарушение инервации ЖП→снижение сократительной способности ЖП).
4. Лекарственные препараты (оральные контрацептивы, цефалоспорины 3-го поколения, которые соединяются с кальцием образуют нерастворимую соль), препараты кальция (пигментные камни); длительный прием фибратов (подавление активности 7α-гидроксилазы и снижение синтеза жк);
5. Дуоденостаз.
6. Повышение внутрибрюшного давления.
7. Нарушение энтерогепатической циркуляции желчи (воспаление, дисбиоз, гемиколэктомия).
8. Воспаление стенки желчного пузыря (бескаменный холецистит).

Патогенез БС

Перенасыщение желчи холестерином

Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и снижение их концентрации в желчи

Нарушение основных функций желчного пузыря: гипотония желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди

Факторы, способствующие осаждению холестерина и формированию ядра кристаллизации

Диагностика БС ЖП

1. **Ультразвуковое исследование**
 - абдоминальное, просветное
 - ультразвуковая холецистография
2. **Денситометрия** (желчи, осадка) с помощью Компьютерной томографии
 - Установлено, что плотность пигментного сладжа превышала плотность холестеринового сладжа ($29,4 \pm 2,0$ НУ).

Новоженова Е.В., дисс.к.м.н., Москва, 2017г.

Лечение больных БС.

Общие принципы:

- Уменьшение поступления холестерина с пищей;
- Снижение продукции холестерина гепатоцитами;
- Повышение синтеза первичных желчных кислот;
- Увеличение экскреции холестерина с желчью;
- Восстановление сократительной функции жп;
- Восстановление градиента давления (в т.ч. И кишечного транзита);
- Лечение сопутствующей патологии.

СХЕМА ТЕРАПИИ

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗЬ :

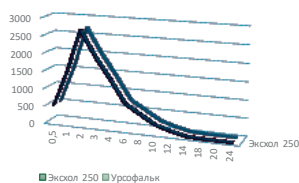
- Диета, регулярный прием пищи каждые 3-4 ч;
- Эксхол® 500 в дозе 10-15 мг/кг/сутки, однократно перед сном;
- Спарекс® 200 мг 2 раза в сутки² (4-6 недель)⁴;



Р.Р., Вак УТ., 1996 и др.
 Н.А. Алафонова, Э.П. Любенов, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов. Витальный след: возможности консервативной терапии // Лечебное дело 2016. №3. 28-34
 Ю.Н. Мельниченко. Биохимический след: ранняя стадия желчнокаменной болезни: возможности терапии и профилактики.
 *Инструкция по применению препарата

ЭКСХОЛ® БИОЭКВИВАЛЕНТЕН С РЕФЕРЕНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМИ УДХК¹

Усредненная динамика концентрации урсодезоксихолевой кислоты после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)¹



Производитель Эксхола®
 • российская фармацевтическая компания
 • с собственной высокотехнологичной производственной базой
 • сертифицирована по стандартам GMP



¹ Клиническая база исследования: Санкт-Петербургское ПЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург

СПАРЕКС® • РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ С УНИКАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ МАТРИЧНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА



Матричное высвобождение лекарственного вещества

МАТРИЧНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- Необходимую концентрацию активного вещества в течение 12 часов¹
- Частоту приема 2 раза в сутки²
- Хорошую переносимость³

¹ Лисово Э.П., Алфенова И.А., А.И. Иванова, Яковлева А.В. Эффективность препарата Спарекс в терапии неэрозивного гастрита // Медицинский журнал. 2016. 4. №2. с. 110-115
² Инструкция к лекарственному средству препарат Спарекс®

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия



**СПАРЕКС® 200 мг №30 – НА 14 ДНЕЙ ЛЕЧЕНИЯ = 306 РУБ.*
1 ДЕНЬ ЛЕЧЕНИЯ = 20,6 РУБ.***

*Источник: цена со скидкой при покупке на сайте apteka.ru

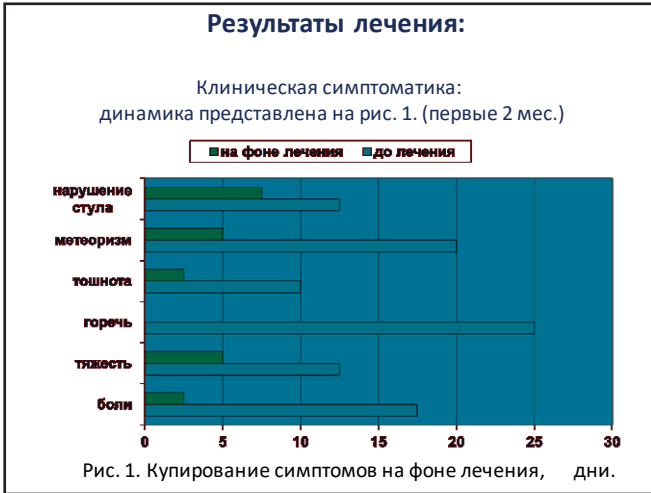
Результаты настоящего исследования.

1. Характеристика больных.

- Ежегодный профилактический осмотр и УЗИ прошли 989 лиц, находящихся на обслуживании в поликлиники (521 мужчин, 468 женщин);
- Билиарный сладж установлен у 208 (115 женщин, 93 мужчин); соотношение 1,2:1.
- Средний возраст составлял 49,1 ± 1,1 лет.

Результаты собственных исследований.

- Для настоящего исследования была отобрана группа, состоящая из 30 больных БС (по 10 каждого варианта м:ж=1:2; средний возраст 51,6 ± 1,3 года).
- Наличие осадка установлено по УЗИ, сократительная способность тоже. По показаниям проводилось рентгенологическое исследование и денситометрия желчи, биохимическое исследование крови: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, холестерин, билирубин, общий анализ крови (исходно и в динамике); «СИБР» установлен водородным тестом с лактулозой.
- Лечение проводилось отечественным препаратом «ЭКХОЛ», в суточной дозе 15мг/кг м.т., вне зависимости от характера БС. Продолжительность лечения определялась купированием осадка. При спастическом варианте (сократительной способности ЖП) использован препарат «Спарекс» в дозе 400 мг/сутки. Таких больных было 9.





