

# **дифференцированная терапия хронических диффузных заболеваний печени**

## **В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА**

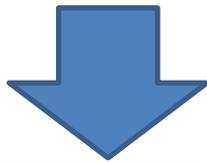
профессор 2-кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С.М.  
Кирова,

**д.м.н. Кравчук Юрий Алексеевич**

Заведующий кафедрой Главного Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. профессор Гриневич В.Б.

# Основные формы хронических диффузных заболеваний печени

- Хронические вирусные гепатиты С и В,
- Алкогольная болезнь печени,
- Неалкогольная жировая болезнь печени,
- Аутоиммунные заболевания печени,
- Холестатические заболевания печени,
- Лекарственные поражения печени,
- Токсические поражения печени.



Прогрессируют с развитием выраженного фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, что приводит к инвалидизации и летальному исходу

# Эпидемиология АБП

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



°EASL

Около **2/3 взрослых** американцев употребляют алкоголь, причем почти 4,7% населения им злоупотребляют, а 3,8% имеют алкогольную зависимость.

O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines // Hepatology. – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 307–328.

Алкоголь является причиной **6,5% всех смертей** в Европе.

В последнем европейском эпидемиологическом масштабном исследовании по болезням печени проанализирована ситуация за последние 5 лет, отмечается, что **алкоголь является основной причиной заболеваний печени, включая цирроз печени.**

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593–608.

В **2009–2012 гг.** потребление алкоголя в России на душу населения составило **15–18 л в год.**

Повышение употребления алкоголя на 1 л приводит к увеличению частоты ЦП на 14% у мужчин и на 8% – у женщин.

# Выступление министра здравоохранения на третьем Восточном экономическом форуме



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- **70% населения Дальнего Востока в возрасте до 35 лет прямо ассоциировано с повышенной концентрацией алкоголя в крови**
- Уровень алкоголизации на Дальнем Востоке приблизительно в два раза выше, чем в среднем по России
- Соответственно в разы выше число сопряженных с избыточным потреблением алкоголя заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых.
- Минздрав разработал план по предотвращению распространения пагубного употребления алкоголя.

# Распространенность и заболеваемость НАЖБП

- В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности частота НАЖБП среди взрослого населения составляет **от 17 до 46 %**.
- Это соответствует распространенности МС и его компонентов, которые также увеличивают риск развития тяжелой формы заболевания.
- НАЖБП встречается и у 7 % лиц с нормальной массой тела (у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов).
- Заболеваемость НАЖБП составляет **20-86 случаев на 1000 человеко-лет по уровню печеночных ферментов** и/или данным УЗИ и **34 на 1000 случаев в год по данным ПМРС**.
- Скрининг НАЖБП: необходимо обследовать пациентов высокого риска (возраст >50 лет, СД 2 типа, или МС) для выявления прогрессирующей формы НАЖБП (то есть НАСГ), особенно в сочетании с выраженным фиброзом.

# В США значительно возрастает бремя неалкогольной жировой болезни печени

- Разработана модель оценки прогрессирования НЖБП. Заболеваемость НЖБП рассчитывалась на основании установленных за предшествующие годы и прогнозируемых изменений распространенности ожирения и сахарного диабета 2-го типа среди взрослого населения.
- Предполагается, что **распространенность НЖБП возрастет на 21%** с 83,1 млн (30% среди людей старше 15 лет и 25,8% среди всех возрастов) в 2015 году **до 100,9 млн** (33,5 и 28,4% соответственно) в **2030-ом**.
- Количество случаев **НАСГ** увеличится на **63%** – с **16,5 до 27 млн** случаев.
- Число пациентов с **прогрессирующими заболеваниями печени** возрастет на **160%**, примерно с **3,3 млн до 7,9 млн** к **2030 году**.
- Заболеваемость **декомпенсированным циррозом печени** увеличится на **168%**, в то время как частота **ГЦК** – на **137%**.
- Рост показателей **смертности от заболеваний печени** составит **178%**, по оценкам – **78,3 тыс. в 2030 году**

