

Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения

С. С. Леденцова*

П. В. Селиверстов**, ¹, кандидат медицинских наук

С. И. Ситкин**, кандидат медицинских наук

В. Г. Радченко**, доктор медицинских наук, профессор

* СПб ГБУЗ ГП № 76, Санкт-Петербург

** ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В статье приведены результаты исследования по изучению эффективности и переносимости препарата масляной кислоты и инулина у больных с акне средней степени тяжести в стандартных схемах лечения.

Ключевые слова: акне, дисбиоз, бутират, доксициклин, антибиотикотерапия.

Abstract. The article presents the results of a study on the effectiveness and tolerance of the preparation of butyric acid and inulin in patients with acne of moderate severity in standard treatment regimens.

Keywords: acne, dysbiosis, butyrate, doxycycline, antibiotic therapy.

Акне (acne vulgaris, угревая болезнь) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов, которые преимущественно локализируются на коже лица, верхних конечностей, верхней части груди и спины. Существует мнение, что акне развивается у 100% мальчиков и 90% девочек в пубертатном периоде [17]. Однако, по данным J.Leyden, 85% лиц

в возрасте от 12 до 24 лет страдают акне, которые остаются проблемой и в старшем возрасте: от 25 до 34 лет угревая болезнь встречается у 8% лиц и у 3% в возрасте от 35 до 44 лет, а порой наблюдаются вплоть до 60 лет [22]. Все чаще в практике встречаются взрослые пациенты, при этом угревые высыпания у них, особенно у женщин, в большинстве случаев отличаются персистирующим течением и устойчивостью к терапии. Если раньше в обиходе врачей-дерматологов часто употреблялся термин «физиологические акне», то теперь речь идет об акне как о хроническом дерматозе.

Основанием для подобных утверждений стали изменившиеся харак-

теристики заболевания, такие как: длительность течения; частота рецидивов; немотивированные «вспышки» или медленное, но постоянное появление новых высыпаний; необходимость раннего интенсивного лечения с последующим проведением длительных курсов поддерживающей терапии; психологические и социальные аспекты; качество жизни пациентов [2, 23].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям от 2015 г., лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает как системную, так и наружную терапию [14].

¹ Контактная информация:
seliverstov-pv@yandex.ru

Классификация акне по степени тяжести				
Тип поражения	1-я степень (легкая)	2-я степень (средняя)	3-я степень (тяжелая)	4-я степень (очень тяжелая)
Комедоны (закрытые или открытые)	Мало (менее 10)	Много (10–25)	Много (25–50)	Очень много (более 50)
Папулы/пустулы	Папулы менее 10	Папулы (10–20), единичные пустулы	Папулы, пустулы (21–30)	Очень много (более 30)
Узлы/кисты	Нет	Нет	Менее 5	Более 5
Воспаление	Нет	Выраженное	Сильное	Очень сильное
Рубцы	Нет	Нет	++	+++
Пигментные изменения	+	++	+++	+++
Келоид	Нет	Нет	+	++
Психосоциальные осложнения	+	+	++	+++

Таблица 1

Международные рекомендации по лечению акне (рекомендации Международного союза по лечению угрей) [1, 20, 27]

Показатель	Комедональные акне	Папулопустулезные акне легкой и средней степени тяжести	Папулопустулезные акне тяжелой степени, единичные узлы	Узловато-кистозные акне
Препараты первой линии	–	Адапален + *БПО/БПО + топический клиндамицин	Изотретиноин	Изотретиноин
Препараты второй линии	Топические ретиноиды	Азелоиновая кислота/БПО/топические ретиноиды/системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + азелоиновая кислота/системные антибиотики + адапален + БПО	Системные антибиотики + азелоиновая кислота
Препараты третьей линии	Азелоиновая кислота/БПО	Голубой свет/цинк внутрь Топический эритромицин + третиноин/системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + азелоиновая кислота/системные антибиотики + адапален + БПО/системные антибиотики + БПО	Системные антибиотики+ БПО/системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + адапален + БПО	
Альтернатива для женщин		-	*КОК с антиандрогенным эффектом + топическая терапия/КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики	КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики

Примечание. * БПО — бензоила пероксид; КОК — комбинированный оральный контрацептив.



Рис. 1. Влияние неудовлетворительной переносимости антибактериальной терапии на ее эффективность [7]

Для определения степени тяжести дерматоза учитывают следующие критерии: распространенность, глубина процесса, количество элементов, влияние на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов (табл. 1).

