Современный подход к лечению НАЖБП

Сас Евгений Иванович
д.м.н., профессор 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
Санкт-Петербург

ELSEVIER

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

HEPATOLOGY
Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

AASLD PRACTICE GUIDELINE

The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association

Naga Chalasani, MD, FACG,[1] Zobair Younossi, MD, FACG,[2] Joel E. Lavine, MD, PhD,[3] Anna Mae Diehl, MD,[4] Elizabeth M. Brunt, MD,[5] Kenneth Cusi, MD,[6] Michael Charlton, MD,[7] and Arun J. Sanyal, MD[8]

Preamble

These recommendations are based on the following: (1) a formal review and analysis of the recently published world literature on the topic [Medline search up to June 2011]; (2) the American College of Physicians' *Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines*;[1] (3) guideline policies of the three societies approving this document; and (4) the experience of the authors and independent reviewers with regards to NAFLD.

Intended for use by physicians and allied health professionals, these recommendations suggest preferred approaches to the diagnostic, therapeutic and preventive aspects of care. They are intended to be flexible and adjustable for individual patients. Specific recommendations are evidence-based whenever possible, and when such evidence is not available or inconsistent, recommendations are made based on the consensus opinion of the authors. To best characterize the evidence cited in support of the recommendations, the AASLD Practice Guidelines Committee has adopted the classification used by the Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) workgroup with minor modifications (Table 1).[2] The strength of recommendations in the GRADE system is classified as strong (1) or weak (2). The quality of evidence supporting strong or weak recommendations is designated by one of three levels: high (A), moderate (B) or low-quality (C).[2] This is a practice guideline for clinicians rather than a review article and interested readers can refer to several comprehensive reviews published recently.[3-8]

Definitions

The definition of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) requires that (a) there is evidence of hepatic steatosis, either by imaging or by histology and (b) there are no causes for secondary hepatic fat accumulation such as significant alcohol consumption, use of steatogenic medication or hereditary disorders (Table 2). In the majority of patients, NAFLD is associated with metabolic risk factors such as obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. NAFLD is histologically further categorized into nonalcoholic fatty liver (NAFL) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (Table 3). NAFL is defined as the presence of hepatic steatosis with no evidence of hepatocellular injury in the form of ballooning of the hepatocytes. NASH is defined as the presence of hepatic steatosis and inflammation with hepatocyte injury (ballooning) with or without fibrosis.

Incidence and Prevalence in the General Population

The incidence of NAFLD has been investigated in a limited number of studies. Two Japanese studies[9,10]

Submitted for Governing Board approval by AASLD, ACG, and AGA on February 22, 2012

Abbreviations: NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease; NAFL, Nonalcoholic Fatty Liver; NASH, Nonalcoholic Steatohepatitis; T2DM, Type 2 Diabetes

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines

Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis

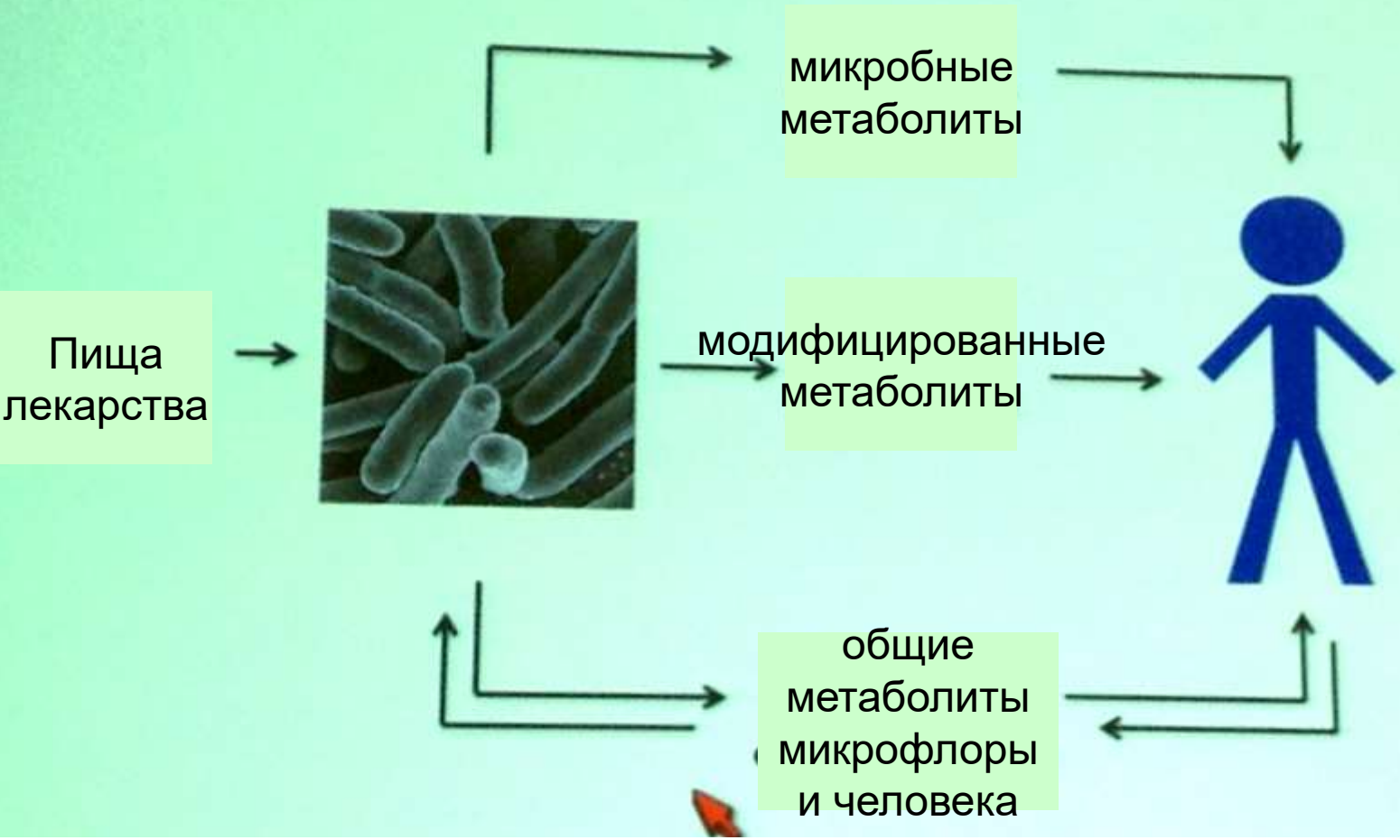
June 2012

Review Team

Douglas	**LaBrecque (chair)**	**USA**
Zaigham	Abbas	Pakistan
Frank	Anania	USA
Peter	Ferenci	Austria
Aamir	Ghafoor Khan	Pakistan
Khean-Lee	Goh	Malaysia
Saeed S.	Hamid	Pakistan
Vasily	Isakov	Russia
Maribel	Lizarzabal	Venezuela
Manuel	Mojica Pernaranda	Colombia
Juan Francisco	Rivera Ramos	Mexico
Shiv	Sarin	India
Davor	Štimac	Croatia
Alan B.R.	Thomson	Canada
Muhammed	Umar	Pakistan
Justus	Krabshuis	France
Anton	LeMair	Netherlands

© World Gastroenterology Organisation, 2012

Gut Microbe-Host Metabolic Interactions

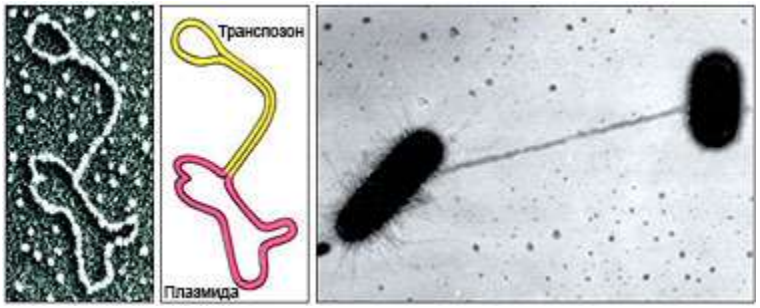


Микробные метаболиты составляют 1/3 молекул в плазме крови человека; это сильно коррелирует с состоянием здоровьем и заболеваниями

Review of human microbiota metabolic interactions: J. K. Nicholson et al. *Science* 2012, 336, 6086.

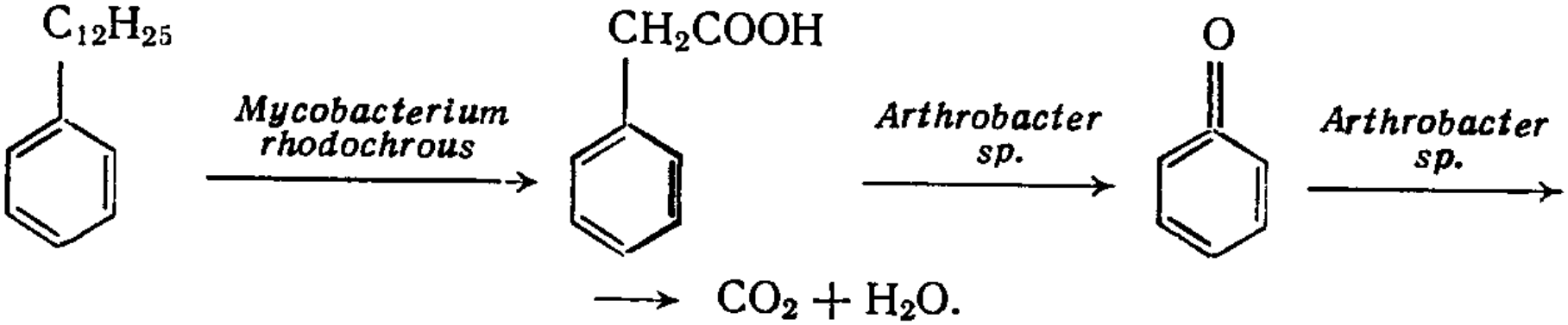
Понятие микробных сообществ

- В естественных условиях микроорганизмы не существуют в качестве одиночных изолированных клеток, а находятся в составе **микробных сообществ**, к которым относятся **микробные колонии**.
- Внутри микробного сообщества бактерии объединены в целостную структуру за счет межклеточных контактов двух типов.
- К первому относятся цитоплазматические мостики - тончайшие мембранные трубочки, соединяющие цитоплазмы различных клеток.
- Второй тип характеризуется тесным слипанием бактериальных клеток, при котором на определенных участках бактерии имеют общую клеточную стенку. Наличие подобных контактов обеспечивает бактериям передачу различных молекул, имеющих небольшую массу, в том числе частичек ДНК.
- Это обусловливает возможность генерирования общих ответов на внешние воздействия даже в том случае, если они достигли малого числа клеток. Значение микробных сообществ состоит в том, что они выполняют защитную функцию, обеспечивая более высокую устойчивость к воздействию внешних факторов.



http://www.eurolab.ua/microbiology-virology-immunology/3660/3667/30339/

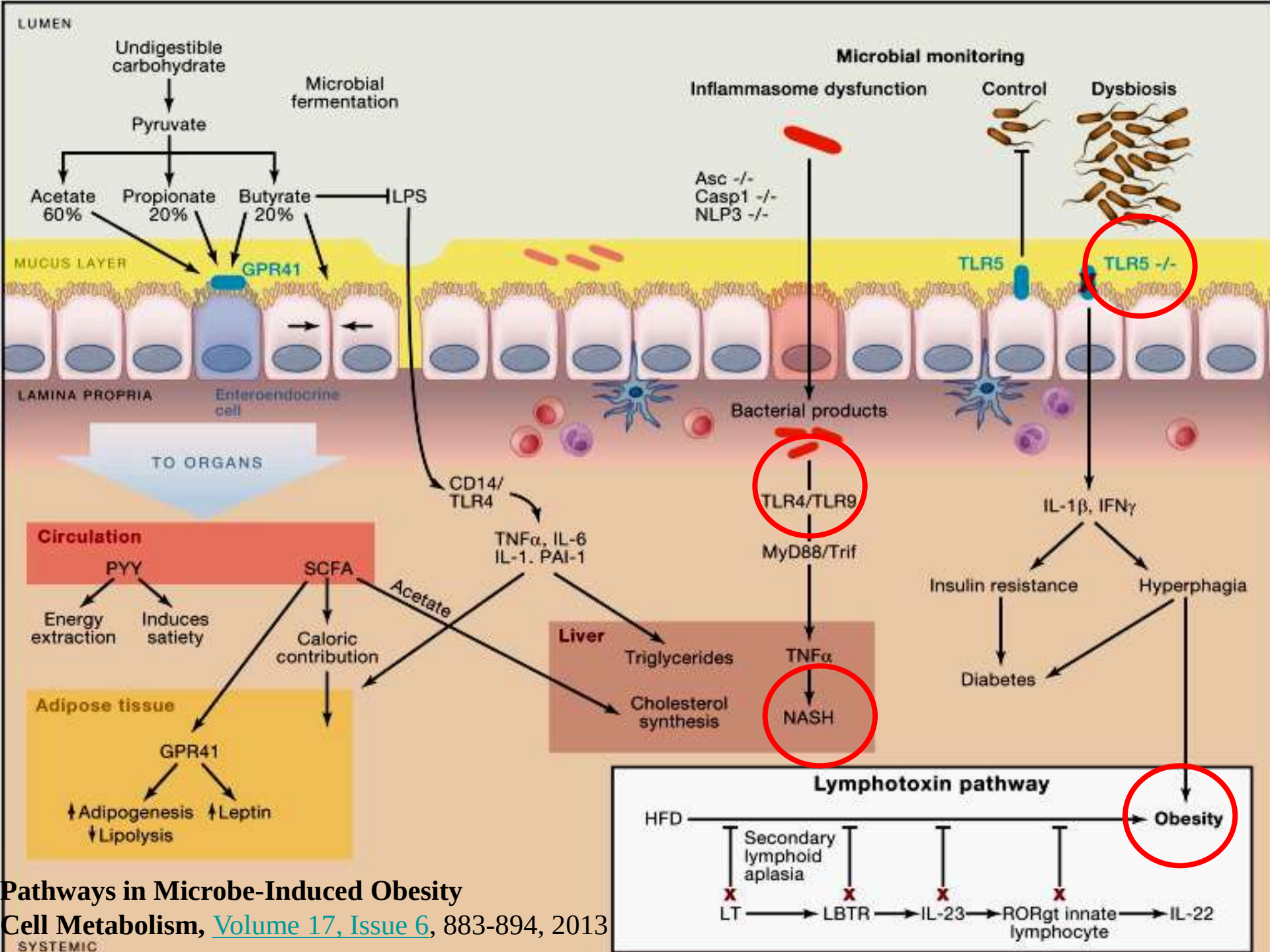
Биологический смысл формирования микробных сообществ



Понятие микробных сообществ

- В микробных сообществах бактерии обладают неизвестными ранее свойствами, проявляя признаки многоклеточных организмов. Сообщества покрыты поверхностной пленкой, основу которой составляет элементарная мембрана. Она покрывает всю поверхность сообщества с наружной и внутренней стороны и состоит из белков и полисахаридов. В МС наружная мембрана является общей для разных микроорганизмов.
- В организме человека бактерии также существуют в виде микробных сообществ. Это касается как нормальной микрофлоры, так и патогенов. В процессе колонизации они образуют сообщества, которые постепенно объединяются в биопленки. Выживаемость бактерий в таких сообществах весьма высока в присутствии антибактериальных препаратов. При этом различные антибиотики и химиотерапевтические препараты обладают индивидуальной способностью проникать сквозь оболочки микробных сообществ, что имеет существенное практическое значение в химиотерапии инфекционных заболеваний.
- В 1879 Байер обнаружил зоны Байера (зоны контактов) между внешней и внутренней мембранами (Гр-)клеток. Через них проходят различные вещества, осуществляется заражение бактериальными вирусами, обмен генетическим материалом между бакт. клетками.
- Зоны Байера занимают примерно 5% поверхности мембран. Их примерно 300 на поверхности клетки. Наиболее эффективно функционируют в процессе роста.
- В покоящемся состоянии зоны Байера не выявляются.
- Кольцевые зоны контактов – перисептальные кольца – возможно образуются в процессе деления

http://www.eurolab.ua/microbiology-virology-immunology/3660/3667/30339/



Pathways in Microbe-Induced Obesity

Cell Metabolism, Volume 17, Issue 6, 883-894, 2013

…elevated LPS levels (defined as <u>metabolic endotoxaemia</u>).

Влияние высокожировой диеты на активность маркеров воспаления и оксидативного стресса в висцеральнос жире и подкожном жире, а также их снижение на фоне приема кишечных антибиотиков.

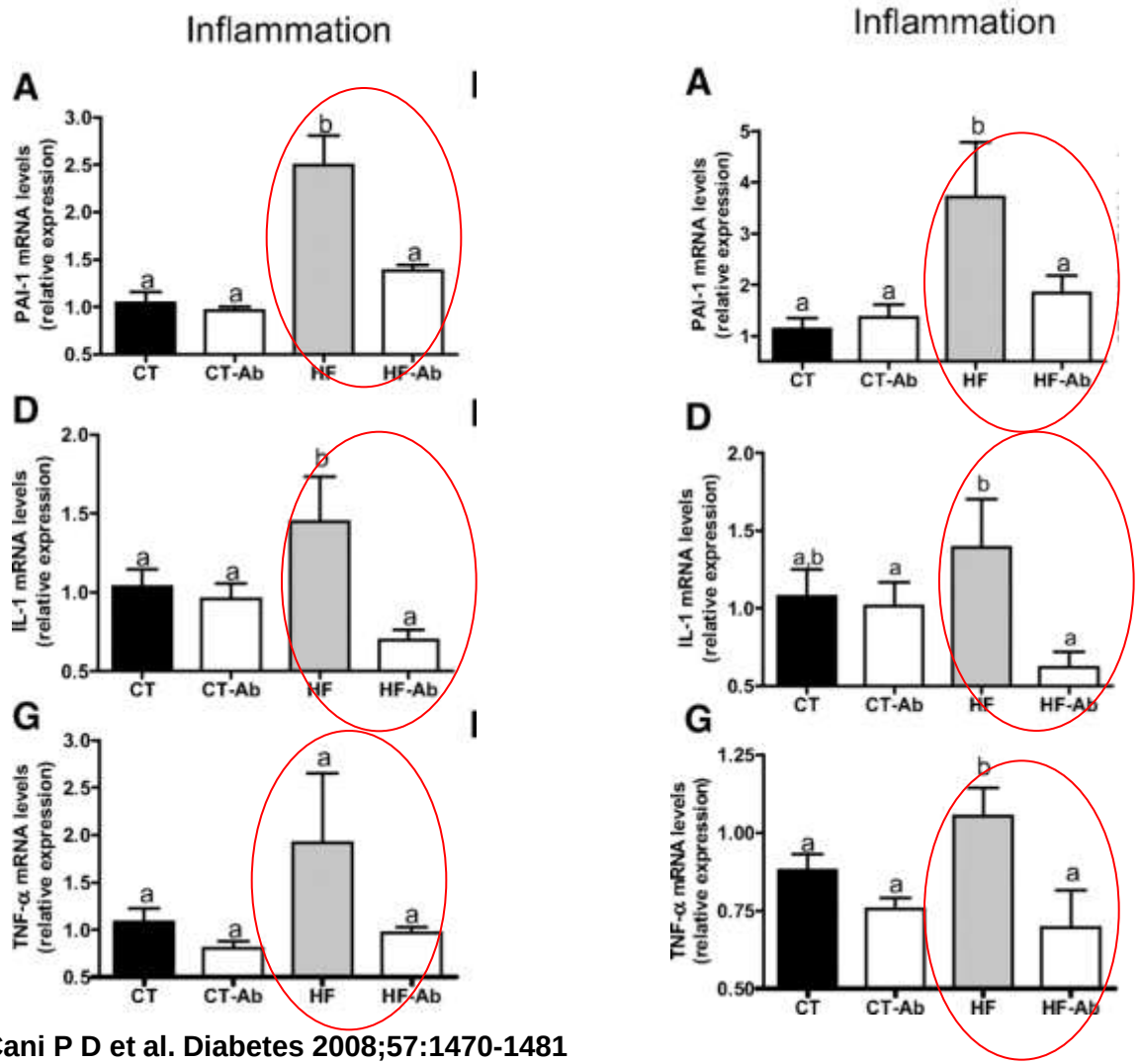
visceral adipose **subcutaneous adipose**

plasminogen activator inhibitor type-1 (**PAI-1**)