# The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease

- Текущая медицинская практика **искусственно дихотомизирует** диагностику ЖБП в одной из двух распространенных форм: алкогольной болезни печени (ALD) и неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD).
- **Всё вместе это объясняет** большинство хронических заболеваний печени в мире.
- В последние годы наблюдается резкое увеличение распространенности ожирения и метаболического синдрома среди населения в целом. Эти факторы в настоящее время **сосуществуют** с потреблением алкоголя у значительной части населения.
- Каждая экспозиция сенсibiliзирует печень к вредным последствиям другого; взаимодействие которого стимулирует и потенциально ускоряет генез заболевания печени.
- Употребление алкоголя взаимодействует с компонентами метаболического синдрома и оказывает **синергическое или сверх-суммарное воздействие** на развитие и прогрессирование заболевания печени, что необходимо учитывать в клинической практике.

# Патогенез: активность + фиброз

- После острого повреждения, даже с разрушением значительной части органа, масса и исходное строение печени могут восстановиться довольно быстро.
- Реакция на хроническое повреждение включает некроз и/или апоптоз гепатоцитов и их замещение внеклеточным матриксом.
- При хроническом, многократном повреждении паренхимы печени любой этиологии ее способность к регенерации снижается вследствие инфильтративных воспалительных изменений и образования рубцовой ткани.
- Исходно благоприятный восстановительный процесс переходит в патогенный вследствие прогрессирующего замещения паренхимы рубцовой тканью и деформации сосудистой сети, неизбежно приводящих к дисфункции печени



# АКТИВНОСТЬ

# Фиброз

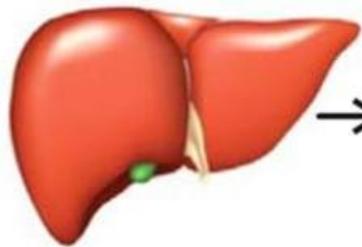
Injury

Inflammation

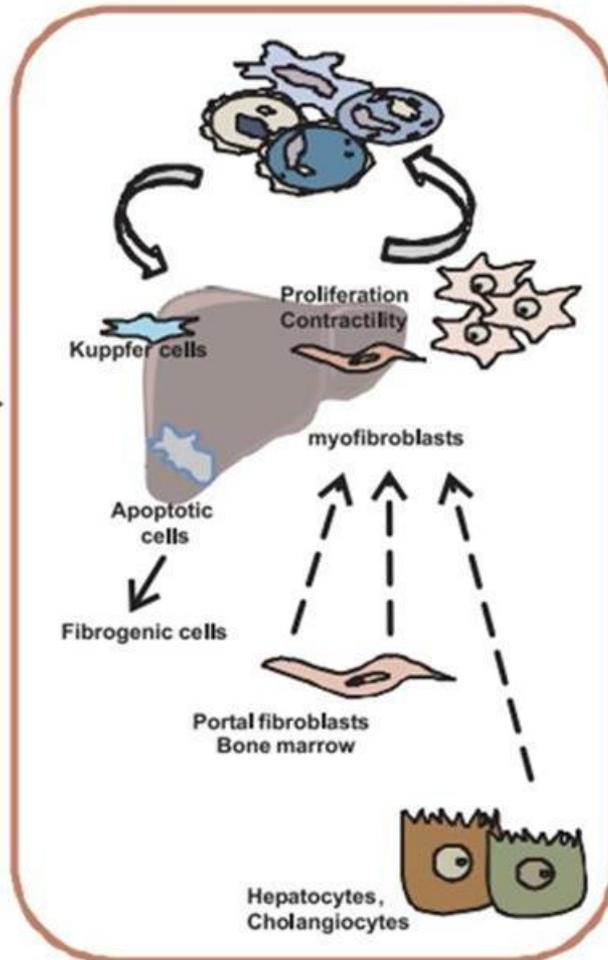
Fibrogenesis

Virus  
Alcohol  
Lipopolysaccharide  
Bile acids  
Iron, copper  
Free fatty acids  
Glucose

T and B cells, NK and  
NKT cells, mast cells,  
dendritic cells



Normal



Hepatic stellate cell  
Quiescent



Activated  
Hepatic  
stellate cell



↑↑ TIMP1



PDGF, CTGF  
TGFβ  
COL1A1  
COL1A2



FIBROSIS

Normal



Degradation of  
ECM

Production  
extracellular matrix

# Патогенез: активность + фиброз

Гибель гепатоцитов приводит к выбросу их содержимого, в т. ч. ДНК и так называемых групп молекул клеточного повреждения, а также свободных перекисных радикалов.