При легкой степени акне назначается только наружная терапия, при средней степени — наружное лечение сочетается с системной терапией, при тяжелой степени основными являются системные препараты (табл. 2).

Действие современных наружных препаратов базируется на их влиянии на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе акне: фолликулярный гиперкератоз, увеличение числа *P. acnes* и воспаление.

Согласно Национальным федеральным рекомендациям 2015 г., препаратами первой линии при тяжелой и очень тяжелой форме акне являются системные ретиноиды (изотретиноин 0,5 мг на кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 мг до 150 мг на кг массы тела), длительность лечения которыми составляет от 16 до 24 недель, зависит от тяжести процесса и переносимости препарата. Переносимость препаратов этой группы оставляет желать лучшего, поскольку они обладают рядом серьезных побочных эффектов, с которыми достаточно часто приходится сталкиваться пациентам [3, 6].

Зная о возможных рисках возникновения осложнений терапии

системными ретиноидами, зачастую пациенты отказываются от подобного лечения изначально или в процессе лечения. Поэтому, несмотря на то, что появление системных ретиноидов совершило переворот в лечении акне и их высокая эффективность вследствие воздействия на ключевые звенья патогенеза остается бесспорной, в ряде случаев врачи вынуждены использовать препараты второй и третьей линии, обладающие противорезистентным действием.

Препаратами второй и третьей линии являются системные антибактериальные препараты (тетрациклин 1,0 г в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель или доксициклин 100–200 мг в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель; применение эритромицина в настоящее время ограничено в связи с большим количеством резистентных штаммов *P. acnes*) [14, 21].

Зачастую для достижения желаемых клинических результатов пациенты длительное время вынуждены принимать антибактериальные препараты, что приводит к повышению риска развития нежелательных явлений. Важно отметить, что выраженность побочных эффектов антибактериальной терапии значительно ниже, чем при применении системных ретиноидов. Так, среди значимых побочных эффектов рассматривается не только развитие резистентности *P. acnes* к антибиотику, но и развитие

антибиотико-ассоциированной диарее, кишечной диспепсии, нарушение микробиотоза кишечника (дисбиоз) и пр.

Существует мнение, что дисбиоз кишечника проявляется лишь пищеварительными расстройствами — диареей, вздутием живота и дискомфортом в кишечнике. Однако это не совсем так. Принято выделять местные или кишечные симптомы и синдромы: расстройства стула (поносы, запоры или их чередование); метеоризм (чувство распираания в животе вследствие повышенного газообразования, урчание); чувство неполного опорожнения кишечника, позывы на дефекацию; хроническая пищевая крапивница (аллергические высыпания на коже, зуд кожи и слизистых); боли в области живота (тупая или схваткообразная); синдром желудочно-кишечной диспепсии (чувство переполнения в желудке, аэрофагия, отрыжка, тошнота, затруднение дефекации, изменение характера кала); симптомы гиповитаминоза (заеды, сухость кожи и слизистых); синдром мальдигестии и системные нарушения, возникающие вследствие транслокации кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма [10].

Подобные проявления снижают приверженность пациентов к лечению, и нередко они отказываются от приема антибиотиков, так и не завершив полный курс терапии угревой болезни. Это в свою очередь является одной из причин развития антибиотикорезистентности и снижает эффективность лечения (рис. 1).

Следует отметить, что в международных и в отечественных рекомендациях по лечению акне отсутствуют средства, защищающие и/или восстанавливающие микробиоту кишечника (пробиотики, пребиотики, синбиотики). Известно, что последние не только повышают эффективность лечения акне, но и способствуют профилактике осложнений антибиотикотерапии [8, 9, 16, 24–26]. Так, например, в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами акне комбинация миноциклина и пробиотика обеспечивала синергический противовоспалительный эффект, уменьшая побочные эффекты, связанные с применением антибиотика (G. W. Jung и соавт., 2013). Данные о применении пре-



Рис. 2. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании функций толстой кишки [11]

биотиков и препаратов на основе бактериальных метаболитов при акне в доступной литературе отсутствуют.

Учитывая вышеизложенное, нами на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и СПб ГБУЗ ГП № 76 было проведено исследование по изучению эффективности и переносимости терапии акне с использованием антибиотика доксициклин в комбинации с препаратом масляной кислоты и инулина Закофальк®.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 60 человек (22 мужчины и 38 женщин), средний возраст которых составил $33,7 \pm 14,9$ года. Критерии включения: больные угревой болезнью средней степени тяжести, с преобладанием пустул на коже; с отказом от приема системных ретиноидов или имеющих негативный опыт их применения в прошлом; возраст старше 18 лет.