Ингибитор активатора плазминогена типа-1 (**PAI-1**)

IL-1

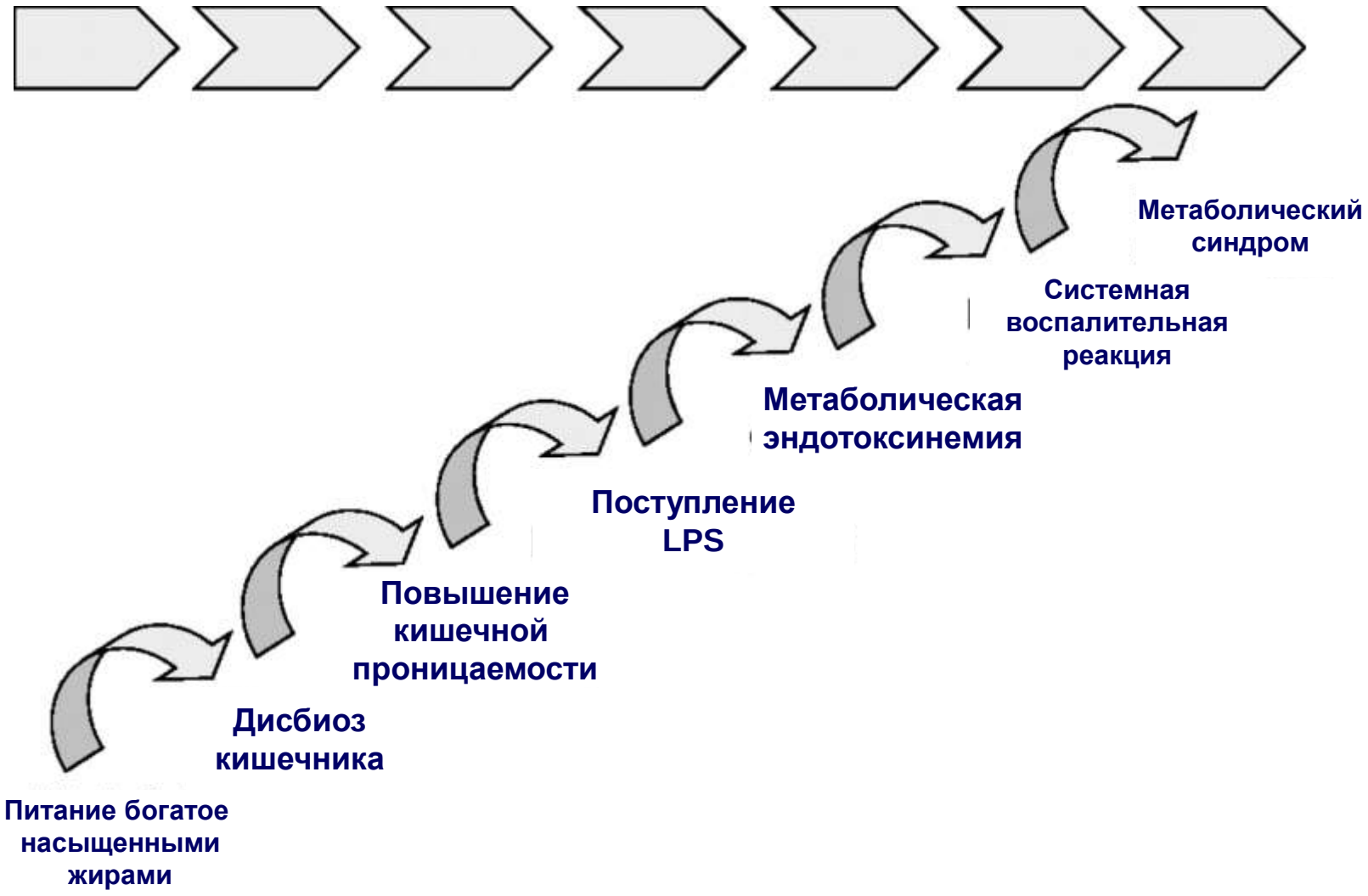
TNF-α



Cani P D et al. Diabetes 2008;57:1470-1481

American Diabetes Association

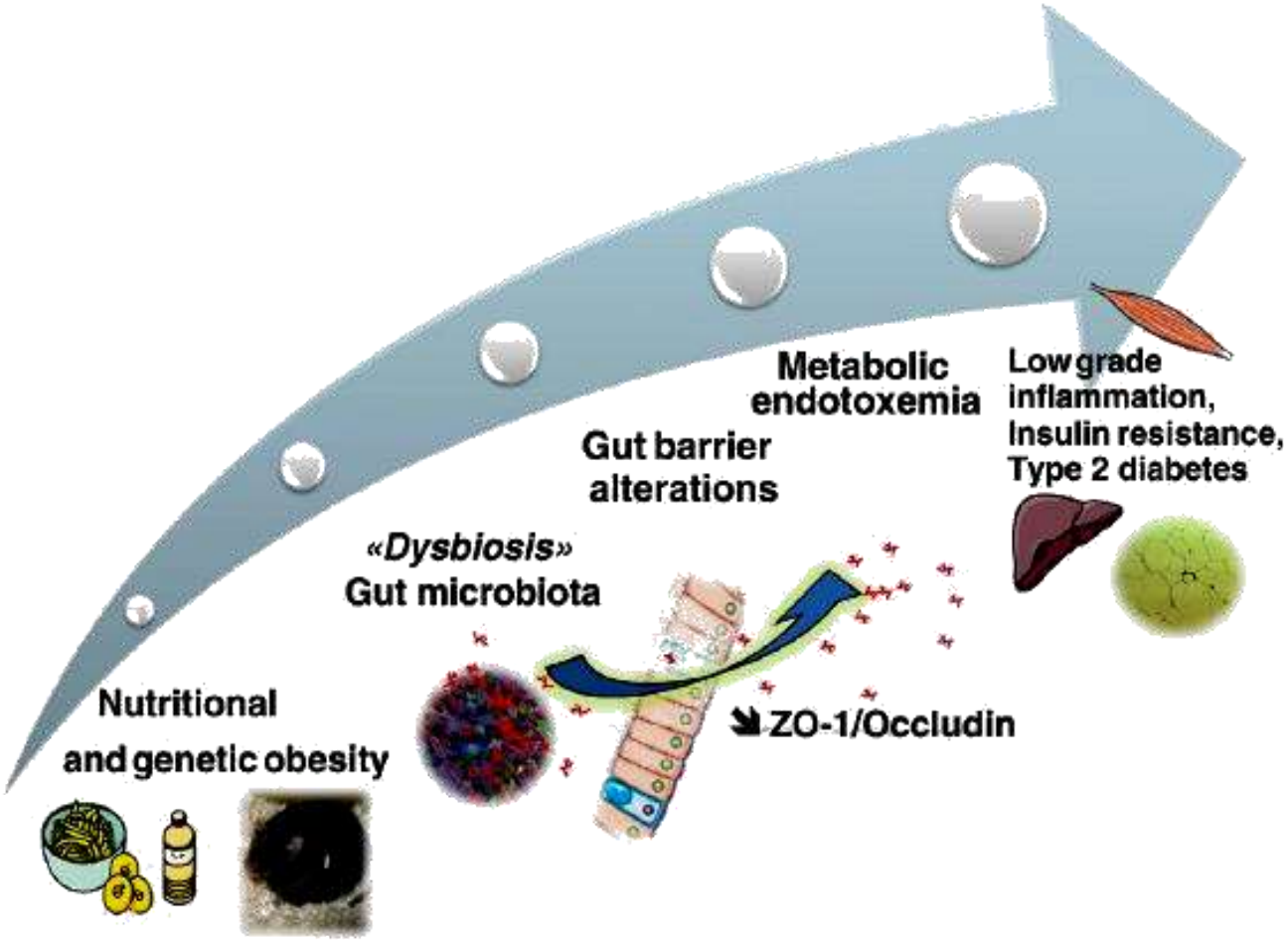
Гипотеза бактериально-индуцированного метаболического синдрома.



Cani P D et al. Diabetes 2008;57:1470-1481

American Diabetes Association

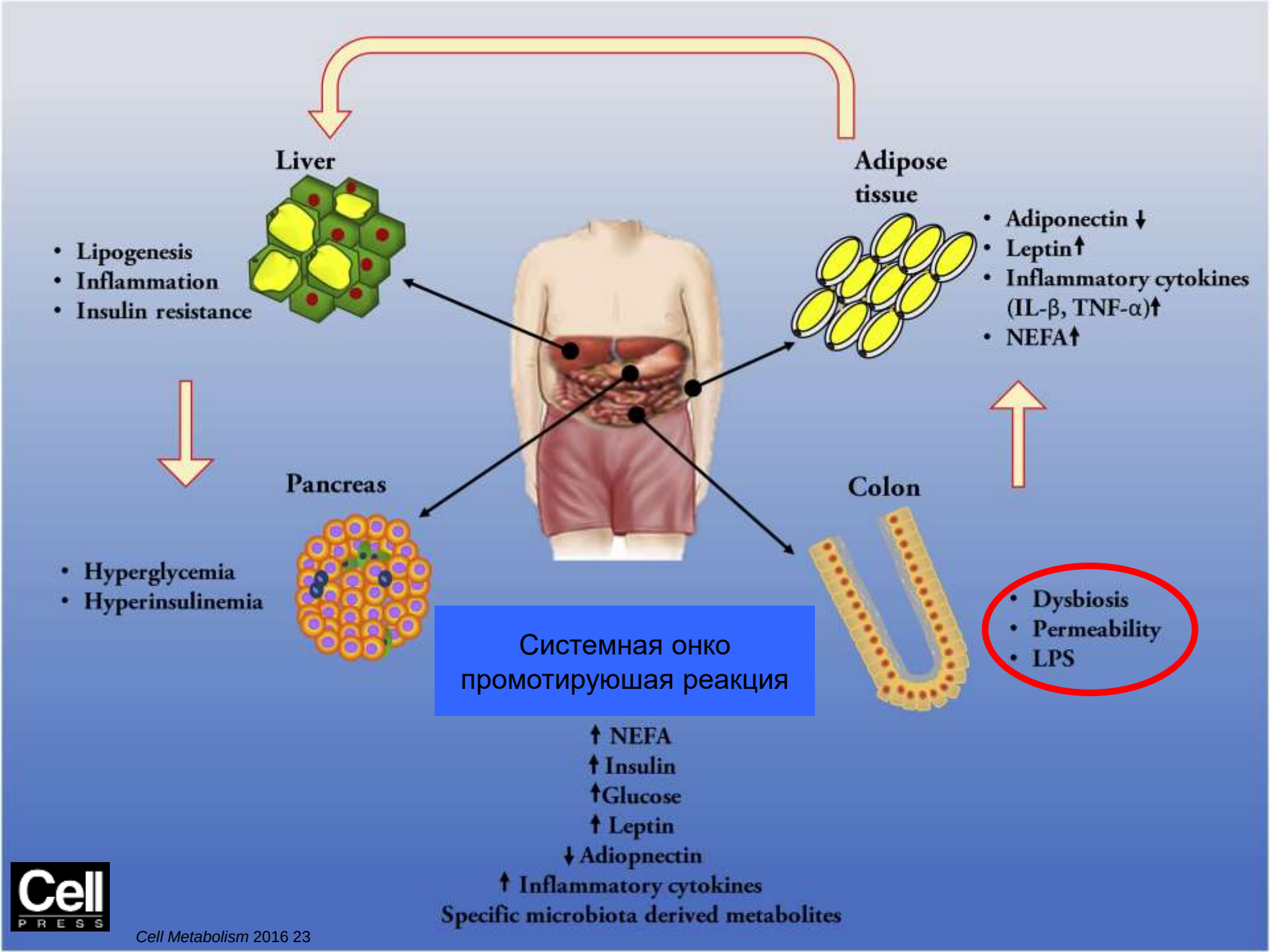
КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ, КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ



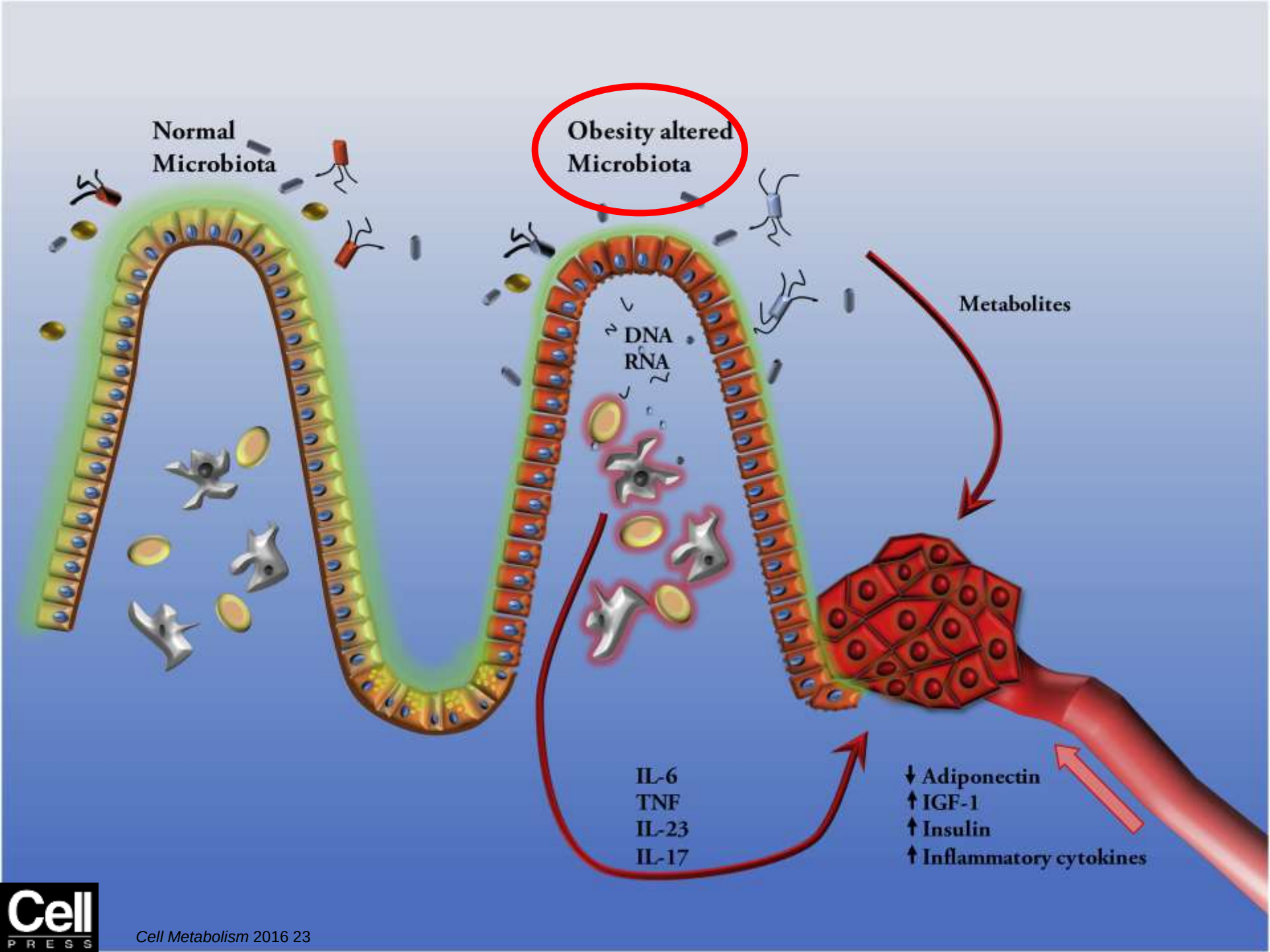
Patrice D. Cani, Nathalie M. Delzenne 2011

Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Metabolism and Nutrition Research Group, Brussels, Belgium

Innate Immune Receptors: Key Regulators of Metabolic Disease Progression
Cell Metabolism, 2013



Cell Metabolism 2016 23

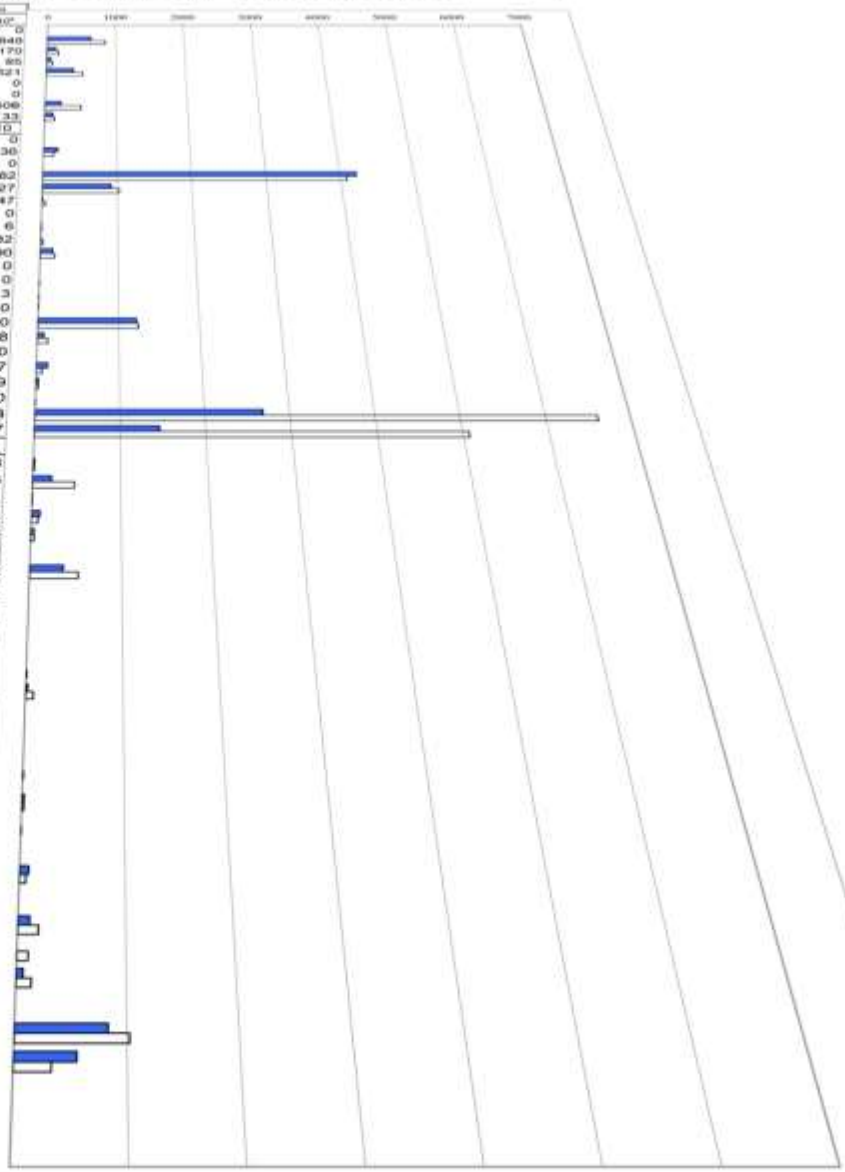


Cell PRESS
Cell Metabolism 2016 23

Результаты исследования состава микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии. Метод сертифицирован Росздравнадзором. Разрешение ФС-2010/036 от 24.02.2010
Лицензия на осуществление медицинской деятельности № ЛО-01-002528 от 13 января 2012 г.
Выполнено Центром дисбиозов С-Петербург, Б. Сампсониевский пр., 60 лит А, тел/факс 336 93 95

АК-12-263 Малаа С.В.