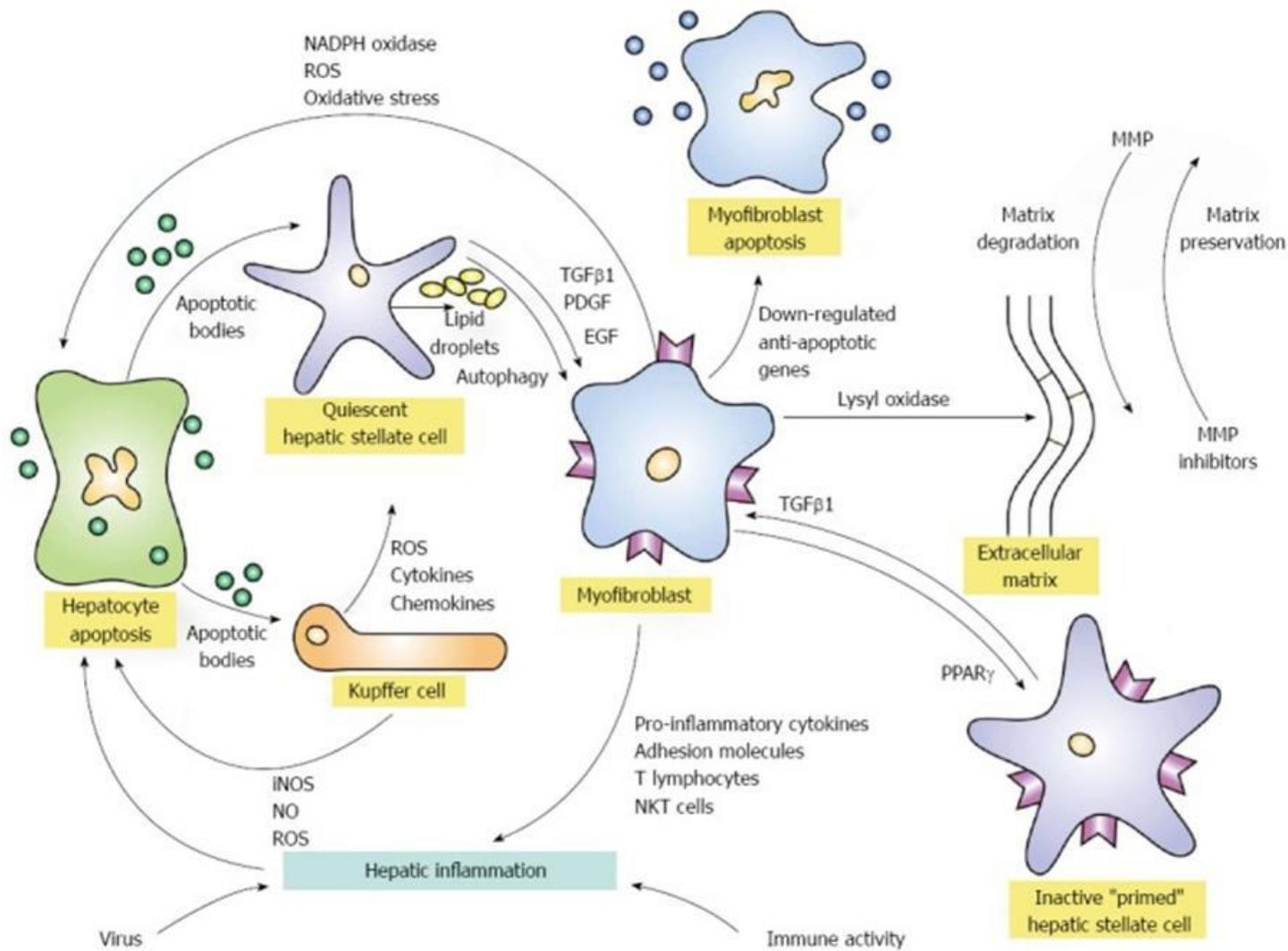
Это активирует тканевые макрофаги печени (купферовские клетки), которые выделяют провоспалительные (фактор некроза опухолей  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], интерлейкины [IL-1 $\beta$  и IL-6]) и профиброгенные факторы (трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  [TGF- $\beta$ ]).