Обследование включало: сбор анамнеза, стандартный осмотр с расчетом дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) в динамике, а также бактериологическое исследование содержимого толстой кишки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени до и после терапии. После включения в исследование все больные были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой. Пациенты основной группы (ОГ), получали доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки и Закофальк по 1 таблетке 3 раза в день в течение 8 недель. Пациенты группы сравнения (ГС) получали доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель.

В состав Закофалька входит масляная кислота 250 мг, естественный

метаболит нормальной микрофлоры кишечника, и инулин 250 мг, природное пищевое волокно, которые помещены в полимерную мульти-матриксную капсулу NMX, которая позволяет доставить масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избежав ее потерь в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Благодаря системе пролонгированного высвобождения действующие вещества постепенно распределяются на всем протяжении толстой кишки.

Масляная кислота является естественным метаболитом кишечной микрофлоры, которая образуется в результате расщепления в толстой кишке собственными анаэробными бактериями растительных волокон. Масляная кислота усваивается эпителием толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабощелочную среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (рис. 2).

Снижение концентрации масляной кислоты в толстом кишечнике наблюдается при многих заболеваниях (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, диарея на фоне приема антибиотиков, новообразования толстой кишки) и часто сопровождается воспалительными, атрофическими процессами и нарушением целостности

Таблица 3

Динамика клинических проявлений акне в баллах до и после лечения

Показатели	ОГ, n = 30		ГС, n = 30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритема	2,4	0,6	2,5	0,8
Инфильтрация	2,3	0,5	2,5	0,9
Индекс тяжести	2,4	1,0	2,4	1,2

Таблица 4

Динамика клинического течения угревой болезни в баллах на фоне терапии

Группы пациентов	Исходный уровень	Недели лечения			
		2	4	6	8
ОГ	7,35 ± 0,17	6,75 ± 0,13	5,9 ± 0,18	4,45 ± 0,25	2,6 ± 0,25*
ГС	7,59 ± 0,11	6,91 ± 0,13	6,0 ± 0,21	5,0 ± 0,34	3,05 ± 0,37*

Примечание. * $p < 0,05$.

