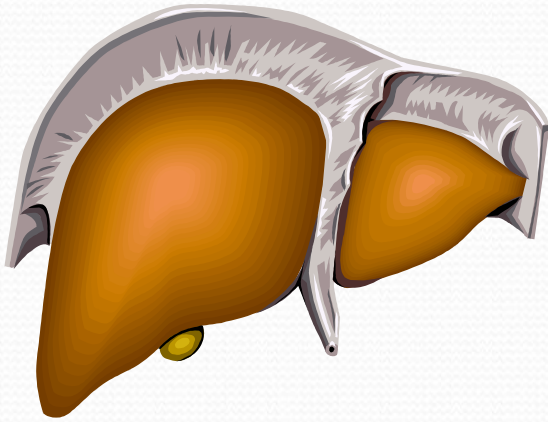
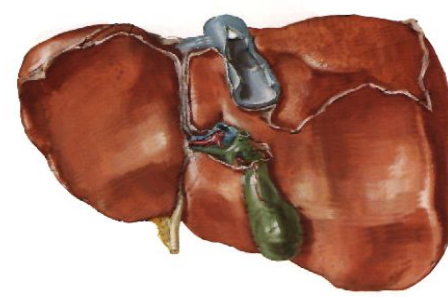


Диагностика и лечение некоторых заболеваний печени



Профессор Л.Н.Елисеева
Зав.кафедрой факультетской терапии КГМУ
2010

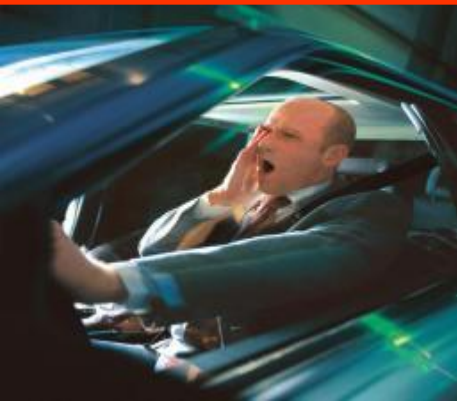
Функции печени



- Белковый обмен (синтез белка, распад белка, поддержание постоянного аминокислотного состава крови, образование мочевины, глутамина и креатина)
- Углеводный обмен (окисление глюкозы, синтез и распад гликогена, образование глюкуроновой кислоты)
- Липидный обмен (синтез липидов (ТГ, холестерин и фосфолипиды), липопротеинов, апопротеинов), катаболизм хиломикрон, остатков ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП)
- Обмен витаминов (участие во всасывании витаминов, синтез витаминов, образование биоактивных форм витаминов, депонирование и выделение избытка витаминов из организма)
- Водный и минеральный обмен (поддержание онкотического давления плазмы, регуляция уровня натрия и калия плазмы крови путем влияния на уровень альдостерона)
- Обмен желчных кислот и желчеобразование
- Пигментный обмен
- Обмен гормонов
- Детоксицирующая функция

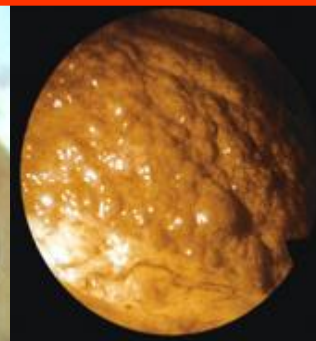
Ранние симптомы заболеваний печени неспецифичны

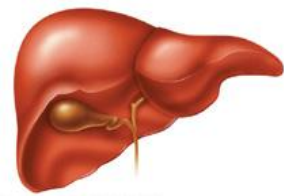
- Усталость, утомляемость
- Кожный зуд
- Тяжесть в эпигастрии и тошнота (часто неправильно трактуется как диспепсия)



Заболевания печени в 10% случаев приводят к циррозу

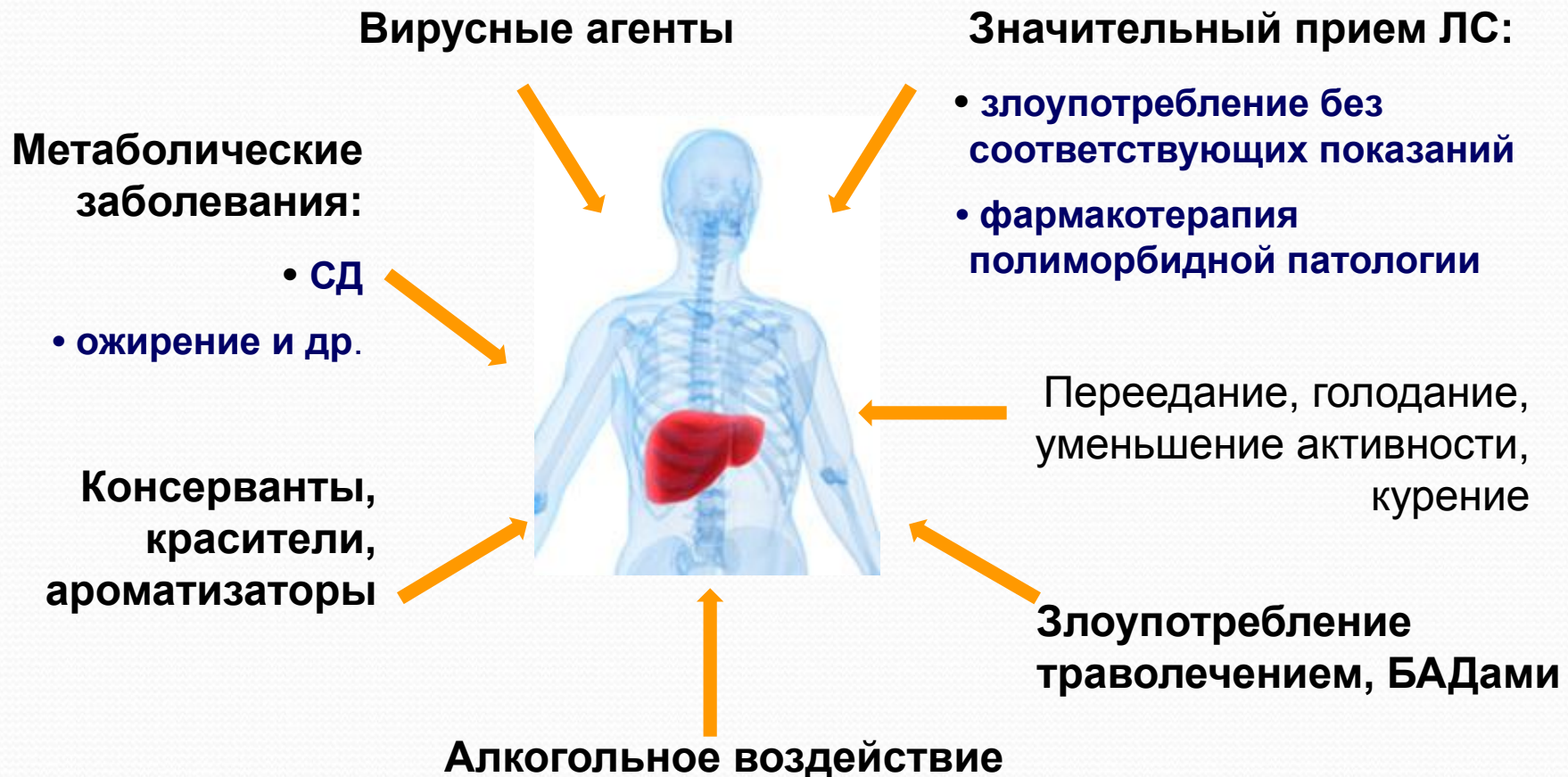
- Всегда серьезно анализировать неспецифические симптомы
- Начинать лечение на ранней стадии!
- Алкоголь – **частая**, но не единственная причина !





Факторы риска заболеваний печени

- Ежегодно до 300 000 новых случаев заболеваний печени
- Смертность от БП ~ 50% случаев смерти от всех заболеваний



Патологическое воздействие на печень

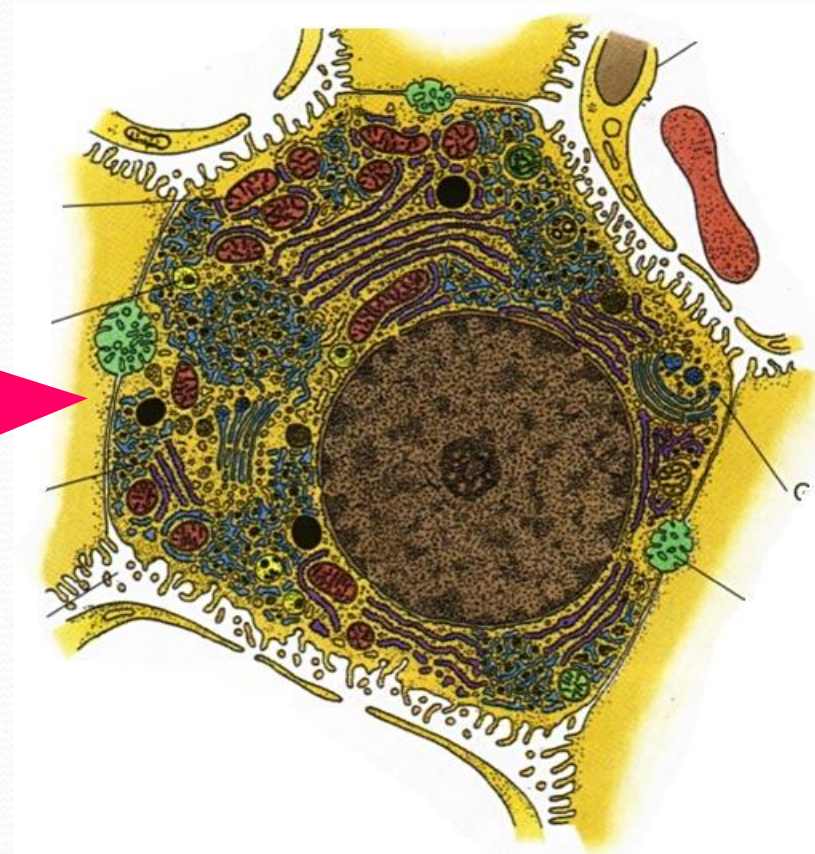
I. Токсическое поражение



II. Вирусное поражение



III. Эндогенное поражение



Классификация хронических гепатитов

(Международный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994)

1. По этиологии и патогенезу:

- 1.1. Хронический вирусный гепатит В.
- 1.2. Хронический вирусный гепатит D (дельта).
- 1.3. Хронический вирусный гепатит С.
- 1.4. Неопределенный хронический вирусный гепатит.
- 1.5. Аутоиммунный гепатит: типы 1, 2, 3.
- 1.6. Лекарственно-индуцированный хронический гепатит.
- 1.7. Криптогенный хронический гепатит (неустановленной этиологии).

2. По клинико-биохимическим и гистологическим критериям:

2.1. степень активности:

- А) минимальная;
- Б) слабовыраженная;
- В) умеренно выраженная;
- Г) выраженная.

2.2. Стадии хронического гепатита: 0, 1, 2, 3, 4.

Хронических заболеваний печени не уточненной этиологии

- Аутоиммунный гепатит (АИГ)
- Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦП)
- Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)
- Болезнь Вильсона–Коновалова
- Гемахроматоз
- α 1-антитрипсиновая недостаточность
- Поражения печени при беременности,
системных и инфекционных заболеваниях

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

● **Хронический гепатит (ХГ) –**
группа этиологически разнородных диффузных воспалительных поражений печени, при которых патологический процесс не разрешается в течение 6 мес.

Морфологическими проявлениями ХГ любой этиологии являются в различной степени выраженные дистрофия и некроз гепатоцитов, междольковые и внутридольковые воспалительно-клеточная инфильтрация и фиброз.

Лекарственное поражение печени

Патология	Препараты
Острые поражения	
Острый гепатит	Изониазид, индометацин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность	Парацетамол, кетоконазол, флуконазол, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены
Смешанные (воспалительно-холестатические)	Диклофенак, напроксен, сулиндак
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, диазепам, гидралазин, пенициллин, сульфаниламиды
Стеатоз макровезикулярный	Глюкокортикоиды, метотрексат, нифедипин, полное парентеральное питание
Стеатоз микровезикулярный	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, пироксикам, тетрациклин
Синдром Бадда-Киари	Эстрогены

Хроническое лекарственное поражение печени

Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид
Стеатогепатит	Амиодарон, полное парентеральное питание
Фиброз (цирроз)	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Фосфолипидоз	Амиодарон, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол
Венооклюзионная болезнь	Азатиоприн, циклофосфамид
Опухоли: фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
Гепатобластома	Эстрогены
Ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид

Потенциал взаимодействия лекарств

2 лекарственных препарата – 6%	Полифармация увеличивается с возрастом
5 лекарственных препаратов – 50%	Пациенты старше 65 лет принимают от 3 до 8 лекарственных препаратов
8 лекарственных препаратов – 100%	Пациенты часто посещают более одного врача, использование безрецептурных препаратов недооценивается

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХГ (СИНДРОМЫ)

1. АСТЕНО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ
2. ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ
3. БОЛЕВОЙ
4. ГЕПАТОМЕГАЛИЯ
5. СПЛЕНОМЕГАЛИЯ
6. ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ
7. ЖЕЛТУХА, КОЖНЫЙ ЗУД
8. ПЕЧЕНОЧНЫЕ ЗНАКИ
9. КОНТРАКТУРА ДЮПИТРЕНА
10. ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
11. ОТЕЧНО-АСЦИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
12. ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА
13. **СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**
(ЛИХОРАДКА, ВАСПУЛИТЫ, СИНОВИТЫ, ПОРАЖЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ, СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

Внепеченочные проявления НСV-инфекции

Гематологические

- Смешанная криоглобулинемия
- Апластическая анемия
- Тромбоцитопения
- В-клеточная лимфома

Кожные

- Поздняя кожная порфирия
- Красный плоский лишай
 - Кожная пурпура

Почечные

- Гломерулонефрит
- Нефротический синдром

Эндокринные

- Аутоиммунный тиреоидит
- Сахарный диабет

Экзокринные

- Сиалоаденит



Глазные

- Язвы роговицы
- Увеит

Сосудистые

- Некротизирующий васкулит
- Узелковый полиартериит
- Фиброзирующий альвеолит

Нейромышечные

- Миалгии
- Полинейропатия
- Артриты/артралгии

Аутоиммунные нарушения

- CREST синдром
- Гранулематоз
- Аутоантитела

Нозологическая диагностика основных хронических заболеваний печени (ХЗП)

Хронические заболевания печени	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
ХЗП, ассоциированные с HBV		
ХВГ или ЦП В, ассоциированные с репликативной фазой HBV	HBsAg + АлАТ, АсАТ или N	ДНК HBV + HBeAg + (инфицирование «диким» штаммом HBV) HBeAg – (инфицирование мутантным штаммом HBV)
ХВГ или ЦП В, ассоциир. с нерепликативной (интегративной) фазой HBV	HBsAg + АлАТ, АсАТ - N	ДНК HBV -

Нозологическая диагностика основных хронических заболеваний печени (ХЗП)

Хронические заболевания печени	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
ХЗП, ассоциированные с HDV		
ХВГ Д Цирроз печени	HBsAg АлАТ ↑↑, АсАТ ↑↑ Анти – HDV +	РНК HDV +
ХЗП, ассоциированные с HCV		
ХВГ С Цирроз печени	Анти – HCV + АлАТ, АсАТ или N	РНК HCV + Для определения тактики лечения – АлАТ, АсАТ, ЩФ сывороточное Fe, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), γ - глобулины

Нозологическая диагностика основных хронических заболеваний печени

ХЗП	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
Токсические поражения	HBsAg – Анти HCV – ГГТП ↑↑ ↑↑↑ ↑	АлАТ / АсАТ, ЩФ, γ - глобулины,
Холестатические поражения печени	ЩФ ГГТП УЗИ билиарной системы ↑↑↑	АМА+, РХПГ N АлАТ, АсАТ, γ - глобулины
Аутоиммунный гепатит	HBsAg – Анти – HCV – ↑↑↑ γ - глобулины ↑↑↑ АлАТ АсАТ	Аутоантитела АНА ± АМА - ↓ ↓
Болезнь Вильсона - Коновалова	HBsAg – Анти HCV – Кольца Кайзера – Флейшера + ↑	Церулоплазмин Медь в моче ↑↑↑ Генетические исследования+
Гемохроматоз	Сывороточное железо ↑, сахар крови или N	Ферритин Генетические исследования +

Примечание: АНА – антинуклеарные антитела, АМА – антимитохондриальные антитела

- незначительные, - умеренное повышение, - выраженное повышение N - норма

Клиническая трактовка лабораторных показателей при хронических заболеваниях печени

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
1. Билирубин общий, конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов холестаза
2. АлАТ, АсАТ	↑	Некрозы гепатоцитов
3. АлАТ, АсАТ	N	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса
4. Щелочная фосфатаза(ЩФ), γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП), холестерин	↑	Холестаза на уровне внутри- или внепеченочных желчных протоков
5. ЩФ, ГГТП, холестерин	↑ ↓	Холестаза в сочетании с паренхиматозными поражениями печени
6. ГГТП	↑	Токсические поражения печени
7. Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
8. Гаммаглобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
9. Сывороточное железо, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

Примечание: ↑ - повышены, ↓ - снижены, N - нормальные

Составные компоненты ИГА (по Кноделю)

Диапазон

Перипортальный некроз с мостовидными некрозами или без них	0-10
--	------

Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	0-4
---	-----

Инфильтрация в портальных трактах	0-4
-----------------------------------	-----

Стадии фиброза печени по системе Метавир

Стадии F

Отсутствие фиброза	F0
--------------------	----

Фиброз лёгкой степени	F1
-----------------------	----

Умеренно выраженный фиброз	F2
----------------------------	----

Тяжёлый фиброз	F3
----------------	----

Цирроз	F4
--------	----

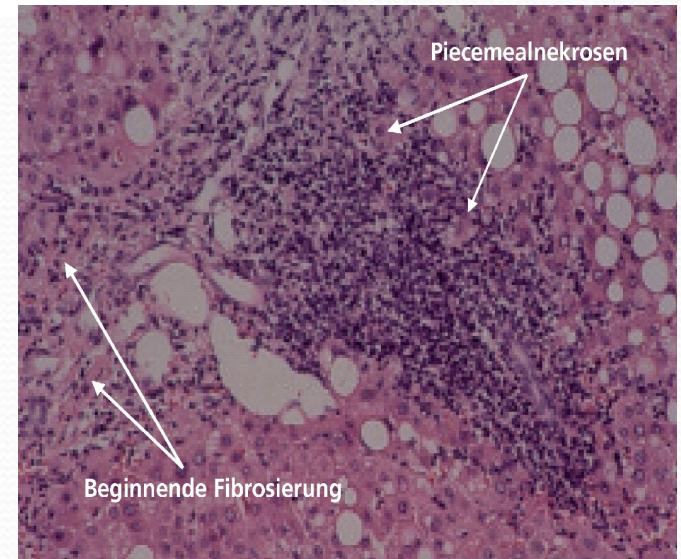
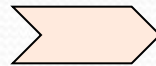
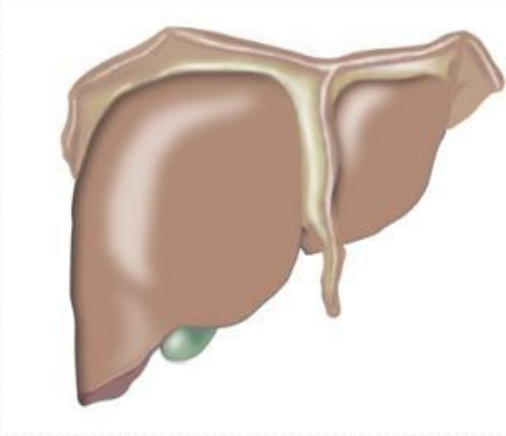
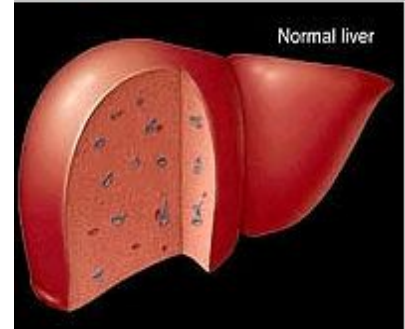
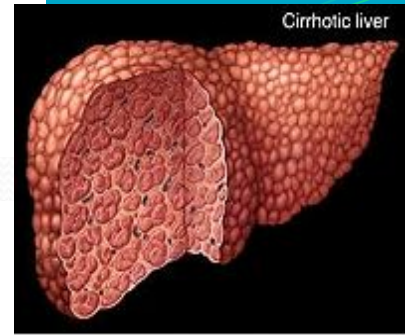
ИГА от 1 до 3 баллов – минимальный ХГ, 4-8 баллов – слабовыраженный ХГ, 9-12 баллов – умеренно выраженный ХГ, 13-18 – тяжелый (выраженный) ХГ

Биохимические критерии активности ХГ и их ~ соответствие морфологическим критериям активности

Биохимическая активность	Уровень АЛТ крови	Морфологическая активность по ИГА
Не выявляется	Норма	Нормальная печень или ХГ с минимальной активностью, реже – более выраженная активность, особенно при HCV инфекции
ХГ со слабой активностью	Повышен менее, чем в 3 раза	Слабо выраженная
Умеренный ХГ	Повышен в 3 – 10 раз	Умеренно выраженная
Тяжелый ХГ	Повышен более 10 раз	Выраженная

АИГ: почему и как часто?

- Этиология не известна до сих пор!
- Европа:
 - Заболеваемость: 0.1 – 2 / 100,000 в год
 - Распространенность: 5 - 20/100,000
(как ПБЦ и коллагенозный колит)
- Германия: 8,000 - 10,000 пациентов (на 80 млн. населения)



АИГ: кто болеет?