№ Микроорганизм	Проба	Норма
Кожа, слизистая, ацидобактерии	кол ×10⁶	кол ×10⁶
1 Streptococcus sp	0	0
2 Streptococcus Ruminococcus	841	840
3 Streptococcus mitis (anaerobius)	129	170
4 Staphylococcus	58	85
5 Staphylococcus intermedius	388	821
6 Bacillus megaterium	0	0
7 Bacillus cereus	0	0
8 Lactococcus	228	509
9 Corinebom CDC group XX	114	133
Анаэробы	кл/г ×10	кл/г ×10
10 Eubacterium	0	0
11 Eubacterium lentum (group A)	193	136
12 Eubacterium moniliforme shsp	0	0
13 Eubacterium	4221	4062
14 Clostridium ramosum	917	1027
15 Clostridium propionicum	1	47
16 Clostridium hyotyficum	0	0
17 Clostridium perfringens	4	6
18 Clostridium coccoides	0	32
19 Clostridium difficile	158	190
20 Bacteroides hypermegas	0	0
21 Bacteroides fragilis	0	0
22 Bacteroides ruminicola	0	3
23 Propionibacterium	3	0
24 Propionibacterium freundenreihii/CL sub	1218	1240
25 Propionibacterium jensenii	78	128
26 Peptostreptococcus anaerobius 18623	0	0
27 Peptostreptococcus anaerobius 17642	134	67
28 Prevotella	28	29
29 Fusobacterium/Haemophylus	0	0
30 Lactobacillus	2688	6613
31 Bifidobacterium	1465	5067
Аэробные актинобактерии	кл/г ×10	кл/г ×10
32 Actinomyces	16	13
33 Actinomyces viscosus	215	476
34 Pseudonocardia	0	1
35 Streptomyces	93	72
36 Rhodococcus	32	36
37 Actinomadura	0	0
38 Nocardia asteroides	367	529
39 Mycobacterium tuberculosis	0	0
Энтеробактерии и энтерококки	кл/г ×10	кл/г ×10
40 сем. Enterobacteriaceae(E.coli и пр)	0	0
41 Campylobacter mucosalis	0	0
42 Helicobacter pylori	0	5
43 Enterococcus	21	80
43 Грам (-) палочки	кл/г ×10	кл/г ×10
44 Pseudomonas aeruginosa	0	0
45 Acinetobacter	0	0
46 Stenotrophomonas maltophilia	6	0
47 Alcaligenes	21	18
48 Porphyromonas	0	0
49 Flavobacterium	0	0
50 Butyrivibrio	87	60
Грибы	кл/г ×10	кл/г ×10
51 Candida	111	194
52 Микр грибы, кампестерол	0	104
53 Микр грибы, ситостерол	63	138
Вирусы		
54 Herpes	833	1026
55 Цитомегаловирус	560	337
Хламидии	кл/г ×10	кл/г ×10
56 Chlamidia trachomatis	0	0
Репер	0	0
Общая микробная нагрузка	15090	24021



Микробные маркеры в крови. Выполнено 30.03.2012. Общая микробная нагрузка снижена. В избытке: Peptostreptococcus anaerobius 17642 (в два раза) - выделены желтым; *Propionibacterium*, Stenotrophomonas maltophilia (в три раза) - выделены красным. **В дефиците:** микроорганизмы выделенные бирюзовым.

ЛЕЧЕНИЕ

Модификация образа жизни имеет ключевое значение для лечения и профилактики НАЖБП.

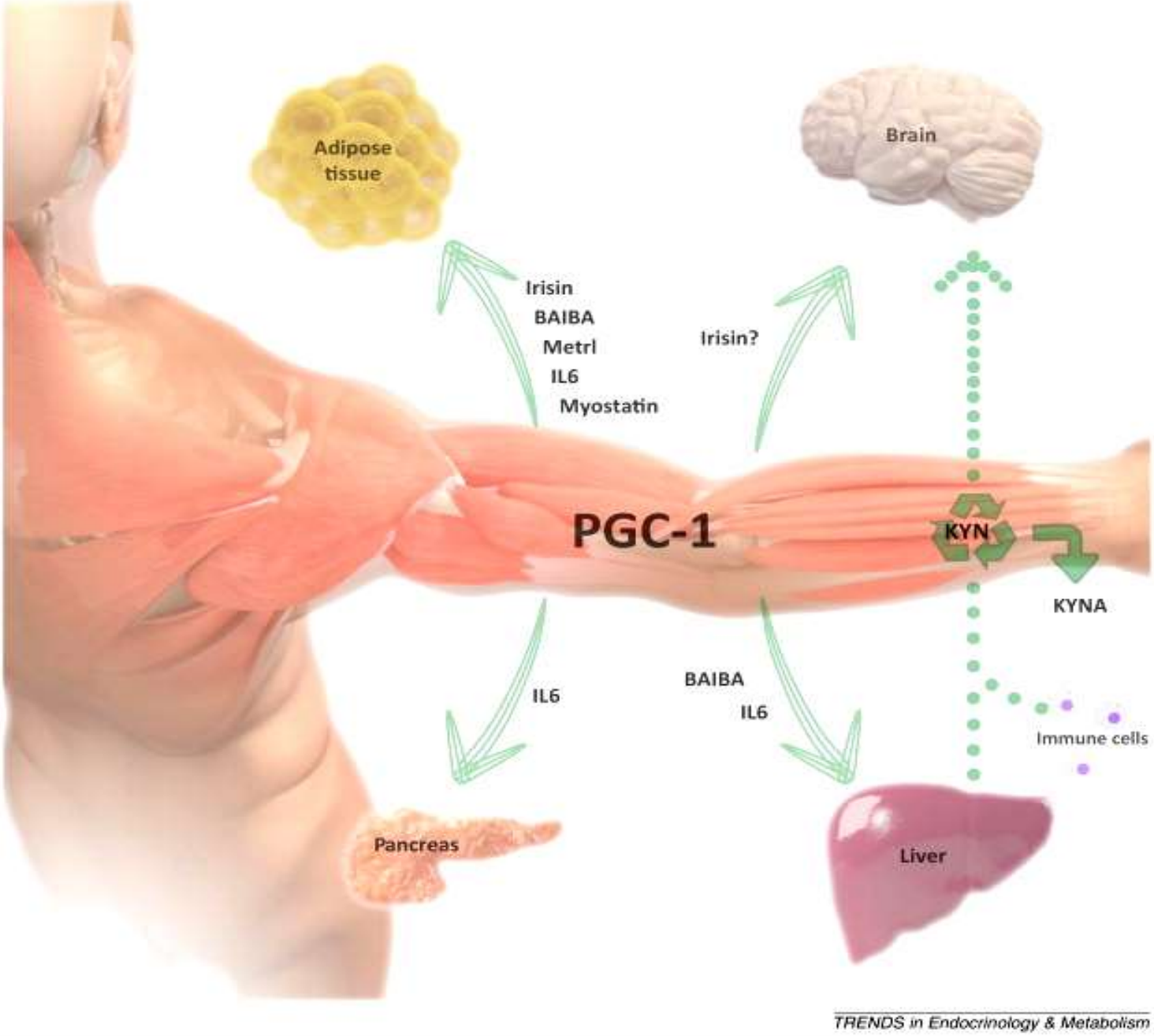
- Снижение массы тела в целом уменьшает стеатоз печени благодаря гипокалорийной диете и/или повышенной физической активности (класс рекомендаций 1, уровень достоверности А).

- Снижение массы тела хотя бы на 3–5% необходимо для уменьшения стеатоза печени, но для уменьшения некроза и воспаления печени может потребоваться большее снижение массы тела – до 10% (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В)

The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology

Рекомендации EASL по диагностике и лечению НЖБП, 2016

23. Структурированные программы, направленные на модификацию образа жизни в сторону здорового питания и увеличения физической активности необходимо для терапии НАЖБП (C2)
24. Пациенты без NASH или фиброза должны получать только рекомендации по здоровому питанию и физической активности (B2)
25. Пациенты с избыточной массой тела / ожирением и НАЖБП должны произвести модификацию образа жизни. Так, потеря веса 7-10% приводит к улучшению биохимических показателей и гистологии (B1)
26. Диетические рекомендации должны учитывать калораж. Для терапии НАЖБП требуется ограничение или исключение субпродуктов, продукты или напитков, с высоким содержанием глюкозы и/ или фруктозы. Питание должно быть скорректировано в направлении средиземноморской диеты (B1).
27. Аэробные упражнения и тренировки с отягощениями способствуют эффективному уменьшению жир в печени. Выбор физических нагрузок должен разрабатываться на основе предпочтений пациентов, и поддерживаться в долгосрочной перспективе (B2)
32. Терапия ожирения и диабета, бариатрическая терапия уменьшают стеатоз печени печени и, скорее всего, снижают прогрессирование НАСГ; проспективные наблюдения показали улучшение также гистологической картины NASH, включая фиброз (B1).



Trends in Endocrinology & Metabolism 2015 26, 305-314DOI: (10.1016/j.tem.2015.03.010)

Энерготраты «стандартного» человека (массой 60 кг) при различных видах деятельности, ккал/ч

Сон	50
Отдых лежа без сна	65
Чтение вслух	90
Домашняя работа (уборка)	120-240
Спокойная ходьба	190
Быстрая ходьба	300
Бег трусцой	360
Ходьба на лыжах	420
Езда на велосипеде	210-540
Катание на коньках	180-600
Плавание	180-400
Гребля	150-360
Работа в лаборатории стоя	160-170
Работа в лаборатории сидя	110
Делопроизводство	100

Энергетическая ценность некоторых продуктов, ккал на 100 г

Хлеб ржаной	170
Хлеб пшеничный	240
Пирожные	320-540
Сахар	379
Молоко	59
Масло сливочное	749
Сыр российский	371
Масло подсолнечное	899
Картофель отварной	82
Яблоки	39
Говядина отварная	254
Котлеты говяжьи	220
Яйца (1 шт.)	63
Треска отварная	78
Сок виноградный	71

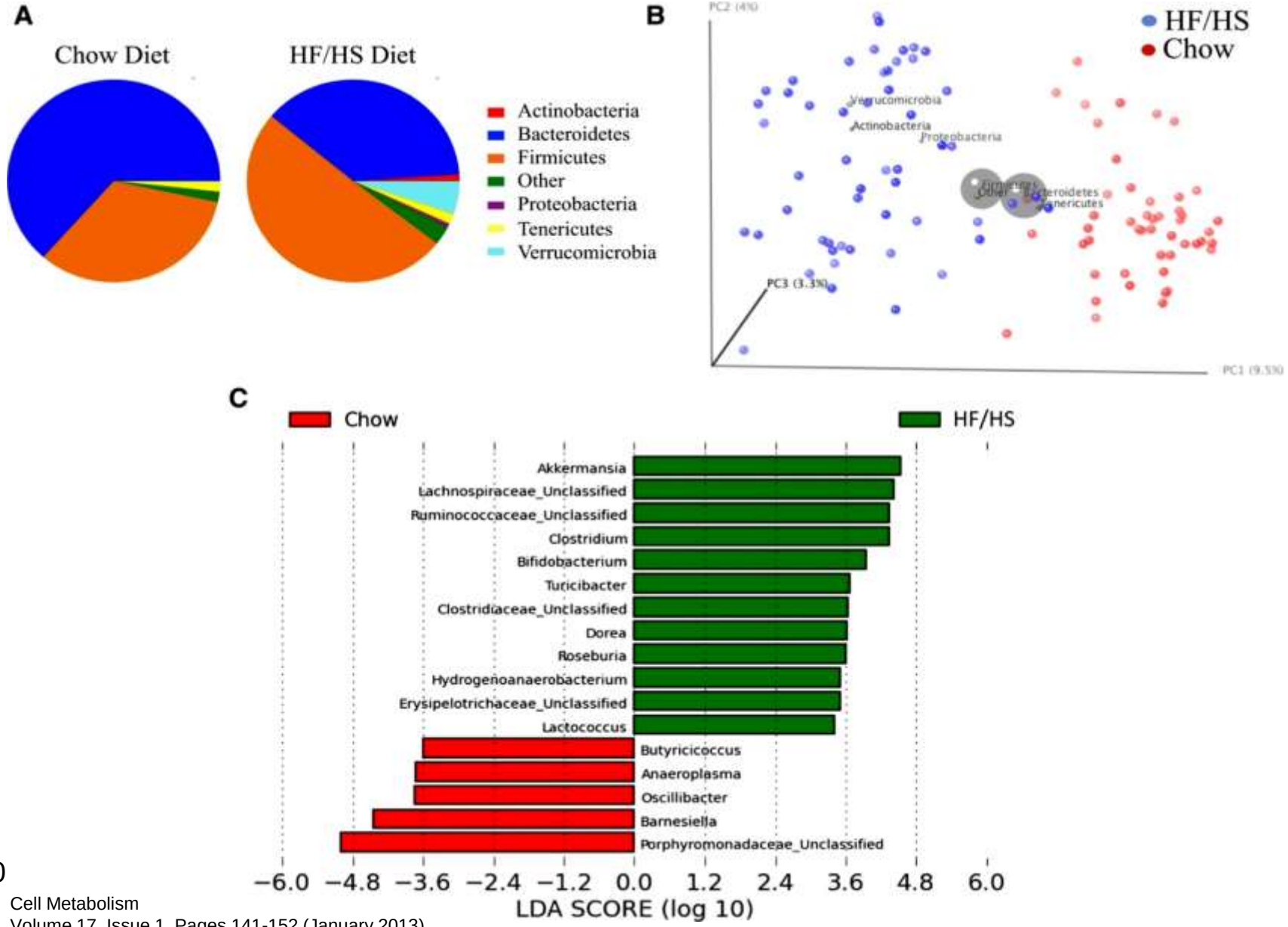
Учёный Макс Вишновский (Max Wishnofsky) определил, что один фунт жира в теле человека соответствует 3 500 килокалориям. Таким образом, один килограмм жира равен 7 716 ккал.

Расход калорий

Активность	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Аэробика (выс. активность)	104 ккал	207 ккал	311 ккал	414 ккал
Аэробика (низ. активность)	74 ккал	148 ккал	222 ккал	296 ккал
Бег (200 м/мин)	170 ккал	339 ккал	509 ккал	678 ккал
Велосипед (19-23 км/ч)	118 ккал	236 ккал	354 ккал	472 ккал
Велотренажёр	155 ккал	310 ккал	465 ккал	620 ккал
Коньки	101 ккал	201 ккал	302 ккал	402 ккал
Подъем по лестнице	105 ккал	210 ккал	315 ккал	412 ккал
Прыжки через скакалку	148 ккал	295 ккал	443 ккал	590 ккал
Ролики	104 ккал	207 ккал	311 ккал	414 ккал

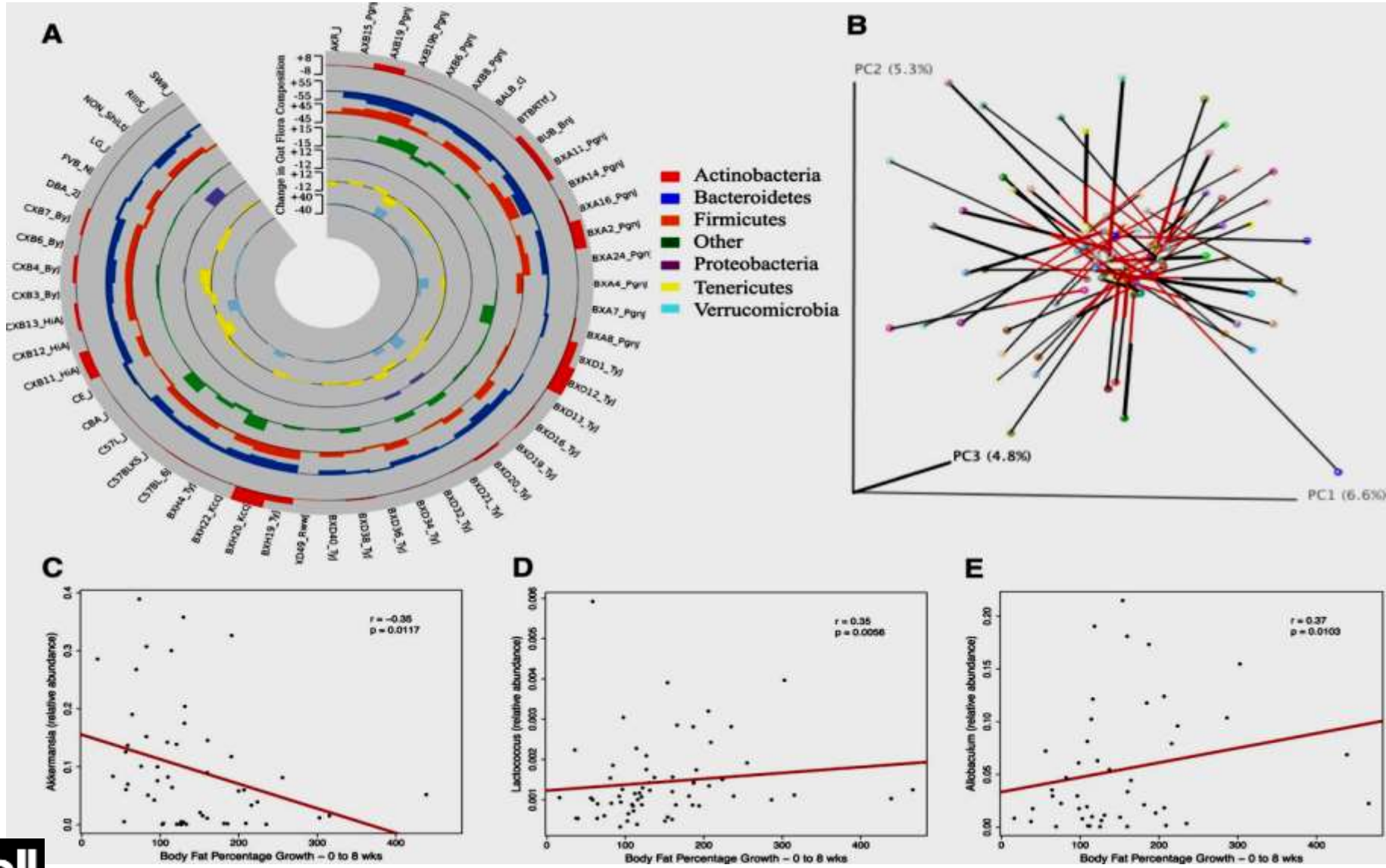
27.07.2009	28.07.2009	29.07.2009	30.07.2009	31.07.2009	01.08.2009	02.08.2009
110,7	111,2	110,7	110,7	110,7	110,6	110,3
0 Творог со сметаной, терброд, кофе б.с.	8.00 Каша овсянля, кофе, бутерброд	8.30 Каша геркулесовая, бутерброд, кофе б.с.	8.30 Мюсли, кофе б.с., вафли	8.30 Каша геркулесовая, кофе	10.00 Каша геркулесовая, кофе б.с.	9.00 Кофе, бутерброд
.00 Греческий салат, суп роковый, капуста цветная	12.00 Салат витаминный, щи из св. капусты, баклажаны фаршир. Мясом	13.00 Салат витаминный, окрошка, макароны с сыром	13.00 Салат огурец и редис, окрошка, антрекот из говядины	13.00 Салат греческий, суп грибной, пельмени	14.00 Сок св. 330мл	13.00 Мюсли с молоком
.00 Сок св. 200мл	18.30 Шпроты в масле, хлеб, котлеты рыбные	18.30 Каша гречневая с молоком, чай черн., вафли	20.00 Салат оливье, телятина гриль, вино сух. 350мл, чай черный, печенье	19.00 Каша гречневая, сосиски, чай черн., вафли	16.00 Ветчина, стейк из говядины, пиво 0.5л, кофе б.с.	16.00 Кофе, бутерброд
.00 Котлеты рыбные, чай рн.	22.00 Слива				21.30 Кефир 200мл	20.00 Пиво 1л.
						21.30 Индейка туш., чай зел.
111,5	111,1	111,6	111,5	111,5	111,5	110,3
	316		380			361