Результаты лечения:

- 2 больных (6%) сформировавших камни были оперированы (холецистэктомия). При морфологическом изучении камни носили смешанный характер. У больных периодически фиксировалась непрямая гипербилирубинемия.

Клинический пример №1.

Больная А., 52 года, обследована в связи с появившимися жалобами на тяжесть в эпигастрии и правом подреберье после приема жирной, жареной пищи (после приема жирной пищи – тяжесть нередко перерастала в боли, которые носили приступообразный характер). Подобные ощущения больная описывала в течение 1.5 лет.

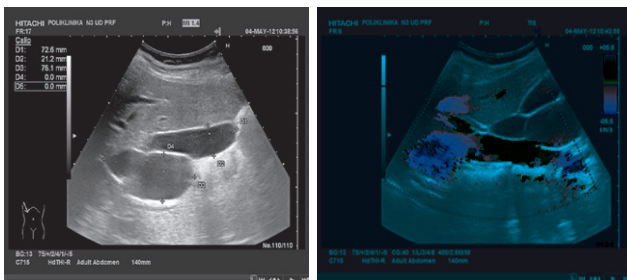
Проведено исследование: общий анализ крови, биохимия крови: билирубин, трансаминазы, СРБ- без отклонений от нормальных показателей и УЗИ – которое установило аномалию ж.п. – удвоенный желчный пузырь. В одном из них (большим по объему выявлен осадок в виде взвеси экзогенных частиц – 1 тип).

Лечение: назначен «Экскол» из расчета 15 мг/кг веса – суточная доза 750 мг (в один прием), дробное питание. Через 1 месяц проведено контрольное УЗИ (см рис):

объем 1 ж.п. – 22,5 см³, после приема пробного завтрака – 1й ж.п. сократился на 70,7%. Объем 2-го ж.п. – 52.9 см³, ж.п. после пробного завтрака сократился на 14%.

Клинический пример №1.

А) До лечения (рис. 2)

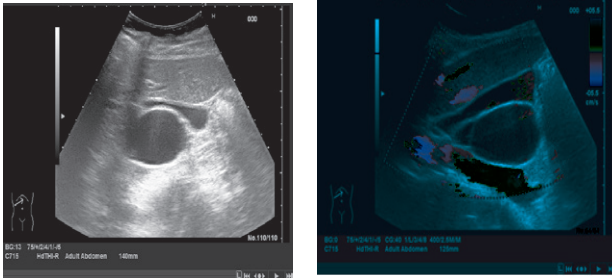


Клинический пример №1.

Лечение «Эксколом» было продолжено до 3-х месяцев. В течение всего этого периода приступов боли и тяжести не было. Контроль УЗИ – проведен через 3 месяца от начала лечения (рис Б) показал отсутствие осадка. 1-й пузырь, по прежнему сократился на 70%, 2-й – не сократился. После проведенного консилиума больной было предложено: - либо оперативное пособие, либо постоянная терапия препаратами УДХК.

Больная отказалась от активного лечения, через 1 месяц приступы болей возобновились (при УЗИ – осадок во 2-м ж.п.), больная согласилась на операцию. После операции боли не фиксировались (прослежена в течение 12 месяцев).

Клинический пример 1
Б) после лечения.



Клинический пример №2.

Больная Л. 51 год,(и/б 2472/08). Была прикреплена к поликлинике за 1 год до появления болей в правом подреберье. Обратилась к участковому врачу в связи с болями ноющего характера в правом подреберье, которые провоцировались жирной, острой пищей; приступы сопровождались вздутием живота, послаблением стула.

Физикально: заметных отклонений со стороны легких, сердца не определялось, живот был вздут, при пальпации фиксировалась болезненность в правом подреберье, симптомов раздражения брюшины не было.

Общий анализ крови: Нв – 14,6; Эр.-4,5; Л-8100; п-3, н-57, л-28,э-4,м-8.

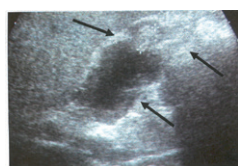
Б/х: холестерин -7,1; АСТ – 14, АЛТ-26, креатинин –96.

УЗИ – ж.п. 75,0 x 35,0 мм, стенка утолщена до 4,0 мм, в просвете – гиперэхогенный осадок в виде конгломерата – 3 тип, занимающий 1/3 полости. Плотность желчи по КТ – 24НИ. При изучении сократительной способности – сокр. 36%. М.Т. – 76 кг

Клинический пример №2.

Исходно

Через 1 месяц лечения



Диагноз: желчнокаменная болезнь (1 стадия). Осадок желчного пузыря тип 3 с преимущественным пристеночным расположением, снижение сократительной функции ж.п.

Больной рекомендовано частое, дробное питание. «Экхол» из расчета 15 мг/кг (1150 мг/сутки), 3 таблетки на ночь.

Через 1 месяц лечения – сохранилась тяжесть в правом подреберье, стул – тенденция к нормализации, чувство быстрого насыщения. Эффект лечения был оценен как недостаточный, проведено дополнительное рентгенологическое исследование – которое фиксировало дуоденостаз, дуоденожелудочный рефлюкс, кишечную гиперперистальтику. Доза «Эксола» была увеличена до 16 мг/кг (1300 мг/сутки), Спарекс – в суточной дозе 400 мг, при этом в течение ближайшей недели купирована симптоматика (тяжесть в правом боку, быстрое насыщение. Вздутие живота и нормализацию стула).

При динамическом УЗИ контурировалась стенка, почти полностью исчез осадок рельефно пристеночно, стенки ж.п. – уменьшились до 2,5 мм, восстановилась сократительная способность ж.п.

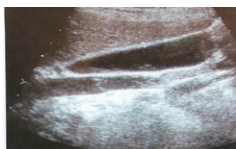
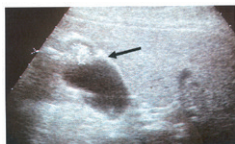
УЗИ в динамике (сл. слайд).