В этом процессе участвуют и другие провоспалительные факторы: хемокиноподобный 2 (CCL2) и группы молекул, связанные с действием патогенных факторов, вырабатываемые кишечником.

# Патогенез (активность+фиброз)

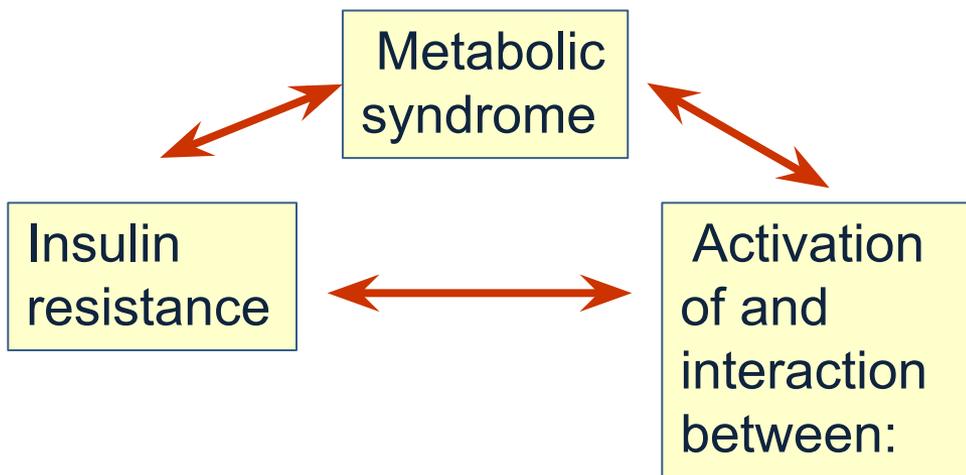
- Кроме непрерывного процесса заживления во все фиброгенные процессы, свойственные хроническому повреждению ткани печени, и гиперэкспрессию основных генов, участвующих в перестройке внеклеточного матрикса и воспалении, вносит свой вклад **окислительный стресс** вследствие образования свободных радикалов и снижения эффективности антиоксидантной защиты.
- Он оказывает токсическое действие, приводящее к **хроническому повреждению тканей** и, в еще большей степени, вызывает их чрезмерную перестройку и фиброгенез, **что особенно характерно для алкогольного гепатита и неалкогольного стеатогепатита.**



# EASL The “multi-hit” hypothesis for nonalcoholic steatohepatitis (NASH):



Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и западная диета при нездоровом и малоподвижном образе жизни



- Cytokines
- Adipokines (adiponectin and ghrelin)
- Oxidative stress
- Apoptotic pathways
- oxidized low-density lipoprotein
- Toll-like receptor overexpression