Динамика изменения кишечной микробиоты при диете, богатой животными жирами



Cell Metabolism
Volume 17, Issue 1, Pages 141-152 (January 2013)

Взаимосвязь динамики кишечной микробиоты и жировой компоненты массы тела

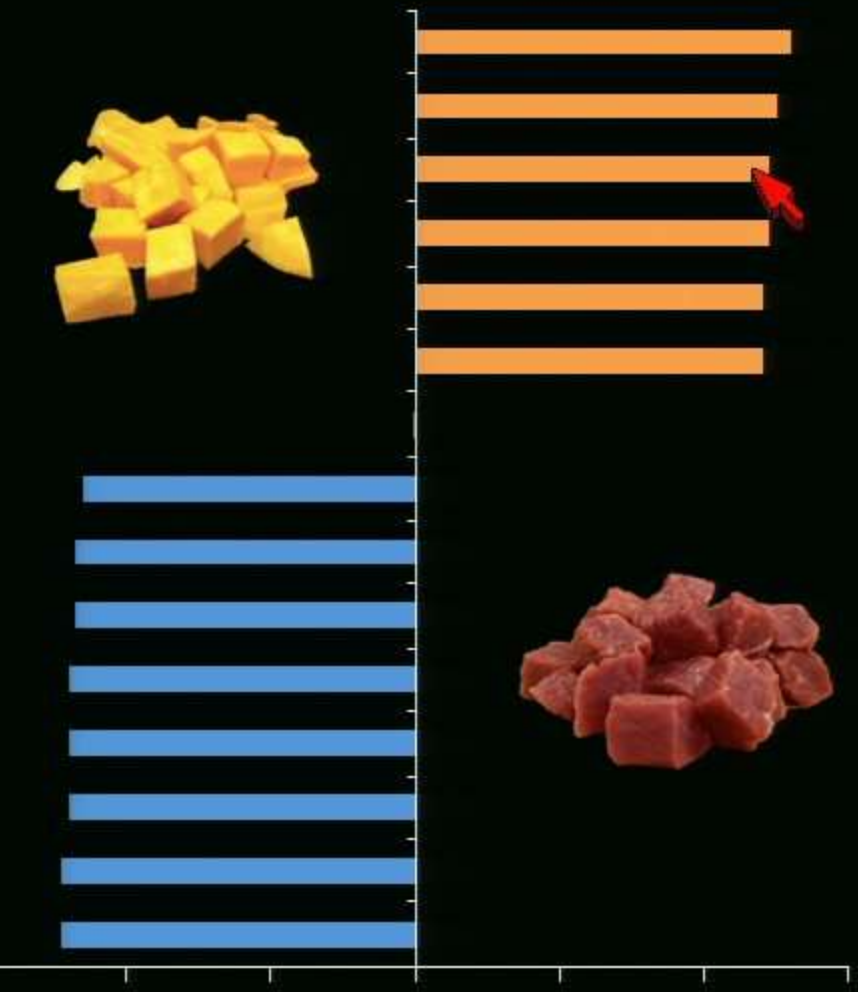


Cell Metabolism
Volume 17, Issue 1, Pages 141-152 (January 2013)

Community shifts reflected the nutrient environment

Biomarkers of diet

LEfSe (Segata et al. 2011 *Genome Biol*)



Significant associations

Microbial biomarkers

Lachnospiraceae (f)

Firmicutes (p)

Prevotellaceae (f)

Prevotella (g)

Clostridiales (o)

Clostridia (c)

Parabacteroides distasonis (s)

Bacteroidaceae (f)

Bacteroides (g)

Bacteroidia (c)

Bacteroidales (o)

Bacteroidetes (p)

Parabacteroides (g)

Porphyromonadaceae (f)

Включение пищевых волокон в рацион при лечении ожирения

- 14 г пищевых волокон на 1000 калорий, или 25 г в день для женщин и 38 г в день для мужчин

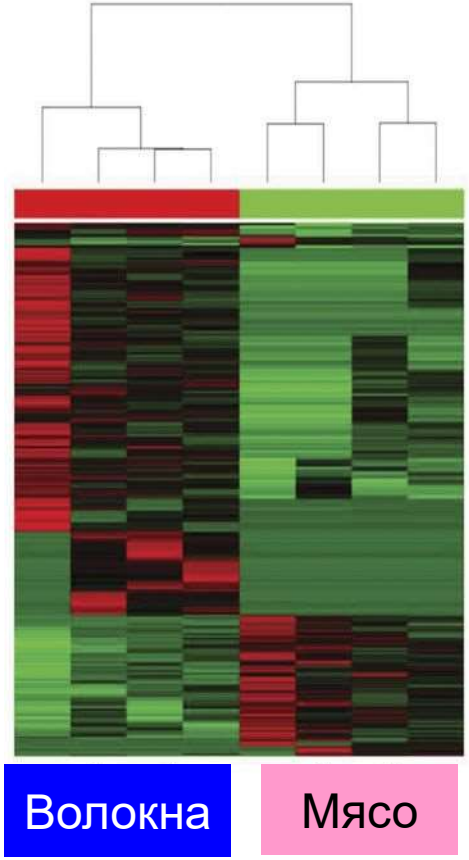
DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS, 2010

- С целью модификации микробиома у пациентов с ожирением назначалась диета с повышением суточного количества пищевых волокон **до 65 г.**

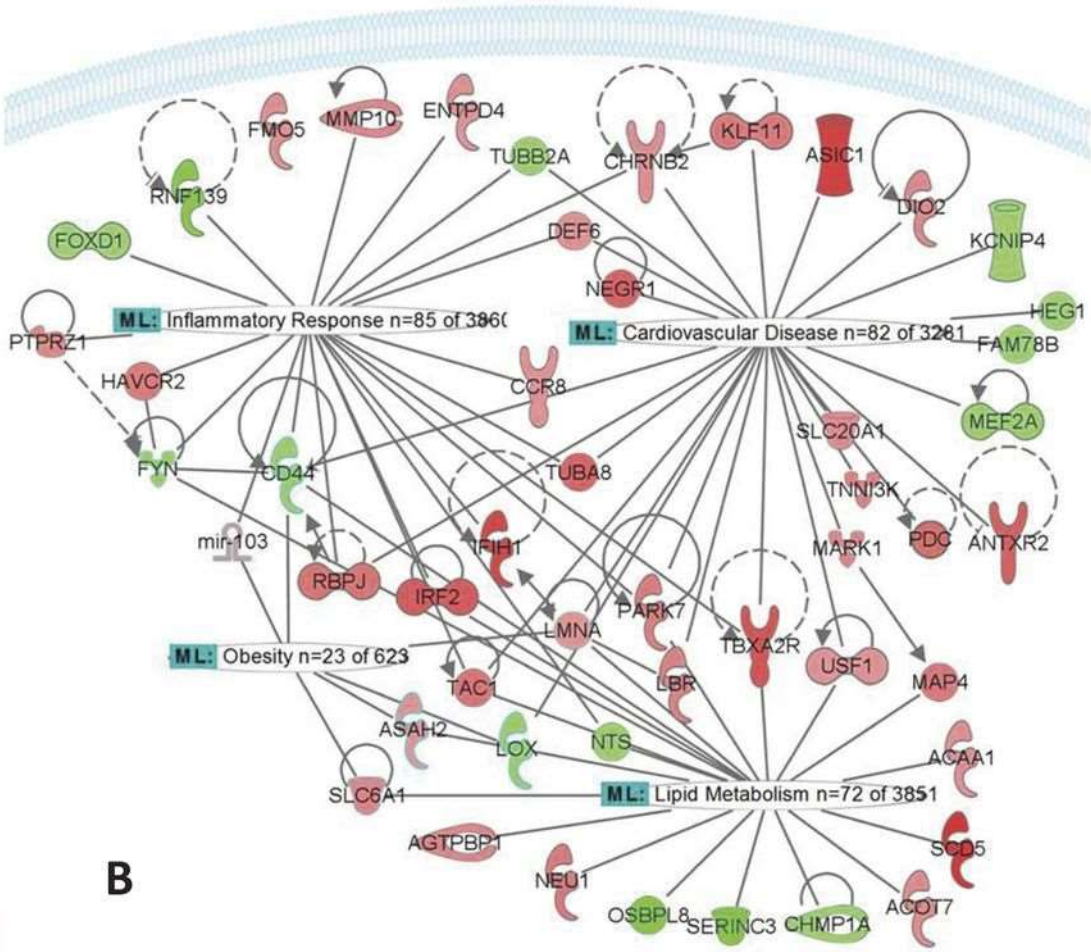
DDW2015 Digestive Disease Week®

Role of Food Composition in Modulating the Intestinal Microbiome
Jeremiah Faith

Влияние микробиома кишечника на метилирование ДНК в разных группах и последующую активность основных генов, регулирующих липидный обмен, воспаление, ожирение, развитие кардиоваскулярной патологии (зеленым цветом выделены активирующие влияния, красным – супрессирующие).



A



B

mBio

Himanshu Kumar et al, 2017

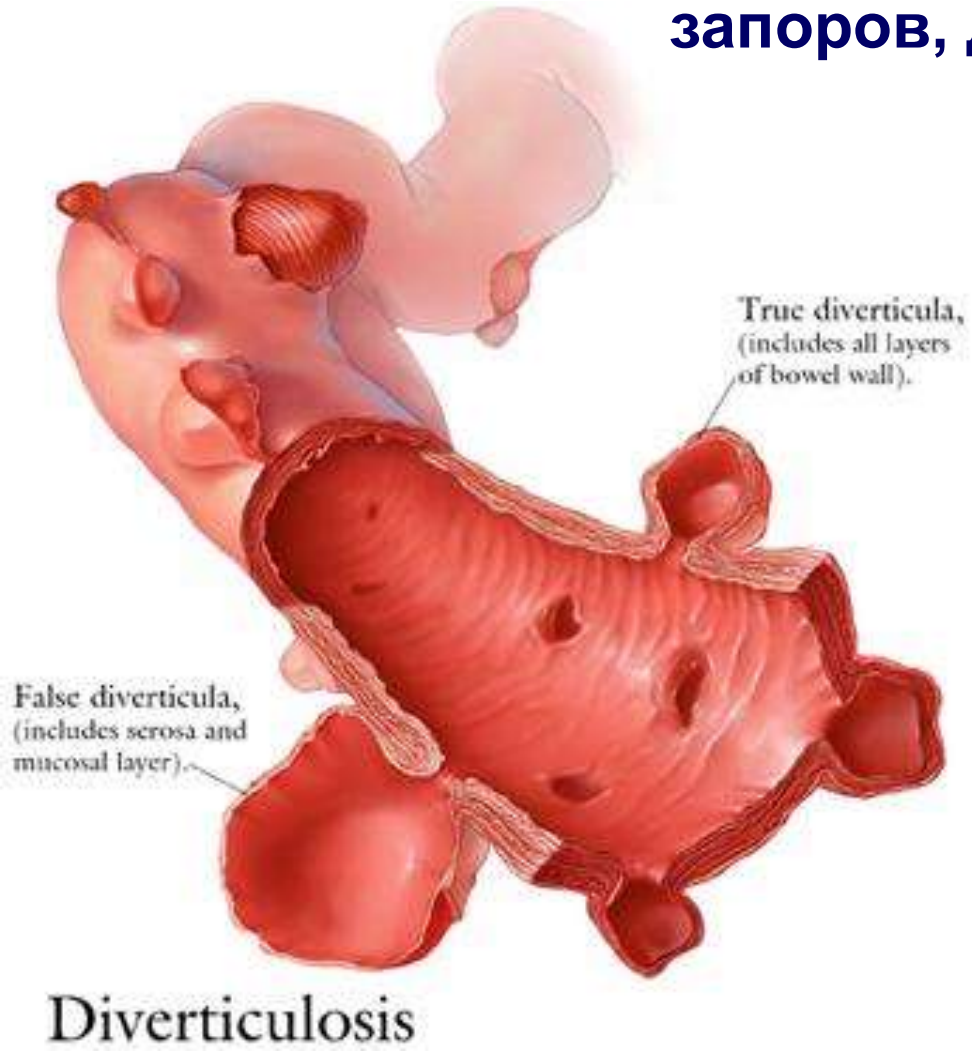
ЭУБИКОР– ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

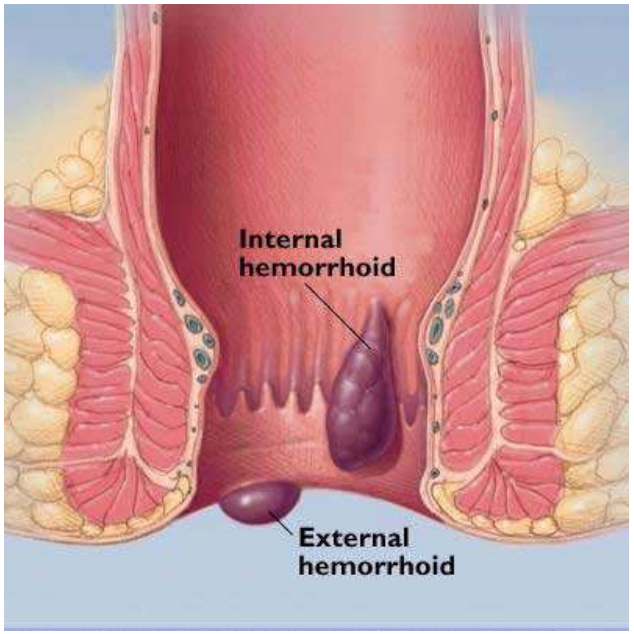
СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ ФИТОМИКРОНУТРИЕНТОВ:

Наименование показателя	Характеристика
Содержание аланина, мг/100 г	не менее 390
Содержание валина, мг/100 г	не менее 115
Содержание гистидина, мг/100 г	не менее 38
Содержание глицина, мг/100 г	не менее 310
Содержание лизина, мг/100 г	не менее 270
Содержание метионина, мг/100 г	не менее 44
Содержание лейцина, мг/100 г	не менее 462
Содержание витамина Е, мг/100 г	не менее 0,21
Содержание витамина В1, мг/100 г	не менее 0,47
Содержание витамина В2, мг/100 г	не менее 0,29
Содержание кальция, мг/100 г	не менее 38,4
Содержание меди, мг/100 г	не менее 0,48
Содержание железа, мг/100 г	не менее 5,2
Содержание пищевых волокон	не менее 17,5
Из них водорастворимых	не менее 8,5

НЕ ИМЕЕТ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

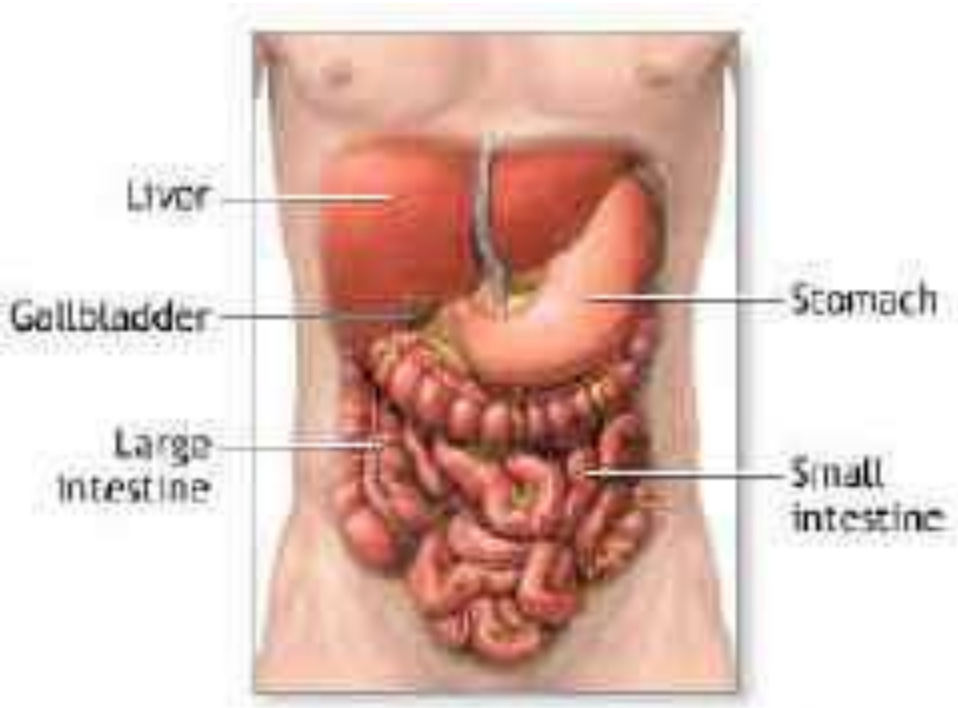
Нерастворимые пищевые волокна составляют основу каловых масс и способствуют профилактике запоров, дивертикулярной болезни и геморроя.

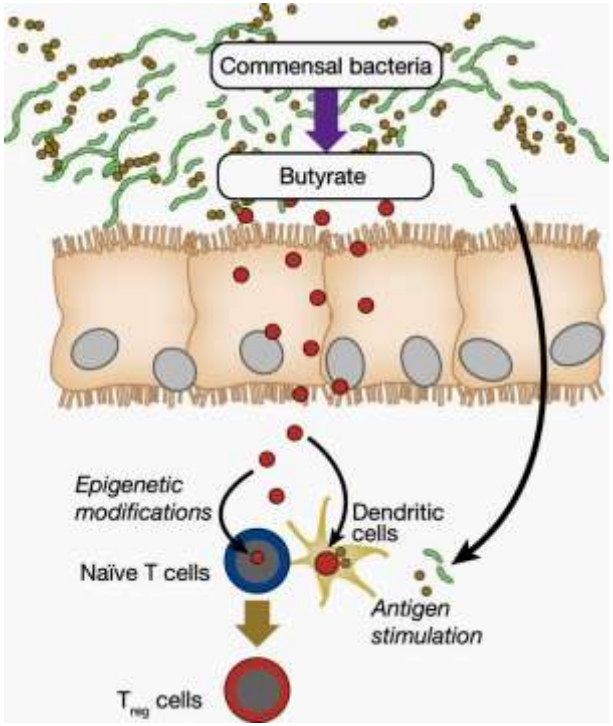




Rectal/anal hemorrhoids

Кишечная микробиота осуществляет ферментацию пищевых волокон с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в первую очередь ацетата, пропионата и бутирата – важного источника энергии для кишечного эпителия, регулятора местного иммунного ответа и обмена веществ на системном уровне.