Лечение было продолжено. Доза «Эксола» уменьшена до 12,5 мг/кг в сутки. Спарекс – до 200 мг/с. Это лечение было продолжено до 6 месяцев (продолжается).

Клинический пример №2. в динамике:

Через 3 месяца

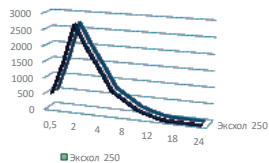
Через 4 месяца



ЭКХОЛ® • РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ УДХК В ДОЗИРОВКЕ 500 МГ С ДЕЛИМОЙ ТАБЛЕТКОЙ И ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ

ЭКХОЛ® БИОЭКВИВАЛЕНТЕН С РЕФЕРЕНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМИ УДХК¹

Усредненная динамика концентрации урсодезоксиохолевой кислоты после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)¹



Производитель Эксола®

- российская фармацевтическая компания
- с собственной высокотехнологичной производственной базой
- сертифицирована по стандартам GMP

¹ Клиническая база исследования: Санкт-Петербургское ГБУ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург



Заключение.

Таким образом, методом патогенетической терапии БС является лечение препаратами УДХК (в нашем исследовании – это «Эксхол».
Продолжительность курса лечения должна зависеть от формы БС.

При первом варианте БС – в виде взвеси гиперэхогенных мелких частиц – было достаточно месячного курса терапии.

При втором и третьем варианте БС сроки лечения удлинялись до 2-3 мес. Высокая эффективность проводимой терапии открывает перспективы применения препаратов УДХК для первичной профилактики ЖКБ.

Выводы.

1. Лечение больных БС препаратами УДХК патогенетически обосновано и эффективно.
2. Отечественный препарат Эксхол - является эффективным препаратом и может быть использован в лечении БС.
3. Для 1 типа БС достаточным сроком лечения был 1 месяц. Для 2 и 3 типов - 2– 3 месяца.
4. Эксхол в таблетках 500 мг психологически лучше переносится, побочных эффектов зарегистрировано не было.
5. Больные, формирующие камни на фоне лечения БС, скорее всего, подлежат хирургическому лечению (т.к. состав таких камней скорее билирубиновый).
6. Высокая эффективность лечения препаратами УДХК открывает перспективу первичной и вторичной профилактики ЖКБ.
7. При нарушении пассажа желчи следует использовать миотропные спазмолитики – Спарекс 400 мг в сутки.

Новое в лечении железодефицитной анемии

Минушкин О. Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Определение

Железодефицитная анемия (ЖДА)
– заболевание, при котором снижается уровень железа в сыворотке крови, костном мозге и других депо, в результате которого нарушается образование гемоглобина, эритроцитов, возникает гипохромная анемия и развиваются трофические расстройства в тканях.

Идельсон П.И.
1981

Общие сведения (1)

- Общее количество железа взрослого – 3 - 4 г при сбалансированном питании поступает 15 – 20 мг
- Дефицит железа встречается у 25% населения земного шара
- На территории России у 30% женщин имеется скрытый дефицит железа, а в некоторых регионах нашей страны (Север, Сибирь, Северный Кавказ) он выявляется у 50-60% женщин детородного возраста
- Частота ЖДА у беременных – от 20 до 80%
- Одним из лучших тестов диагностики ЖДА – является определение ферритина плазмы. Низкое содержание ферритина – указывает на истощение запасов железа.

Общие сведения (2) Причины железодефицитных состояний

3 группы:

1. Особые формы жизни и специфические состояния
 - интенсивный рост (1-й год жизни, беременность, лактация) – повышается потребность в железе вследствие его утилизации.
2. Различные патологические состояния:
 - кровопотери (из ЖКТ – диафрагмальные грыжи, варикоз вен пищевода, язвы, опухоли, дивертикулез, геморрой, глистные инвазии)
 - из органов мочевыделительной системы
 - из дыхательных путей
 - мено и метроррагии
 - применение НПВП, ГКС, антикоагулянтов
 - длительное донорство
 - программный гемодиализ
 - травмы

Общие сведения (3) Причины железодефицитных состояний (продолжение)

нарушения всасывания и утилизации железа:

- резецированные желудок и кишечник
- снижение желудочной секреции
- синдром мальабсорбции
- длительное применение антибиотиков

Злокачественные новообразования

Применение гормональных контрацептивов

3. Неблагоприятные воздействия

- недостаточное питание (вегетарианство, анорексия)
- хроническая алкогольная интоксикация
- избыточные физические нагрузки

Общие сведения: (4) баланс железа (новое)

> количества Fe → стимулирует синтез Гепсидина

< абсорбцию Fe в кишечнике

< его транспорт в циркуляцию

< количества Fe → угнетает синтез Гепсидина (в печени) → восстанавливает (в первую очередь захват железа из пищи и всасывание в кишечнике).

Признано! Гепсидин – ведущий фактор регуляции обмена железа и модулятор его биологической активности.

Лечебные подходы

а) диета

• Железо:

Формы:

- Гемовое: закисное 2-валентное; мясо: говядина, телятина, птица, рыба. Хорошо всасывается в кишечнике.

- Негемовое: окисное 3-валентное; (красное вино, фруктовые соки, яблоки, гранаты, гречневая крупа, яйца, орехи, шоколад).

Биодоступность железа минимальна

1. Наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах, (особенно в свиной и говяжьей печени, индюшачьем мясе, телятине)
2. Зелень, овощи, фрукты (витамин С)
3. Всасывание железа ухудшают: танин (чай, кофе), фитин (рис, соевая мука), кальций (молоко, творог), антациды, тетрациклиновые антибиотики
4. С помощью диеты добиться полного терапевтического эффекта невозможно, поэтому необходимо использовать препараты железа.