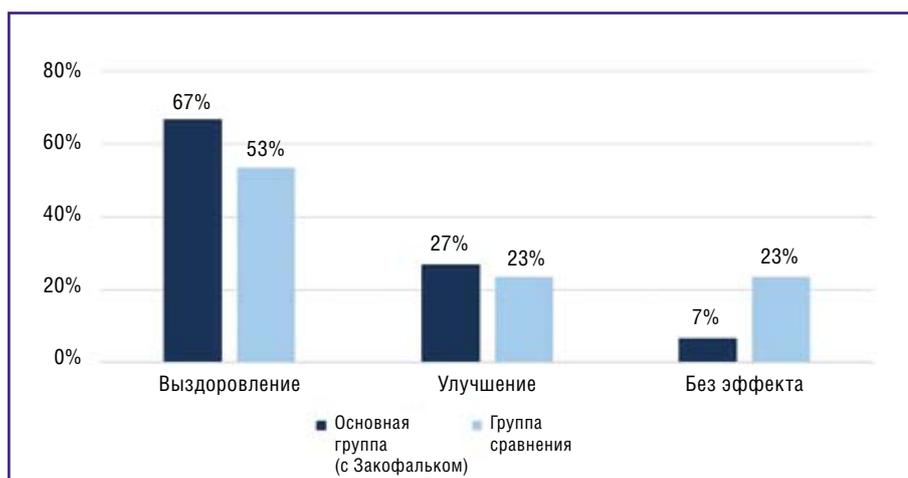


Рис. 3. Эффективность терапии акне в исследуемых группах

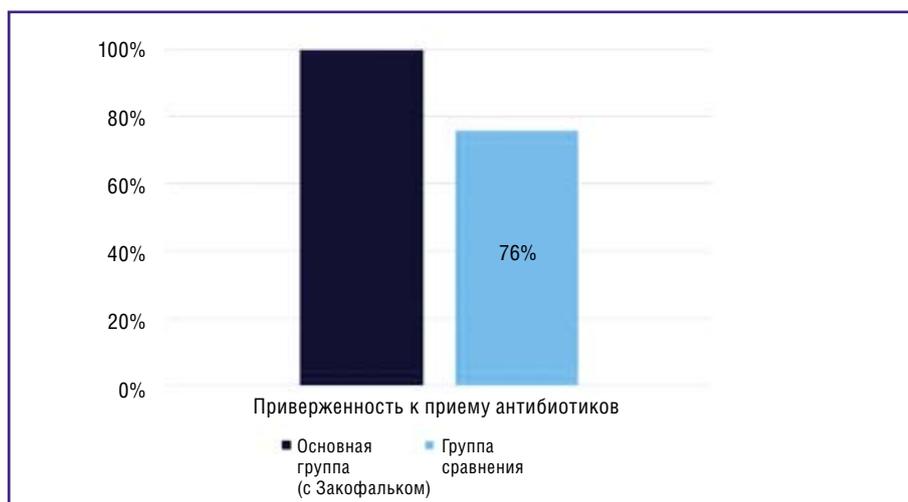


Рис. 4. Приверженность пациентов к лечению на фоне проводимой терапии в исследуемых группах

Следует также отметить, что на фоне антибиотикотерапии значительно нарушается метаболическая функция кишечной микрофлоры. При этом в первую очередь наблюдается снижение не бифидо- и лактофлоры, а бутират-продуцирующих анаэробов, вплоть до полной элиминации. Это приводит к уменьшению образования именно бутирата, в то время как концентрация других короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, лактат) увеличивается. Снижение синтеза бутирата приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям эпителия кишечника, повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам, нарушается всасывание воды и электролитов [19]. Эти нарушения усугубляются повреждающим действием антибактериальных препаратов, которые уменьшают толщину защитного мукозного слоя слизистой оболочки толстой кишки [12, 13, 15]. Дополнительное назначение Закофалька при лечении антибиотиками, например, при эрадикации *Helicobacter pylori*, позволяет не только значительно снизить риск развития антибиотик-ассоциированной диареи, но и повысить эффективность собственно эрадикационной терапии за счет более высокой приверженности пациентов к лечению и потенцирования противовоспалительного эффекта антибиотиков [4, 5, 18].

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного наблюдения нами было установлено, что в ОГ

слизистой оболочки, дисрегуляцией водно-электролитного баланса и/или нарушением моторики кишечника и его функций [5].

на фоне комбинированной терапии наблюдалось улучшение показателей ДИКЖ на 7-й день от начала лечения у 23 пациентов (76,7%). Тогда как в ГС к 7-му дню улучшение показателей ДИКЖ отмечалось только у 17 (56,7%) больных. Через 8 недель положительная динамика ДИКЖ продолжала сохраняться во всех группах, однако в ОГ количество пациентов с улучшением показателей ДИКЖ составило 27 (90,0%), в то время как пациенты ГС демонстрировали незначительную динамику улучшения показателей индекса.

Оценка клинической эффективности проводимой терапии акне осуществлялась по следующим общепринятым критериям: выраженность эритемы, инфильтрации по 4-балльной системе (0 — нет; 1 — умеренно выражены; 2 — выражены; 3 — резко выражены); индекс клинического течения (индекс тяжести), оцениваемый по 4-балльной системе от 0 до 3 баллов (0 — количество комедонов, папулопустул до 5; 1 — количество комедонов и папулопустул — от 5 до 10; 2 — количество комедонов и папулопустул — 10–20; 3 — количество комедонов и папулопустул — более 20). Сумму всех баллов выражали в виде общего счета (ОС), максимальное число равно 9. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии (табл. 3).

Также степень выраженности угревой болезни оценивалась по методу С. Н. Соос и соавт. (1979) в модификации В. S. Allen и J. G. Smith (1982) на основании шкалы от 0–8. Восемь градаций, выделяемых по указанной шкале, позволяют провести количественную и качественную характеристику степени тяжести заболевания, учитывая площадь поражения и количество высыпных элементов.

Как видно из представленных данных, регресс эритемы достигал наименьших значений в обеих группах: в ОГ с 2,4 до 0,6; в ГС с 2,5 до 0,8 к концу 8-й недели лечения. Регресс инфильтрации был более значителен у пациентов ОГ: с 2,3 до 0,5 к 8-й неделе лечения, тогда как в ГС к данному сроку его величина соответствовала 0,9. Число воспалительных акне-элементов значительно уменьшилось к 8-й неделе во всех группах с 2,4 до 1,0 балла — ОГ и с 2,4 до 1,2 балла в ГС. Динамика клинических показателей в процессе лечения в виде общего счета представлена в табл. 4.