1st hit

2nd hit

3rd hit

Normal liver

→ ~~Steatosis~~

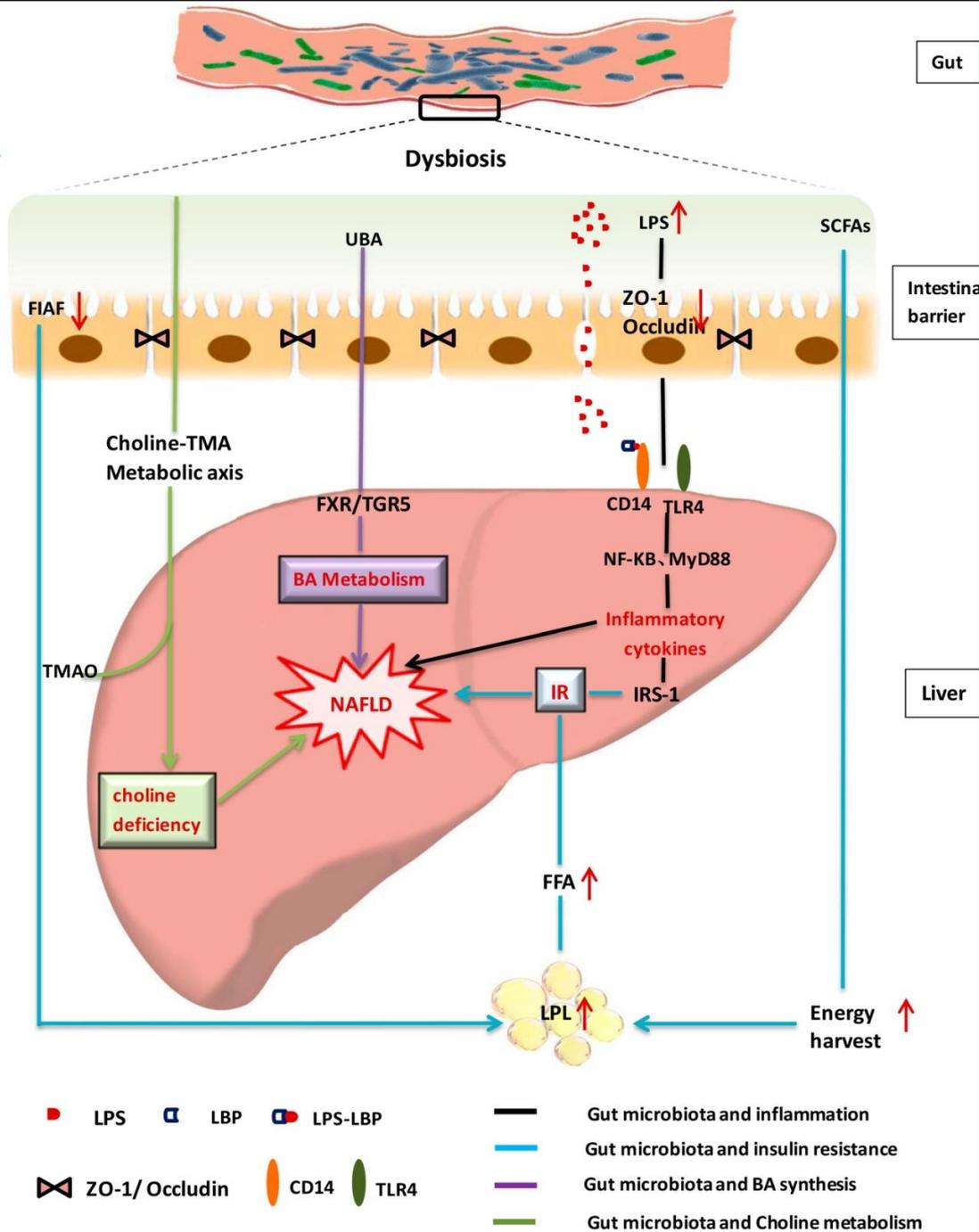
→ ~~NASH~~

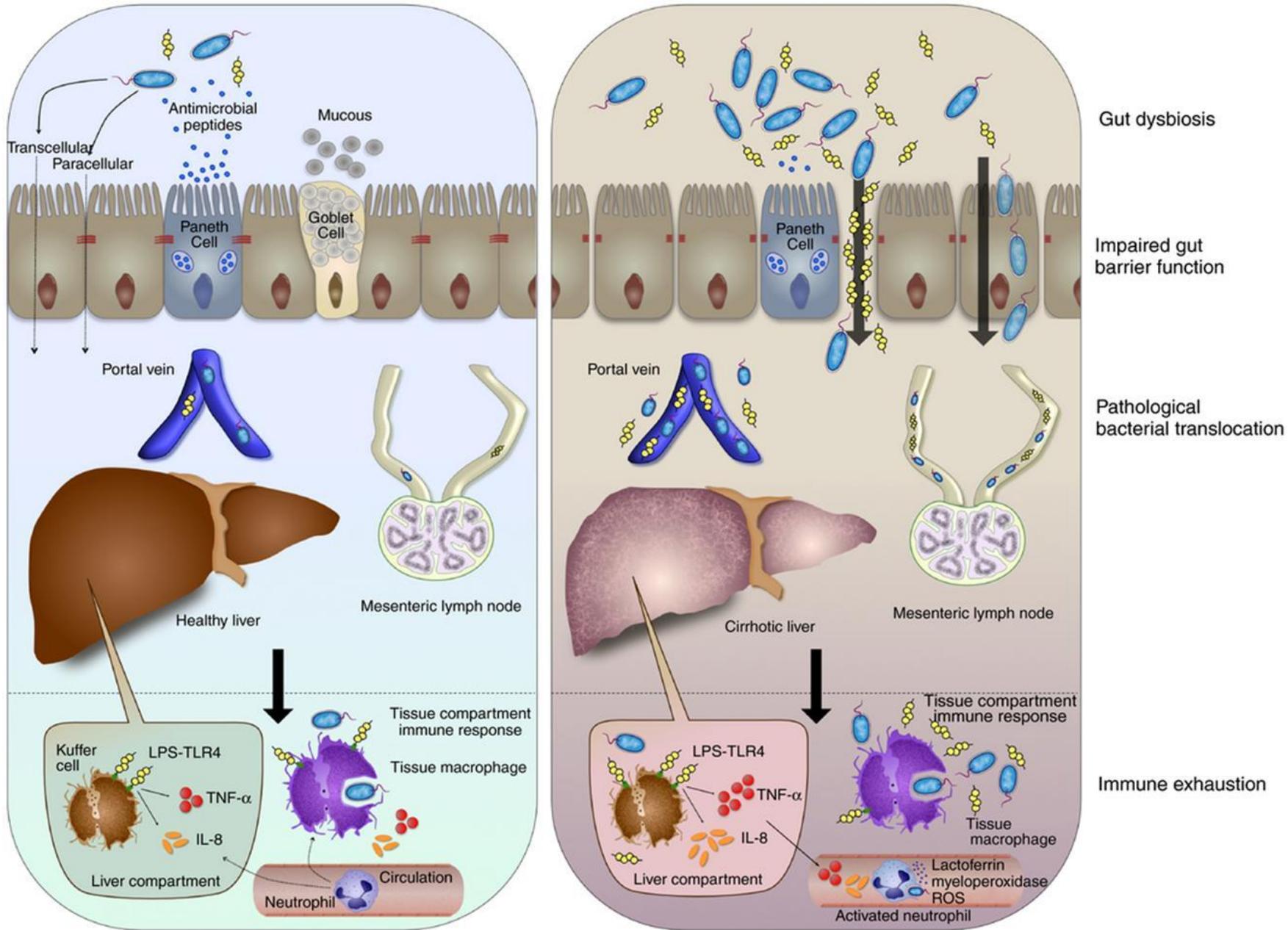
→ ~~Fibrosis~~

# Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis

- Накопленные данные показывают, что общее количество триглицеридов, накопленных в гепатоцитах, не является основным определяющим фактором липотоксичности и что определенные липидные классы действуют как повреждающие агенты к клеткам печени.
- Липотоксические агенты – свободные жирные кислоты (пальмитиновая кислота), холестерин, лизофосфатидилхолин и церамиды – влияют с помощью множества механизмов, включая активацию сигнальных каскадов и рецепторов смерти, стресс эндоплазматического ретикулума, модификацию митохондриальной функции и окислительный стресс.
- Изучены клеточные и молекулярные посредники, участвующие в перекрестном диалоге между кишечником и печенью: модификация микробиоты, бактериальные продукты, гормоны, продуцируемые в кишечнике, активация ядерных рецепторов желчными кислотами.