Лечебные подходы

б) лечение препарат ами железа

Требования к проведению лечения препаратами железа

- достаточное содержание элементарного железа
- использование солей железа, обеспечивающих его наибольшую биодоступность
- введение высоких доз аскорбиновой кислоты с препаратами железа (в 2-5 раз превышающих дозу железа), препятствует окислению в ЖКТ II-валентного железа до III-валентного, что повышает его биодоступность
- введение в состав комплексных препаратов железа витамина В₁₂ и фолиевой кислоты
- использование различных дополнительных веществ, повышающих биодоступность железа и переносимость препарата

Б) лечение препарат ами железа

- следует стремиться назначать препараты железа только внутрь
- парентеральное введение железосодержащих средств не имеет преимуществ перед приемом железа внутрь (за исключением случаев резкого нарушения всасывания в ЖКТ, абсолютной непереносимости энтерального железа)
- терапию следует продолжать и после достижения целевого уровня гемоглобина, чтобы наполнить депо
- общая длительность лечения зависит от исходной тяжести анемии, запасов железа в депо и эффективности его усвоения.

Ферросодержащие средства
2 группы:

- | | |
|--|--|
| <p>1) Ионные
<i>Сульфатные соли</i></p> <p>Тардиферон, фенюльс, активеррин, ферроплекс, фенотек, сорбифер, ферро-фольгамма</p> <p><i>Хлоридные соли</i></p> <p>Гемофер (< 4% усвоения)</p> <p><i>Полисахаридные соединения</i></p> <p>Глюконатные, фумаратные комбинации</p> <p>Хеферол, ферронал, мегаферин</p> | <p>2) Неионные
<i>Гидроксидполимальтозный комплекс</i></p> <p>Биофер, мальтофер, феррум лек</p> |
|--|--|

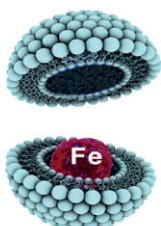
Основные недостатки железосодержащих препаратов

- Побочные эффекты (раздражение ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, чаще-запор, т. к. железо связывает сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики, окрашивание слизистых и зубов, аллергические реакции, головная боль), приводящие к частым отказам пациентов от лечения (до 30-35% от начавших лечение), то есть низкая комплаентность.
- При окислении Fe и соединении с ферритином образуются свободные радикалы, повреждающие клетки кишечника и активирующие перекисное окисление липидов
- Риск перегрузки и интоксикации железом при увеличении дозы и продолжительном периоде применения

Липосомальное железо

Сегодня в России появился новый, инновационный препарат, в лечении железодефицитных состояний - **Сидерал**.

В препарате **Сидерал** каждая молекула железа заключена в специальную липосомную капсулу.

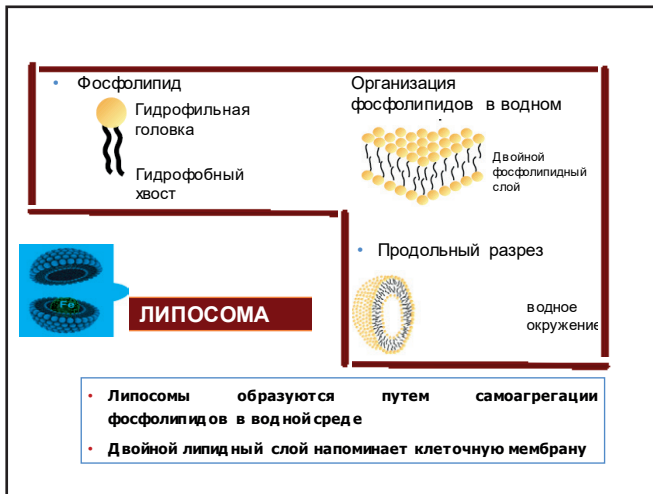


СИДЕРАЛ
- это уникальный продукт, который содержит липосомальное железо™

ЗАПАТЕНТОВАНО

ТОРГОВАЯ МАРКА
ЗАРЕГИСТРИРОВАНА



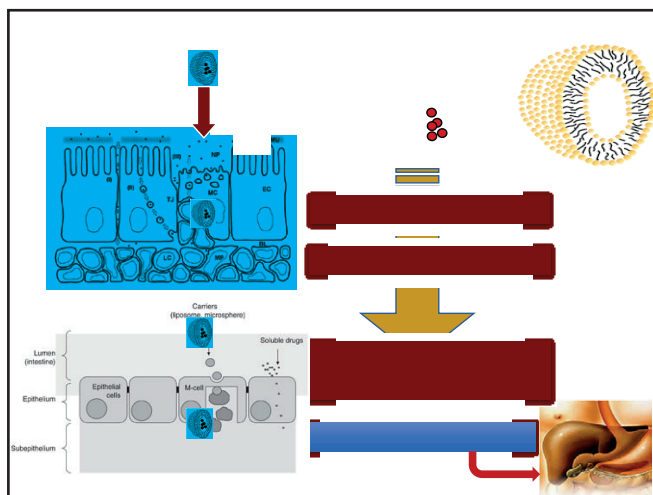


ЛИПОСОМЫ КАК СРЕДСТВО ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

“ Объединение лекарств и липосом существенно меняет их фармакокинетику и снижает системную токсичность;

Кроме того, предотвращается преждевременный распад и/или инактивация лекарства после введения в орган-мишень ”

Kozubek - Acta Bioch. 2000



Липосомальное железо

Благодаря липосомной технологии
железо не контактирует со слизистой
оболочкой кишечника



ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

ФОРМЫ ВЫПУСКА



КЛАССИК

Липосомальное
железо 14 мг
Витамин С
Витамин В12

ФОРТЕ

Липосомальное
железо 30 мг
Витамин С

КАПЛИ

Липосомальное
железо 0,7
мг/капля

Результаты собственных исследований.