- В основном, **женщины** между 10-30 и 50-70 годами
- Но может развиваться **в любом возрасте**
- Соотношение в Европе:



4 : 1



30-50% случаев: скрытое, медленное начало

20-50% случаев: острое (иногда фульминантное) начало, желтуха

Слабость, утомляемость

Миалгии, артралгии, боль в животе, возвратная лихорадка

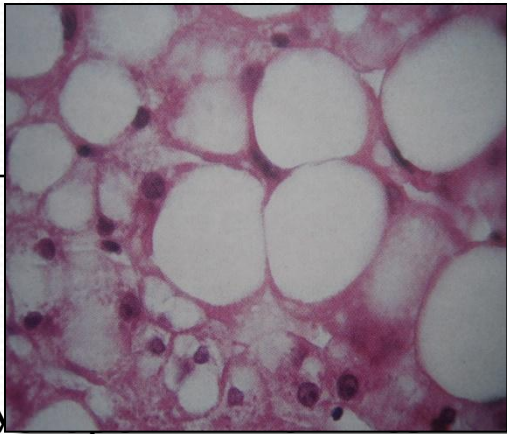
Коагулопатии

**НО: 10% случаев протекают ПОЛНОСТЬЮ бессимптомно/
случайная находка при обследовании!**

Роль печени в прогрессировании МС

Гиперинсулинемия

Нарушается распад инсулина в гепатоците



ЛПОН в гепатоците

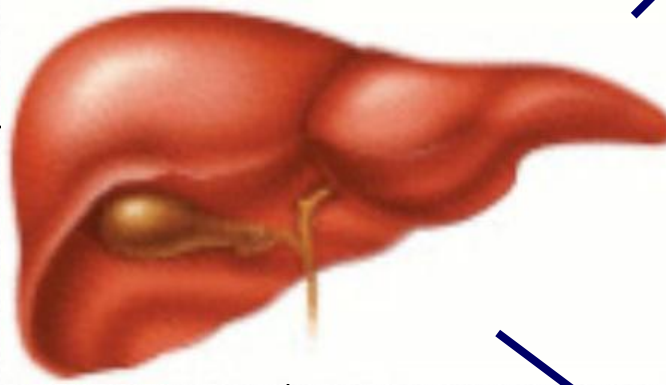
Повышение ЛПНП

Гипергликемия

Ускоряется
глюконеогенез,
тормозится
глюколиз,
ускоряется
гликогенолиз

Активируется
липаза,
расщепляются
ЛПВП

Снижение ЛПВП



**РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ
DIREG_L_01903
2007 год РФ**

**СУБАНАЛИЗ ПО ЮГУ РОССИИ
И
КРАСНОДАРСКОМУ КРАЮ**



Критерии включения: Все пациенты 18-80 лет, приходящие на прием к терапевтам поликлиник независимо от причин обращения с явными признаками заболевания печени без них.

Исключение: Беременные и отказ от участия



ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ ОБСЛЕДОВАННЫХ

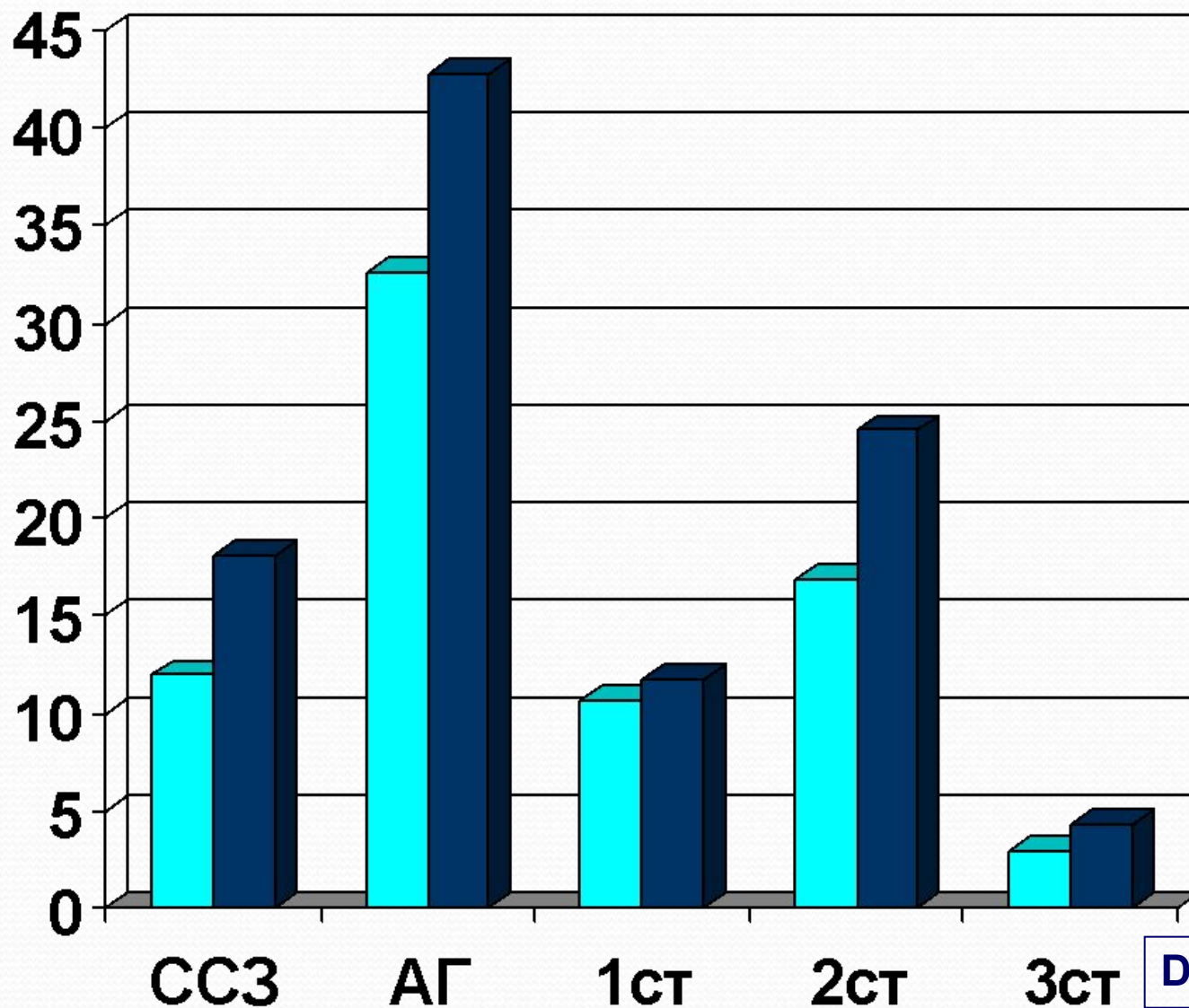
DIREG_L_01903 2007 год РФ

возраст		ЮФО	Россия
18 - 29 лет		18,1%	17,35%
30 - 39 лет		17,3%	17,0%
40 - 49 лет		<u>25,17%</u>	21,9%
50 - 59 лет		<u>24,7%</u>	21,76%
60 - 69 лет		10,5%	<u>12,87%</u>
70 - 80 лет		4,17%	<u>9,06%</u>

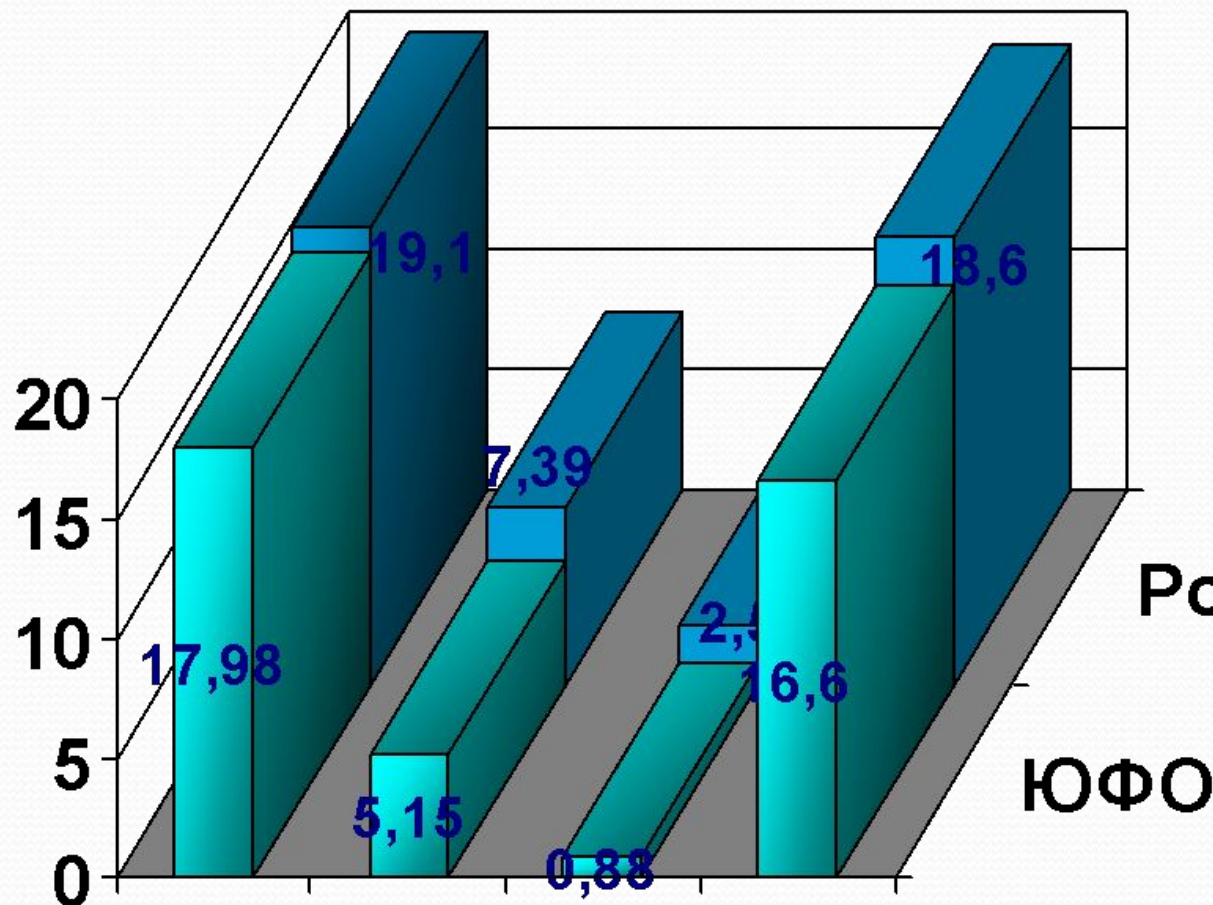
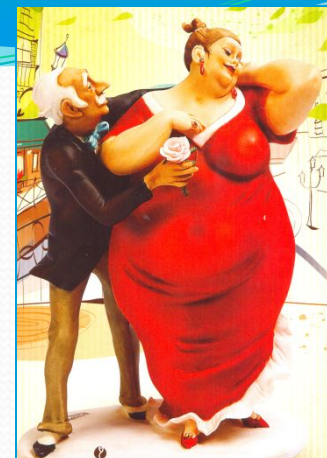
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

показатель	ЮФО	Россия
Ср. возраст	45,6±14,5	47,8±16,4
М	42,4%	43,0%
Ж	56,8%	56,0%
Работающие	82,73%	<u>68,7%</u>
Учащиеся	2,26%	3,3%
Пенсионеры	10,3%	12,6%
Инвалиды	4,9%	<u>11,3%</u>
≥ 48 лет	45,8%	49,1%
Ср. вес кг	76,4 ± 13,0	77,0 ± 14,7
Ср ИМТ кг/м ²	26,72	27,3
Ср ОТ см	82,2 ± 12,8	<u>86,5 ± 14,6</u>

ССЗ в ЮФО и в России



ОЖИРЕНИЕ



Россия

ЮФО


ЮФО

Россия

ИМТ
1 ст 2 ст 3 ст АЖ

DIREG_L_01903 2007

УЗИ печени, поджелудочной железы и селезенки

признаки		ЮФО (n = 2384)	РФ (n = 30754)
Печень увеличена		13,02%	19,67%
Структура неоднородная		17,69%	31,13%
v.Porta увеличена		0,94%	1,77%
Размеры pancreas увеличены		2,89%	4,26%
Структура pancreas нарушена		11,48%	18,51%
Селезенка увеличена		0,68%	1,67%
Нормальные данные УЗИ		<u>71,75%</u>	<u>65,61%</u>
Стеатоз печени		24,55%	33,97%
Фиброз печени		0,81%	3,36%
Цирроз печени		0,63%	1,18%
Стеатоз pancreas		0,46%	3,03%
Фиброз pancreas		12,17%	14,39%
Портальная гипертензия		0,52%	1,41%

DIREG_L_01903 2007

ЮФО

Россия

**Структура заболеваний
печени**

	Всего (n = 2384)	Пациенты с болезнями печени (n = 766)	Всего (n = 30754)	Пациенты с болезнями печени (n = 11608)
НАЖБП	19,6%	61,1%	27,0%	71,6%
НАЖБП (анамнез)	0,3%	0,9%	1,0%	2,6%
НАЖБП (скрининг)	19,3%	60,2%	26,1%	69,1%
АБП	6,0%	18,8%	5,2%	13,9%
Вирусный гепатит / вирусоносительство	6,6%	20,6%	5,3%	13,9%
Врожденная патология печени	0,2%	0,5%	0,4%	1,0%
ГЦК	0,1%	0,3%	0,2%	0,6%
Аутоиммунный гепатит	0,1%	0,3%	0,3%	0,8%
Токсич (лекарственные) повреждения печени	0,1%	0,4%	0,4%	1,0%

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

АНАЛИЗ КРОВИ	ЮФО (n = 2384)	РОССИЯ (n = 30754)
АЛТ \geq 1,5 ВГН	1,38%	3,99%
АСТ \geq 1,5 ВГН	0,99%	3,13%
ГГТ \geq 1,5 ВГН	1,28%	2,24%
↑ Глюкоза	5,78%	10,11%
↑ ОХС	27,07%	32,11%
↑ ТГ	16,6%	23,28%
НbsAg АТ «+»	3,05%	2,24%
АТ HCV «+»	1,78%	1,7%

**РАСПРОСТРАНЕНН
ОСТЬ
ФР в ПОПУЛЯЦИИ
НАЖБП**

ЮФО

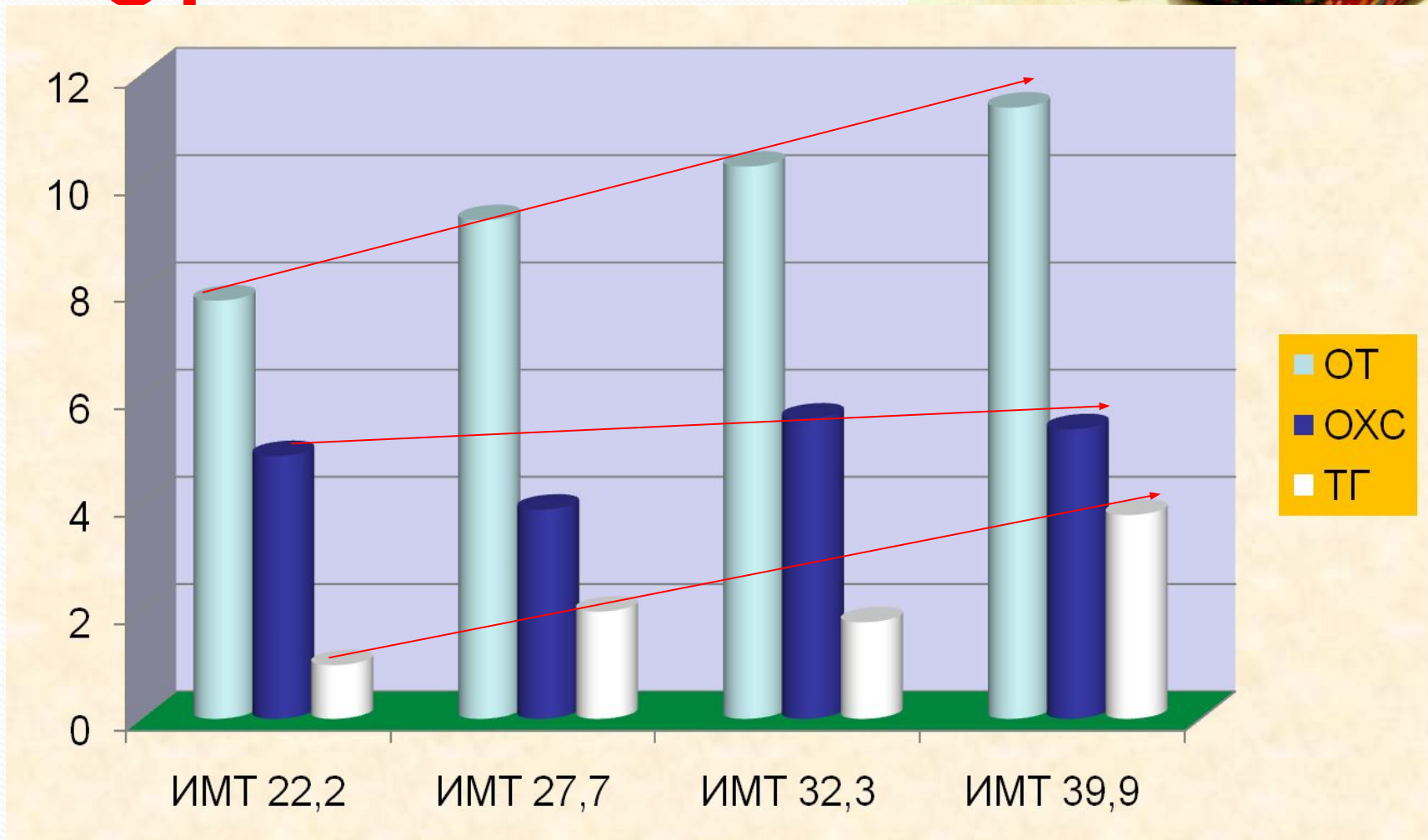
Россия

	ЮФО		Россия	
	Популяц ия НАЖБП (n = 468)	Всего (n=238 4)	Популяц ия НАЖБП (n = 8315)	Всего (n = 30754)
Абд. Ожирение	62,6%	34,9%	56,2%	35,9%
Абд. ожирение М	22,0%	9,1%	17,6%	10,0%
Абд.Ожирение Ж	40,6%	25,8%	38,6%	25,9%
Ожирение (ИМТ)	52,6%	19,5%	54,2%	23,8%
Ожирение : степень 1	35,3%	14,6%	33,1%	15,7%
Ожирение : степень 2	14,1%	4,2%	15,9%	6,1%
Ожирение: степень 3	3,2%	0,7%	5,2%	2,1%

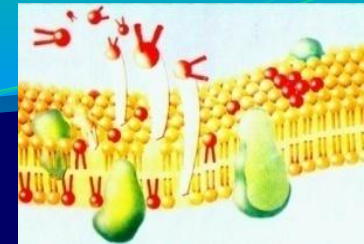
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФР в ПОПУЛЯЦИИ НАЖБП	ЮФО		Россия	
	Популяция НАЖБП (n = 468)	Всего (n = 2384)	Популяция НАЖБП (n = 8315)	Всего (n = 30754)
АГ	57,1%	31,9%	69,9%	41,8%
АГ степень 1	19,9%	10,4%	16,7%	11,5%
АГ степень 2	30,6%	16,5%	41,1%	24,0%
АГ степень 3	3,8%	2,9%	8,6%	4,2%
ССЗ, кроме АГ	13,0%	11,7%	27,9%	17,7%
Дислипидемия	71,4%	33,7%	75,9%	37,6%
Гипер ТГ	40,8%	16,0%	47,0%	21,1%
Низкий ЛВП	10,3%	6,5%	17,8%	8,0%
Высокий ОХС	63,2%	27,1%	68,8%	33,5%
МС	27,1%	10,7%	31,8%	12,8%

ЮФО

ИМТ и ОХС, ТГ, ОТ



ВЫВОДЫ



Установлено четкое нарастание частоты НАЖГ у мужчин и женщин старшей возрастной группы.

Наличие ожирения, АГ и признаков МС имеют тесную связь с частотой встречаемости НАЖБП.