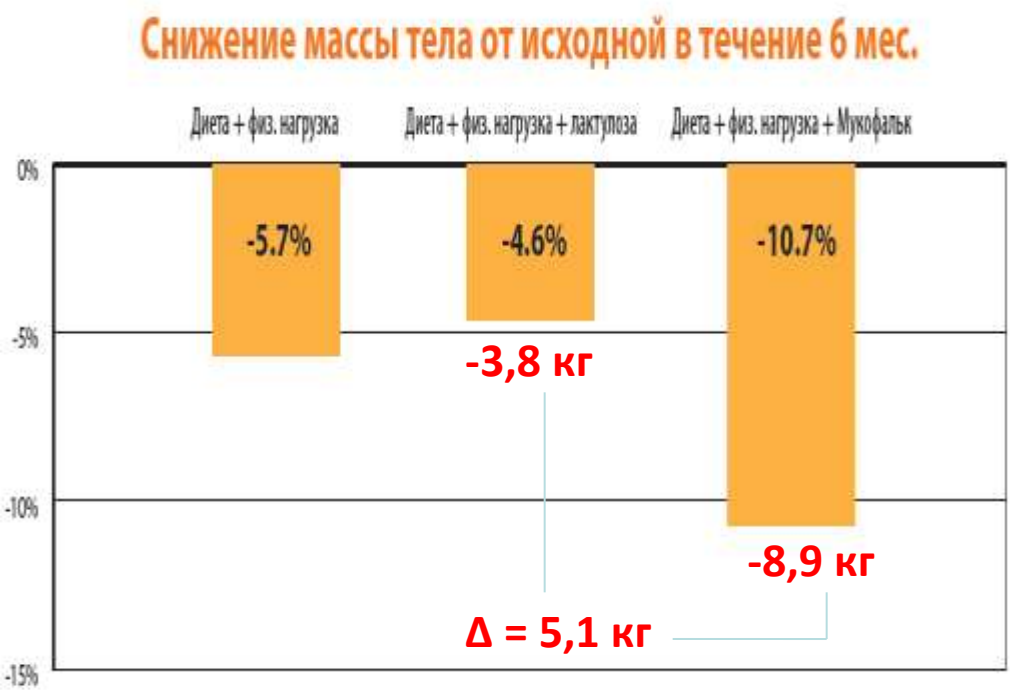




Мукофальк – оптимальное пищевое волокно-пищевой модификатор в программах снижения веса

- Псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 грамм псиллиума связывает 40 мл в воды (в 40 раз больше своего веса!)
- 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды
- В отличие от овощей и фруктов, содержащих ПВ, псиллиум имеет калорийность близкую к 0

Мукофальк в 2 раза повышает эффективность снижения массы тела диеты и физических нагрузок у пациентов с НАСГ*

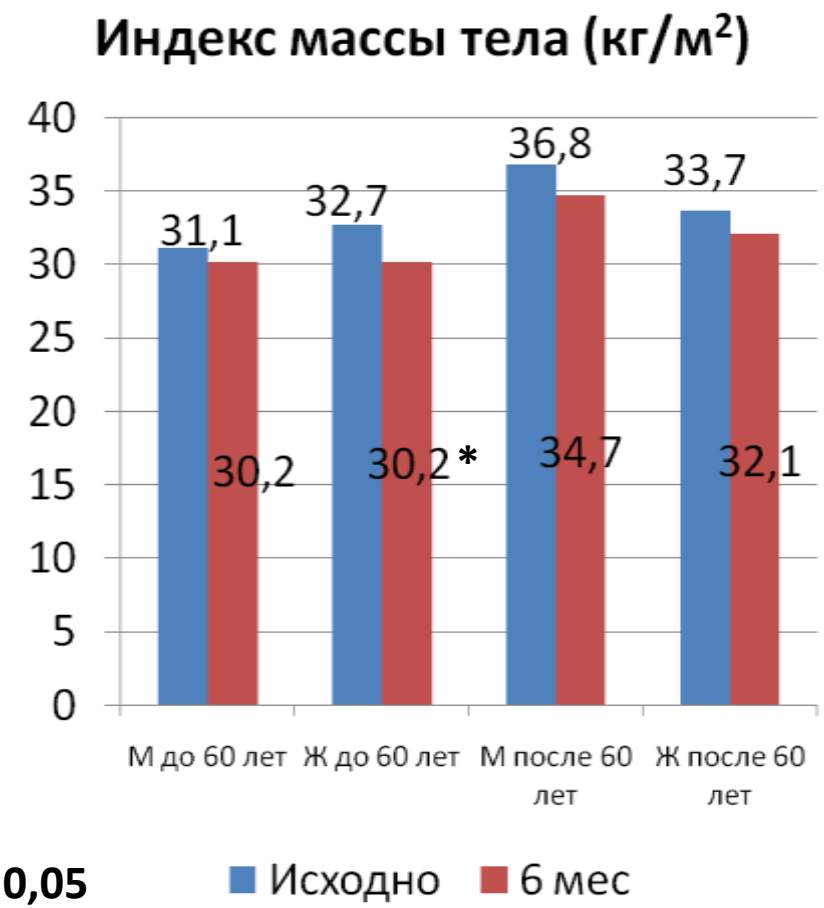


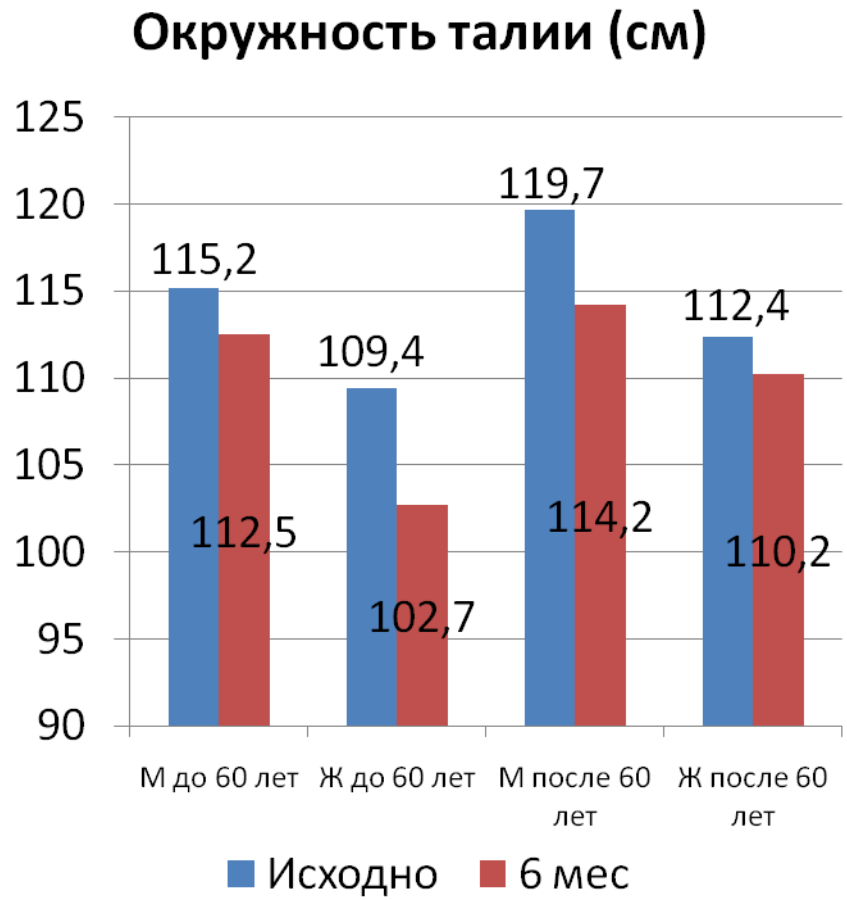
- Включение Мукофалька в комплекс мер по снижению массы тела (гипокалорийная диета, физ. нагрузка) позволило повысить эффективность лечения в 2 раза
- Напротив, включение в схему терапии лактулозы не дало никакого дополнительного эффекта, несмотря на ее пребиотическое действие

* Е.А. Маевская, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, Д.Н. Андреев Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. // Лечащий врач, апрель 2016, № 4

Влияние приема Мукофалька на массу тела и окружность талии в зависимости от пола и возраста

- **721 больной** в возрасте от 19 до 91 года
- Средний возраст 57,4 ± 7,9 Женщин - 475, мужчин -246





*** p < 0,05**

* С. Левченко И. Комисаренко **ПСИЛЛИУМ В КАЧЕСТВЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ** //ВРАЧ, №1 2018

Классификация препаратов, регулирующих состав и активность микробиоты

- **Пребиотики** - неперевариваемые в кишечнике ингридиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника;

- **Пробиотики** - живые микроорганизмы, которые при естественном введении способны оказывать благоприятное влияние на организм человека через оптимизацию его кишечной микрофлоры;

- **Синбиотики** – комбинация «пробиотик+пребиотик»;

- **Симбиотики** – комбинация «пробиотик+пробиотик».

БАКТИСТАТИН

ПРОБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ B.subtilis

метабиотическая составляющая

Селективное подавление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов

ЦЕОЛИТ

природный селективный энтеросорбент

Сорбция и выведение низкомолекулярных токсинов

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

олигосахариды, аминокислоты, микроэлементы

Стимуляция роста и активности нормальной микрофлоры

нормализация кишечной эндоэкологии

восстанавление симбиотического равновесия в системе «хозяин - микробиота»

улучшение клинического течения и результатов лечения заболеваний

БАКТИСТАТИН

ПРОБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Энтеросорбент

ЦЕОЛИТ

- ✓сорбция и выведение токсинов
- ✓селективный ионообмен элементов
- ✓ улучшение процессов пищеварения
- ✓длительное поддержание высокого уровня активности препарата
- ✓доставка компонентов препарата на всем протяжении кишечника

Метабиотик

МЕТАБОЛИТЫ B. subtilis

- ✓подавление условно-патогенных микроорганизмов и стимуляция функциональной активности нормальной микрофлоры кишечника
- ✓иммуномодулирующее действие
- ✓отсутствие аллергических реакций

Пребиотик

ГИДРОЛИЗАТ СОИ

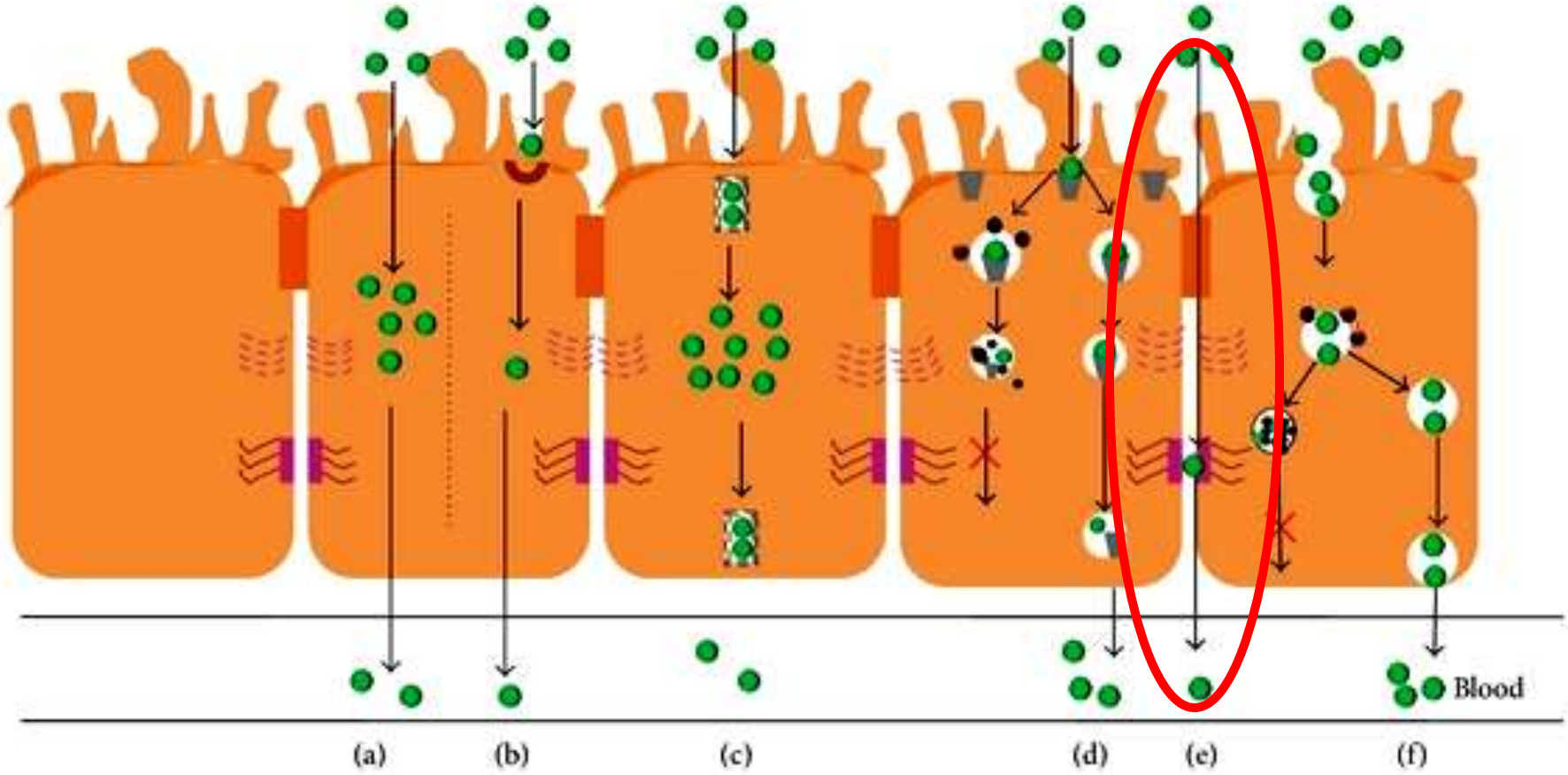
- ✓источник полноценного набора незаменимых аминокислот, олигосахаридов, витаминов, микроэлементов для микробиоты и организма человека
- ✓источник полного набора питательных веществ для роста собственной микрофлоры кишечника

✓удобная капсулированная форма для внутреннего применения
✓не требует специальных условий хранения

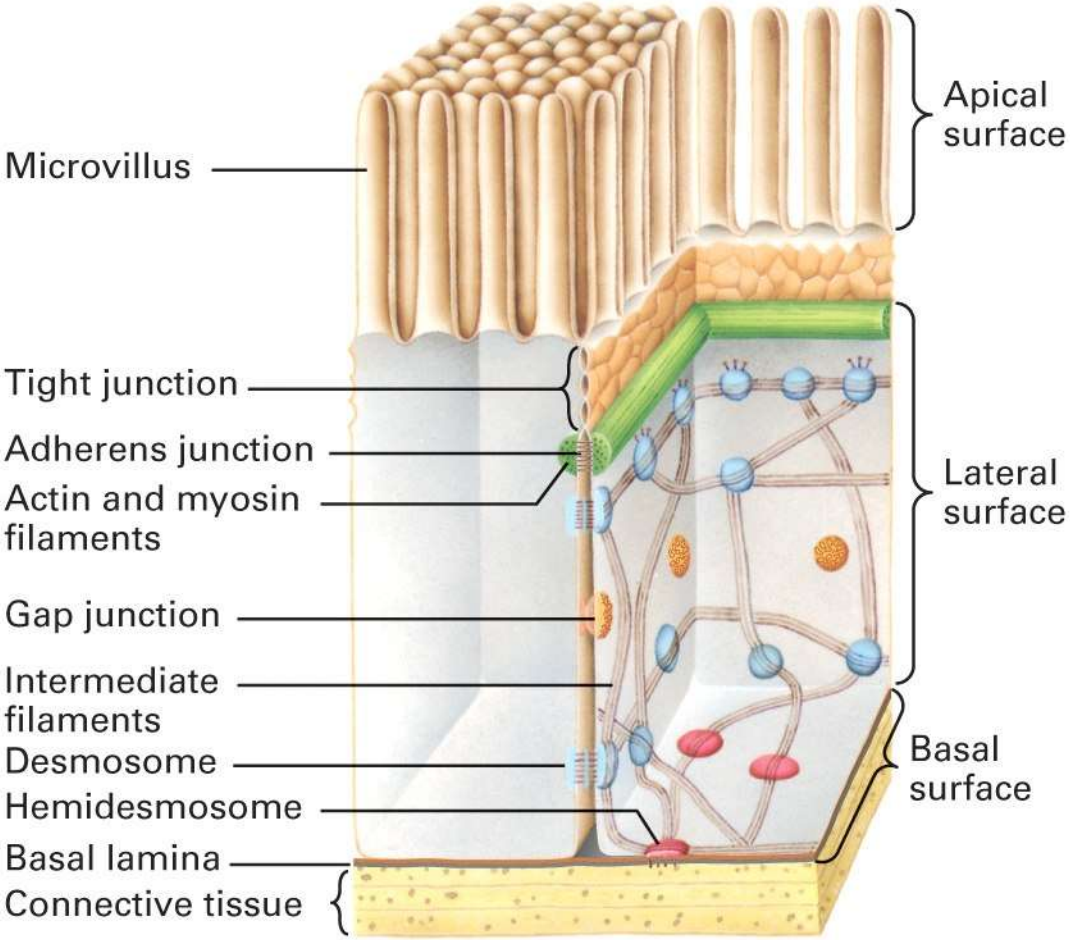
Показания к применению
БАКТИСТАТИНА

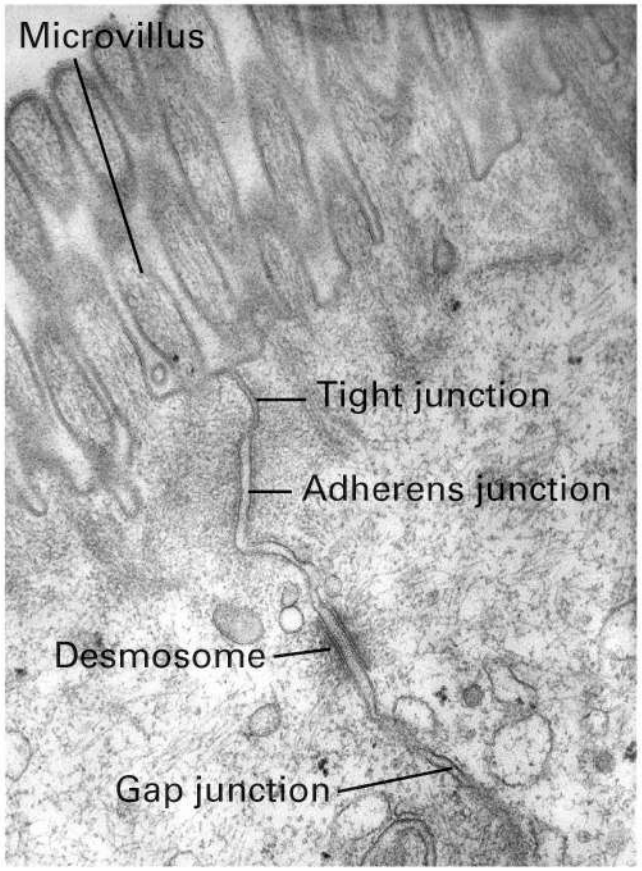
- **Дисбиозы различного происхождения:**
  - **хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь, гастриты, хронический панкреатит, гепатиты и др.)**
  - **после перенесенных острых кишечных инфекций**
  - **после приема антибиотиков**
- **Прием антибиотиков – <u>с первого дня терапии</u>!**
- **Интоксикации различного генеза (лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях, соли тяжелых металлов, абстинентный синдром и др.)**
- **Кожные и аллергические заболевания**
- **Иммунодефицитные состояния**
- **Гиперхолестеринемия**
- **Профилактика осложнений после оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии, травматологии, гинекологии**
- **Пищевые отравления, острые кишечные инфекции, «диарея путешественников»**