I. Сидерал классик

- Количество больных с ЖДА – 30 человек
- Возраст: от 18 до 79 лет
- Женщин – 19, мужчин – 11
- Средний возраст: 46,9±4,6 года
- Все больные были с ЖДА, установленной на основании уровня гемоглобина менее 110 г/л (но не менее 70 г/л), сывороточного железа менее 9 ммоль/л, имеющие показания для приема Сидерала в режиме монотерапии (1 капсула/сутки 30 дней)

Критерии оценки эффективности Сидерала:

- динамика клипических синдромов в процессе лечения
- динамика уровня гемоглобина в крови через 2 и 4 недели приема Сидерала
- определение доли больных с ответом на терапию через 2 и через 4 недели лечения (с повышением уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л и ≥ 20 г/л соответственно)
- определение доли больных с нормализацией уровня гемоглобина в крови через 4 недели приема Сидерала (для женщин > 120 г/л, для мужчин > 130 г/л)
- динамика уровня ретикулоцитов в крови через 2 и 4 недели приема Сидерала
- динамика уровня сывороточного ферритина через 2 и 4 недели приема Сидерала
- динамика биохимических показателей крови (общего и связанного билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГП), определяемых с целью оценки безопасности и переносимости Сидерала

Наблюдаемая группа больных ЖДА

Степени тяжести	Количество больных	Средний уровень гемоглобина
легкая	18 человек	102,3 \pm 2,4 г/л
средняя	12 человек	78,45 \pm 3,8 г/л
Средний уровень гемоглобина в целом по группе 93,0 \pm 3,1 г/л		

Результаты лечения:

А. Динамика клинической картины на фоне приема Сидерала.

Клинические симптомы	Длительность сохранения симптомов, дни
Субъективные	
Общая слабость Головокружение Одышка при нагрузке	10,4 \pm 1,2
Объективные	
Бледность кожных покровов Тахикардия Гипотония	16 \pm 0,9

Причины анемии у наблюдаемых больных

- Геморроидальные кровотечения – у 7 человек
- Меноррагии различного генеза – 8 женщин
- Кровотечение из ЖКТ – 12 человек
- Комбинации различных факторов в сочетании с алиментарной недостаточностью железа (вегетарианство) – у 3 человек

Б. Динамика показателей ферростатуса

Показатель	Исходно	через 2 недели	через 4 недели
Средний уровень Hb (г/л)	93,0±3,1	101,3±3,8	108,5±2,9
Доля больных с повышением Hb		на ≥ 10 г/л 47% (14 чел)	на ≥ 20 г/л 50% (15 чел)
Ретикулоциты (%)	4,0±2,2	15,1 ±2,4	7,4 ±1,9
Ферритин мкг/л	21,4 ±10,6	39,0±20,2	33,5±18,6
Сывороточное железо (мкмоль/л)	4,9±1,2	—	7,4±1,9

Динамика показателей ферростатуса.

- Величина прироста гемоглобина через 4 недели составила в среднем по группе 15,5 г/л.
- Прирост гемоглобина у больных с анемией средней степени тяжести через 4 недели составил 22,6 г/л

Выводы:

«Сидерал» продемонстрировал хороший эффект в лечении ЖДА:

- назначаемый по 1 капсуле 1 раз в день в течение 4х недель, обеспечивал купирование клинических признаков железодефицитной анемии и нарастание показателей гемоглобина с повышением его уровня на ≥ 20 г/л в 50% случаев.
- Антианемический препарат «Сидерал» отлично переносился больными и не вызывал побочных эффектов.
- Использованная продолжительность лечения недостаточна для нормализации уровней гемоглобина в крови и сывороточного железа, что диктует необходимость пролонгированного применения «Сидерала». Отличная переносимость и удобство приема позволяют делать это.

II. Сидерал форте. Характеристика больных. (сравнительное исследование).

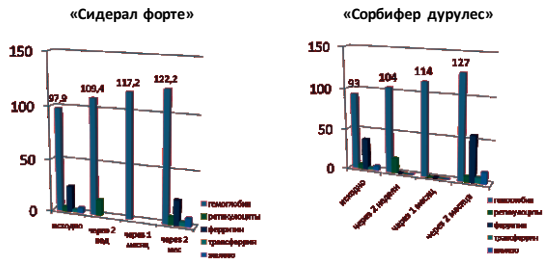
Характеристика больных	Сидерал форте (n=40)	Сорбифер дурулес (n=40)
Возраст	47,5±3,6	47,8±3,9
Пол	Ж-26 М-14	Ж-27 М-13
Анемия легкой степени тяжести	26	28
Анемия средней степени тяжести	14	12
Лечение	30 больных принимали по 1 капсуле в сутки 10 больных принимали по 2 капсулы в сутки В течение 2-х месяцев	30 больных принимали 2 таблетки в сутки (200 мг железа) 10 больных принимали 1 таблетку в сутки В течение 2-х месяцев

Причины ЖДА:

Причины анемии	«Сидерал форте»	«Сорбифер дурулес»
	1 группа (основная)	2 группа (сравнения)
кровотечение из ЖКТ	22	20
меноррагии	8	13
алиментарная недостаточность железа	9	4
проф. донор	1	3

Результаты лечения:

а) Динамика показателей ферростатуса в группах наблюдения.



б) Величина прироста гемоглобина .

Сидерал форте

Сорбифер дурулес

- | | |
|---|--|
| • Через 1 месяц – 19,3 г/л | • Через 1 месяц – 21,47 г/л |
| • Через 2 месяца – 24,3 г/л | • Через 2 месяца – 34,0 г/л |
| - При анемии легкой степени – 15,3 г/л. | • При анемии легкой степени – 24,41 г/л. |
| - Средней степени тяжести – 24,4 г/л. | • Средней степени тяжести – 45,2 г/л. |

ВЫВОДЫ:

- 1.«Сидерал форте» - является эффективным препаратом для лечения железодефицитной анемии.
2. «Сидерал форте» в дозе 1 капсула в день, содержащий 30 мг липосомального железа обеспечил в течение 2-х месяцев неуклонное нарастание показателей Hb с повышением его уровня ≥ 20 г\л в 60% случаев и в дозе 2 капсулы (60 мг липосомального железа) в день – 100 % случаев.
- 3.На фоне 2-х месячного приема «Сидерала форте» нормализация уровня Hb крови отмечена у 23-х больных (60%), величина прироста Hb через 2 месяца лечения составила 24,3 г/л.
- 4.«Сидерал форте» - безопасный и эффективный препарат, отлично переносился больными и не вызывал побочных эффектов ни в одном случае.