Для больных с АГ и другими метаболическими проблемами необходимо УЗ обследование печени даже при отсутствии жалоб

**ПОТРЕБНОСТЬ В ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ
(назначали ЭССЕНЦИАЛЕ - Н)
ДОСТИГАЕТ В СРЕДНЕМ ~ 30% ПАЦИЕНТОВ
ПОСЕЩАЮЩИХ ПОЛИКЛИНИКУ ПО РАЗНЫМ ПРИЧИНАМ**

Билиарный

Классификация функциональных (дискинезии) расстройств билиарного тракта (2002)

По локализации

- а. Дисфункция желчного пузыря
- б. Дисфункция сфинктера Одди

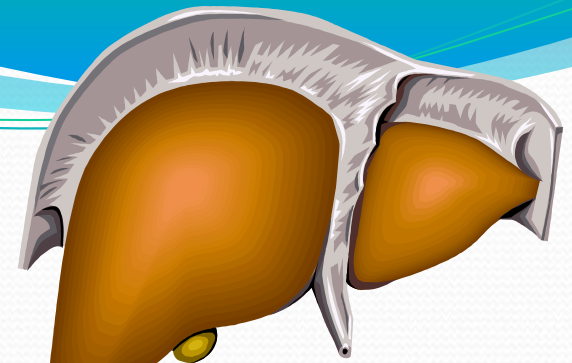
По этиологии

- а. Первичные
- б. Вторичные

По функциональному состоянию

- а. Гиперфункция
- б. Гипофункция

Желчный пузырь



Проток желчного пузыря



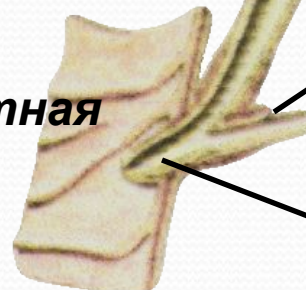
Общий печеночный проток

Холедох

Проток поджелудочной железы

*Двенадцатиперстная
кишка*

*Ампула печеночного и
панкреатического
протоков*





Классификация функциональных расстройств билиарного тракта

- Первичные дискинезии, обуславливающие нарушение оттока желчи и/или панкреатического секрета в ДПК при отсутствии органических препятствий
- Дисфункция ЖП
- Дисфункция сфинктера Одди
- Вторичные дискинезии билиарного тракта, сочетающиеся с органическими изменениями ЖП и сфинктера Одди

**K82.8 «Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря»
K83.4 - "спазм сфинктера Одди".**

Роль желчи и ее компонентов

1. Нейтрализация кислой пищевой кашицы, поступающей из желудка в ДПК
2. Эмульгация нейтральных жиров расщепляемых только в мелкодисперсном состоянии.
3. Активация кишечных и панкреатических ферментов Повышает тепловую устойчивость липазы
4. Стимуляция секреции и перистальтики кишечника.
5. Улучшение процесса обновления эпителиоцитов тонкой кишки.
6. Бактерицидное и бактериостатическое действие, стабилизация состава микрофлоры кишечника.
7. Собственная ферментативная активность (в составе амилаза, протеаза, фосфатаза).
8. Всасывание жирорастворимых вит., аминокислот, солей Са.
9. Выведение билирубина, ХС, продуктов обмена половых гормонов, щитовидной железы и надпочечников
0. Экскреция солей тяжелых металлов, ядов, лекарственных и многих токсических веществ

Причины нарушения опорожнения желчного пузыря

Первичные

- Нарушение функции гладких мышц желчного пузыря
- Дискоординация функций желчного пузыря и пузырного протока.

Вторичные

- Гормональные расстройства
- Послеоперационные состояния
- Системные заболевания
- Наличие воспаления и камней в желчном пузыре

Дисфункции билиарного тракта сопровождаются:

- Нарушением переваривания и всасывания
- Развитием избыточного бактериального роста в кишечнике
- Нарушением моторной функции ЖКТ

Этапы формирования желчи

1. Захват из крови ряда ее компонентов (ЖК, билирубина, ХС и др.) на уровне базолатеральной мембраны.
2. Метаболизм и синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов.
3. Выделение их через каналикулярную мембрану в желчные канальцы.
4. Поступление желчи во внутриспеченочную билиарную систему (желчные протоки).
5. Нахождение ее в желчном пузыре.
6. Поступление желчи в тонкую кишку.

усиление желчеобразования растительными веществами пищевого рациона

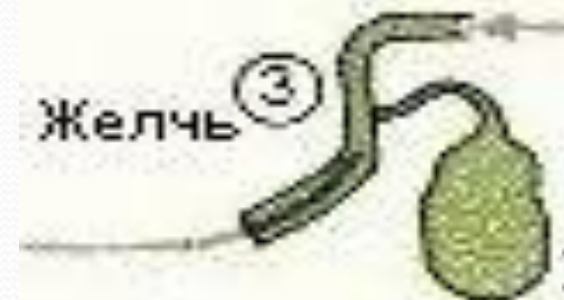
- экстракт плодов шиповника (холосас),
- экстракт или настой кукурузных рылец,
- отвар или настой цветов бессмертника,
- препараты желчных к-т (дехолин, хологон)
- минеральные воды, яичные желтки и др.,
- вещества синтетического происхождения (сафенамид, циквалон и др.)

Механизмы регуляции желчеобразования и желчевыделения

- давление в желчных протоках (норма 15–20 см вод. ст). При повышении давления в протоках секреция желчи снижается, при 35 см вод. ст. полностью прекращается секреция билирубина, ЖК и воды.
- регуляция холереза гастроинтестинальными гормонами (холецистокинин и секретин).

Доказано условнорефлекторное воздействие на желчеобразование

- парасимпатические влияния **усиливают** желчеобразование
- симпатические - **ослабляет**



желчи

уменьшается при

- голодании,
- перегревании,
- понижении температуры тела,
- аноксии

увеличивается при

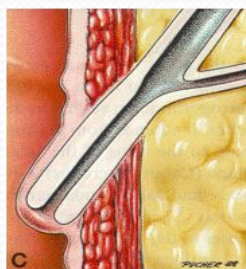
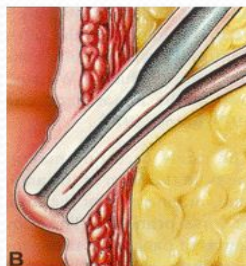
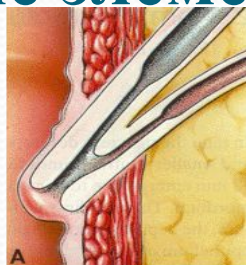
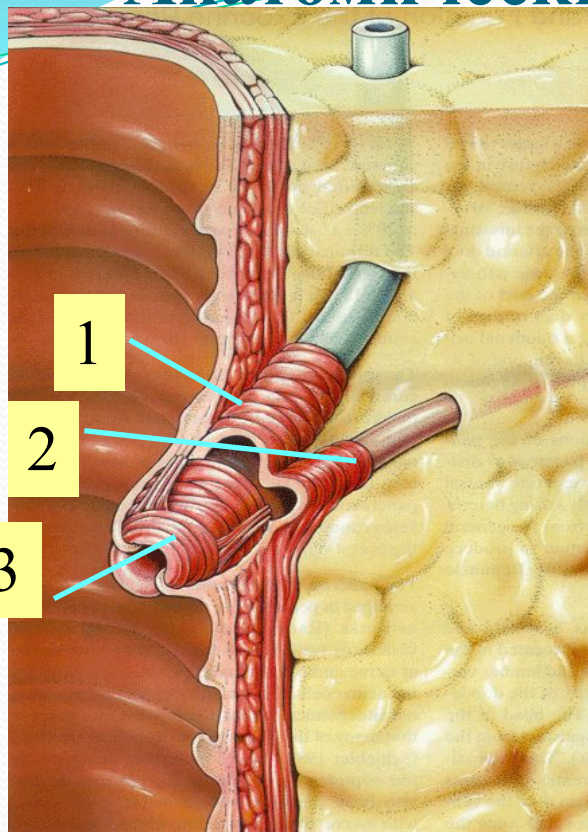
- приеме пищи - особенно белков и жиров,
- усилении портального кровообращения.
- Под влиянием HCl и др. кислот,
- всасывании компонентов желчи в кишечнике.



Критерии диагностики дисфункции ЖП

1. Боли билиарного типа (приступообразные, в правом подреберье или эпигастрии, продолжительностью не менее 20 мин. 3 месяца и более) + 1 и более признаков:
 - Иррадиация в спину или в правую лопатку
 - Возникновение после приема пищи и в ночь
 - Тошнота, рвота
2. Нарушение функции ЖП
3. Отсутствие структурных изменений билиарной системы
 - Др. симптомы билиарного симптомокомплекса:
 1. Тошнота и рвота
 2. Горечь во рту

Анатомические элементы сфинктера Одди



1. Сфинктер холедоха

2. Сфинктер панкреатического пр

3. Сфинктер ампулы большого дуоденального сосочка



Условия, обеспечивающие поступление желчи в двенадцатиперстную кишку

1. Нормальный процесс синтеза и секреции печеночной желчи
2. Концентрация желчи в желчном пузыре
3. Сохранная функция желчного пузыря и сфинктера Одди
4. Нормальное интрадуоденальное давление

ХП и ХБН

Билиарная недостаточность – симптомокомплекс нарушенного пищеварения, развивающийся у больных с патологией органов ЖКТ, ведущее патогенетическое звено - уменьшение количества ЖК в желчи, поступающей в кишечник

А) недостаток выработки

Б) невозполнимая потеря.

легкая, средней тяжести, тяжелая,

- регистрация уменьшения количества желчи и ЖК, поступающих в кишечник за 1 ч после введения раздражителя.

- метод ЭХДЗ

- определение стимулированного часового дебита желчи на основе нормативных показателей

Клиническая характеристика билиарной недостаточности в зависимости от степени тяжести

<p>Легкая степень</p> <p>Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,6-1,2 ммоль/час</p>	<p>Средняя степень</p> <p>Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,1-0,5 ммоль/час</p>	<p>Тяжелая степень</p> <p>Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах <0,1 ммоль/час</p>
<p>Небольшие боли, дискомфорт, тяжесть в пр. подреберье и эпигастрии</p>	<p>Боли, тяжесть в эпигастрии и пр. подреберье постоянны, выраженные</p>	<p>симптомы крайне выражены. Нарушения гомеостаза. ↓ жизненных функций.</p>
<p>Ухудшение аппетита, легкое похудание, непереносимость жирной пищи</p>	<p>Выраженная слабость. Быстрая утомляемость. Астения</p>	<p>Выраженный авитаминоз. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения</p>
<p>Хронические запоры, пневматоз кишечника</p>	<p>Выраженное ↓ аппетита, похудание, непереносимость жирной пищи</p>	<p><i>длительное частичное или полное истечение желчи наружу, при желчных свищах без замещения.</i></p>
<p>Незначительно выраженная гемералопия.</p>	<p>Хронические запоры (стул 1 раз в 3-4 дня), выраженный метеоризм</p>	<p><i>У больных с декомпенсированными циррозами печени и тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью.</i></p>
<p>В сыворотке крови снижено содержание жирорастворимых витаминов А, D, E, K и группы В</p>	<p>клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и вит. группы В. Гемералопия.</p>	
<p>Периодическая стеаторея.</p>	<p>Постоянная стеаторея.</p>	

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ БИЛИАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хронический некалькулезный холецистит

Хронический калькулезный холецистит

Отключенный желчный пузырь

Состояние после холецистэктомии

Нарушение/отсутствие концентрационной функции желчного пузыря

Дисбактериозы

Мальабсорбция

Болезнь Крона

Резекция кишечника и кишечные свищи

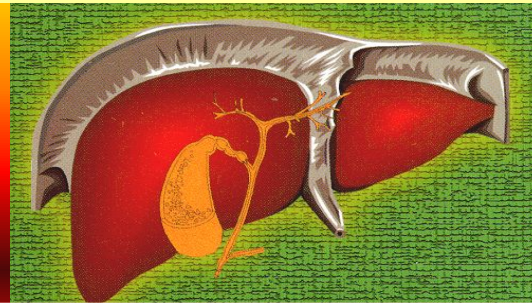
Неспецифический язвенный колит

Синдром раздраженной толстой кишки

Билиарные свищи

Нарушение enteroгепатической

БИЛИРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Расстройство внешнесекреторной функции печени, обусловленное нарушением процессов конъюгации, синтеза и экскреции ЖК, изменением количества печеночной желчи с нарушением соотношения факторов мицеллообразования, а также дефицитом суммарного дебита ее основных компонентов выделившихся в ДПК за 1 час после введения раздражителя. (Стимулированная секреция. (метод ЭХДЗ))

Острый вирусный гепатит

Хронический гепатит

Цирроз печени

HbsAg-носительство

Алкогольные и токсические поражения печени

Дискинезии желчевыводящих путей

Нарушение нейрогуморальной регуляции процессов желчеобразования и желчеотделения

Первичные

Вторичные

Хронический гастрит

Хронический дуоденит

Хронический холецистит

Хронический панкреатит

Условия образования желчных конкрементов

Холестериновых	Пигментных	Пигментных коричневых
<p>Пол (м/ж – 1:2) Ожирение Диета с низким содержанием растительных волокон Раса (европейцы, жители США, американские индейцы) Циррозы (30%) Патология терминального отдела тонкой кишки (резекция, БК) Прием оральных контрацептивов, клофибрата</p>	<p>Хронический гемолиз (серповидно-клеточная анемия, микросфероцитоз, после протезирования клапанов сердца) Цирроз Инфекция желчевыводящих путей (E.coli, различные штаммы Clostridium)</p>	<p>Склерозирующий холангит В странах Востока – паразиты желчных путей</p>

Желчные конкременты

В пузырном протоке		«немые» конкременты	В общем желчном протоке
Острый холецистит	Хронический холецистит		Обструкция общего желчного протока
Гангрена ЖП	Холецистэктомия		Холангит
Перфорация	Постхолецистэктомический синдром	Травматическая стриктура	ЭРХПГ и сфинктеротомия
Перитонит		Операция	
Излечение			

Конкременты желчного пузыря – причина возникновения симптомов или случайная находка?

Симптомы	Конкременты, вызывающие клинические проявления	Конкременты, сопутствующие проявлениям др. заболеваний
Боли	Приступообразные (< 60 с)	Постоянные, тупые
Светлые промежутки	Несколько месяцев	Редкие
Непереносимость пищи	Часто встречается	
Метеоризм	Часто встречается	
Физикальные признаки	Болезненность в правом верхнем квадранте, но не всегда	
Данные УЗИ	Конкременты в ЖП, утолщение его стенок	Конкременты в ЖП, нормальная толщина его стенки
УЗИ с нагрузкой	ЖП не функционирует	Функция ЖП сохранена

Патогенетические механизмы развития ХБН у больных с ХП

- ХП (до 5 лет) - нарушения моторики билиарного тракта и кишечника – гиперкинетический тип (гипертонический);
- длительное заболевание – гипокинетический тип.
- Клинически - хроническая билиарная недостаточность
- В стадии внешнесекреторной недостаточности ПЖ – нарушается пищеварение, изменяется рН среды, нарушается вторичный обмен ЖК, изменяется микробный спектр с нарушением обмена ЖК, увеличивая их потери, что приводит к нарастанию БН.

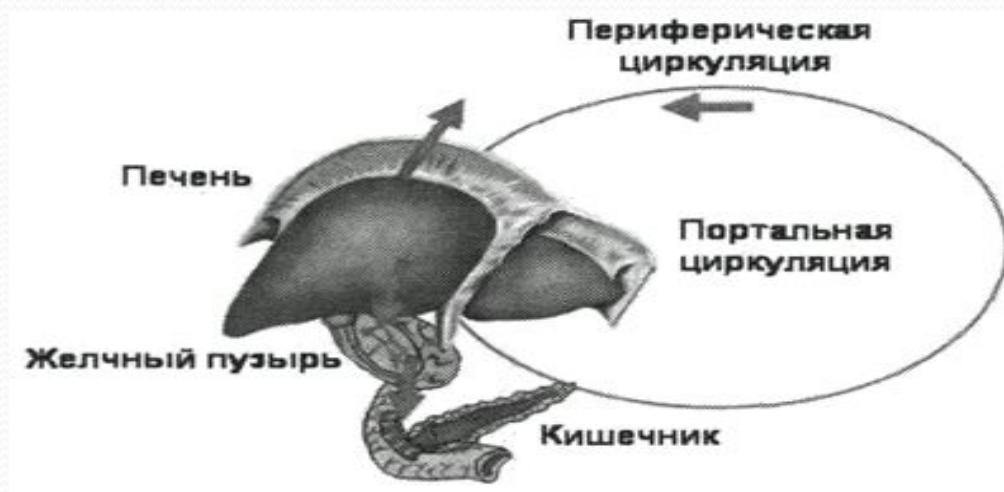
АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: Опросник CAGE:

1. Чувствовали ли Вы когда-то необходимость сократить употребление спиртных напитков?
2. Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками ?
3. Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
4. Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя ?

Энтеро-гепатическая циркуляция ЖК

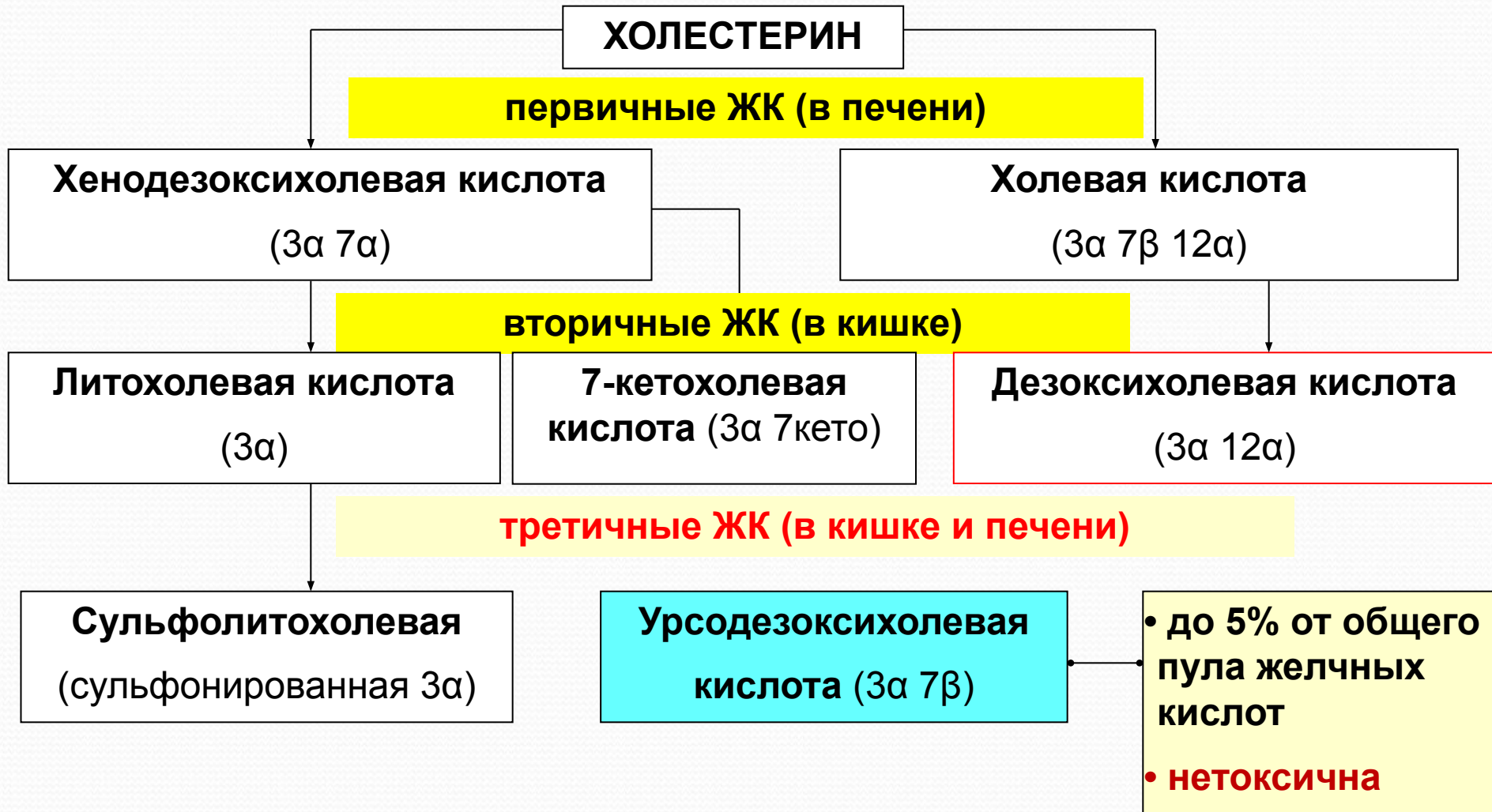
(80-90% ЖК подвергаются обратному всасыванию :

- 1) пассивное и активное обратное всасывание в подвздошной кишке;
- 2) Активное обратное всасывание в толстой кишке).

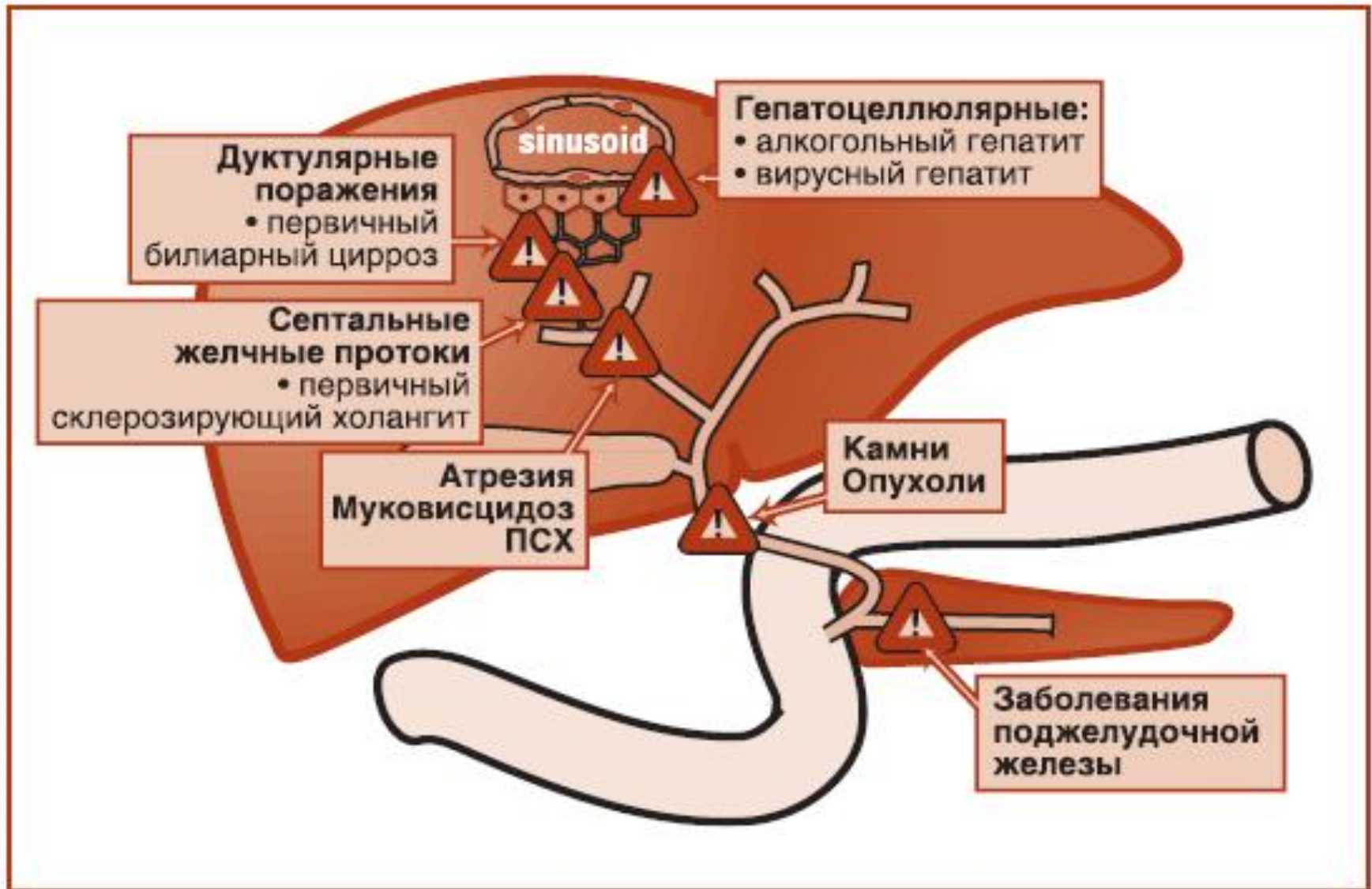


Реабсорбированные ЖК вновь попадают через систему воротной вены в печень, а затем повторно выделяются в желчь

Схема образования ЖК у человека



Этиология холестаза



Причины обструктивного холестаза

Внепеченочная обструкция

Холелитиаз

Холангиокарцинома

Сдавление желчных путей (лимфатические узлы, опухоли ПЖ)

Холангит, перихолангит

Более редкие

Панкреатит, кисты поджелудочной железы

Паразитарные инфекции (фасциолез, аскаридоз)

Кисты общего желчного протока

Дивертикулы двенадцатиперстной кишки

Атрезия желчных протоков

Синдром Миризи

Внутрипеченочная обструкция

Внутрипеченочные опухоли или метастазы

Внутрипеченочные желчные камни (гепатолитиаз)

Воспаление и фиброз в области портальных полей

Первичный склерозирующий холангит

Причины необструктивного холестаза

Первичные холестатические поражения

Лекарственные препараты (эстрогены, фенотиазин)

Др. экзогенные вещества (производственные токсины, яды грибов)

Эндогенные вещества (эндотоксины, атипичные ЖК и др.)