Схематическое изображение механизмов, поступления экзогенных препаратов в кишечнике. (a) трансцеллюлярного транспорт; (b) активный транспорт; (c) облегченная диффузия; (d) рецептор-опосредованного эндоцитоза; (e) **парацеллюлярного транспорта**; (f) пиноцитоз



БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНИКА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СОСТОЯНИЕМ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ



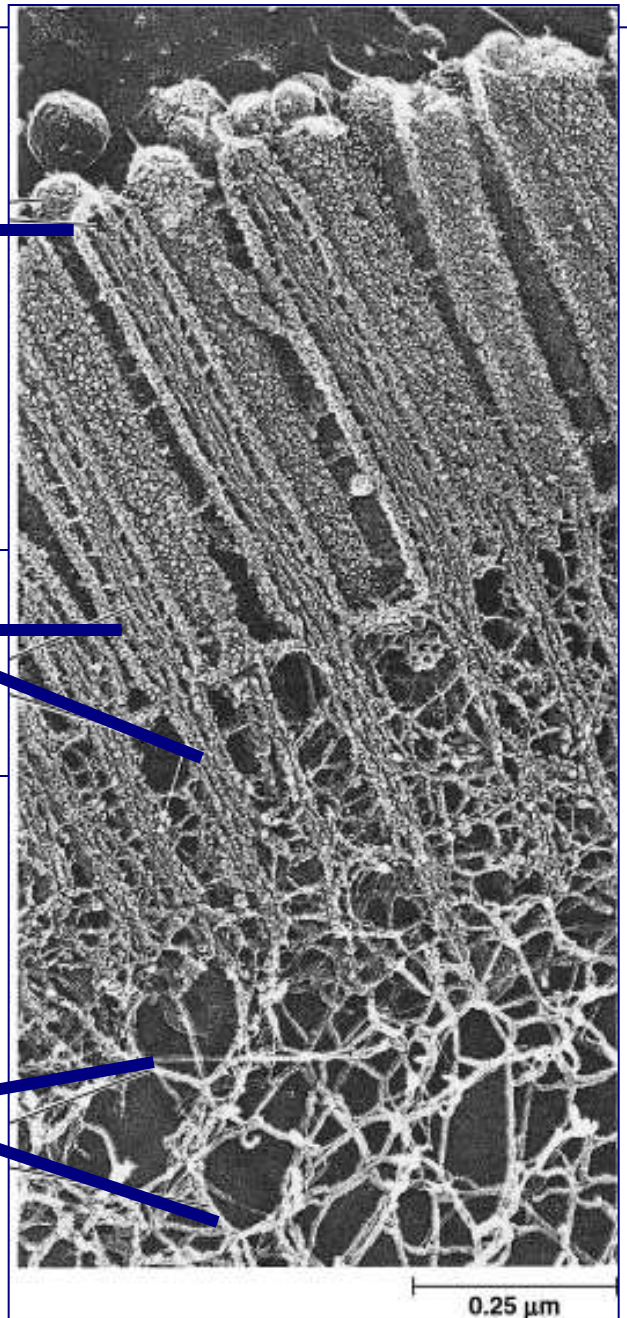


A structure role of microfilaments

Microvilli

Microfilaments
(Actin filaments)

Intermediate
filaments



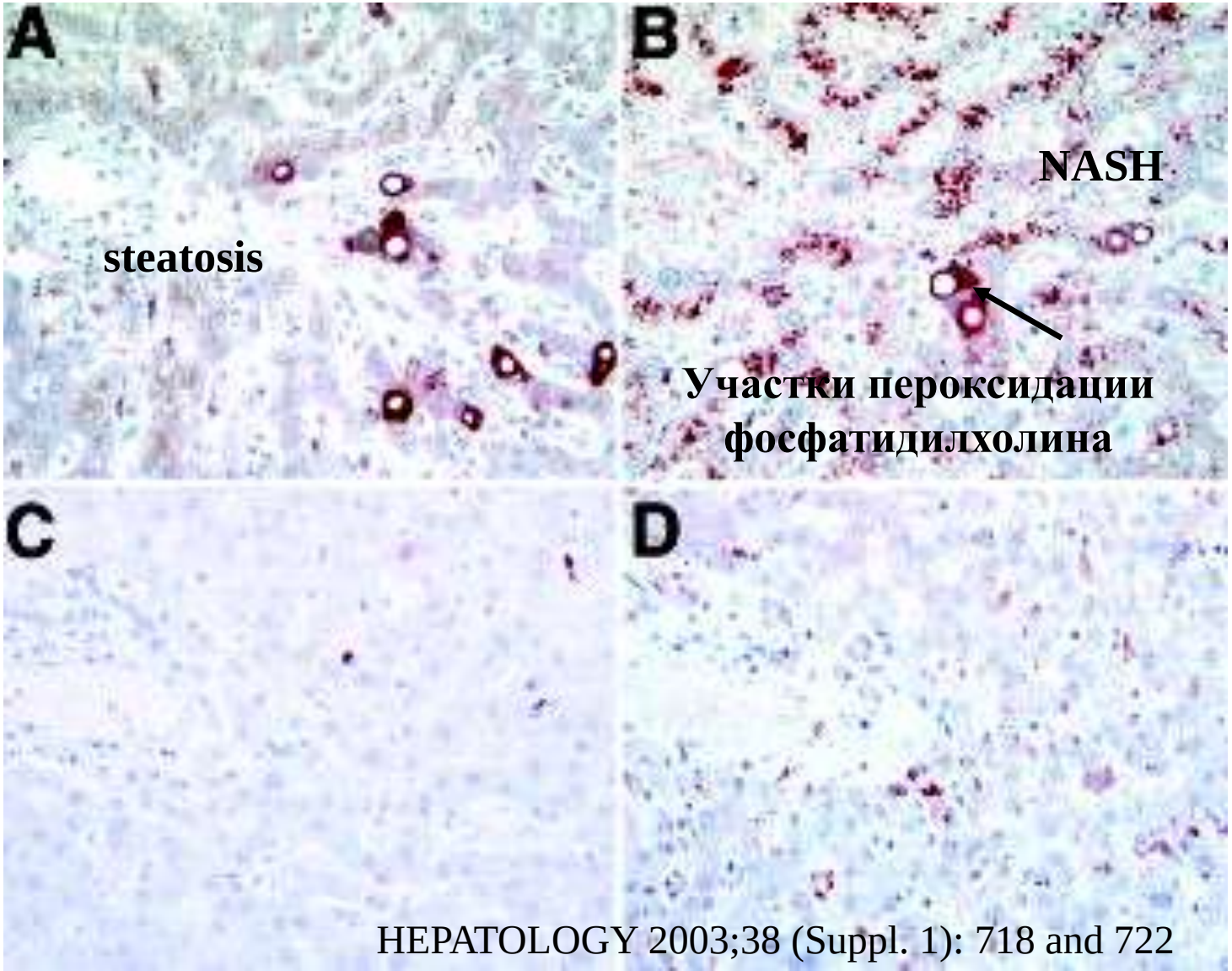
Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении НПВП-ассоциированных энтеропатий

- Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (**NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids**: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. Nat Med. 1995;1:154–158.
- Zhou Y, Dial EJ, Lichtenberger LM, Raphael RM. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that **NSAIDs interact with phospholipids** to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. J Pharm Pharmacol. 2006;58:1421–1428.
- Lichtenberger LM, Barron M, Marathi U. Association of **phosphatidylcholine and NSAIDs** as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity. Drugs Today (Barc) 2009;45:877–890.
- Lim YJ, Phan TM, Dial EJ, Graham DY, Lichtenberger LM. In vitro and in vivo protection against indomethacin induced small intestinal injury by proton pump inhibitors, acid pump antagonists, or **indomethacin-phosphatidylcholine**. Digestion. 2012;86:171–177.
- Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM. Clinical trial: comparison of i**buprofen-phosphatidylcholine** and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:431–442.

Эффективность эссенциальных фосфолипидов в восстановлении кишечной проницаемости

- фосфатидилхолин + L-цитруллин
- Натуральная формула, подходящая для восстановления кишечной проницаемости.
- PERMAFLORE, благодаря своей инновационной формуле, может воздействовать на проблему кишечной проницаемости, возникающей во время воспаления кишечника, мальабсорбции, длительного приема лекарств, интенсивного стресса, непереносимости или пищевой аллергии

Локализация окисленного фосфатидилхолина при неалкогольной жировой болезни печени: влияние на прогрессирование заболевания



HEPATOLOGY 2003;38 (Suppl. 1): 718 and 722

Эслидин® - уникальный гепатопротектор с мощным детоксицирующим действием

- Нормализует ВСЕ виды обмена веществ
- Снижает уровень ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ
- Повышает уровень ЛПВП
- Уменьшает отложение нейтральных жиров

Схема приема:

- 2 капсулы 3 раза в день во время еды

Курс лечения:

-3 месяца (min –1 месяц)

Разрешен с 3 лет

Эслидин® - уникальный гепатопротектор с мощным детоксицирующим действием

Эслидин® - уникальный гепатопротектор
(1+1 = 3!!!)

МЕТИОНИН

Холин

Фосфатидилхолин

Эндогенные фосфолипиды

Собственный гепатопротекторный эффект

ЭФЛ

Экзогенные фосфолипиды

Метионин + ЭФЛ =
усиление гепатопротекторной активности
1 + 1 = 3!!!

Синергизм действия 2х компонентов

Эссенциальные фосфолипиды 300 мг

+

Метионин 100 мг

- Участие в качестве готовых "строительных блоков" мембран делящихся и растущих клеток;
- Замена поврежденных, например окисленных, липидов; вытеснение из мембран токсических веществ;
- Является «ловушкой» для свободных радикалов – благодаря ненасыщенным жирным кислотам (линолевой и линоленовой);

- Активно работает во II фазе биотрансформации в печени (детоксикация продуктов I фазы)
- Является субстратом около полусотни ферментов – метилтрансфераз
- Метилирование фосфолипидов усиливает процессы поляризации мембран, что увеличивает их проницаемость (текучесть)

Андрей Владимирович, 52 лет

- боли в пояснице, усиливающиеся при движении
- постоянная изжога последние несколько месяцев
- подташнивание
- горечь во рту
- чувство тяжести в правом подреберье
- склонность к запорам
- Качество жизни: снижение работоспособности, депрессия

Результаты обследования

Клинический анализ крови

Эритроциты	4.6 $x10^{12}$/л
Гемоглобин	138.8 г/л
Гематокрит	34%
ЦП	0.95
Лейкоциты	5.6$x10^{9}$/л
Тромбоциты	227.7$x10^{9}$/л

Коагулограмма

ПИ 97%

ТВ 1 мин 23 сек.

Электрофорез белков

Альбумин	36.5%
γ- глобулин	32.3%

Дневные колебания глюкозы

- 9.00 – 7,0 ммоль/л
- 12.00 – 4,9 ммоль/л
- 14.00 – 6,8 ммоль/л

Биохимический анализ крови

АЛТ	62 ед/л
АСТ	51 ед/л
ГГТП	51 ед/л
ЩФ	24 ед/л
Об. белок	86 г/л
Альбумин	29 г/л
О. билирубин	21 мкмоль/л
П. билирубин	3.4 мкмоль/л
Липаза	16,2 ммоль/л
Глюкоза	7,1 ммоль/л

Липидограмма

Общий холестерин	6,7 ммоль/л,
ЛПНП	5,4 ммоль/л,
ЛПОНП	1,1 ммоль/л
ЛПВП	0,8 ммоль/л
КА	6,9

HbsAg- отр., HCV Ab – отр. ферритин, церулоплазмин, α1-антитрипсин, ANA, SMA, anti- KLM-1, антимитохондриальные антитела, онкомаркеры – в пределах нормы

Лечение

- Аналгетики (габагамма)
- Противовоспалительные препараты (мовалис)
- Витаминные препараты (мильгамма)
- Метаболические препараты, устраняющие периферическую нейропатию (тиогамма)

- Гипотензивный препарат

- Статины ??
- Метформин???

Лечение

- Аналгетики (габагамма)
- Противовоспалительные препараты (мовалис)
- Витаминные препараты (мильгамма)
- Метаболические препараты, устраняющие периферическую нейропатию (тиогамма)

- Гипотензивный препарат

- Статины ??
- Метформин???

Лечение

- Аналгетики (габагамма)
- Противовоспалительные препараты (мовалис)
- Витаминные препараты (мильгамма)
- Метаболические препараты, устраняющие периферическую нейропатию (тиогамма)
- Гипотензивный препарат
- Статины ??
- Метформин???

Повреждения ЖКТ, вызванные приемом НПВП

- диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП;
- НПВП-ассоциированные поражения пищевода;
- НПВП-ассоциированная гастропатия;
- НПВП-ассоциированная энтеропатия

Факторы, способствующие лекарственным поражениям печени

- доза препарата,
- продолжительность приема лекарственного средства,
- концентрация препарата в сыворотке крови (например парацетамол и метотрексат),
- особенности самого организма человека

Возраст

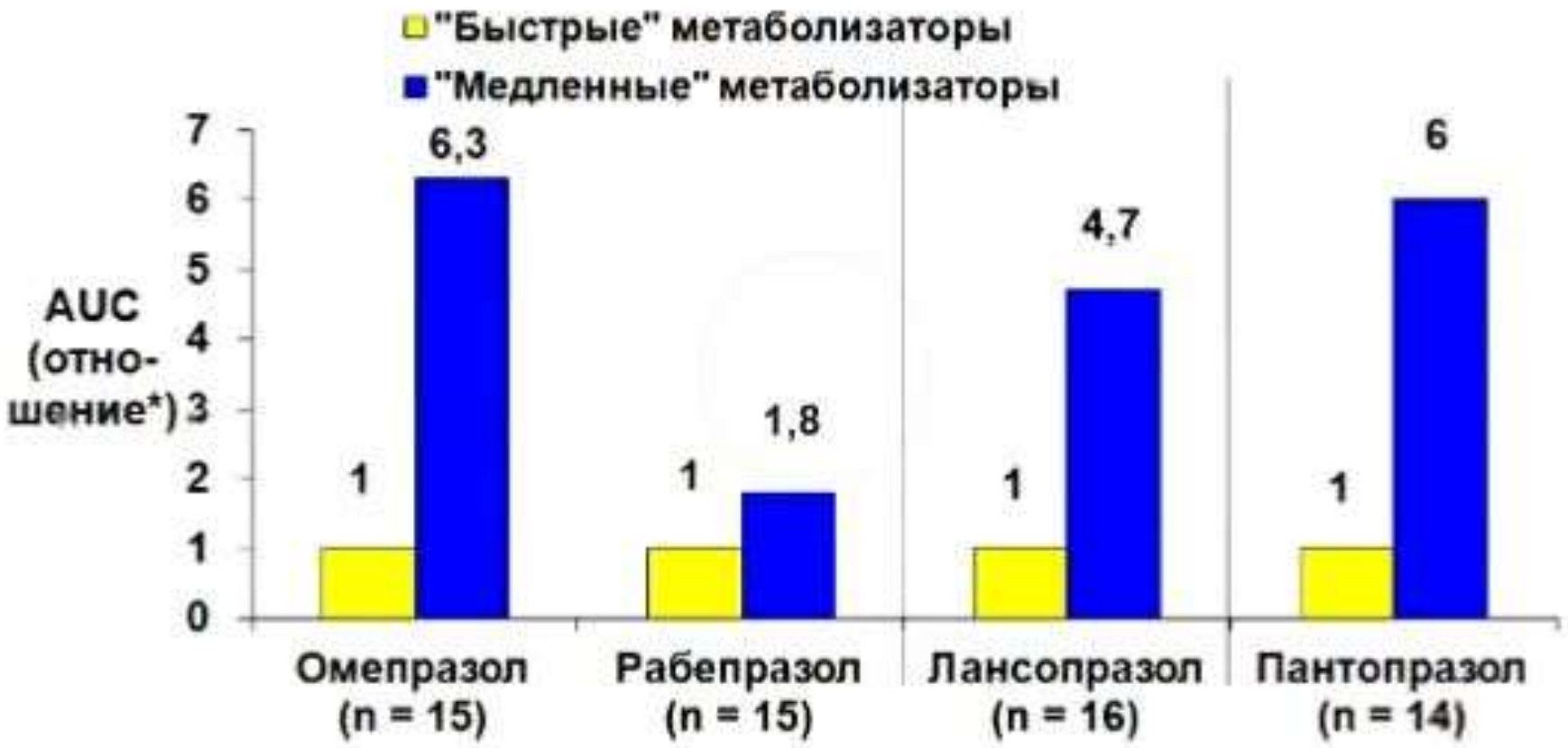
Пол

Генетика

Трофологический статус (ожирение или дефицит массы тела)

The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology

Генетический полиморфизм CYP2C19: влияние на кривую «концентрация - время» (AUC) у различных ИПП (при однократном приеме)



*$AUC_{0-\infty}$ - отношение AUC «быстрых метаболизаторов» (условно принята за 1.0) к AUC «медленных метаболизаторов».

Yasuda S et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58:143-154.
Tanaka M et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:619-628.
Sohn D-R et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:574-582.