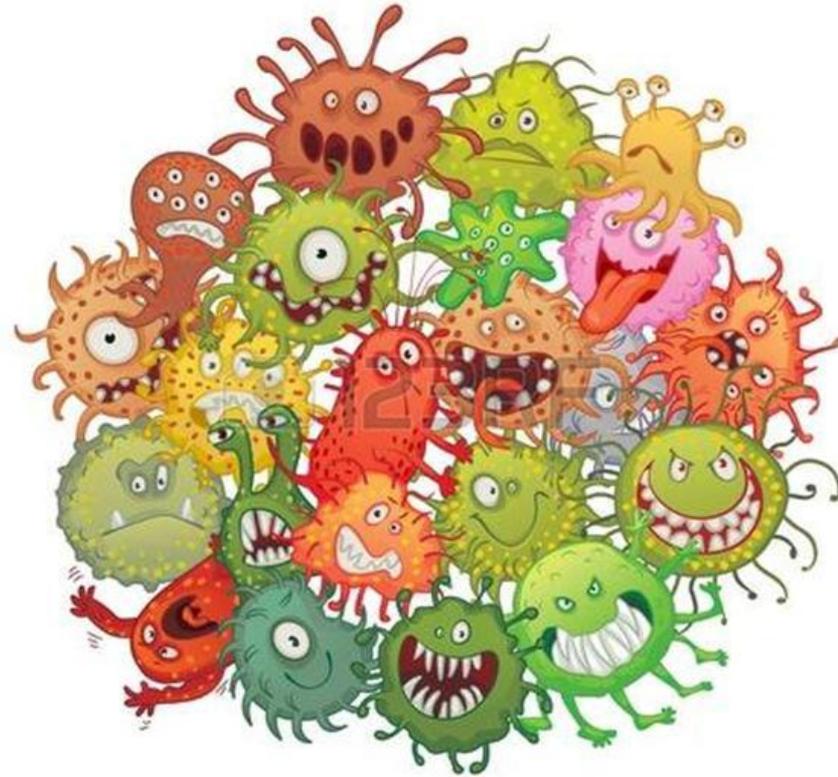
# Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