Наследственно обусловленные формы холестаза

Идиопатический холестаз беременных

Наследственно обусловленные внутрипеченочные формы холестаза

(синдром Байлера, синдром Алажиля, синдром ТНСА, синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора)

Вторичные холестатические поражения

Гепатиты

Первичный билиарный цирроз

Другие формы цирроза

Правожелудочковая СН

Протопорфиринурия

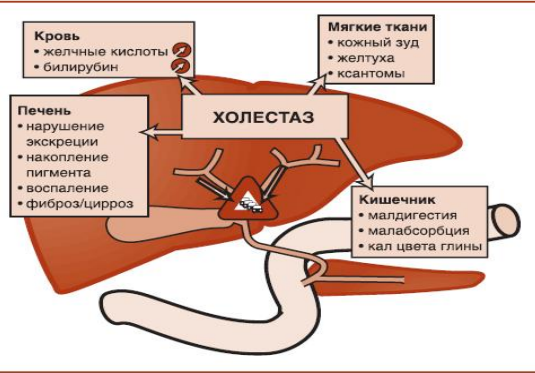
Полное парентеральное питание

Сепсис

Болезни накопления

Инфильтративные поражения печени (саркоидоз, злокачественные опухоли)

Клиника холестаза



● связанные с задержкой веществ, выводимых с желчью

- **Желтуха**
- **Моча коричневая (↑ уровень конъюгированного билирубина)**
- **Осветление кала (окраска ~ выраженность холестаза)**
- **Ксантомы и ксантелазмы (↓ расщепление + задержка ХС)**

● обусловленные недостатком поступления желчи в кишечник

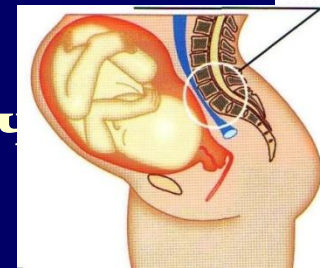
- **Нарушение переваривания и всасывания жиров, изменение состава бактериальной флоры кишечника**
- **Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К)**
- **Субъективно: нарушения функции кишечника, метеоризм, обесцвечивание кала, снижение аппетита, отвращение к жирной пище**

● связь с холестазом остается не вполне ясной

- **Брадикардия, АГ, нарушения функции почек**
- **Кожный зуд** (увеличение нейротрансмиссии, опосредованной опиоидами?, ЖК существенно не влияют на зуд при холестазае)

Холестаза беременных (ХБ)

- относительно доброкачественное заболевание,
- проявляется зудом кожи,
- обычно сочетается с умеренной холестатич желтухой.
- развивается в III триместре беременности
- быстро исчезает после родов
- Частота ХБ 1:2000-6000 беременностей



Этиология и патогенез ХБ -

обсуждаются

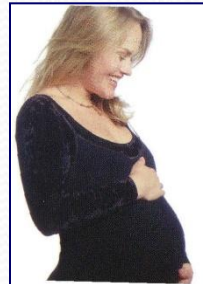
1. Генетические факторы (семейные случаи заболевания, ? генетически обусловленное повышение чувствительности к эстрогенам, беременность - триггерный фактор (к концу N беременности концентрация эстрогенов \uparrow в 1000 p).
2. Адаптивная анаболическая реакция гепатоцитов (\uparrow синтеза ХС в печени, вследствие эндокринных сдвигов), при конституциональной предрасположенности - это ведет к нарушению желчеобразования и желчевыделения.

Клинические симптомы ХБ

- Появляются в III триместре беременности (20-30% - во II триместре).
- **Важнейший признак - зуд кожи (pruritas), усиливающийся ночью, до мучительного, требующего прерывания беременности.**
- Желтуха - через 1-2 нед. после кожного зуда (затем – может исчезать)
- Желтуха выражена слабо или умеренно (максимум за несколько дней и сохраняется на постоянном уровне до родов).
- Тошнота, слабость, ↓ аппетита, неприятные ощущения в правом подреберье (редко).
- Величина и консистенция печени чаще не изменяются
- Селезенка - не увеличивается.
- Потемнение мочи, посветление кала (у отдельных больных).
- **Симптомы заболевания исчезают после родов - вначале зуд (через 1-2 дней, редко 2 недели) не более 4 недель**

Беременные с холестатической желтухой всегда требуют особого внимания терапевтов и акушеров-гинекологов

- ХБ = **холестатический гепатоз**,
- Рецидив холестаза при повторной беременности может формировать **стеатогепатит**



Лекарственный холестаз

Нарушение гепатоцеллюлярной секреции желчи:

- Холестаз без гепатита
- Холестаз с воспалительной/аутоиммунной реакцией (холестатический гепатит),
- Обструкция дуктул (холангиолит) или междольковых протоков (холангит),
- Внепеченочная обструкция.

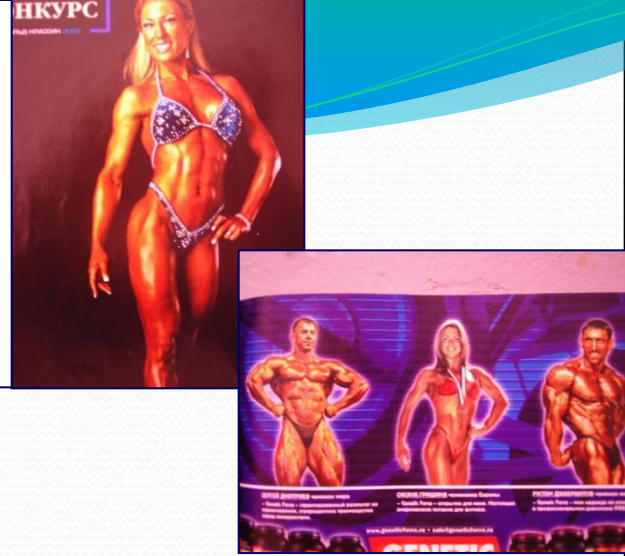
- **Основа ЛХ**
 - повреждение ксенобиотиками каналикулярных мембран и цитоскелета,
 - ингибирование АТФ-зависимых транспортных механизмов,
 - снижение функции белков-транспортёров органических анионов и ЖК, Р-гликопротеина, белка множественной резистентности,
 - нарушение гомеостаза кальция и глутатиона.
- Холестазу = выход в желчь и кровь компонентов каналикулярных мембран = диагностика холестаза -определение активности ГГТ и ЩФ в сыворотке крови).

ГГТ гама-глутамилтрансферазы, ЩФ – щелочная фосфатаза

холестатический гепатит

- **Каптоприл, эналаприл** и др. иАПФ (механизм -идиопатическая гиперчувствительность из-за изменения метаболизма эйкозаноидов)
- Амиодарон, пропафенон, диклофенак, противоопухолевые препараты, симвастатин, **ранитидин**.
- Описан выраженный холестаза после приема тиабендазола с развитием микронодулярного цирроза в части случаев.
- Гепатоканаликулярный холестаза: **клавулановая кислота, эритромицин и др. макролиды, пенициллины**.
- Склерозирующий холангит - прогрессирующий фиброз внутри- или внепеченочных желчных протоков вследствие токсического повреждения ветвей печеночной артерии, кровоснабжающих желчные протоки (внутриартериальное введение **цитостатиков**: 5-фтордезоксифуридин и 5-фторурацила).
- Циклоспорин, рифампицин, глибенкламид, эстрогены тормозят транспорт ЖК транспортером Bsep, зависимый от АТФ

Типичные индукторы холестаза без гепатита - пероральные контрацептивы и анаболические стероиды



Повреждение обычно полностью восстанавливается через 2мес после отмены препарата.

- Гепатоканаликулярный холестаз (паренхиматозно-канальцевый холестаз), развивающийся в результате реакции гиперчувствительности, характеризуется выраженным портальным воспалением и вторичным повреждением канальцев.
- Такое поражение ~ у 1-2% больных, получавших аминазин.
- Аминазин и его метаболиты способны повреждать каналикулярные мембрана и блокировать в них активность $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ -азы.

Дифференциальный диагноз:

кожные заболевания, аллергозы, глистная инвазия, нервные заболевания

● маркеры холестаза у каждой больной:

- ↑ прямого билирубина,
- ↑ ОХС,
- ↑ щелочной фосфатазы
- ↑ уровень желчных кислот

● β₂-микроглобулин

● ферритин

Показатели цитолиза

фруктозо-1-фосфатальдолаза,
уроканиназа,
гистидаза,
серин- и треониндегидратаза,
сывороточная холинэстераза.

УЗИ, концентрация ЖК в сыворотке крови.

Радиоиммунологические исследования тяжести холемии и ранних маркеров цитолиза (β₂-микроглобулин, ферритин) - высокочувствительные тесты, позволяющие назначить пациентке адекватную терапию.

- К гепатологу эти больные попадают после длительного и безуспешного лечения у дерматолога и аллерголога по поводу кожного зуда.
- При возникновении желтухи и наличии «сосудистых звездочек» (гиперэстрогения), врачи-терапевты диагностируют гепатит: инфекционный стационар / гепатопротекторы / холеретики.

**некоторые гепатопротекторы могут усугубить холестаза,
(«запирательный» эффект биллиарного полюса гепатоцита)**

- **Противопоказания к продолжению беременности у больных ХГ и ЦП:**
 - а) абсолютные противопоказания - длительный холестаза с геморрагическим синдромом, высокая активность, наличие портальной гипертензии, гиперспленизма;
 - б) относительные - при отсутствии декомпенсации у больных ХГ и ЦП вопрос о продолжении беременности решается индивидуально, с адекватной терапией.

Идиопатический ХБ не противопоказание к вынашиванию беременности, но длительная холемия резко нарушает энергетический обмен в печени, гипоксия с цитолитическим компонентом и геморрагическим синдромом, неблагоприятно влияет на беременность, провоцирует преждевременные роды и развитие ДВС, ухудшает прогноз.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)

- 10-15% населения страдают ЖКБ
- Частота ЖКБ ↑с возрастом (у 30-40% в возрасте старше 60 лет)

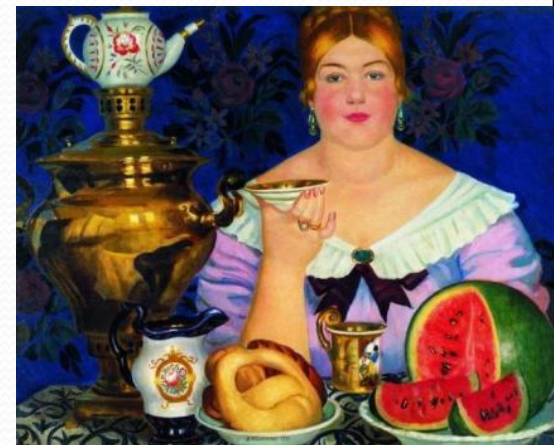
● Факторы риска камнеобразования

- женский пол
- применение пероральных контрацептивов
- возраст > 40 лет
- наследственность
- ожирение
- жирная пища с низким содержанием пищевых волокон
- гипертриглицеридемия
- быстрая потеря веса
- применение гипохолестеринемических препаратов
- сахарный диабет
- гипокинезия желчного пузыря



- Female (женщина)
- Fertile (рожавшая)
- Fair (светоловолосая)
- Fat (полная)
- Forty (сорокалетняя)

'Fat, fair, fertile, females in their forties'



Патогенез образования холестериновых камней



Взаимосвязи функций печени и кишечника

Функции печени	Функции кишечника
Белковосинтетическая	Пищеварительная
Липидообразующая	Секреторная
Желчеобразующая	Моторно-эвакуаторная
Антитоксическая	Поддержание микробиотиноза
Пигментообразующая	Синтез регуляторных веществ

```
graph LR; A[Желчеобразующая] --> B[Пищеварительная]; A --> C[Секреторная]; A --> D[Моторно-эвакуаторная]; E[Антитоксическая] --> F[Поддержание микробиотиноза]; G[Пигментообразующая] --> H[Синтез регуляторных веществ];
```


Болезни кишечника



Полипы толстого кишечника

Язвенный колит

Болезнь Крона

Паховая грыжа

Геморрой

Аденокарцинома толстой кишки

Аденокарцинома тощей кишки

Инвагинация, вызванная полипом

Дивертикулёз толстой кишки

Язвенный колит

Основные типы пищевых волокон*

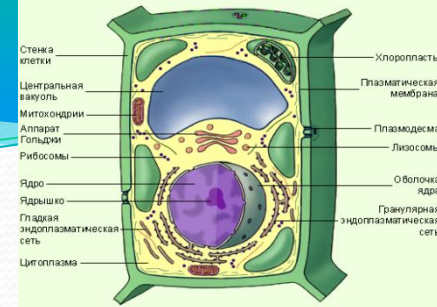
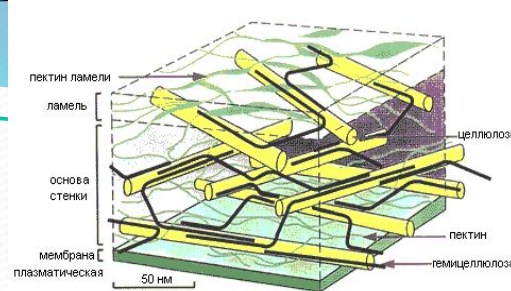
Роль пищевых волокон в физиологии ЖКТ

“Пищевые волокна эволюционно включены в желудочно-кишечную технологию и необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и организма в целом. Они служат основой для продукции в ЖКТ за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, некоторых физиологически активных гормоноподобных веществ”

Выдающийся ученый-физиолог академик А.М. Уголев

**М.Д.Ардатская. Приложение №14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 2001, том XI, №4, стр. 91-102*

Компоненты пищевых волокон*



ФРАКЦИЯ	ОСНОВНЫЕ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ
Целлюлоза (клетчатка)	Полисахариды клеточной стенки, неразветвленные полимеры ГЛЮКОЗЫ
ГРУБЫЕ ВОЛОКНА	
Лигнин	Неуглеводные вещества клеточной стенки, фенилпропановые полимеры
Гемицеллюлозы	Полисахариды клеточной стенки, дериваты разных пентоз и гексоз
Пектины	Полимеры галактуроновой кислоты с пентозными и гексозными боковыми цепями, содержащиеся в клеточной стенке
МЯГКИЕ ВОЛОКНА (ДОБАВОЧНЫЕ СУБСТАНЦИИ)	
Камеди	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, включающий глюкуроновую и галактуроновую кислоты, ксилозу, арабинозу, маннозу
Слизи	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, некоторые являются полисахаридами запаса (гуар)
Полисахариды водорослей	Высококомплексированные полимеры

* Talbot JM. Role of dietary fiber in diverticular disease and colon cancer. Fed Proc. 1981 Jul;40(9):2337-42.

Виды пищевых волокон

- **Целлюлоза:** неразветвленный полимер глюкозы с ~ 10 тысяч мономеров
- **Гемицеллюлоза:** конденсированные пентозные и гексозные остатки связанные с остатками арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира
- **Гумми (камеди):** разветвленные полимеры глюкуроновой и галактуроновой кислот с присоединенными остатками арабинозы, маннозы, ксилозы, солей Mg и Ca
- **Слизи:** разветвленные сульфатированные арабиноксиланы
- **Пектины** - группа высокомолекулярных соединений в составе клеточных стенок и межклеточного вещества высших растений (молекула из полимера галактуроновых и гулуруновых кислот).
- **Лигнин** - неуглеводный фенилпропановый полимер ароматических спиртов. Участвует в одревеснении клеточных стенок, защищает их от микробного переваривания, почти не встречается в незрелых фруктах и овощах.
- **Альгинаты** - соли альгиновых кислот, в большом количестве содержится в бурых водорослях (молекула - полимер полиуроновых кислот).

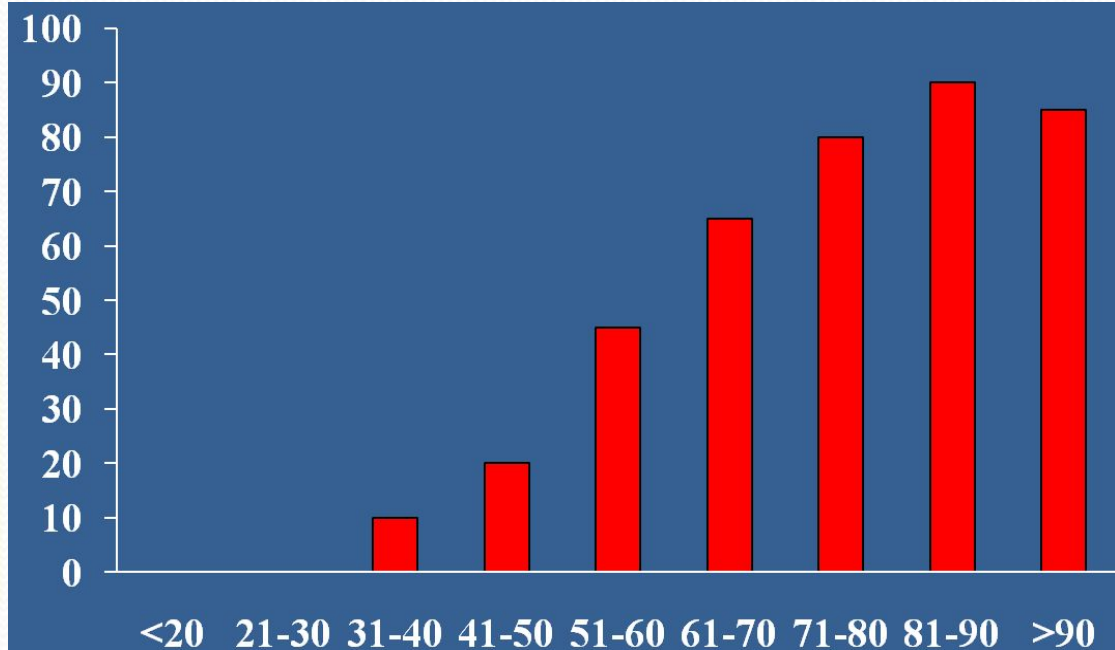
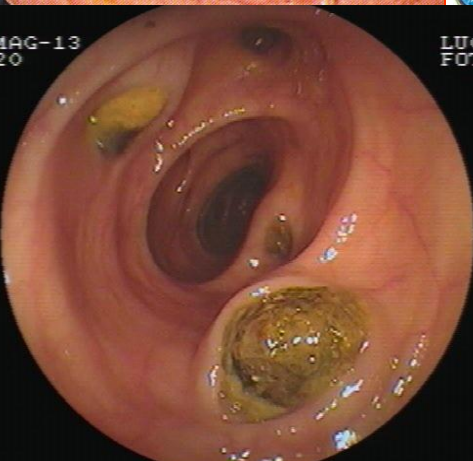
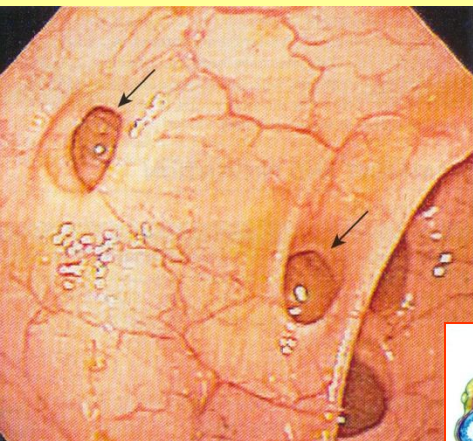
Свойства различных пищевых волокон

Тип	Растворимость в воде	% ферментируемость и бактериями
Некрахмальные полисахариды		
Лигнин	Плохая	0%
Целлюлоза	Плохая	15%
Нецеллюлозные полисахариды		
Гемицеллюлоза	Средняя	56-70%
Слизи и камеди	Хорошая	55-95%
Пектин*	Хорошая	90-95%

*Пектин не является пребиотиком, поскольку ферментируется в толстой кишке всеми видами бактерий и не обладает избирательностью действия в отношении бифидо- и лактобактерий.