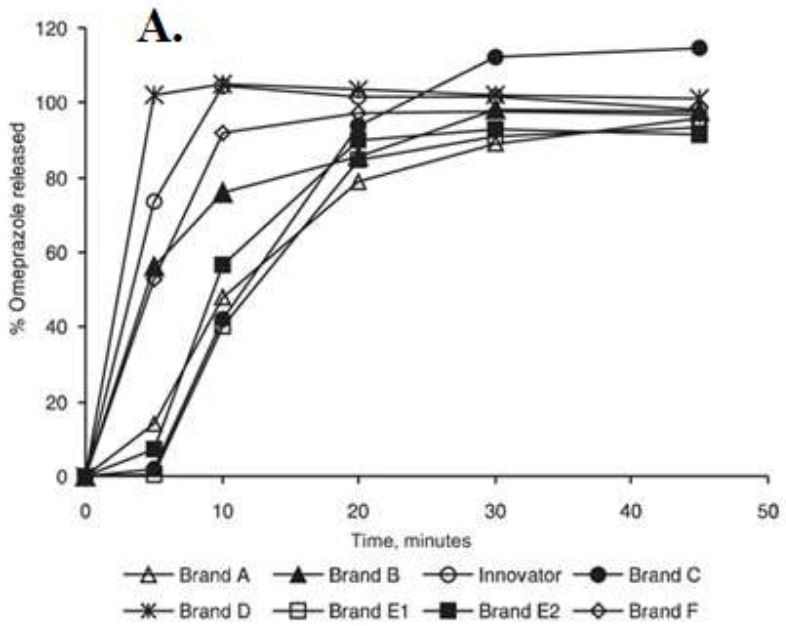
Рабепразол не требует коррекции дозы при назначении особым группам пациентов

Группа исследуемых	Особенности фармакокинетики	Режим дозирования
Здоровые лица пожилого возраста[1]	AUC ×2, C_{max}↑60%*	Без специального подбора дозы
С поражением почек[2]	Сходно с контролем, AUC и C_{max} ↓60%	Без специального подбора дозы
С поражением печени[3] (от незначительного до умеренного)	AUC и C_{max}↑50%	Без специального подбора дозы†

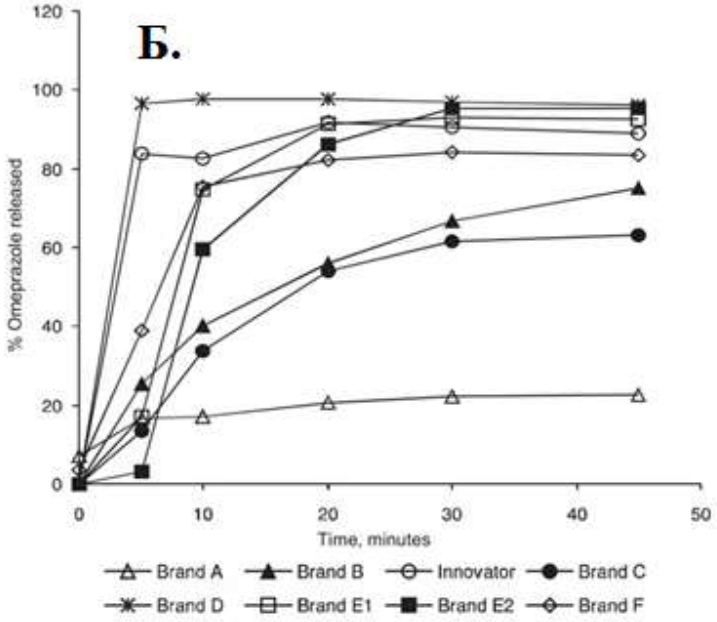
AUC = площадь под кривой «концентрация в плазме - время».
*Не получено доказательств кумуляции препарата.
†Не выявлено случаев серьезного нарушения функции печени; рекомендуется соблюдать осторожность при назначении.

1. Laurent AL et al. *Clin Geriatr*. 1999;7:27-33.
2. Keane W et al. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:927-933.
3. Hoyumpa AM et al. *Clin Ther*. 1999;21:691-701.
4. Инструкция по применению препарата Париет

Фармакокинетическая эквивалентность омепразолов



А. Фармакокинетика различных брендов омепразола капсулы при pH 6,8 после предварительного воздействия до pH 1 в течение 2 часов

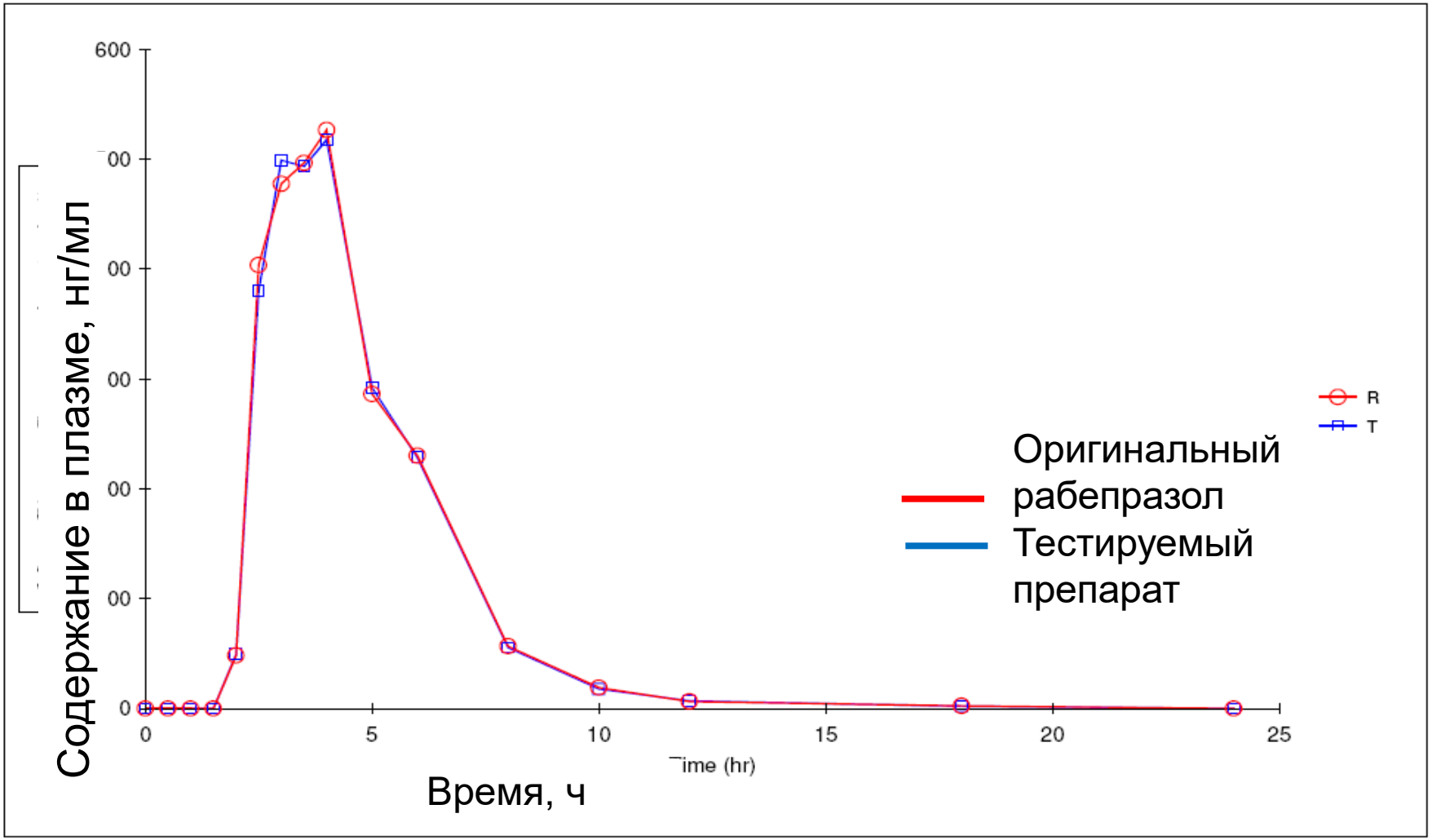


Б. Фармакокинетика различных брендов омепразола капсулы при pH 6,8 после предварительного воздействия до pH 4 в течение 2 часов

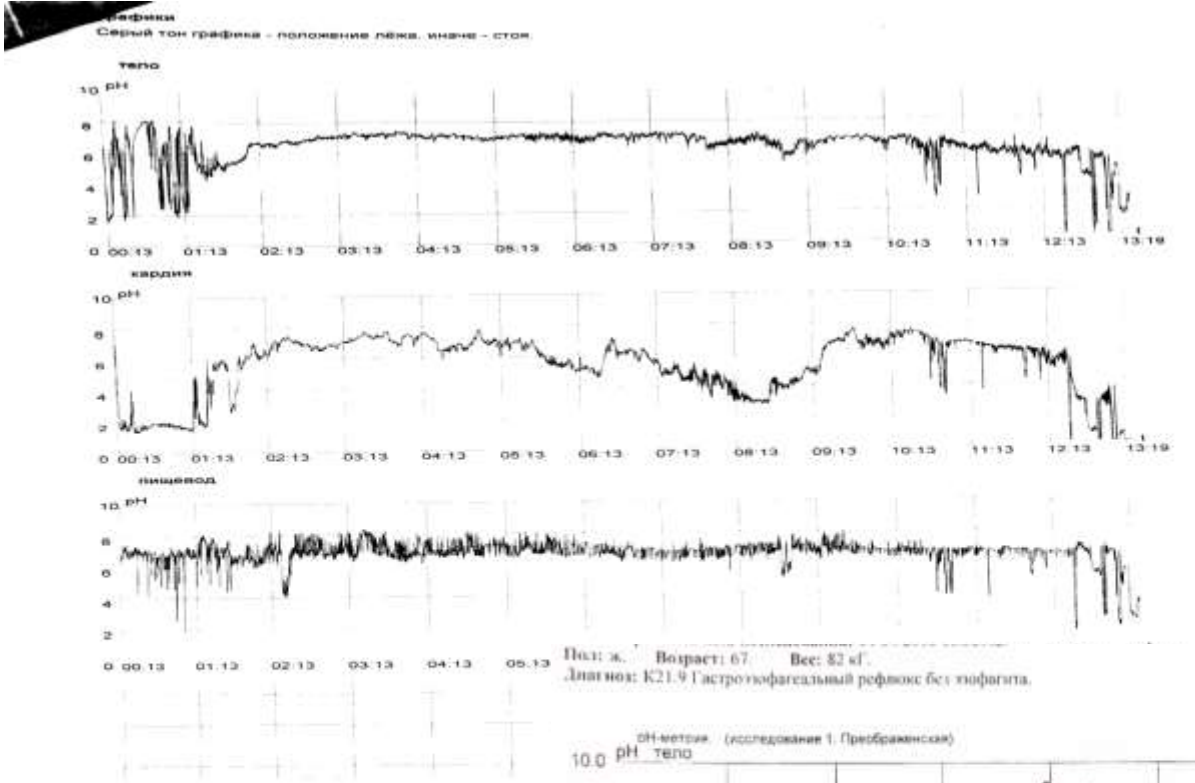
Тест на освобождения из капсулы при pH 6,8 после предварительного воздействия pH 1 в течение 2 часов (*рис. 2А*), а затем тест на освобождения из капсулы при pH 6,8 после предварительного воздействия pH 4 в течение 2 часов (модель кислотосупрессии на фоне приема ИПП) (*рис. 2Б*). Второй тест выявил значительные различия между фармакокинетикой препаратов, что сказывается на их биодоступности.

El-Sayed A., и соавт, 2007

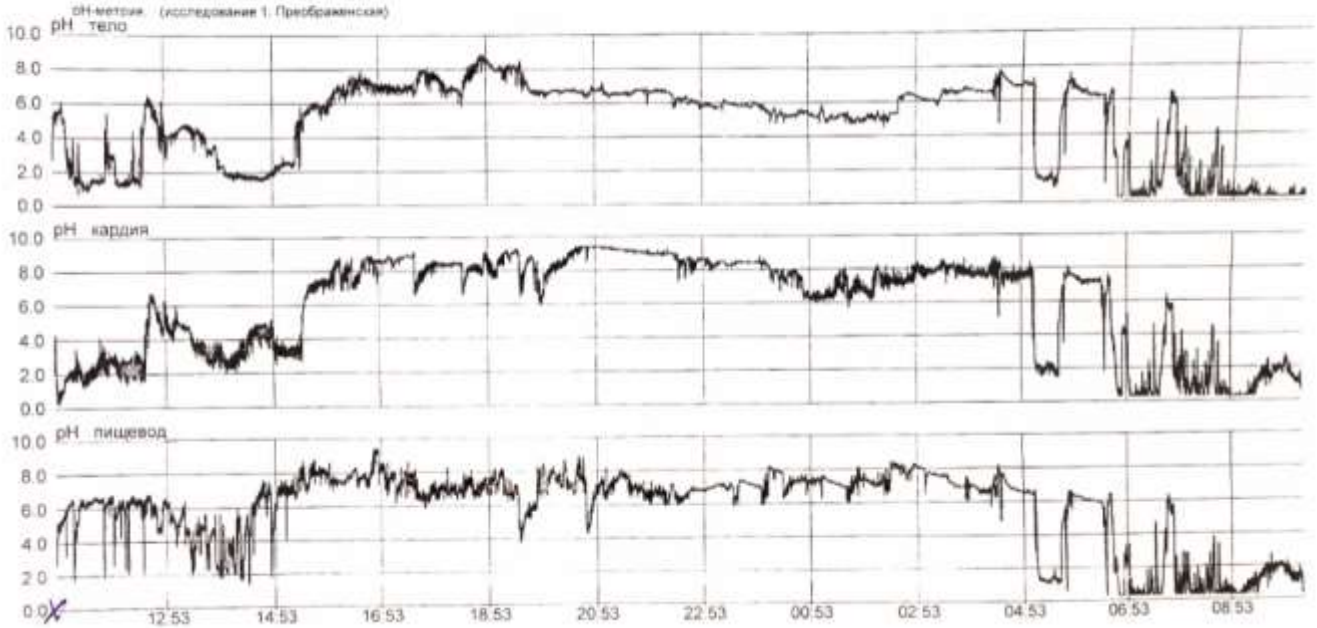
Хайрабезол - отчет о биоэквивалентности



Динамика концентраций рабепразола в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема препаратов Хайрабезол 20мг (Хайгланс Лабораториз) и Париет 20мг (Янссен Фармацевтика Н.В.).



Пациент В., 30 лет.
Хайрабезол
Начало антисекреторного эффекта через 65 мин, продолжительность – 13 ч.



Пациентка П., 67 лет.
Хайрабезол
Начало антисекреторного эффекта через 120 мин, продолжительность – 18 ч.

Вологжанина Л.Г., 2018, Пермь.

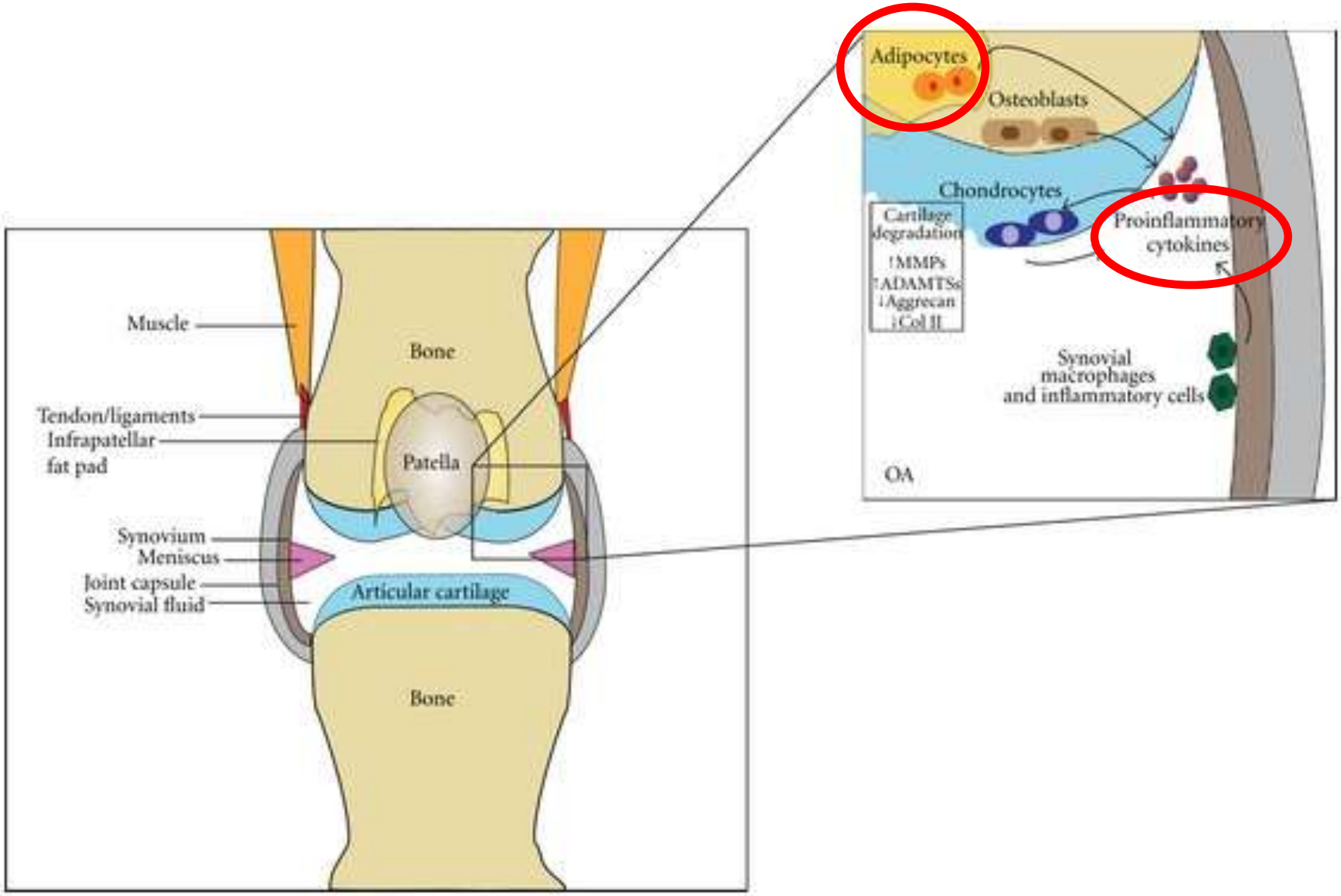
Механизм действия ребамипида

Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса.