ВЫВОДЫ:

5.«Сорбифер дурулес», избранный как препарат сравнения, назначаемый по 2 таблетки в день (эквивалентно 200 мг двухвалентного железа) в течение 2-х месяцев обеспечивал нарастание гемоглобина с повышением его уровня ≥ 20 г\л в 82,5% случаев, в дозе 1 таблетка в день – в 80% случаев.

6.Нормализация уровня Hb в крови на фоне лечения «Сорбифер дурулес» отмечена у 31 больного (77,5%), величина прироста Hb через 2 месяца лечения составила 34,0 г\л.

7. Частота побочных эффектов «Сорбифера дурулес» составила 17,5% (в виде тошноты, диареи и дискомфорта и болей в эпигастрии).

Сравнительное исследование 2-х препаратов железа («Сидерал форте» и «Сорбифер дурулес») показало сходные эффекты лечения, но «Сидерал форте» достигает эффекта меньшими дозами (в 3-4 раза) и без побочных эффектов.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Изучение эффективности «Сидерала форте» в лечении ЖДА, показало высокую биодоступность липосомального железа, о чем свидетельствует выраженный эффект на значительно меньших дозах железа в препарате.

Немаловажное значение имеет и хорошая переносимость «Сидерала форте». Побочных эффектов в исследовании зарегистрировано не было, в то время как при лечении «Сорбифером дурулес» побочные реакции отмечены у 17,5% больных.

Место пробиотика в профилактике и лечении заболеваний ЖКТ с позиции доказательной медицины

Масловский Л. В.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Пробиотики — это полезные бактерии, оказывающие благотворное влияние на здоровье (при назначении в адекватных количествах).

- Количество пробиотиков велико, наиболее изучены лактобактерии и бифидобактерии (*Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.) и непатогенные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*.
- *S. boulardii* — аскомицеты, устойчивые к действию антибиотиков, что отличает *S. boulardii* от других микробных пробиотиков и позволяет применять их одновременно с антибактериальной терапией.
- Они являются для человека транзитной флорой и через несколько дней после окончания приёма препарата полностью выводятся из организма.

Сравнение пробиотиков, содержащих бактерии, с препаратом Энтерол®

		Бактерии	<i>S.boulardii</i>	Отличие <i>S.boulardii</i> от бактерий
Присутствие в микрофлоре человека		99 %	<1 %	Только временная колонизация
Размер клеток		1 мкм	10 мкм	Большой размер поверхности гарантирует оптимизацию защитного эффекта
Клеточная оболочка		Пептидогликан, ЛПС, ЛПК	Хитин, манноза (ФПМ, ФЛМ), глюкан	Иммунная реакция через ТТР, лектиновые рецепторы
Оптимальные условия роста	рН	6,5–7,5	4,5–6,5	Кислота в желудочном соке не воздействует на <i>S.boulardii</i>
	Температура (°С)	10–80	20–30	
Невосприимчивость к действию АБ		Нет	Да	Прием одновременно с антибактериальными препаратами
Передача генетического материала (например, антибиотикорезистентности)		Да	Нет	Отсутствие риска развития резистентности

ЛПС: липополисахарид; ЛПК: липотейковая кислота; ФПМ: фосфотидомицин; ФЛМ: фосфолипомицин; ТТР: талл-подобный рецептор; ЖК: желудочно-кишечный.

Szevalka D. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2007;267:67-78.

Механизм действия *Saccharomyces boulardii*

➤Прямое антимикробное действие в отношении:

Clostridium difficile, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др.

А также: *Entamoeba histolytica*, *Lambliae*

➤Антитоксическое действие в отношении бактериальных цито- и энтеротоксинов

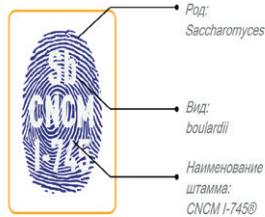
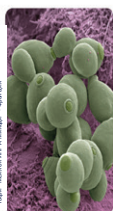
➤Повышение местной иммунной защиты кишечника вследствие усиления синтеза Ig A и компонентов других Ig.

➤Повышение ферментативной активности кишечника (усиливает продукцию сахараидаз)

➤Местное трофическое действие в отношении слизистой кишечника (высвобождение спермина, спермидина)

4

Saccharomyces boulardii CNCM I-745®



Международное признание

Сертификат CNCM* подтверждает подлинность первоисточника выделенных Анри Булардом Сахаромицет Буларда

*CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes) - Национальная Коллекция Культур Микроорганизмов, Институт Пастера

Saccharomyces boulardii

- Возможные механизмы действия при данных состояниях — прямое конкурентное вытеснение патогенных микроорганизмов из кишечника, антисекреторный эффект при секреторной диарее, антитоксическое действие, а также усиление и модуляция иммунного ответа
- В настоящее время имеется весомая доказательная база, которая подтверждает эффективность и безопасность *S. boulardii* для лечения инфекционной диареи, в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи и диареи путешественников.

Метаанализ: использование *S. boulardii* для лечения острой диареи у детей

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Частота возникновения острой диареи:** Снижение частоты возникновения диареи в группе *S. boulardii* по сравнению с контрольной группой, кроме 1-го дня.
- Рвота:** Не было выявлено расхождений в продолжительности рвоты в группе *S. boulardii* по сравнению с контрольной группой.
- Продолжительность госпитализации:** Сокращение продолжительности госпитализации при сравнении группы *S. boulardii* с контрольной группой (BPC -1,95 % ДИ: от -1,4 до -0,62).
- Нежелательные явления:** Не было отмечено каких-либо нежелательных явлений, связанных с *S. boulardii*, ни в одном из включенных рандомизированных контролируемых исследований.

Strajwaska H, et al. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:257-64.