NK Biesalski, P Grimm, Pocket atlas of nutrition. Thieme, 2005, p.288

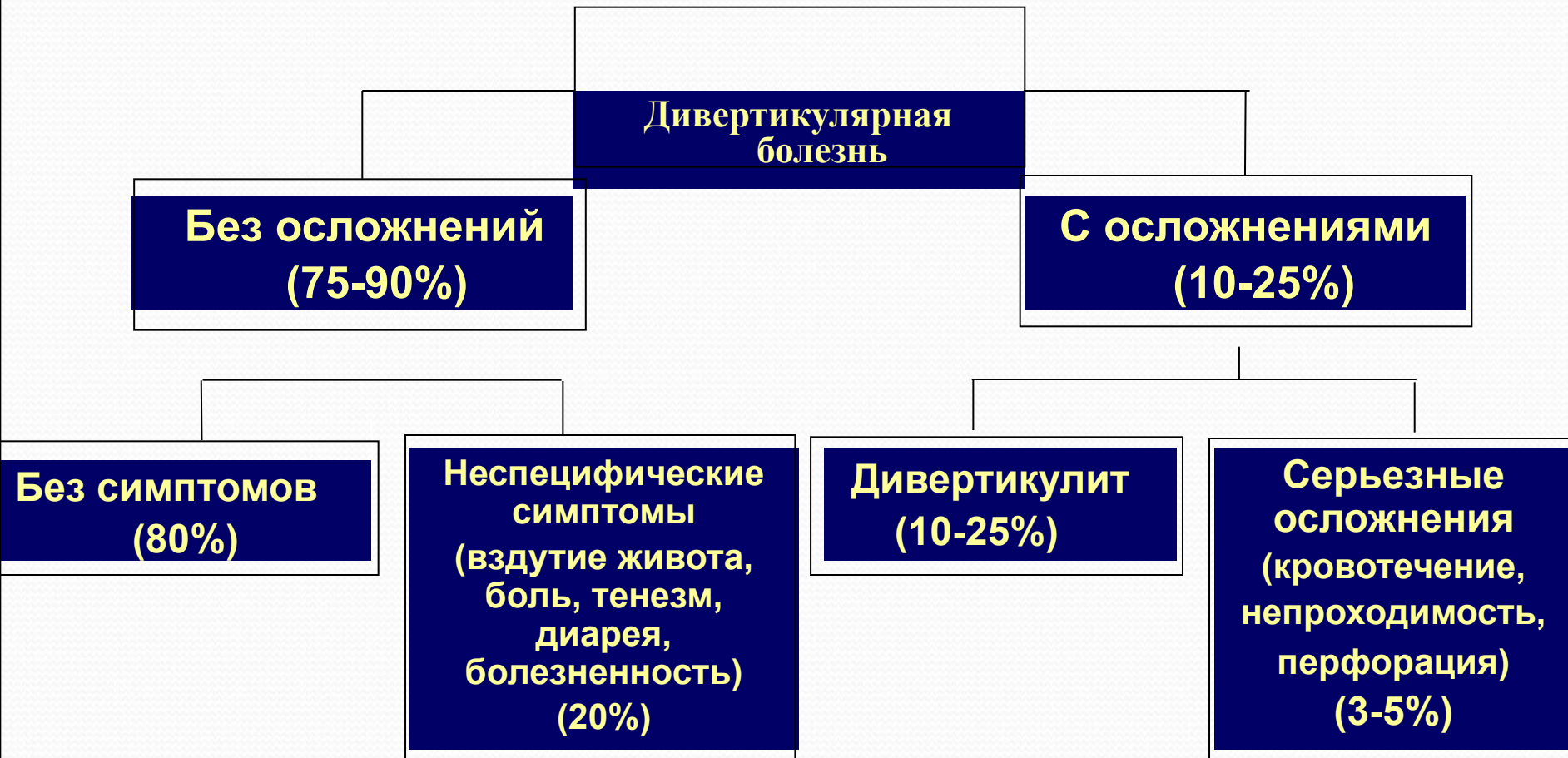
Дивертикулярная болезнь толстой кишки



- Дивертикулы толстой кишки - грыжевидные выпячивания слизистой оболочки через мышечную стенку в месте, где проходит приносящая артерия
- Распространенность заболевания ~ 20%-50% населения западных стран в возрасте старше 50 лет

Дивертикулярная болезнь

Клиническая картина



(Stollman 2004, Lancet)

Механизмы развития клинических проявлений дивертикулярной болезни толстой кишки

- Большинство пациентов не имеют выраженной симптоматики или она представлена минимально
- Развитие абдоминальной боли, метеоризма, флатуленции, нарушений стула обусловлено избыточным газообразованием микрофлорой, заселяющей дивертикулы толстой кишки
- Активность микрофлоры дивертикула – поддерживает воспаление, (дивертикулит) и осложнения (кровотечение, непроходимость, перфорация)

- **Основная причина развития дивертикулярной болезни - дефицит в рационе пищевых волокон**
- **Пищевые волокна - единственная базовая терапия**

Синдром запора

Запор – урежение актов дефекации до 2 или менее раз в неделю с выделением твердых фекальных масс, часто сопровождается ощущением напряжения и дискомфорта



Бристольская шкала форм кала

Большое время
транзита (100 часов)

Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	Полностью жидкий

Короткое время транзита
(10 часов)

Причины запоров

- I. Особенности питания:** дефицит клетчатки и жидкости
- II. Неврологические заболевания:** болезнь Гиршпрунга, автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, повреждения спинного мозга
- III. Эндокринные заболевания:** СД, гипотиреоз
- IV. Психические заболевания:** депрессия
- V. Патология со стороны ЖКТ:** спру, СРК, дивертикулярная болезнь, геморрой, заболевания аноректальной зоны (фиссулы, стриктулы)
- VI. Побочные эффекты ЛС:** опиоиды, антихолинергические средства, нейролептики, соли алюминия, НПВП
- VII. Другие состояния:** беременность, констипация, вызываемая замедлением транзита, расстройства дефекации (синдром опущения промежности, пролаж слизистой оболочки кишки)

Лечение запоров

- I. Лечение основного заболевания - причины констипации**
- II. Диета**
- III. Прием слабительных препаратов**

Слабительные средства

```
graph LR; A[Слабительные средства] --> B[Раздражающего действия]; A --> C[Увеличивающие объем содержимого кишечника]; A --> D[Способствующие размягчению каловых масс]; A --> E[Осмотического действия]; A --> F[Слабоабсорбируемые ди- и олигосахариды];
```

Раздражающего действия

Увеличивающие объем содержимого кишечника

Способствующие размягчению каловых масс

Осмотического действия

Слабоабсорбируемые ди- и олигосахариды

Слабительные средства раздражающего действия

- Корень ревеня
- Кора крушины
- Лист сенны
- Сенаде
- Масло касторовое
- Фенолфталеин
- Бисакодил

- Производные антрахинона:
 - стимулируют перистальтику и ингибируют всасывание воды
 - Действуют через 6-10 часов

Слабительные средства, увеличивающие объем содержимого кишечника

- Агар
- Метилцеллюлоза
- Хлопья испагулы
- Отруби

- не всасываются и увеличивают объем неперевариваемого остатка
- механическое раздражение кишечника
- действие через 12-24 часа

Смазывающие и размягчающие каловые массы

- Жидкий парафин
- Масло вазелиновое
- Диоктил натрия
- Сульфосукцинат

- снижают поверхностное натяжение стула
- вода проникает внутрь каловых масс
- действие через 24-48 часов

Осмотические слабительные

- Натрия сульфат (глауберова соль)
- Магния сульфат
- Соль карловарская

- Не всасываются
- Вызывают водную диарею
- Начало действия через 3-6 часов

Пищевые волокна: потребление

- Потребление пищевых волокон низкое, хотя много данных о пользе для здоровья
- Взрослому нужно ~ 30г пищевых волокон ежедневно. Большинство людей потребляет ~ 1/2.

Почему ??

- Сложно изменить пищевое поведение и привычки
- Сложно контролировать и считать дозу ПВ в диете
- Продукты, имеющие высокое содержание ПВ содержат дополнительные калории за счет других компонентов
- Применение отрубей неудобно, плохая переносимость (метеоризм) и органолептические свойства
- БАДы содержат другие компоненты и не имеют доказанной клинической базы



Базисная терапия при хронических заболеваниях печени

1. **Мероприятия**, уменьшающие неблагоприятные воздействия окружающей среды и ятрогенные поражения печени (исключить: солнечные инсоляции, перегревания, переохлаждения, ограничить прием лекарственных препаратов (только по жизненным показаниям))
2. **Диета** с нормальным содержанием белков, резким ограничением животного жира и исключением жирных кислот (жареные продукты), химических консервантов. Содержание углеводов определяется сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение и др.)

Полное исключение алкоголя! газированная вода, копченые и жаренные блюда, приправы.

3. **Медикаментозная терапия**

Базисная терапия при хронических заболеваниях печени

Нормализация процессов пищеварения для уменьшения функциональной нагрузки на печень:

Восстановление и поддержание нормального состава кишечной микрофлоры

- проведение антибактериальной деконтаминационной терапии (при наличии показаний) в течении 5-7 дней

(Альфа Нормикс 200 мг 3- 4 раза в день или Нифуроксазид (эрсефурил) 200 мг 3-4 раза в день или Сульгин 0,5 г 4 раза в день или Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день или Аминогликозиды (per os)

- последующее назначение пробиотиков / пребиотиков

Ферментные препараты, в состав которых не входят желчные кислоты

Комплексные дезинтоксикационные мероприятия:

в/в капельное р-ры (гемодеза по 200–400 мл в течение 2–3 дней), возможно в/в введение 5% раствора глюкозы 500 мл с 5%–ным раствором аскорбиновой кислоты по 2–4 мл в течение 7–10 дней.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ДЕКОНТАМИНАЦИИ КИШЕЧНИКА

- **1. Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке**
- **2. Отсутствие эффекта от лечения без деконтаминации**
- **3. Воспалительные процессы в кишечнике**
- **4. Условно-патогенная флора кишечника**

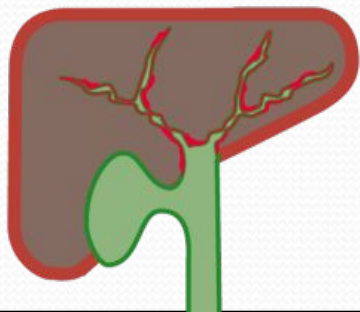
Механизмы действия основных лекарственных препаратов, применяемых при хронических заболеваниях печени

Препараты	Синдромы				
	Цитолиз	Мезенхимально-воспалительный	Печеночно-клеточной недостаточности	Хolestаз	Печеночная гиперазотемия
Кортикостероиды	+	+	±	±	±
Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)	+	±	+	-	±
Силимарин	+	±	+	-	±
УДХК	+	±	-	+	±
Адеметионин	+	-	±	+	±

Будесонид (Буденофальк®) при аутоиммунном гепатите

VUC-38/AIH – Буденофальк при АИГ, первичном билиарном циррозе (ПБЦ)

- **Самое большое исследование** по АИГ в истории!
- Проспективное, рандомизированное, двойное-слепое, мультицентровое
 - **Активный АИГ**: Буденофальк vs Преднизолон
 - Обе группы: комбинация с 1-2 мг/кг/сут азатиоприна
- Переход на открытую часть с назначением Буденофалька в комбинации с азатиоприном через 6 месяцев независимо от предшествующей терапии



Budesonide
Budenofalk®
First-line-corticosteroid



ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

- **Эссенциальные фосфолипиды** (эссенциале Н, эссенциале форте и др.) – депрессия и связывание продуктов ПОЛ, восстановление целостности клеточных мембран, стимуляция фермента коллагеназы (прямой антифибротический эффект)
- **Урсодезоксихолевая кислота** (урсофальк и др.) - разрешение интралобулярного холестаза, иммуномодулирующее, противовоспалительное, мембраностабилизирующее действие
- **S - адеметионин** – детоксикация внутриклеточных ксенобиотиков, разрешение гепатоцеллюлярного холестаза

Компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов

α - липоевая кислота – преодолевает инсулинорезистентность, способствует утилизации глюкозы клетками

- **Витамины:** Витамин Е – естественный антиоксидант
Витамины группы В – коферменты, участвующие в синтезе ЛПОНП, транспортирующих триглицериды из гепатоцитов

Биологические функции эссенциальных фосфолипидов

В неповрежденных гепатоцитах фосфатидилхолин

- Поддерживает текучесть мембран клеток
 - Обеспечивает гомеостаз мембранных и лизосомальных ферментных систем
 - Обеспечивает и поддерживает иммунологические реакции
 - Участвует в клеточной дифференцировке, пролиферации и регенерации тканей (в т.ч. процессах апоптоза)
 - Участвует в формировании липопротеидных комплексов и в генерации патохимических реакций, возникающих при гипоксии клеток и тканей
-
- Эссенциальные – в организме не вырабатываются. Поэтому везде, за исключением России и стран СНГ, эссенциальные фосфолипиды зарегистрированы не как лекарственные препараты, а БАДы
 - Эссенциальные фосфолипиды **не обладают специфическим и тропным действием на печень**, а просто увеличивают содержание фосфолипидов в диете и **опосредованно и неспецифически влияют на метаболизм липидов**, то есть полностью соответствуют категории БАД

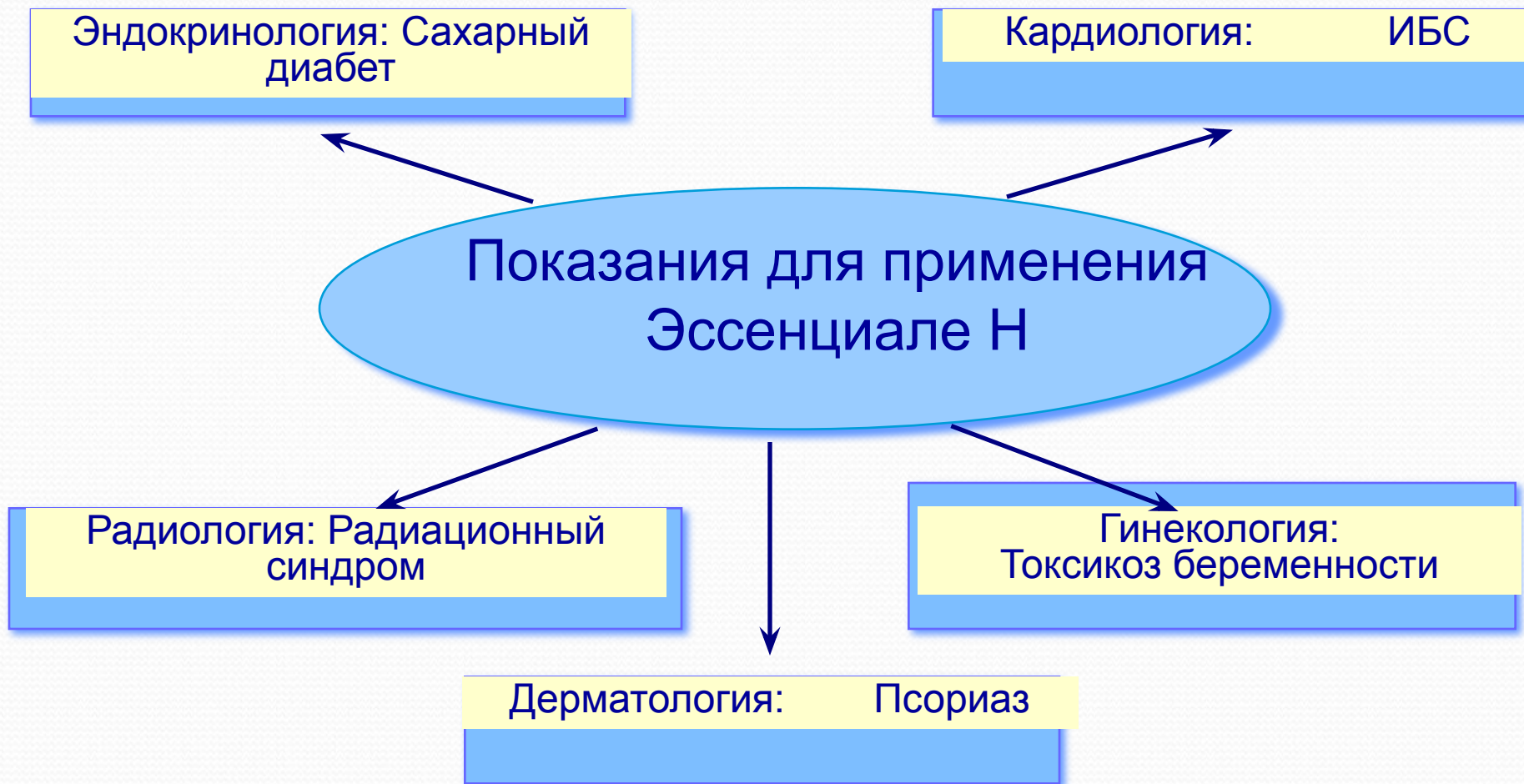
Силимарин

- Преимущественный механизм действия - антиоксидантный
- Опосредованное антифибротическое действие
- Блокирует некоторые гепатотоксичные яды – **единственный антидот к яду бледной поганки**
- Крупных исследований не проводилось - уровень доказательности D

Применение ЭССЕНЦИАЛЕ Н в гепатологии



Применение ЭССЕНЦИАЛЕ Н при других заболеваниях



Стандартная схема назначения ЭССЕНЦИАЛЕ Н

● по 2 - 4 ампулы
внутривенно в день
в течение 10 - 14 дней

- по 2 капсулы 3 раза
в день во время еды
- минимальный курс –
1 - 2 месяца
- оптимальный курс –
3 - 6 месяцев

Алгоритм выбора гепатопротектора

Вирусные поражения печени (при невозможности провести противовирусную терапию)

При наличии стеатоза – эссенциальные фосфолипиды - эссенциале Н 2 капсулы 2 раза в день 3 мес.

При активности процесса и наличии холестаза – УДХК (урсосан 15 мг/кг/сут) 3 и более месяцев.

Для замедления процессов фиброгенеза, в том числе и при циррозе печени – эссенциальные фосфолипиды - эссенциале Н 2 капсулы 2 раза в день 3 мес.

Алгоритм выбора гепатопротектора

Нелкогольный стеатогепатит

Сахарный диабет, ожирение и другие проявления
метаболического синдрома:

УДХК 10 мг / кг /сутки 3 -6 мес

или

Эссенциальные фосфолипиды - эссенциале Н до 6 мес
Антифибротический эффект!!.