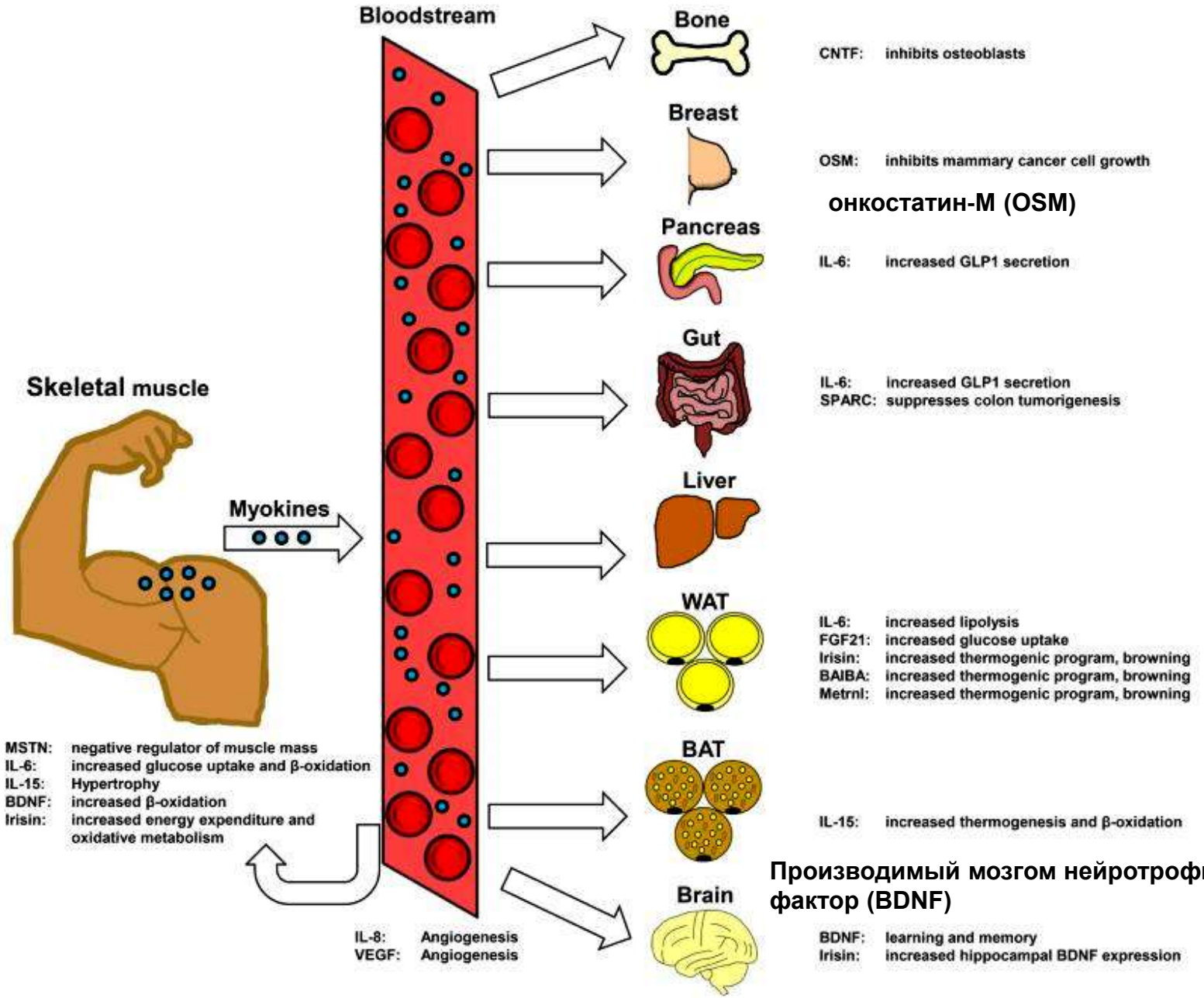
препарат, стимулирующий синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и кишечника
Код АТС A02BB

- Индукция синтеза простагландинов E_2 и I_2 в слизистой оболочке ЖКТ
- Улучшение кровотока
- Восстановление проницаемости кишечной стенки
- Выведение радикалов из слизистой оболочки
- Противовоспалительный эффект
- Повышение секреции слизи



Inflammation and Joint Tissue Interactions in OA: Implications for Potential Therapeutic Approaches

Системные эффекты миокинов



TRUNK STABILIZATION PROGRAM

Robert G. Watkins, M.D.
2200 West Third Street, Suite 120, Los Angeles, California 90057
213.207.5635 • robertwatkinsmd@yahoo.com

WATKIINS-RANDALL SCALE

EXERCISE	1	2	3	4	5
A DEAD BUG	Supported Arms over Two minutes marching	Unsupported Arms over Head/one leg Extended X 3 min	Unsupported Arms 7 Min. Over alternate Leg. Extended with Weights	Unsupported UES #/LE 10 Minutes Alt. Leg Ext.	Unsupported Bil. LE ext. 15 min total Increased wts. Bil.UE w/ bil LE extension
B PARTIAL SIT-UPS	Forward – Hands on chest 1x10	3 X 10 Fwd Hands on Chest	3 X 10 Fwd 3 X 10 Rt. 3 X 10 Lt.	3 X 20 Fwd 3 X 20 Rt. 3 X 20 Lt. Weights on Chest	3 X 30 Fwd. 3 X 30 Rt. 3 X 30 Lt. Unsupported Weights Overhead & behind
C BRIDGING	Slow Reps Double Leg 2 x 10	Slow Reps Double Leg Weight on Hips 2 X 20	Single Leg 3 X 20 Hold Double w/ Wts. Double on ball	On Ball Single Leg 4 X 20 Hold Dbl on ball w/ wts., Feet on ball double bridge	On Ball Single Leg 5 X 20, w/ wts. Holding dbl w/ feet on ball & bil knees flex
D PRONE	Gluteal Squeeze Alternating arm or leg lifts 1 x 10 reps	Alternating Arm/Leg Lift 2 X 10 Hold	Ball Flys Swim Superman 2 X 10	Ball 10 X 20 Hold Superman w/wts Prayer Pushups Walkouts	Ball, All Exercises w/Weights 4 X 20 Body blade
E QUADRIPED	Upper Ext. or Lower Ext. Hold 1 x 10	Arm & Leg 2 X 10 Hold	Arm & Leg 3 X 20 Hold 5 Sec. w/Weights	Arm & Leg 2 X 20 Hold 5 Sec. w/Weights	Arm & Leg 3 X 20 Hold 15 Sec. w/Weights Body blade
F WALL SLIDE	Less than 90 degree Reps 10 X	90 degree Hold 20 sec 10 X	90 degree Hold 30 Sec. 10 X Lunges /no weights	90 degree Hold 15 Sec. w/ Weights X 10 Lunges w/wts.	90 degree Hold Arms Extended w/wts. X 10 Lunges w/wts. Hold 1 min.
G BALL	Balance on Ball Leg Press	Leg press w/ arms over head Sit-ups forward No hold Run	Ball sit-ups X 20 Fwd. Rt. Lt.	Ball, Sit-ups Fwd, Rt, Lt w/wts 3 X 20, Wind Manual Resistance Pulleys	Ball Overhead & Lateral Pull Through Sports Stick, Pulleys Body blade
H AEROBIC	Walk Land and Water	10 Min. Cycle Water	20-30 Min. Swim & Nordic Track	45 Min. Versiclimor also Step, Skip rope	60 Min. Also Run

FUNCTIONAL ACTIVITIES	CANNOT DO	PERFECT WITH CUEING	PERFECT WITHOUT CUEING	POINT SCALE
SIT < - > STAND	0	1	2	STAB 1: 6 – 12 pts
SIT < - > LYING	0	1	2	STAB 2: 13 – 18 pts
ROLLING	0	1	2	STAB 3: 18 – 22 pts
REACH OVERHEAD	0	1	2	STAB 4: 22 – 25 pts
BEND / STOOP	0	1	2	STAB 5: 25 – 27 pts
THROW	0	1	2	**STAB TOTAL: _____**
HIT	0	1	2	FUNCTION1: 1 – 4 pts
LIFT	0	1	2	FUNCTION 2: 5 – 7 pts
RUN	0	1	2	FUNCTION 3: 6 – 10 pts
				FUNCTION 4: 10 – 14 pts
				FUNCTION 5: 14 – 18 pts
				FUNCTION TOTAL: _____

STABILIZATION EXERCISES

A1-1, 2, 3

We begin our identification of the neutral spine position with the dead-bug exercises. Dead-bug exercises are done supine with the knees flexed and feet on the floor. With the assistance of the trainer or therapist, the player pushes his lumbar spine toward the mat until he exerts a moderate amount of force on the examiner's hand. This is not exaggerated, back flattening, extreme force, but a mild moderate amount of painless force on the examiner's hand. The player is then taught to maintain this same amount of force through abdominal and trunk muscle contraction while:

1. Raising one foot.
2. Raising the other foot.
3. Raising one arm.
4. Raising the other arm.
5. Raising one leg.
6. Raising the other leg.
7. Doing a leg flexion and extension with one foot.
8. Doing a leg flexion and extension with the other foot.

The same exercises can be performed with weights on arms or legs.

A1-4

Hold the spine in the pain-free neutral position. Maintain that for a count of 10 and relax. Abduct the arms in an extended position along side of the head and do the abdominal bracing maneuver by tightening into the pain-free neutral position. Isometrically, hold the trunk muscles for a count of 10 and relax.

A1-5

Hold the spine in the pain-free neutral position, feet firmly on the ground and alternately flex and extend the arms with the fully extended arms while maintaining the neutral, pain-free trunk position. Slowly alternate the arms to a count of 10 and return to a neutral, relaxed position.

A1-6

Tighten the trunk musculature in the neutral, pain-free position and bring one leg off the ground to the 90/90 position (hips at 90 degrees, knee at 90 degrees) while maintaining the neutral, pain-free position. The arms may be positioned at the side with palms to the floor for balancing. Hold for a count of 10 and then reposition the foot to the floor. Alternate legs.

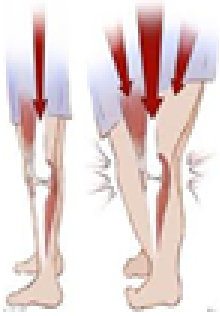
A1-7

Combine maneuver 5 and 6 with alternate arm extensions and hip flexion. Left arm-right leg, then right arm-left leg while maintaining tight trunk control in the neutral, pain-free position. Return the feet and hands to the floor after each maneuver.

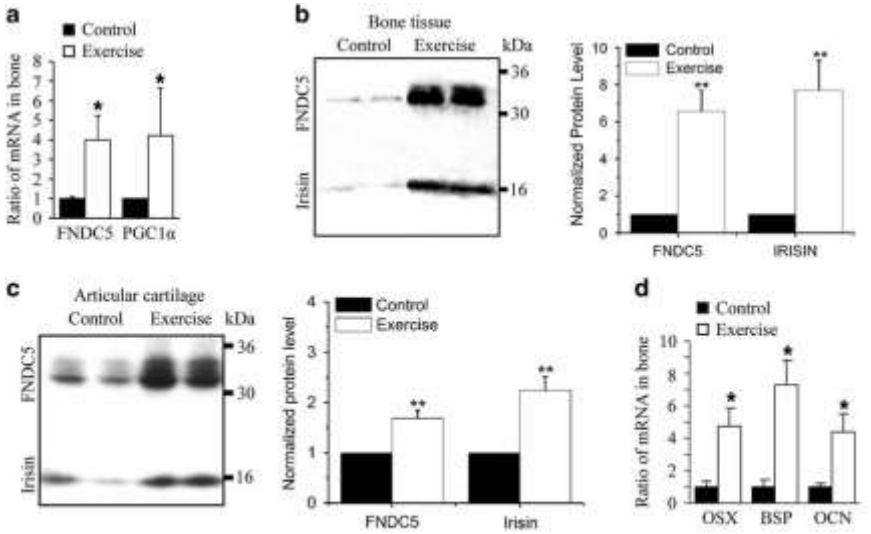
Влияние массы тела на активность воспалительных изменений в костной и хрящевой ткани

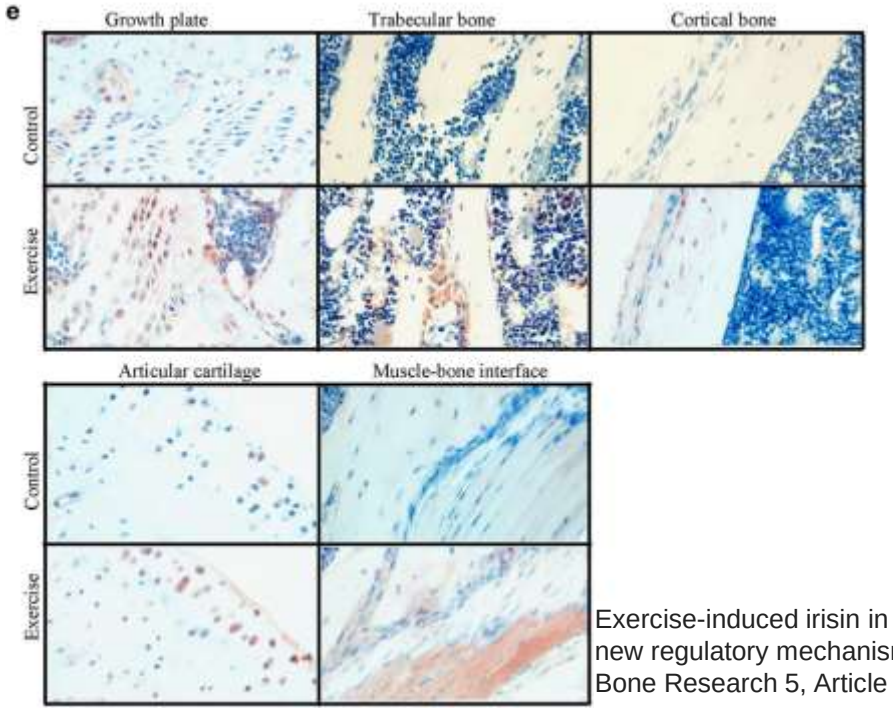
Вес: снижать, если BMI≤25

- Снижение на ~4% приводит к 25% уменьшению интенсивности болевого синдрома *(Красивина И.Г., 2011)*
- РКИ IDEA: Снижение веса на ~10% (диета и/или упражнения) уменьшает уровень провоспалительных цитокинов (IL-6) и компрессирующих коленный сустав сил, сопровождаясь уменьшением боли и улучшением функции *(S.P.Messier et al. JAMA 2013 25;310(12):1263-73)*



4х недельная тренировка сопровождалась увеличением иризина, белка FNDC5 (белок, содержащий фибронектиновый домен III типа) в костной ткани (b) и в суставном хряще (c) (** p <0,01, против контроля), улучшая их структуру





Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism
Bone Research 5, Article number: 16056 (2017)

Лечение

- Противовоспалительные препараты (мовалис)
- Витаминные препараты (мильгамма)
- Метаболические препараты, устраняющие периферическую нейропатию (тиогамма)
- Гипотензивный препарат

- Рабепразол (Хайрабезол)
- Бактистатин
- Зслидин

- Статины???

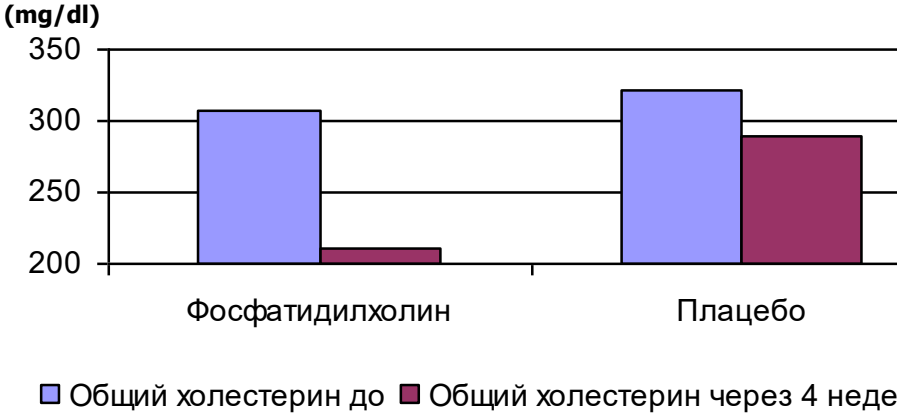
Особенности выбора препаратов у коморбидного больного

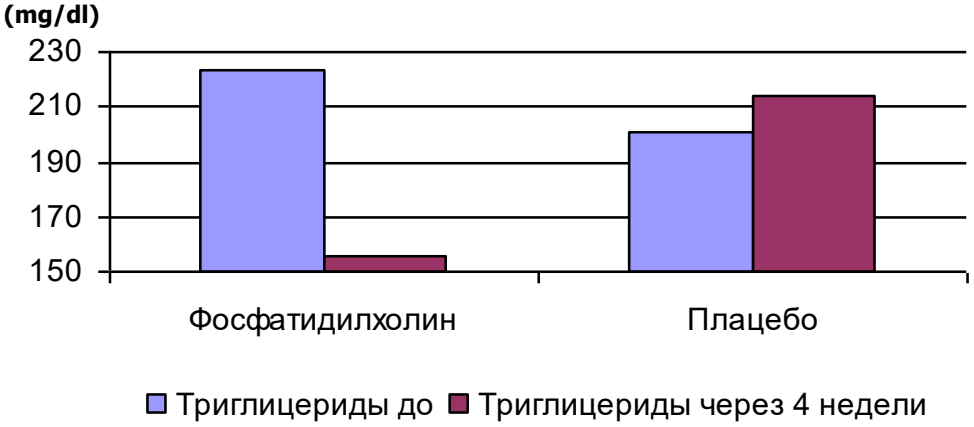
- Эффективность
- Фармакоэкономичность
- Воздействие на ключевые звенья патогенеза заболеваний
- Мультитаргентность
- Взаимодействия препаратов (оптимально – потенцирование эффектов)

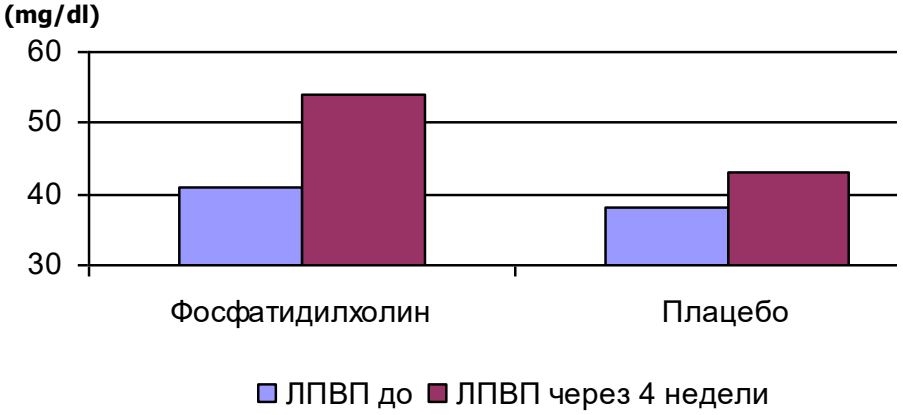
CLINICAL TRIALS ON CHOLESTEROL CONTROL – AN EXAMPLE

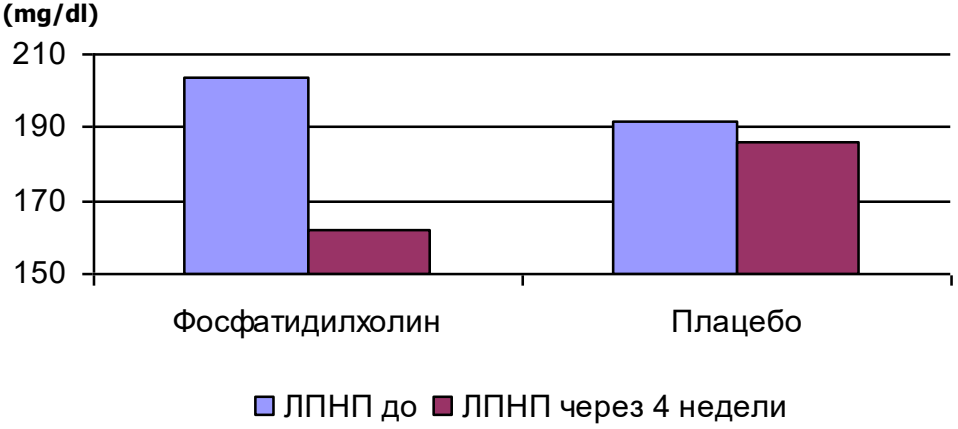
1.8g Phosphatidylcholine /day, 240 patients, 48 days

Kidd PM. Cell membranes, endothelia, and atherosclerosis -the importance of Phosphatidylcholine. Altern Med Rev 1996;1:148-167.









Результаты обследования (после лечения)

Клинический анализ крови

Эритроциты	4.6 $x10^{12}$/л
Гемоглобин	138.8 г/л
Гематокрит	34%
ЦП	0.95
Лейкоциты	5.6$x10^{9}$/л
Тромбоциты	227.7$x10^{9}$/л

Коагулограмма

ПИ 97%

ТВ 1 мин 23 сек.

Электрофорез белков

Альбумин	36.5%
γ- глобулин	32.3%

Биохимический анализ крови

АЛТ	44 ед/л
АСТ	31 ед/л
ГГТ	51 ед/л
ЩФ	24 ед/л
Об. белок	86 г/л
Альбумин	29 г/л
О. билирубин	21 мкмоль/л
П. билирубин	3.4 мкмоль/л
Глюкоза	5,4 ммоль/л

Липидограмма

Общий холестерин	5,7 ммоль/л,
ЛПНП	5,1 ммоль/л,
ЛПОНП	1,1 ммоль/л
ЛПВП	0,9 ммоль/л
КА	5,8

ВЫВОД

- Использование эссенциальных фосфолипидов не ограничивается их гепатотропным действием, а определяется их общебиологическими функциями

- Безопасность и эффективность использования эссенциальных фосфолипидов определяется физиологичностью их лечебного воздействия.

- Использование эссенциальных фосфолипидов патогенетически оправдано в терапии метаболического синдрома, и успешно комбинируется с другими лекарственными препаратами

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