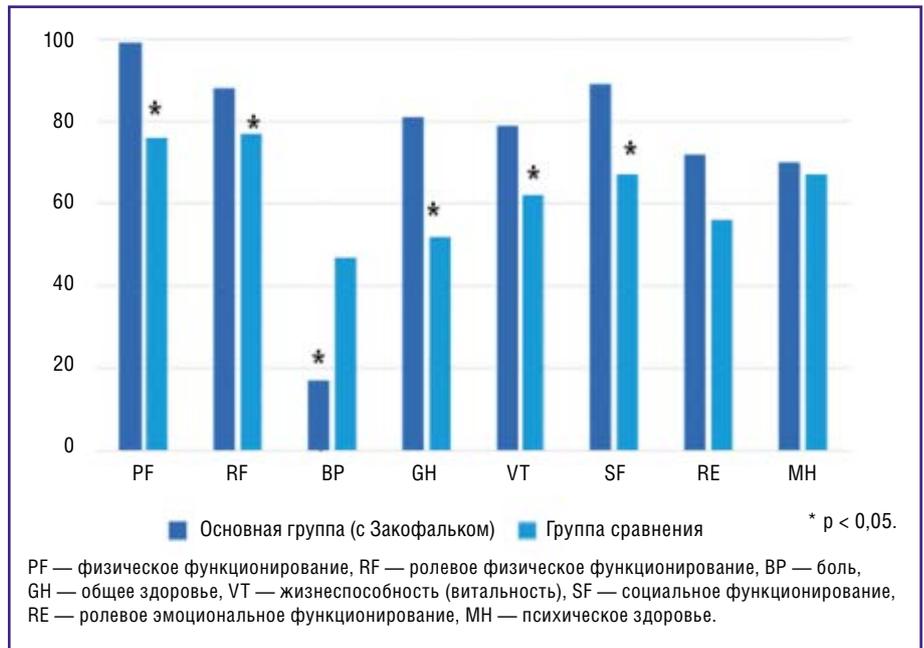


Рис. 5. Качество жизни пациентов на фоне терапии акне в исследуемых группах

Как видно из представленных данных, более лучший терапевтический эффект был отмечен в ОГ на фоне комбинированной терапии с Закофальком. Так, общий счет баллов снизился с 7,35 до 2,6, против такого же показателя ГС — с 7,59 до 3,05.

К окончанию лечения у больных ОГ клиническое выздоровление отмечалось у 66,7% больных, значительное улучшение у 10%, улучшение — у 16,7%, без эффекта — у 3,3%, и лишь в 3,3% случаев была зарегистрирована неэффективность лечения. В ГС результаты были следующими: клиническое выздоровление отмечалось у 53,4% больных, значительное улучшение у 13,3%, улучшение — у 10%, без эффекта — у 13,3%, и в 10% случаев была зарегистрирована неэффективность лечения (рис. 3).

Таким образом, включение препарата Закофальк в схему лечения акне позволяет получить более выраженный терапевтический эффект в лечении акне по сравнению с применением только стандартных дерматологических схем лечения.

Через 2 недели после начала терапии 70% пациентов ГС отметили появление таких симптомов, как: вздутие живота — 52,4%, урчание — 28,6%, боли в области живота — 14,3%, жидкий стул до 3 раз в сутки — 42,9%, жидкий стул более 3 раз в день — 23,8%. В связи с чем 5 пациентов (16,7%) самостоятельно отказались от дальнейшего приема антибиоти-

ков в течение первой недели лечения и еще 2 пациента (6,7%) на 4-й неделе. По завершении антибиотикотерапии 13,3% пациентов отмечали дискомфорт в животе, 10% — «неустойчивый» стул, 6,7% — учащение стула до 3 раз в сутки. Важно отметить, что в ОГ, на фоне приема Закофалька, выраженных подобных нежелательных явлений зафиксировано не было. Лишь 6,7% отмечали дискомфорт в области живота на первой неделе терапии в течение 2–3 дней. Все пациенты ОГ успешно прошли полный курс лечения акне, получив выраженный клинический эффект в виде уменьшения папулопустулезных элементов на коже. Тогда как в ГС 23,3% пациентов отказались на разных временных этапах от системного лечения антибиотиками, не получив значимого клинического улучшения кожного воспалительного процесса (рис. 4).

При количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом полимеразной цепной реакции большинство пациентов ГС имели микробный дисбаланс (дисбиоз толстой кишки), выражающийся в угнетении микробного роста представителей нормальной кишечной микрофлоры, в первую очередь в существенном снижении доли бациллоидов. Подобные изменения еще раз наглядно демонстрируют отрицательное влияние стандартной антибактериальной терапии акне на микробный состав кишечника. Таким обра-

зом, включение препарата Закофальк в схему системной антибактериальной терапии позволило нивелировать возможные осложнения, вызываемые антибиотиками, и повысить приверженность пациентов к лечению, которая составила 100%.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенной терапии у пациентов ОГ выявлялось достоверное улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома, за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья. В ГС также наблюдалась положительная динамика, но значимых подобных изменений отмечено не было (рис. 5).

Выводы

На основании проведенного исследования можно заключить, что:

- антибактериальная системная терапия акне зачастую приводит к снижению переносимости лечения, к досрочному ее прекращению у 23% пациентов и снижению эффективности лечения акне;
- назначение препарата Закофальк способствует профилактике развития нежелательных явлений антибактериальной системной терапии и повышает ее переносимость;
- включение препарата Закофальк в стандартную схему позволяет существенно повысить приверженность пациентов с акне к системной антибактериальной терапии, что способствует достижению более значимого клинического эффекта без ухудшения качества жизни пациентов как во время лечения, так и после него. ■

Литература

1. Альбанова В. И., Забненкова О. В. Угри: учебное пособие для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с.
2. Ахтямов С. Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеформные дерматозы. Рук-во для врачей. М.: ОАО

«Издательство «Медицина», 2010. 280 с.

3. Аннотация к препарату Акнекутан. <http://lechenie-simptomy.ru/tabletki-ot-pryishhey-aknekutan>.
4. Буторова Л. И., Плавник Т. А., Кадникова Н. Г., Рекель С. Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний гастроинтестинальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // Лечащий Врач. 2013. № 3. С. 92–96.
5. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клин. перспективы гастроэнт. и гепатологии. 2011. № 3. С. 20–29.
6. Денби, Ф. Уильям. Акне/Пер. с англ. под ред. В. И. Альбановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 456 с.: ил.
7. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Клярская И. Л., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Лечение инфекции Helicobacter pylori: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол. 2017; 27 (4): 4–21.
8. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // РМЖ. 2000. № 13, 14.
9. Корниенко Е. А., Дроздова С. Н., Серебряная Н. Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации Helicobacter pylori у детей // Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2005. Т. 13, № 3. С. 38–39.
10. ОСТ по дисбиозу — 9 июня 2003 года утвержден отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003) — Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 231).
11. Hamer H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment Pharmacol Ther. 2008, 27, 104–119.
12. Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora // Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2000; 7: 548–550.
13. Ардатская М. Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. М., 2014.
14. Смаль Т. А., Тищенко Е. М., Сурмач М. Ю., Хворик Д. Ф. Акне у подростков как фактор качества жизни, связанного со здоровьем // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2009, № 1 (58): 85–88.
15. Protim Sarker et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia // Antibiotics. 2014, 3, 353–374.
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
17. Хегер Петер Г. Детская дерматология/Пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 648: ил. С. 232.
18. Щербаков П. Л., Кашиников В. С., Корниенко Е. А. Лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori // Лечащий Врач. 2010; 7: 6–11.
19. Antharam V. C., Li E. C., Ishmael A., Sharma A., Mai V., Rand K. H., Wang G. P. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in Clostridium difficile infection and nosocomial diarrhea // J Clin Microbiol. 2013, Sep; 51 (9): 2884–2892.
20. Gollnick H, Abanmi A. A. et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. Journal of the European Academy of Dermatology and Volume 31, Supplement 7, November 2017. P. 3–5.
21. Jung G. W., Tse J. E., Guiha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne // J Cutan Med Surg. 2013, Mar-Apr; 17 (2): 114–122.
22. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 200–210.
23. Pawin H. et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale suitable for France and Europe // ARC Journal of Dermatology. 2009, Jun 15; 61.
24. Roy Fuller & Gabriela Perdigon. Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health. Blackwell Publishing, 2003.
25. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the eradication of H. pylori in children: a prospective randomized double-blind study // J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 692–698.
26. Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // Aliment Pharmacol.
27. Work Group: Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., Alikhan A., et al./Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2016, Feb 15. pii: S0190–9622 (15)02614–6. DOI: 10/1016/j.jaad.2015.12.037. [Epub ahead of print].

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® НМХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>