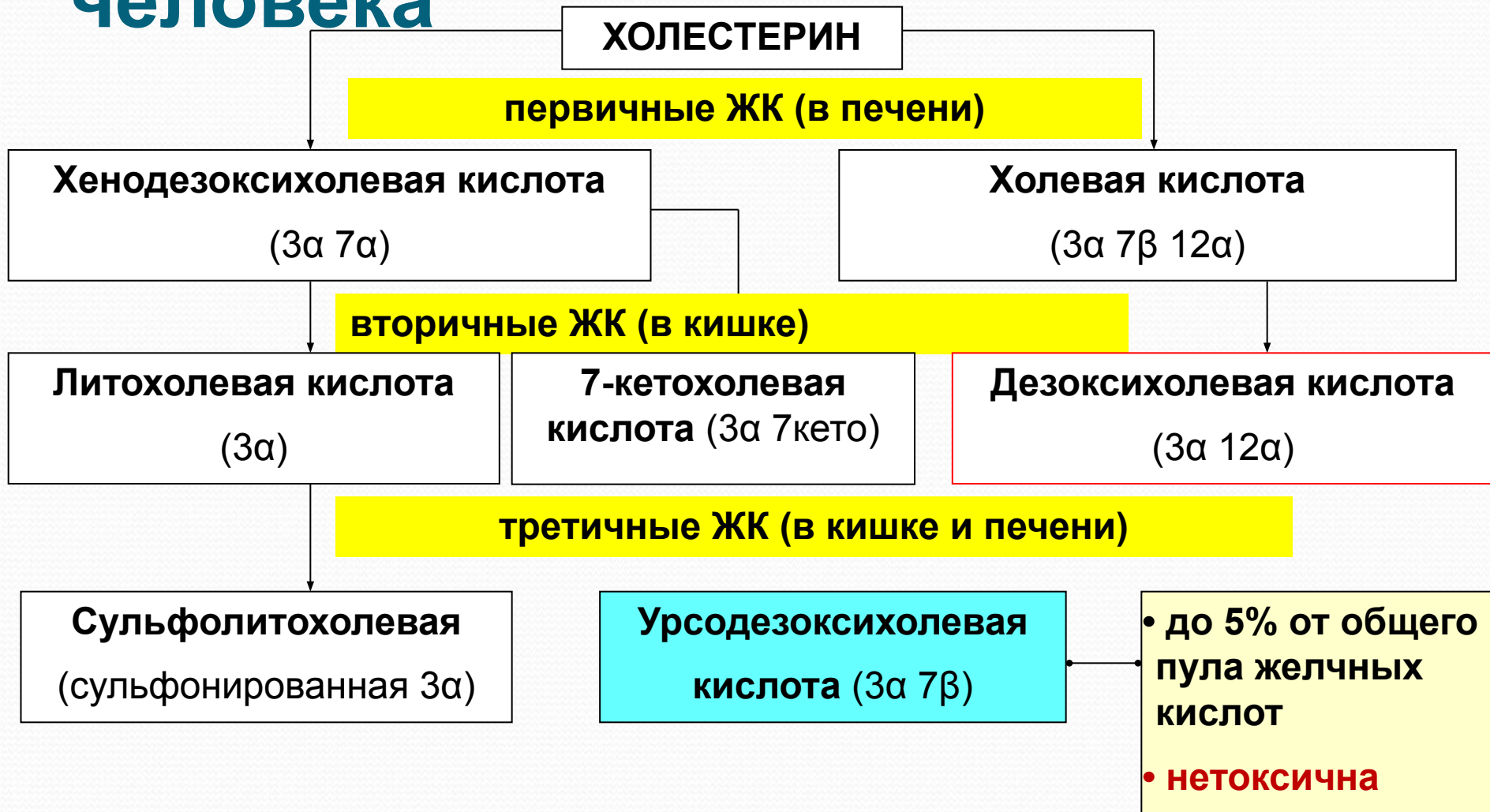
или

Препараты α - липоевой кислоты 600 мг/сутки 1 – 2 мес

или

Силимарин 70 – 140 мг/сутки 3 и более мес

Схема образования ЖК у человека



Медвежья желчь в медицине

- На основе медвежьей желчи многие поколения врачей изготавливали препараты и лекарства, полезные для здоровья человека
- В тибетской, китайской, корейской, старославянской медицине медвежья желчь применялась для лечения **желтухи, дизентерии, болезней печени (в том числе цирроза), болезней глаз и для остановки внутреннего кровотечения**



В корейской медицине считается, что Ундан (*медвежья желчь*):

- успокаивает боли, сопровождающие заболевание желчного пузыря или ЖКБ, способствует выделению желчи
- нормализует излишнюю кислотность желудочного сока
- помогает усвоению жиров
- нейтрализует яды
- обладает противовоспалительными свойствами
- лечит хронический понос и геморрой
- выводит паразитов (аскариды, острицы, власоглав, лямблии, опистархи, эхинококки и др.)
- улучшает липидный обмен, растворяет холестериновые бляшки

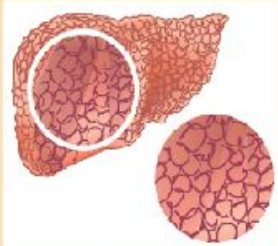


Фармакологические эффекты препарата УРСОФАЛЬК®



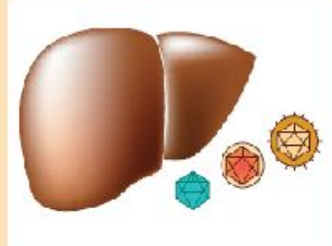


Урсофальк® при заболеваниях печени. Дозы и сроки лечения



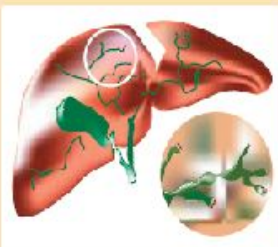
Первичный билиарный цирроз

- 13–15 мг/кг массы тела в сутки
- постоянно



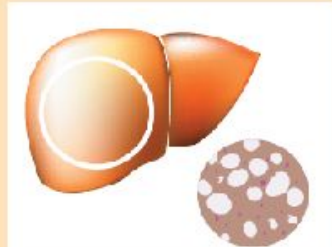
Вирусные гепатиты

- 10 мг/кг массы тела в сутки
- 6–12 месяцев и более*



Первичный склерозирующий цирроз

- 15–25 мг/кг массы тела в сутки
- постоянно



Неалкогольные стеатогепатит

- 13–15 мг/кг массы тела в сутки
- 12 месяцев и более



Алкогольная болезнь печени

- 13–15 мг/кг массы тела в сутки
- 6 месяцев



Поражение печени при муковисцидозе

- 20–40 мг/кг массы тела в сутки
- постоянно

* в сочетании с противовирусной терапией или при неуспешном лечении

Урсофальк

- Самое ценное в составе медвежьей желчи - урсодезоксихолиевая кислота (УДХК)
- УДХК - одно из лучших средств лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта
- Учеными Германии на основе синтезированной УДХК разработан препарат Урсофальк



**Доза УДХК при беременности – 15 мг/кг в сутки;
продолжительность – 3 недели**

Эффект:

- смягчение зуда
- улучшение/нормализация б/х показателей
- безопасность для матери и плода



Однократно на ночь!



Гепатопротекторы и доказательная медицина

	Эссенц. ФЛ	Адеметионин	УДХК УРСОФАЛЬК	Растит. препараты
Доказательная база эффективности	нет	С**	В*	нет
Возможность длительного / пожизненного приема	нет	нет	да	нет
Сочетание различных гепатопротективных эффектов	нет	нет	да	Не изучено
Снижение уровня холестерина	нет	нет	да	нет
Влияние на ЦНС	нет	да	нет	Не изучено

*В – доказано РКИ со строгим дизайном, в т.ч. плацебо-контролируемыми

*С – доказано РКИ с нестрогим дизайном, или неконтролируемыми исследованиями

Прием УРСОФАЛЬКА для профилактики образования камней

● **БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ:**

- **беременность**

- быстрая потеря массы тела, голодание, парентеральное питание

- использование некоторых лекарственных препаратов: октреотид, антибиотики, наркотические анальгетики и др.

- трансплантация костного мозга

ДОЗА 8-10 мг/кг в сутки

● Гипомоторная дискинезия желчного пузыря

ДОЗА 8-10 мг/кг в сутки

● Постхолецистэктомический синдром

ДОЗА 8-10 мг/кг в сутки

● Холестероз желчного пузыря (в т.ч. и полиповидный)

10-15 мг/кг в сутки

ДОЗА

● **Длительность лечения – от 3 месяцев**

Примерные дозировки Урсофалька у взрослых и детей для литолиза

масса тела (кг) суточная доза мг/сутки

Урсофальк в капсулах по 250 мг

≤ 60	2 капсулы	500
≤ 80	3 капсулы	750
≤ 100	4 капсулы	1000
> 100	5 капсул	1250

Урсофальк в форме суспензии (5 мл = 250 мг урсодехсихолевой кислоты)

5 – 7	¼ мерной ложки	62,5
8 – 12	½ мерной ложки	125
13 – 18	¾ мерной ложки (¼ + ½)	187,5
19 – 25	1 мерная ложка	250
26 – 35	1,5 мерной ложки	375
36 – 50	2 мерных ложки	500
51 – 65	2,5 мерных ложки	625
66 – 80	3 мерных ложки	750
81 – 100	4 мерных ложки	1000
> 100	5 мерных ложек	1250

Урсодехсихолевая кислота
Урсофальк®

**Золотой стандарт в лечении
холестатических
заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**

Базисная медикаментозная терапия

Нормализация процессов пищеварения для уменьшения функциональной нагрузки на печень

Восстановление и поддержание нормального состава кишечной микрофлоры

- проведение антибактериальной деконтаминационной терапии (при наличии показаний) в течении 5-7 дней

(Нифуроксазид (эрсефурил) 200 мг 3-4 раза в день или Сульгин 0,5 г 4 раза в день или Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день или Альфа Нормикс 200 мг 3-4 раза в день

- последующее назначение пробиотиков (бифиформ 1 капс. 2 раза в день или пробифор 10-15 доз) или пребиотиков (хилак-форте, мукофальк, дюфалак)

Ферментные препараты, в состав которых не входят желчные кислоты

Комплекс дезинтоксикационных мероприятий:

в/венное капельное введение гемодеза по 200–400 мл в течение 2–3 дней, возможно в/в введение 5% раствора глюкозы 500 мл с 5%–ным раствором аскорбиновой кислоты по 2–4 мл в течение 7–10 дней.

Примерная схема лечения стеатоза печени и стеатогепатита

- 1. Диета: 1,5 г белка на 1кг массы тела, исключение алкоголя**
- 2. Гепатопротектор (3 и более месяцев)**
- 3. Ферменты без желчных кислот (мезим-форте, креон) 1-2 капсулы в день – до нормализации процессов пищеварения**
- 4. Нормализация углеводного обмена (метформин)**
- 5. Нормализация состава кишечной микрофлоры**
 - антибактериальная деконтаминация (при наличии показаний) в течении 5-7 дней (Нифуроксазид (эрсефурил) 200 мг 3-4 раза в день или Сульгин 0,5 г 4 раза в день или Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день;
 - последующее назначение пробиотиков (бифиформ 1 капс. 2 раза в день или пробифор 10-15 доз) или пребиотиков (хилак-форте, мукофальк, дюфалак)

МУКОФАЛЬК:

уникальное сочетание различных фракций пищевых волокон

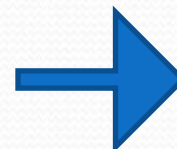
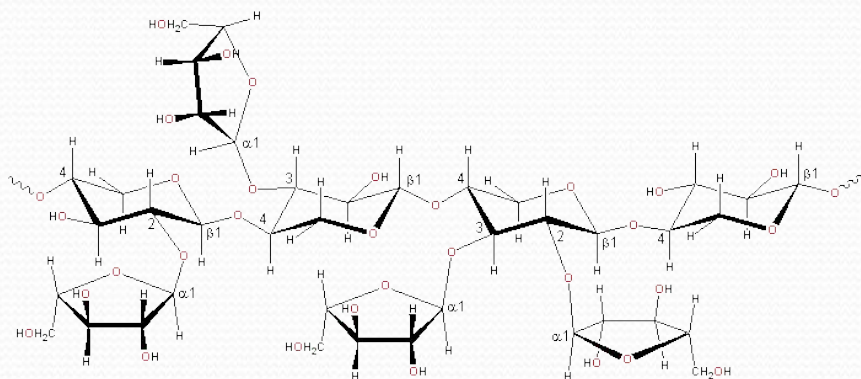
I. Неферментируемая фракция



**Нормализация
моторики
кишечника**

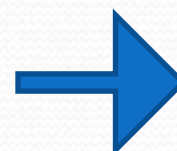
II. Гель-формирующая фракция

Высокоразветвленный арабиноксилан,
частичноферментируемый



**Формирует
гидроколлоидный
матрикс,
связывающий
воду, желчные
кислоты и
токсины**

III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция



**Рост бифидо- и
лактобактерий
=
Пребиотическое
действие**

• **Натуральный регулятор функции кишечника с гипополидеммическим действием**

Мукофальк®

Показания:

- Запоры (в т.ч. при беременности);
- Трещины заднего прохода, геморрой, послеоперационный период при вмешательствах в аноректальной области (для создания кала мягкой консистенции)
- Диарея
- Синдром раздраженного кишечника
- Дивертикулез толстой кишки
- Болезнь Крона (нормализация стула)



Мукофальк® (псиллиум) обеспечивает следующие эффекты:

- нормализует моторику кишечника
- стимулирует рост нормальной микрофлоры кишечника
- адсорбирует токсичные субстанции
- улучшает метаболизм колоноцитов и оказывает цитопротективное действие



Схема приема Мукофалька при ВЗК:

- По 1 пакетику 3 раза в день
- 1 пакетик разводится на 150–200 мл воды

1 пакетик содержит 3,25 г псиллиума

- **Единственный лекарственный препарат пищевых волокон**

Мукофальк

(Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян

Подорожника блошного (*Plantago ovata, psyllium*):

Слизи – гидрофильные гетерополисахариды из растений засушливых местообитаний. Биологическая роль: предохраняют растения от высыхания, запас веществ, способствуют распространению и закреплению в почве семян растений



По химическому строению:

1. **Нейтральные слизи** - продукты полимеризации моносахаридов - D-галактозы, D-маннозы, L-арабинозы, D-глюкозы (галактоманнаны, глюкоманнаны, арабиногалактаны). Встречаются у орхидных, лилейных, бобовых.

2. **Кислые слизи** - кислотность обусловлена наличием них уоновых кислот (слизь семян подорожников, льна, корней алтея и др.).

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гель-формирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	Антидиарейное действие Антигиперлипидемическое действие Слабительное действие Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	Пребиотическое действие Противовоспалительное действие

Фракции оболочки семян подорожника, их физиологические эффекты*

- **Псиллиум (*Plantago ovata*)** состоит из **углеводов** (902 мг/г), растительных белков (35 мг/г) и др. компонентов (34 мг/г)
- **Фракция А (30%)**- растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (наполнитель, создающий объем)
- **Гель-формирующая фракция В (55%)** (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Частично ферментируемая фракция, связывает H₂O и ЖК (↓ ОХС)
- **Фракция С (15 %)** – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие)

* Judith A. Marlett, Milton H. Fischer The active fraction of psyllium seed husk. *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62, 207–209

Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян Подорожника овального (*Plantago ovata*, psyllium)



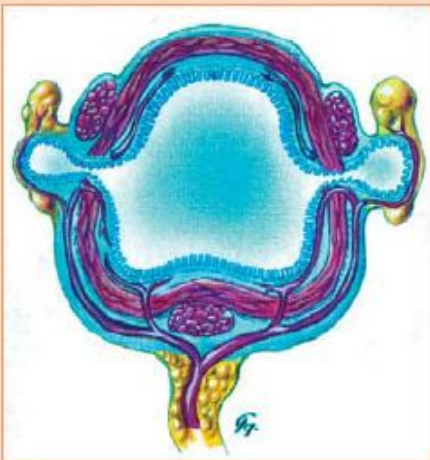
Гель-образующая фракция: формирование гидроколлоидного матрикса



При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая, в том числе, обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника



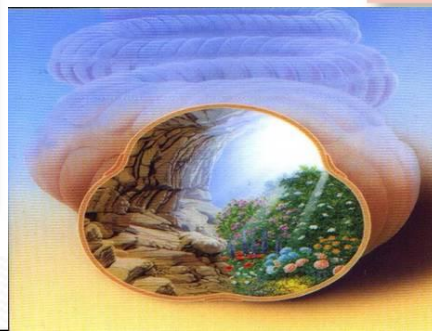
Мукофальк® (пищевые волокна): базовая терапия при дивертикулярной болезни



При регулярном приеме препарата Мукофальк®

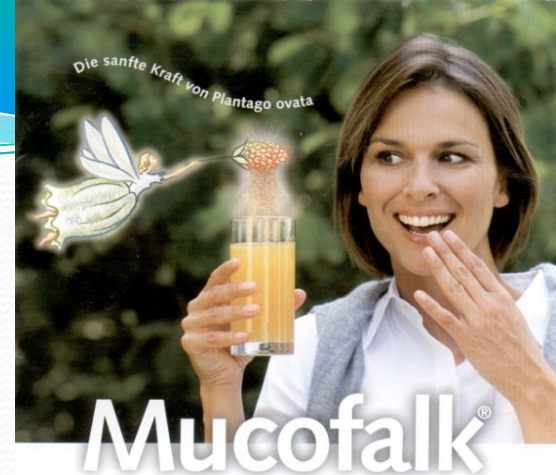
- уменьшает вероятность развития осложнений
- нормализует моторную функцию кишечника и при запоре, и при диарее
- оказывает пребиотическое действие
- защищает эпителий кишечника (противовоспалительное действие)
- снижает уровень холестерина и липидов
- может комбинироваться с другими препаратами

**2–4 пакетика
ежедневно,
постоянно**



Эффекты пребиотиков

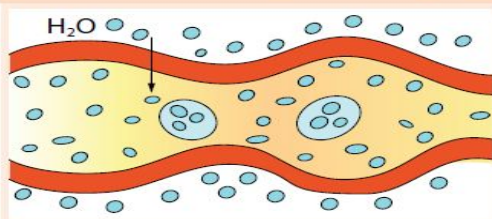
- муколитический эффект;
- репаративное действие;
- поддержание оптимальных значений pH;
- увеличение объема каловых масс;
- улучшение моторики кишечника;
- снижение газообразования;
- стимуляция синтеза витаминов группы В и витамина К;
- антибактериальный эффект (прямой и опосредованный) - через факторы неспецифической резистентности;
- бифидогенная активность;
- увеличение биомассы анаэробной нормофлоры
- восстановление сбалансированной микробной популяции



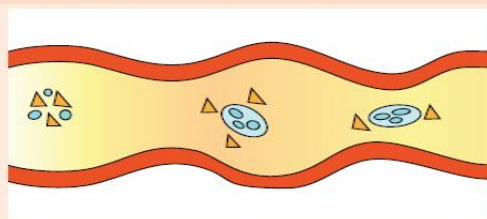


Мукофальк®: механизм действия при запоре

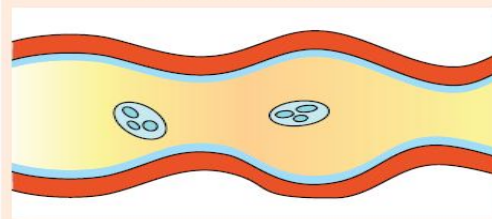
Механизм действия препарата Мукофальк® при запоре*



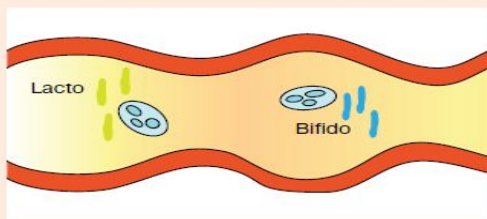
Осмотическое действие



Размягчающее действие



Смазывающее действие



Пребиотическое действие

Мукофальк® при запоре:

- Возможность длительного приема
- Не нужно потреблять избыточное количество воды, только физиологическую норму!
- Отсутствие привыкания
- Нормализация микробиоценоза
- Дополнительный полезный эффект – нормализация холестерина и снижение ЛПНП



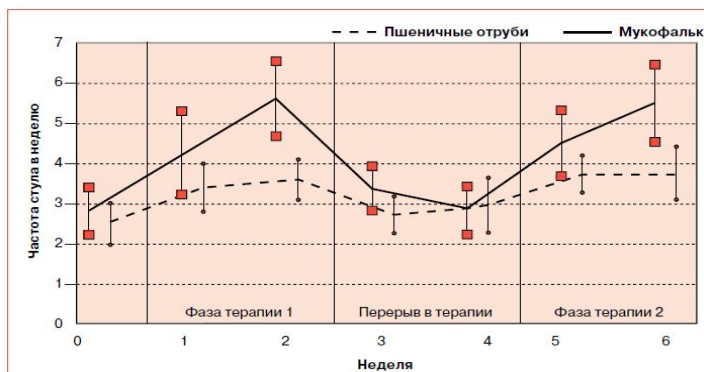
**3–6 пакетиков
в день на 2–3
приема, 1 месяц
и более**



* An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. Judith A Marlett, Theresa M Kajs, and Milton H Fischer Am J Clin Nutr 2000; 72:784–9



Мукофальк® эффективнее пшеничных отрубей нормализует частоту стула при хроническом запоре*



■ Две группы по 30 пациентов (21–73 лет)

■ 6 недель терапии:

- фаза терапии 1: 3 пакетика Мукофалька или 3 столовых ложки пшеничных отрубей
- перерыв в терапии
- фаза терапии 2: тот же режим, что и в фазе 1

Выводы исследования:

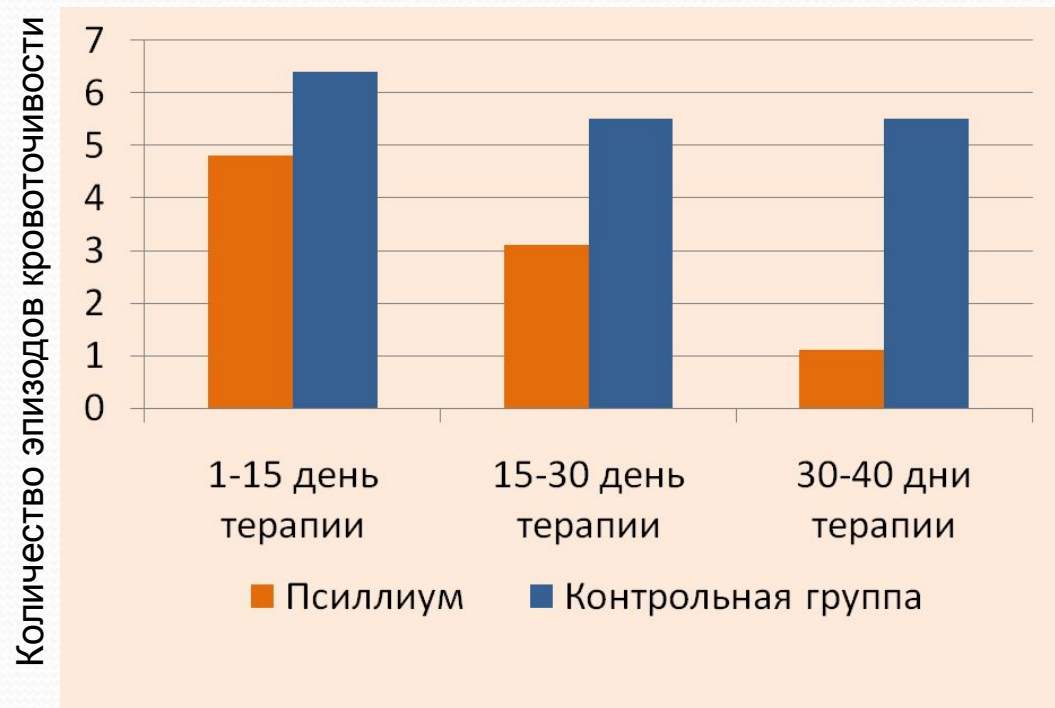
- Мукофальк® быстрее нормализует стул
- Мукофальк® существенно лучше переносится больными

* Hotz, J., Plein, K. Med. Klin. 89, 645–651, 1994

Противовоспалительное действие

Мукофалька при геморрое*

Мукофальк эффективно уменьшает кровоточивость и объем геморроидальных узлов

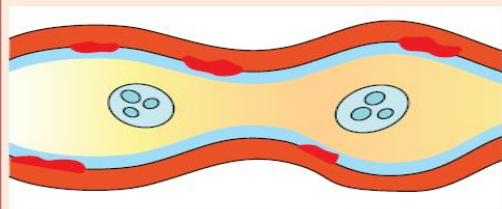


- 55 б-ых с внутренним кровоточащим геморроем
- Выполнялась эндоскопия
- Пациенты получали 10 грамм псиллиума в день
- До лечения контактное кровотечение наблюдалось у 5 из 22 пациентов, после лечения – не возникало;
- в контрольной группе различий не было