Метаанализ: использование *S. Boulardii* для лечения острой инфекционной диареи у детей

- Продолжительность госпитализации:** Значительное снижение продолжительности госпитализации при приеме *S. boulardii* по сравнению с контрольной группой. BPC -0,84 дней (примерно 20 ч), 95 % ДИ: от 1,14 до -0,54
- Среднее количество дефекаций:** Сокращение среднего количества дефекаций начиная со 2-го дня лечения *S. boulardii*.
- Нежелательные явления:** Не было отмечено каких-либо нежелательных явлений, связанных с *S. boulardii*, ни в одном из включенных рандомизированных контролируемых исследований.

BPC	
2-й день	-0,67 (95 % ДИ: от -0,93 до -0,41)
3-й день	-1,61 (95 % ДИ: от -1,83 до -1,39)
4-й день	-1,32 (95 % ДИ: от -1,56 до -1,09)

BPC: взвешенная разность средних
Dalyouji BC, et al. Expert Opin. Biol Ther 2012;12:395-410.

Использование *S. boulardii* для лечения острой диареи у детей

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Диарея ≥ 3 дней:** Снижение риска развития диареи продолжительностью ≥ 4 дней при приеме *S. boulardii* по сравнению с контрольной группой: относительный риск: 0,51, 95 % доверительный интервал: 0,40 – 0,64
- Частота стула на 3-й день:** Сокращение частоты стула на 3-й день после вмешательства: среднее расхождение – 1,62, 95 % доверительный интервал: от -1,85 до -1,40
- Нежелательные явления:** Не было отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с *S. boulardii*, ни в одном из включенных рандомизированных контролируемых исследований, кроме одного случая метеоризма в исследовании Kulugol, et al.

Foizabadi S, et al. Pediatrics 2014;134:176-191.

Официальные рекомендации по использованию пробиотиков в лечении острой диареи

Показания к применению ⁽¹⁾	Пробиотические штаммы	Уровень доказательности
Лечение острой инфекционной диареи (у взрослых и детей)	<i>Индийский дахи</i> (<i>Lactococcus lactis</i> , <i>L. lactis cremoris</i> и <i>Lactococcus mesenteroides cremoris</i>)	2b
Лечение острого гастроэнтерита (у детей)	<i>L. Reuteri DSM 17938</i>	1b
Профилактика острой инфекционной диареи (у детей)	<i>Индийский дахи</i>	1b
Лечение острой инфекционной диареи (у детей)	<i>L. reuteri</i>	1b

(1) Всемирная гастроэнтерологическая организация. Пробиотики и пребиотики. Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации, 2011.
 (2) Gualeno A. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-based guidelines for the management of Acute Gastroenteritis in children in Europe: update 2014. JPEN 2014;39:1132-51.
 (3) Rohdevan H, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:531-6.
 (4) Cruchet S. Pediatr Drugs 2015;17:199-216.

10

Острый гастроэнтерит

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ У ДЕТЕЙ

WGO	ESPGHAN	SLAGHNP
<ul style="list-style-type: none"> Регидратация: РПР + цинк Питание 	<ul style="list-style-type: none"> РПР (гипоосмолярный раствор), без цинка Питание 	<ul style="list-style-type: none"> РПР + цинк Питание
+/- Пробиотики: <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 и <i>Saccharomyces boulardii</i>	+/- Смектит +/- Рацекадотрил +/- Пробиотики, такие как <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (1a) или <i>Saccharomyces boulardii</i> (1a)	+/- Рацекадотрил, +/- Смектит +/- Пробиотики, такие как <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (1b), <i>Lactobacillus reuteri</i> (1b) и <i>Bifidobacterium lactis</i> (1b)
Антибиотики только в случае инвазивной бактериальной диареи	Лечение антибиотиками только <i>Shigella</i> или <i>Campylobacter</i>	Лечение: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (1a), <i>Saccharomyces boulardii</i> (1a) и <i>Lactobacillus reuteri</i> (1b)
Отсутствие практической пользы противодиарейных средств	Отсутствие противорвотных средств в стандартном лечении Отсутствие лоперамида Отсутствие каолин/пектина, актапулгита, активированного угля	Отсутствие противорвотных средств в стандартном лечении Отсутствие лоперамида (у детей младше 3 лет) Отсутствие каолин/пектина, висмута субсалицилата, витамина А

Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная пересказная. Февраль 2012
 Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. Октябрь 2011
 Gualeno A, et al. JPEN 2014;39:1132-51.
 Cruchet S, et al. Pediatr Drugs 2015;17:199-216.

11

Острый гастроэнтерит

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ У ВЗРОСЛЫХ

<ul style="list-style-type: none"> Регидратация: РПР Обычное питание
+/- Пробиотики: <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 и <i>Saccharomyces boulardii</i>
Антибиотики только в случае инвазивной бактериальной диареи
Отсутствие практической пользы противодиарейных средств

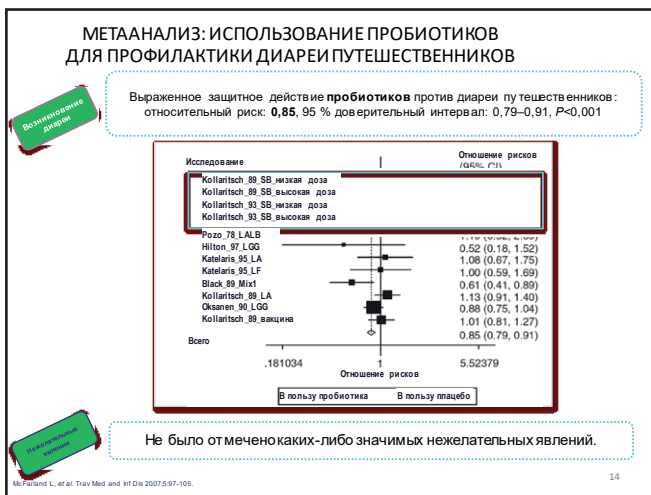
Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная пересказная. Февраль 2012

12

Официальные рекомендации по использованию пробиотиков в лечении ААД

Показания к применению ⁽¹⁾	Пробиотические штаммы	Уровень доказательности
Профилактика ААД у взрослых и детей	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> (E/N, Oxy и Pen)	1b 1b
Показания к применению ⁽²⁾	Пробиотические штаммы	Уровень доказательности
Профилактика ААД у детей		

(1) Всемирная гастроэнтерологическая организация. Пробиотики и пребиотики. Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. 2011.
(2) Cruchet S. Pediatr Drugs 2015;17:199-216.