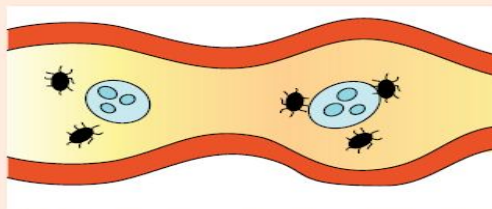


Мукофальк®: механизм действия при диарее

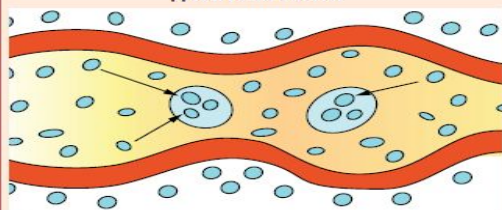
Механизм действия препарата Мукофальк® при диарее



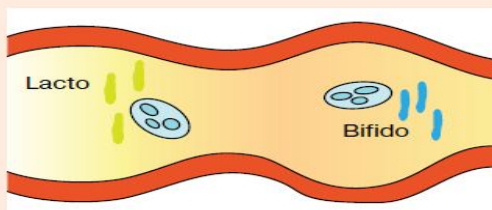
Цитопротективное/противовоспалительное действие слизи



Энтеросорбция бактерий и токсинов



Абсорбция излишков воды



Пребиотическое действие

Мукофальк® при диарее:

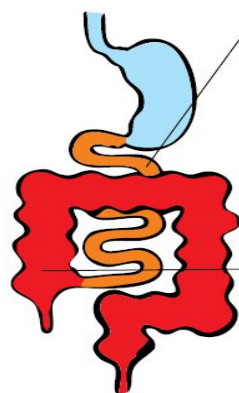
- **Натуральная физиологическая энтеросорбция**
- **Нормализация микрофлоры тонкой и толстой кишки**
- **Хорошая переносимость и приятный вкус**

1–3 пакетика в день до нормализации стула, далее – в пребиотической дозе – 1 пакетик в день



Мукофальк® эффективно восстанавливает микрофлору кишечника

Мукофальк® эффективен и при **синдроме избыточного бактериального роста (СИБР)**, и при **дисбиозе толстой кишки**



ТОНКАЯ КИШКА

- **цитопротективное/противовоспалительное действие на слизистую оболочку**
- **адсорбция токсинов и канцерогенов**
- **пребиотическое действие – ↑лактобактерий**
- **связывание желчных кислот → ↑ желчеобразования и желчевыделения → ↑ бактерицидного действия желчи**

➔ **↓ СИБР**

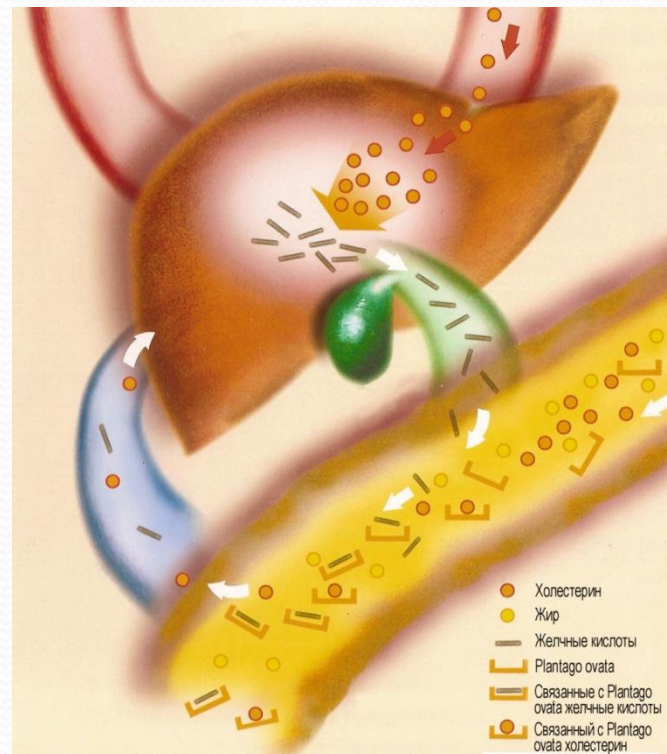
ТОЛСТАЯ КИШКА

- **пребиотическое действие – ↑ бифидобактерий, ↑ лактобактерий**
- **цитопротективное/противовоспалительное действие**
- **адсорбция токсинов и канцерогенов**

➔ **↓ дисбиоз**

Механизм антигиперлипидемического действия Мукофалька (*Plantago ovata*)

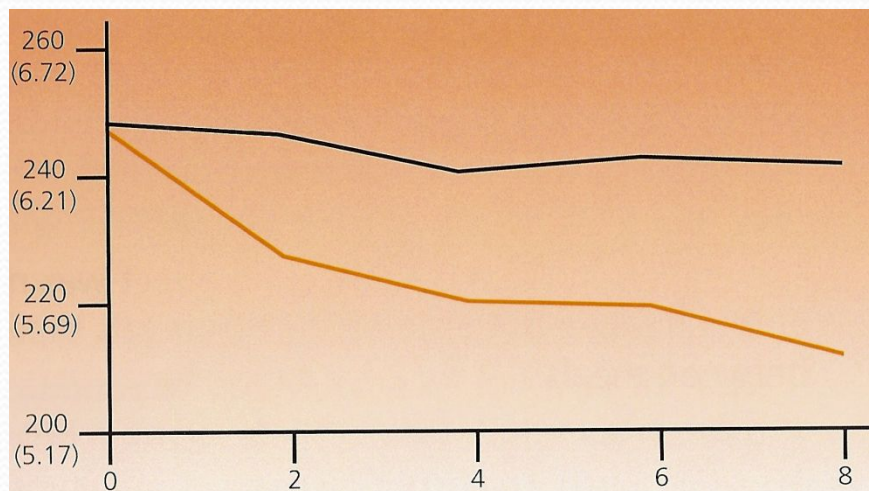
- Адсорбция ХС и ЖК, усиленное выведение их с калом
- Для поддержания пула ЖК, выводимых с калом, происходит усиленный синтез их из ХС, уменьшая его количество в желчи
- Изменения качественного состава ЖК: свободные ЖК связываются больше, чем конъюгаты, что приводит к снижению индекса литогенности
- Изменения метаболической активности и популяционной численности родов микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК



Клиническая эффективность Мукофалька (*Plantago ovata*) при гиперхолестеринемии*

Общий холестерин

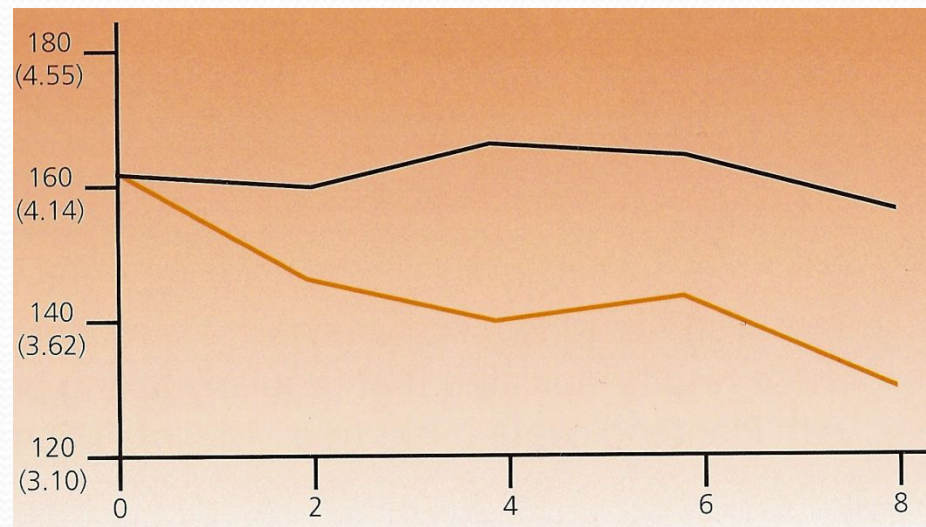
ммоль/л



недели

ЛНП

ммоль/л



недели

- Мукофальк – 10 г в день, 8 недель
- Снижение уровня общего холестерина на 14,8%
- Снижение уровня ЛНП на 20,2%

• **Уровень ЛВП не изменялся**

*Anderson JW et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. Arch Intern Med. 1988 Feb;148(2):292-6

Эффективность различных антигиперлипидемических препаратов*

Антигиперлипидемические препараты	ЛНП %	Триглицериды %	ЛВП %
Статины	↓ 18-55	↓ 7-30	↑ 5-15
Никотиновая кислота	↓ 5-25	↓ 20-50	↑ 15-35
Фибраты	↓ 5-20	↓ 20-50	↑ 10-20
Секвестранты желчных кислот	↓ 17-30	↓ 0-5	↑ 3-5
Рыбий жир	↓ 0-5	↓ 20-50	↑ 0-5
Фитостеролы	↓ 10-15	↓ 0-5	↑ 0-5
Псилийум (<i>Plantago ovata</i>)	↓ 10-15	↓ 0-5	↑ 0-5

* Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia - current therapies and future agents. Expert Opin Pharmacother. 2003 Nov;4(11):1901-38.

Эффективность различных пищевых волокон в снижении уровня холестерина в сыворотке крови и печени*

Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
Псиллиум (Мукофальк®)	-34	-53
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

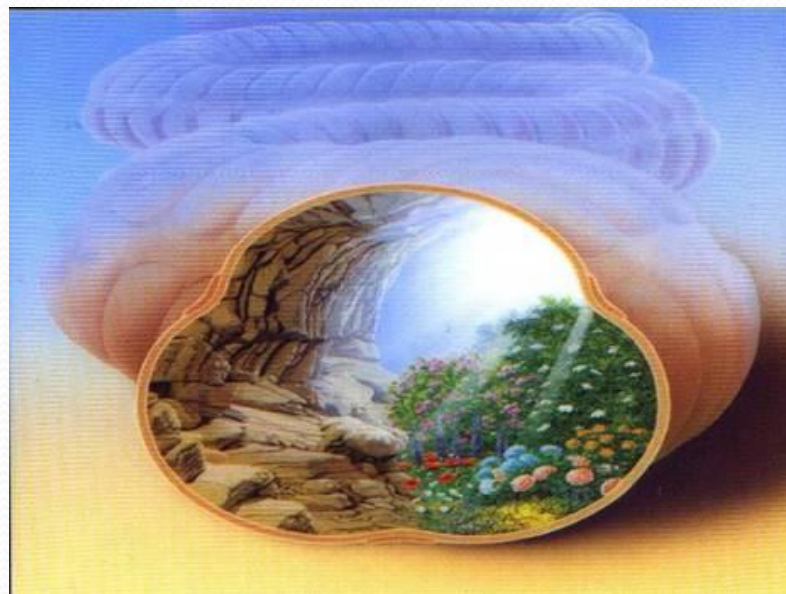
Мукофальк (псиллиум) обладает наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сывороточного холестерина, так и холестерина печени

* Anderson, J.W., Jones, A.E., Riddell-Mason, S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum₁₂₀ and liver lipids of cholesterol-fed rats. J. Nutr. 124: 78–83, 1994

Препараты Доктор Фальк Фарма при беременности

- Урсофальк предотвращает образование камней при заболеваниях желчных путей
- Урсофальк – альтернатива хирургической операции при ЖКБ
- Мукофальк – нормализация микрофлоры и моторики кишечника
- Мукофальк – безопасное снижение холестерина

Нарушения микрофлоры кишечника и коррекция



клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями с клиническими проявлениями поражения кишечника у части больных

*** Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003**

«Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»

Нормальный состав кишечных бактерий

А. Тонкая кишка

1. Двенадцатиперстная кишка стерильна

2. Тощая кишка: $0-10^4$ в 1 г содержимого

Анаэробы отсутствуют

Аэробы: стрептококки, лактобактерии, энтерококки, стафилококки

3. Подвздошная кишка: 10^5-10^8 в 1 г содержимого

Анаэробы: бактериоиды, бифидобактерии

Аэробы: стрептококки, лактобактерии, стафилококки, энтерококки, грибы

В. Слепая кишка: $10^{10}-10^{12}$ в 1 г содержимого

Анаэробы: бактериоиды, бифидобактерии, эубактерии, клостридии

Аэробы: стрептококки, лактобактерии, стафилококки, энтеробактерии, грибы

Виды нарушений микрофлоры кишечника

- Появление патогенной микрофлоры
- Наличие условно-патогенной микрофлоры
- Нарушения количественного и качественного состава нормальной микрофлоры

Микрофлора ЖКТ

Major bacteria present

Lactobacilli

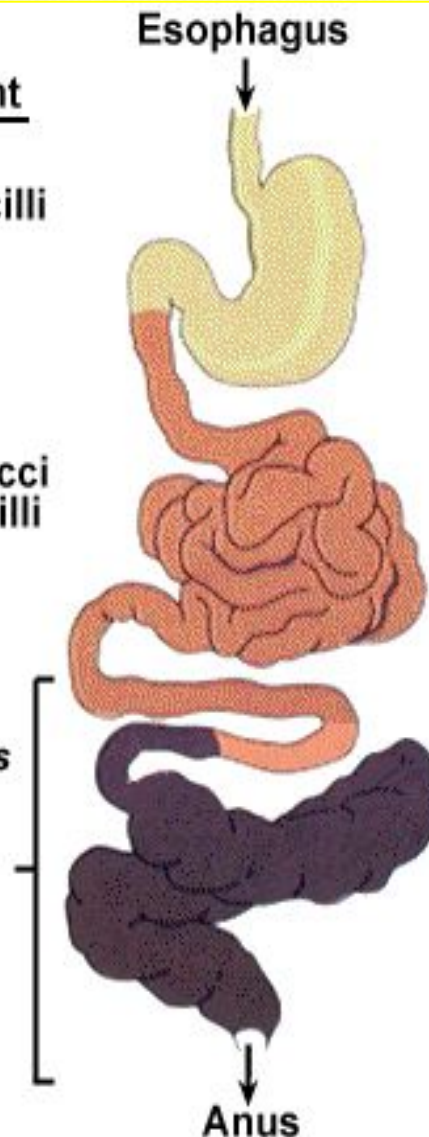
$<10^3$ КОЕ/мл

Enterococci
Lactobacilli

10^2-10^9
КОЕ/мл

Enterobacteria
Enterococcus faecalis
Bacteroides
Bifidobacterium
Eubacterium
Peptococcus
Peptostreptococcus
Ruminococcus
Clostridia
Lactobacilli

10^4-10^{12}
КОЕ/мл



1. Защитная – пристеночная микрофлора, повышает резистентность кишечной стенки, предупреждает колонизацию патогенной и условно - патогенной микрофлорой
2. Ферментопродуцирующая – осуществляет гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгацию желчных кислот и др.
3. Синтетическая – синтез витаминов гр В, С, аминокислот, ХС, мочевой кислоты, органических кислот
4. Иммунизирующая - поддерживает синтез Ig, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов

Основные определения

- **Кишечная инфекция** (обязательно -патогенные бактерии)
- **Дисбиоз кишечника:** Изменение колич. и качествен. состава микрофлоры в различных биотопах (тонкая и толстая кишка) и появление факультативных штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры (условнопатогенная): Proteus, Morganella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Hafnia, E.coli с ферментативной недостаточностью, гемолизирующими свойствами, Pseudomonas и др.

Наиболее распространенное использование терминов

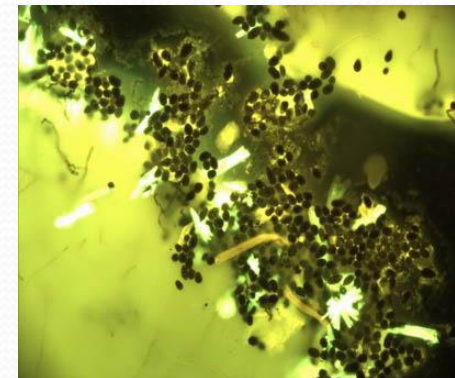
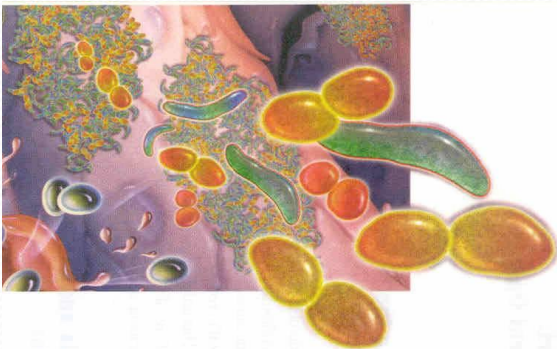
- **Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке**
- **Дисбиоз или дисбактериоз толстой кишки**

Клинические проявления кишечного дисбиоза

- **Местные (кишечные) симптомы и синдромы**
- **Системные нарушения, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и её токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими нарушениями и др.**

Основные причины количественных и качественных нарушений кишечной микрофлоры

- Заболевания органов пищеварения с очагами воспаления и моторно-секреторными расстройствами
- Перенесенные острые кишечные инфекции и инвазии
- Длительный прием ЛС, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия пищеварительного тракта, а также антибиотиков
- Неполюценные диеты, приводящие к развитию гнилостной и бродильной диспепсии и другим расстройствам процессов пищеварения и всасывания
- Декомпенсированные заболевания всех органов и систем



Основные заболевания ЖКТ, в этиопатогенезе которых значима роль нарушения микрофлоры кишечника

- Острые кишечные инфекции (этиологический фактор)
- Основные хронические заболевания ЖКТ
 - Дивертикулярная болезнь
 - Хронический панкреатит
 - ЖКБ
 - Цирроз печени
 - СРК
 - Воспалительные заболевания кишечника
 - Антибиотикоассоциированные диареи
 - Мукозиты, обусловленные химиотерапией и лучевой терапией

Влияние дисбиоза на билиарный тракт



Сравнение пре- и пробиотиков

ПРОБИОТИКИ

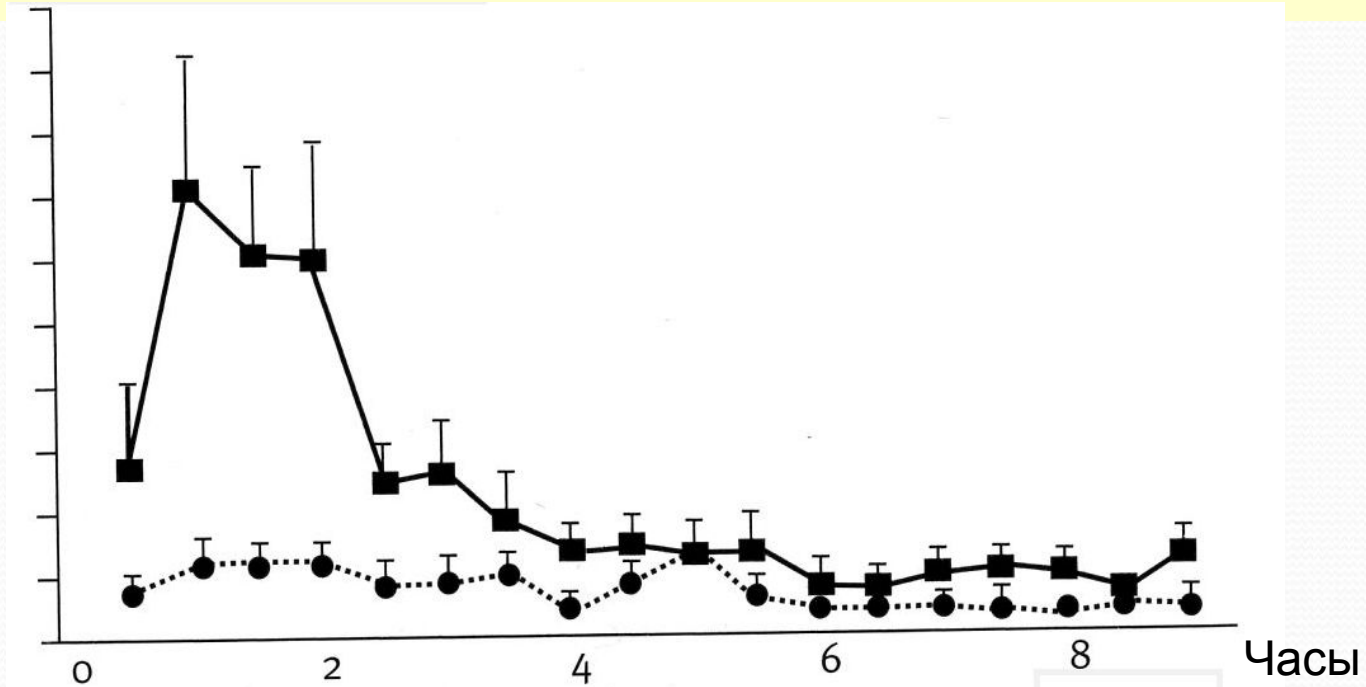
- Не способны колонизировать кишку
- Эффект имеет временный характер
- Необходимость больших концентраций в кишечнике
- Требуется непрерывный прием в течение длительного времени
- Не всегда совместимы с эндогенной микрофлорой (проблема биосовместимости)

ПРЕБИОТИКИ

- Наиболее физиологично оптимизируют состояние кишечного биоценоза
- Селективная стимуляция роста собственной эндогенной микрофлоры
- Быстрый источник углеводов и энергии для нормальной микрофлоры
- Более стойкий клинико-бактериологический эффект

Пробиотики проходят через ЖКТ транзитом без колонизации кишки *

Концентрация лактазы в подвздошной кишке



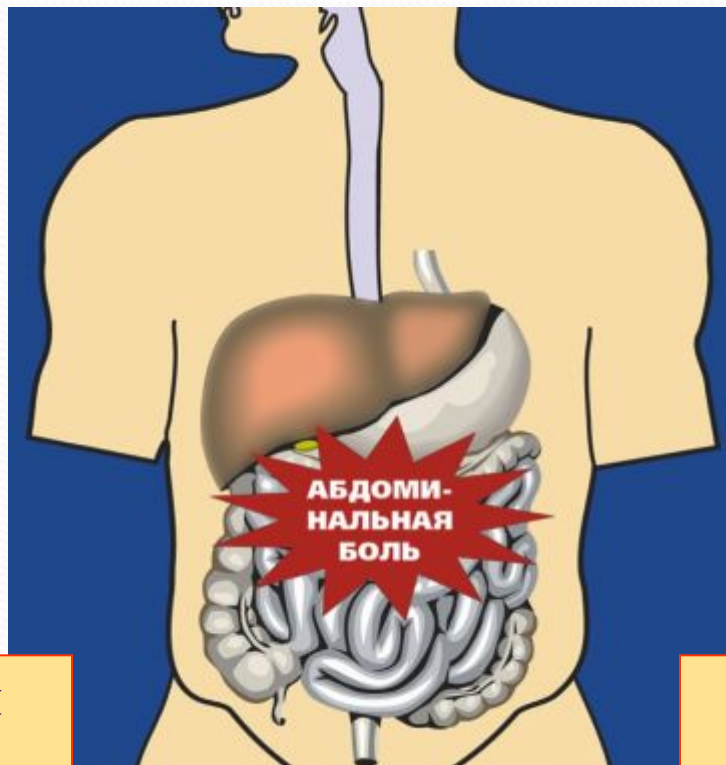
- Изменение концентрации лактазы в тонкой кишке у пациентов с лактазной недостаточностью после приема йогурта с живыми бактериями (■) и пастеризованного йогурта (●);
- Длительность действия только 2 часа после приема йогурта с бактериями, проходят транзитом, не способны колонизировать кишку

* Marteau P, Flourie B, Pochart P. et al. Role of the microbial lactase activity from yogurt on the intestinal absorption of lactose: in vivo study in lactase deficient humans. Br J Nutr 1990; 64:71-9

Ферментные препараты

- в состав которых не входят желчные кислоты (креон, панцитрат, панкреатин, мезим форте, ликреаза, панкреон 10000, , трифермент, фестал Н и др.), так как они, в противоположность многим холеретикам (истинными желчегонными средствами) не оказывают повреждающее действие на гепатоциты.
- канамицина моносульфат, фталазол, сульгин, интетрикс, эрсефурил в обычных дозах, продолжительность курсового лечения - 5-7 дней,
- биологические препараты (бифиформ, бификол, лактобактерин, бифидумбактерин - один из них) в течение 2-4 нед.

АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ – ВЕДУЩИЙ СИМПТОМ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ



Первичный спазм
при
функциональных
заболеваниях
ЖКТ

Вторичные спазмы
при органических
заболеваниях
ЖКТ

БОЛЬ

- Боль – один из самых распространенных симптомов, доставляющих больным тяжелые физические и психические страдания.
- Боль стимулировала зарождение медицины:
 - ✓ Первые ее успехи были связаны с умением устранять боль
 - ✓ Первые препараты или способы лечения – направлены на устранение боли.
- Боль - является одной из самых частых причин обращения к врачу.



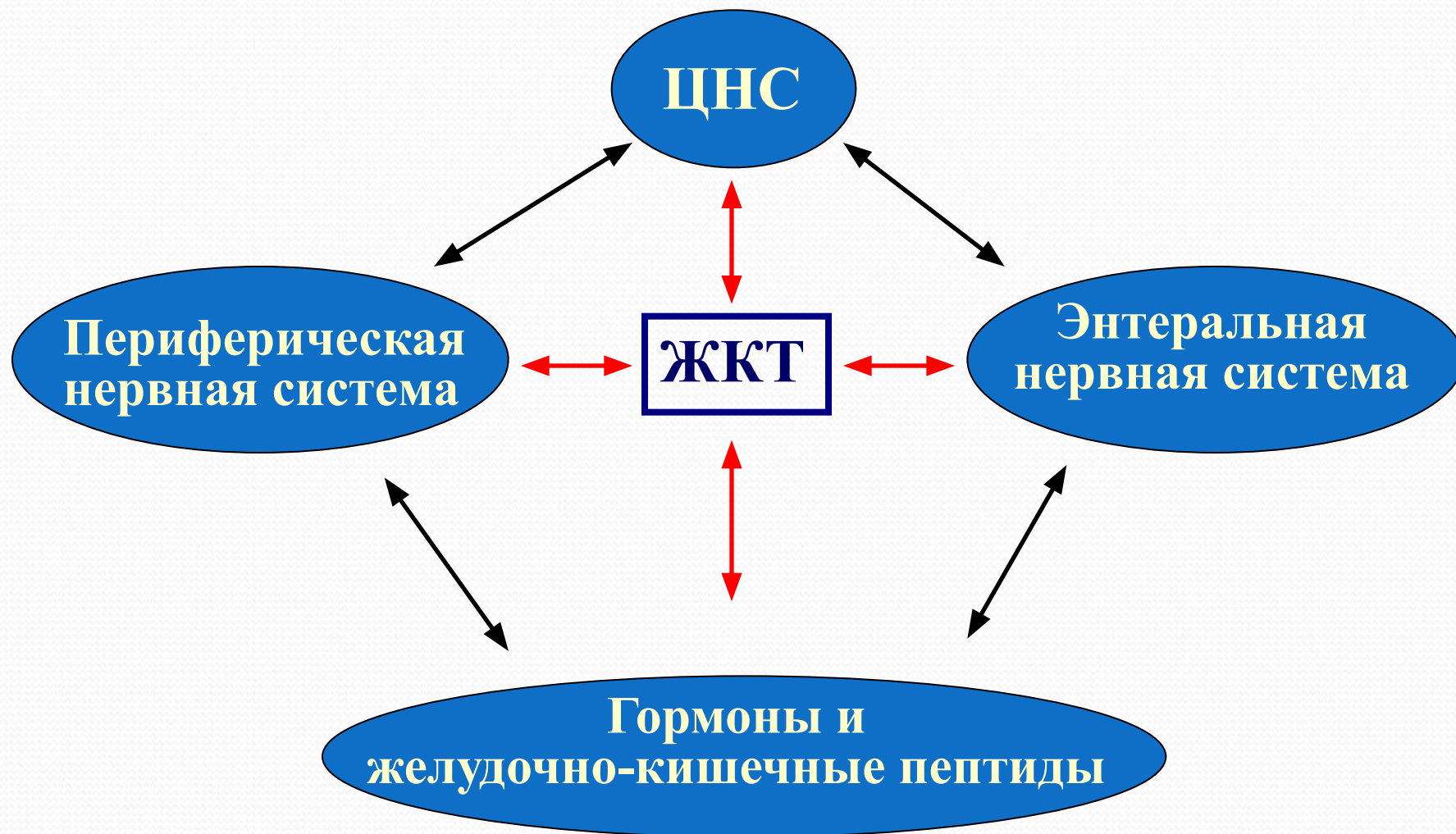
АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ

Известны 3 типа болей в животе:

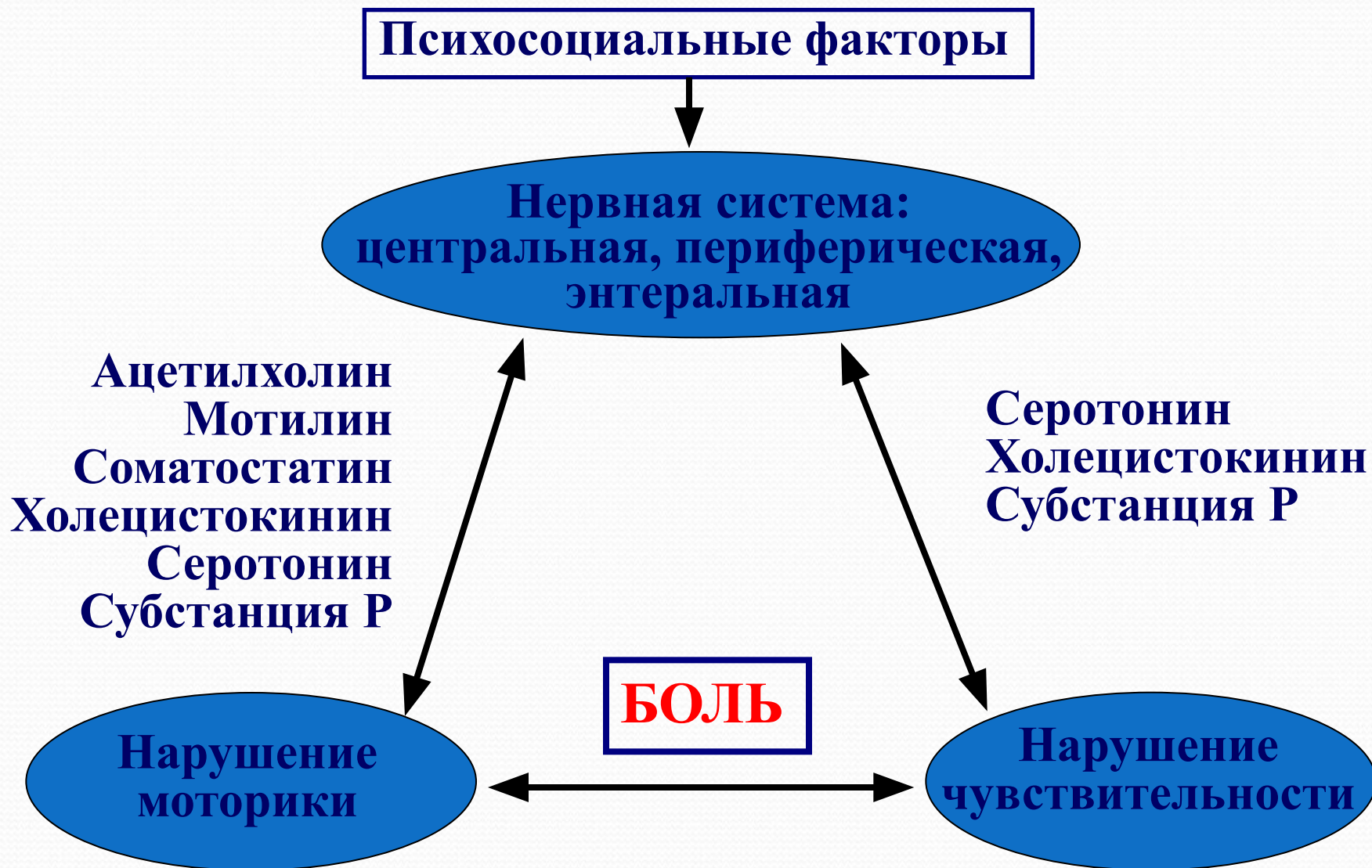
- Висцеральная боль, обусловленная спазмом или растяжением органов. Обычно боль либо тупая, либо схваткообразная, без строгой локализации.
- Parietalная боль (соматическая) – возникает при раздражении париетальной брюшины и характеризуется более четкой локализацией. Parietalной боли свойственна иррадиация.
- Отраженная боль, которая формируется заболеваниями органов, расположенных вне брюшной полости, и через центральные пути афферентных нейронов проецируется на ту или иную область живота.

**Болевые рецепторы локализуются:
в мышечных слоях стенки полых органов ЖКТ или
в капсуле паренхиматозных органов.**

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ В ЖКТ



МЕХАНИЗМЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ



РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ ЖКТ

Ацетилхолин	M-холинорецепторы	Мышечное сокращение
Катехоламины Норадреналин	α_1 -адренорецепторы	Мышечное расслабление
Серотонин	Рецепторы 3-го типа	Мышечное расслабление
	Рецепторы 4-го типа	Мышечное сокращение
Субстанция P	Выделение ацетилхолина	Мышечное сокращение
Опиаты	m- и s- рецепторы	Стимуляция моторики
	k-рецепторы	Замедление моторики
Холецистокинин	Торможение секреции HCl, усиление секреции пепсина, усиление сокращения ЖП, стимуляция желчеотделения и секреции ферментов ПЖ, усиление моторики тонкой кишки	
Мотилин	Усиление моторики желудка и тонкой кишки, усиление секреции пепсина в желудке	

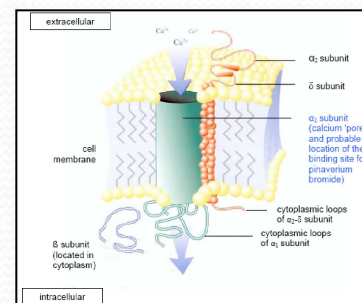
ДЮСПАТАЛИН

- Терапия боли, нарушения транзита и ощущения дискомфорта в области кишечника, обусловленные СРК.
- Терапия боли, обусловленной дискинезией желчных путей и сфинктера Одди.
- Симптоматическое лечение вторичных спазмов в области ЖКТ, обусловленных органическим заболеванием
- Режим дозирования: по 1 капсуле 2 р/сут за 15-20 минут до еды, 1 месяц.



СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПИНАВЕРИУМ БРОМИД - ДИЦЕТЕЛ

- Дицетель селективно блокирует α_1 -субъединицу Ca^{2+} канала L-типа ГМК ЖКТ и предотвращает мышечное сокращение
- Проявляет одинаковое сродство к вольтаж-зависимым и рецептор-управляемым Ca^{2+} каналам
- Отсутствуют системные холинолитические эффекты и системное вазодилатирующее и кардиотропное действие.



ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ СЕЛЕКТИВНЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ

- Дуоденальная гипертензия, дискинезия ЖВП и ДСО:
 - ✓ Препарат выбора Дюспаталин
 - ✓ Возможно применение короткого курса Бускопана
- Хронический билиарный панкреатит:
 - ✓ Препарат выбора Дюспаталин
- СРК:
 - ✓ Препарат выбора Дицетел
 - ✓ При сочетании с гипомоторной дискинезией ЖВП – добавление Дюспаталина

ПРЕИМУЩЕСТВА ДЮСПАТАЛИНА

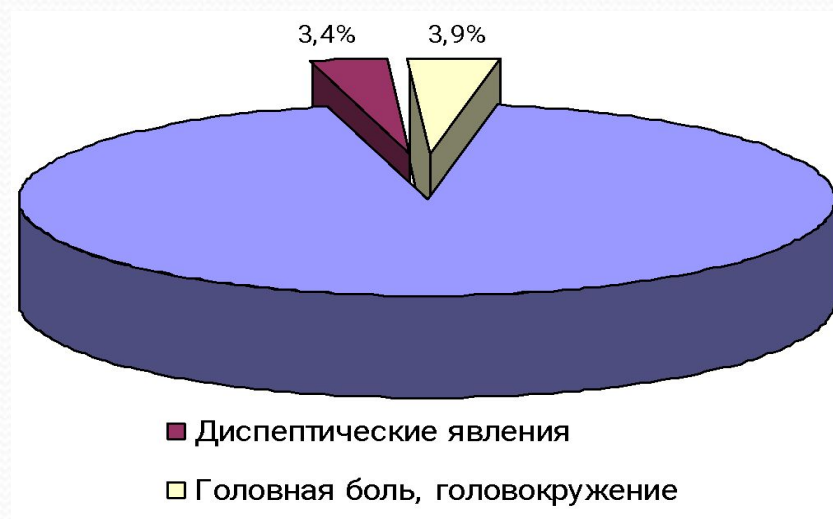
- Селективное действие только на гладкомышечные клетки ЖКТ.
- Выраженное спазмолитическое действие.
- Отсутствие холинергических эффектов.
- Отсутствие вазодилатирующего и кардиотропного влияния.
- Отсутствие рефлекторной гипотонии.
- Быстрое достижение эффекта.
- Микрогранулированная форма, определяющая пролонгированное действие.
- Отсутствие серьезных побочных эффектов.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность
- Порфирия

Побочные действия:

- редко головокружения
- диспептические явления



ПРЯМЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ДЮСПАТАЛИНА В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНОГО СПАЗМОЛИТИКА (Е.А. БЕЛОУСОВА).

- Больные любого, но преимущественно молодого возраста с функциональными вегетативными сосудистыми нарушениями с колебаниями АД в сторону гипотонии (НЦД по гипотоническому или смешанному типу). К этой категории могут быть отнесены больные СРК.
- Больные среднего и пожилого возраста с АГ, получающих несколько антигипертензивных препаратов, у которых дополнительное назначение неселективных спазмолитиков может вызвать критическое снижение АД, чреватое развитием серьезных сосудистых нарушений.
- Больные с нарушением желудочковой проводимости, АВ-блокадой, у которых применение Дротаверина или Папаверина может усилить кардиальную патологию.
- Больные паркинсонизмом, получающие препараты Леводопы, антипаркинсоническое действие которых ослабляется Дротаверином и Папаверином.

ПИНАВЕРИУМ БРОМИД - ДИЦЕТЕЛ

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

- Терапия боли, нарушения транзита и ощущения дискомфорта в области кишечника, обусловленные СРК.
- Терапия боли, обусловленной дискинезией желчных путей и сфинктера Одди.
- Подготовка к бариевой клизме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- По одной таблетке 3-4 р/сут. время еды.
- Возможен прием 6 таб./сут.
- Поддерживающая доза: таблетке 2 р/сут.



МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИНАВЕРИУМ БРОМИД – ДИЦЕТЕЛЬ (1534 пациентов СРК)



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



Лечение дисбактериоза

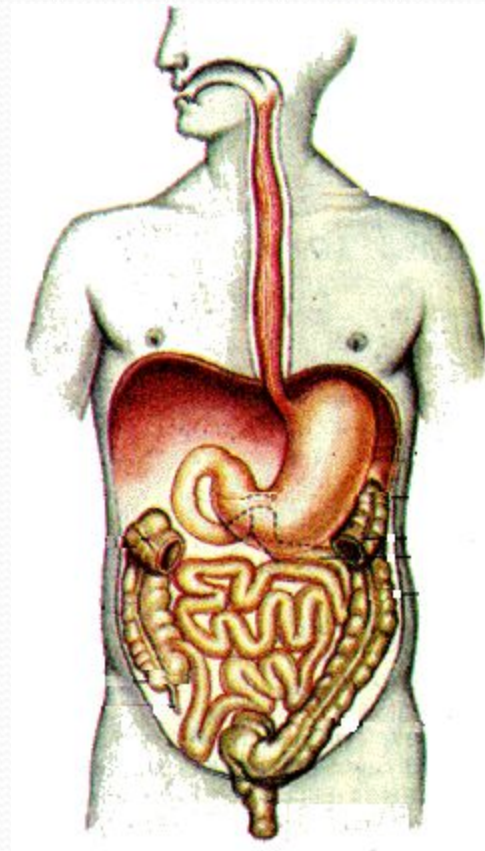
Лечение основного заболевания



Диетическая коррекция




Медикаментозная коррекция



Основные пути воздействия на микрофлору

- **Пробиотики** - живые микроорганизмы: молочнокислые бактерии (бифидо/лактобактерии, дрожжи) нормальные обитатели кишечника здорового человека, улучшающие микробный баланс кишечника
- **Пребиотики**- неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке.
- Компонент пищи классифицируемый как пребиотик не должен подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, а поступать в толстую кишку для селективной стимуляции роста и/или метаболической активации полезных, заселяющих толстый кишечник бактерий, приводя к нормализации их соотношения.

Синбиотики

An ornate, golden-brown frame with intricate scrollwork and floral patterns surrounds the text. The frame has a decorative, slightly irregular shape with rounded corners and a central horizontal band.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
НАРУШЕНИЯ
И
ДЕФИЦИТ ЭСТРОГЕНОВ
ОСОБЕННОСТИ «ЖЕНСКОГО»
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА**

ФЕМИНИЗИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ

ЭСТРОГЕНЫ

- стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей

- способствуют своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям,
- подавляют лактацию,
- угнетают резорбцию костной ткани,
- стимулируют синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, секс связывающий белок), фибриногена.
- оказывают прокоагулянтное действие, индуцируют синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижают концентрацию антитромбина III.
- в больших концентрациях вызывают гиперплазию и кистозно-железистое перерождение эндометрия



феминизирующе е влияние эстрогенов



- Эстрогены во время полового созревания оказывают влияние на развитие жиросохраняющих клеток, которые со временем увеличиваются в области груди, бедер, ягодиц и коленей и придают телу женственность

Алгоритм выбора гепатопротектора при стеатозе и стеатогепатите

При наличии холестаза

При существенном повышении уровня ГГТП, АЛТ, АСТ: S – адеметионин 400 – 800 мг в/в 10 и более дней с последующим приемом УДХК (урсофальк)

При повышении уровня ГГТП +ЩФ – УДХК 15 мг /кг/сутки до разрешения холестаза – 3 и более месяцев

Алгоритм выбора гепатопротектора

Алкогольные поражения печени

При высокой активности: глюкокортикостероиды (преднизолон с 40 – 30 мг с постепенным снижением дозы),

продолжительность терапии до месяца + гептрал 400 – 800 мг в/в (при существенном повышении ГГТП) или эссенциале Н 250 – 500 мг в/в № 10 + витамины (В₁₂ 1000 мкг ежедневно 7 – 10 дней с постепенным уменьшением дозы, В₁, В₆, РР) с последующим переходом на эссенциале Н 2 капс 2 раза в день до 3 месяцев или УДХК при наличии холестаза или включении аутоиммунных реакций

При умеренной и низкой активности – эссенциале Н 250 – 500 мг в/в № 10 с последующим переходом на эссенциале Н 2 капс 2 раза в день до 3 месяцев. При наличии холестаза - УДХК в сочетании с в/в введением гептрала или препаратов α - липоевой кислоты (тиоктацид, эспа – липон, берлитион) 10 - 14дней