МЕТААНАЛИЗ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ S. BOULARDII ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

РЕЗУЛЬТАТЫ

- S. boulardii* способствовал снижению риска возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением *H. pylori*:
относительный риск **0,44, 95 % доверительный интервал: 0,31–0,64**
- S. boulardii* способствовал снижению риска возникновения диарей, связанной с лечением *H. pylori*:
относительный риск **0,51, 95 % доверительный интервал: 0,42–0,62**
- S. boulardii* способствовал снижению риска возникновения тошноты, связанной с лечением *H. pylori*:
относительный риск **0,60, 95 % доверительный интервал: 0,44–0,83**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеются достаточные данные для того, чтобы рекомендовать применение *S. boulardii* в качестве безопасного средства для эрадикации *H. pylori*.

Stajewska H, et al. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1237-46.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI
МАСТРИХТСКИЙ КОНСЕНСУС V / ФЛОРЕНЦИЯ

- Положение 9:**
 Только определенные пробиотики доказали свою эффективность в снижении побочных эффектов для ЖКТ, в вызванных эрадикационной терапией *H. pylori*. Выбор специфичных штаммов должен быть основан на подтвержденной клинической эффективности.
 Уровень доказательности: **умеренный**; класс рекомендаций: **высокий**

Показание к применению	Пробиотические штаммы
Вспомогательное лечение в снижении побочных эффектов, связанных с эрадикационным лечением <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Lactobacillus</i> genus <i>Bacillus clausii</i>

- Положение 10:**
 Определенные пробиотики могут повышать эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.
 Уровень доказательности: **очень низкий**; класс рекомендаций: **низкий**

Показание к применению	Пробиотические штаммы
Потенциальный благоприятный эффект на эрадикацию <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> штаммы <i>Lactobacillus</i> штаммы <i>Bifidobacterium</i>

Muller-Lissner S, et al. Gut. 2017;66(11):16-30. doi: 10.1136/gut-2016-312289.

16

Рекомендации Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN).



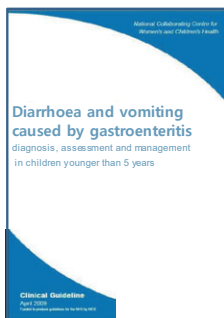
European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe

ESPGHAN: Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания, совместно с Европейским обществом педиатрических инфекционных болезней выпустило рекомендации по лечению острого гастроэнтерита у детей на основе доказательной базы: 2014

Рекомендует использование: *Saccharomyces boulardii* (I, A) и *Lactobacillus GG* (I, A) благодаря доказанной мета-анализами эффективности.

* Alfredo Guarino (Coordinator), Fabio Albano, Isha Ashkenazi, Dominique Gendri, Si Hans Hovakim, Tianan Sharan, and Shama Sogawa
 † Department of Pediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy / Schneider Children's Medical Center, Petach-Tikva, and Herta and Paul Amirson Research Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, University Paris 5 and Hôpital Saint Vincent de Paul Paris, France
 ‡ Department of Pediatrics, Heriopolis South Hospital, Le Havre, France
 § Schneider Children's Medical Center, Petach-Tikva, and Institute of Gastroenterology, Hepatology, and Liver Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, and Medical University of Warsaw, Second Department of Pediatrics (I Katolika Pediatric), Warsaw, Poland

Рекомендации NICE (Национальный Институт здоровья и качества клинических исследований)



- Пробиотики:**
Lactobacillus rhamnosus GG [EL = 1+], снижение длительности и диареи на 1 день
Lactobacillus acidophilus LB, нет статистически значимых различий
Lactobacillus paracasei strain ST11 нет статистически значимых различий
Lactobacillus rhamnosus strains 573L/1, 573L/2 and 573L/3 нет статистически значимых различий
Saccharomyces boulardii [EL = 1+] снижение длительности диареи на 1 день

Собственные данные

Энтерол 250 мг 2 раза в день 10 дней.

- **1 группа СРК-Д** (30 больных). После лечения: уменьшение частоты и нормализация консистенции стула (80,2%); исчезновение метеоризма (83,5%), урчания (80,2%), болей (90,1%), времени транзита карболена с 16 ч до 25 ч; нормализация количества облигатной флоры у 46,2% больных и снижение выделения условно-патогенных бактерий.
- **2 группа** (8 больных с острой пневмонией и 3 с обострением хронического бронхита), получающие антибиотики в течение 9-10 дней: ампиокс (5 человек), ампициллин (3 человека), цефазолин (2 человека), цефоперазон (2 человека). На фоне лечения антибиотиками в сочетании с Энтеролом случаев диареи не отмечено ни у одного больного. После лечения: выявляется нормализация количества бифидо- и лактобактерий у 72,7% и 81,8% больных соответственно, исчезновение бактерий рода Клебсиелл и Протея, снижение выделения гемолизирующих и лактозонегативных кишечных палочек и грибов рода Кандида, отмечена тенденции к формированию нормального профиля КЖК.

Энтерол

Доказанная эффективность

- Лечение острой диареи у взрослых и детей
- Профилактика диареи, вызванной введением антибиотиков (антибиотико-ассоциированная диарея)
- Профилактика и лечение диареи путешественников
- Лечение рецидивирующих коликов, вызванных *C. difficile*
- Лечение хронической диареи
- Лечение синдрома раздраженной кишки
- Профилактика диареи, связанной с питанием через зонд
- Вспомогательное лечение для снижения побочных эффектов, связанных с эрадикационным лечением *Helicobacter pylori*
- Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*