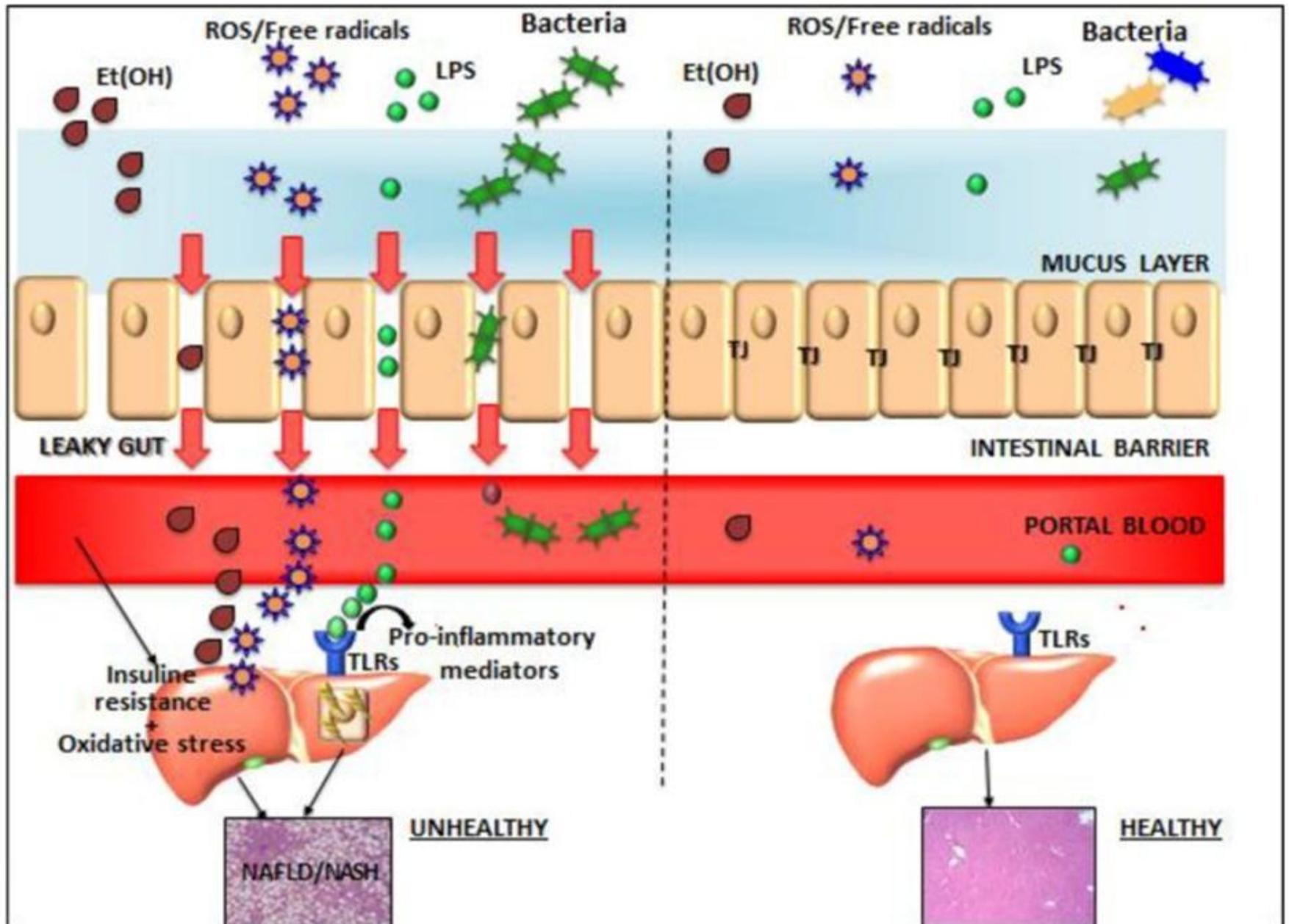




# Non-alcoholic fatty liver disease

- Increased Bacteroidetes (some studies report reduction or no change),
- Reduced Firmicutes,
- increased Proteobacteria,
- increased Enterobacteriaceae,
- increased *Escherischia*





# Determinants of fibrosis progression and regression in NASH

- Цирроз стал **основной клинической конечной точкой**, связанной с печенью при НАСГ.
- Однако прогрессирование цирроза **при НАСГ менее предсказуемо**, чем при других хронических заболеваниях печени.
- Это связано с **комплексной и многофакторной этиологией НАСГ**, которая определяется образом жизни и питанием, множественными генетическими и эпигенетическими факторами и заметной ролью печеночных и внепеченочных сопутствующих заболеваний.
- Таким образом, изменения этих кофакторов также могут вызывать регрессию фиброза.
- Фиброгенез при НАСГ коррелирует (не напрямую) с классическим воспалением, поскольку прогрессирование фиброза обусловлено повторяющимися периодами восстановления.
- В то время как гепатоцитарный апоптоз является ключевой движущей силой прогрессирования фиброза, **активированные клетки печени, миофибробласты, холангиоциты, макрофаги и компоненты патологического внеклеточного матрикса являются основными фиброгенными эффекторами** и, таким образом, фармакологическими мишенями для лечения, направленными на ингибирование прогрессирования фиброза или индукцию остановки фиброгенеза.

# Патогенез жировой болезни печени

**Инсулинорезистентность**  
Жировая болезнь печени

**Хроническое системное воспаление**  
- Цитокиновая агрессия

Изменения  
кишечной  
микробиоты

**Кишечные нарушения**  
- Кишечный барьер  
- Функция кишки  
(моторная, секреторная)

**Билиарные нарушения**  
- Функциональные билиарные расстройства  
- Желчнокаменная болезнь

# Классификация ХГ I (Лос-Анджелес, 1994, Desmet et al., 1995)

(по этиологии и патогенезу):

- **Хронический вирусный гепатит В;**
- **Хронический вирусный гепатит С;**
- **Хронический вирусный гепатит D (дельта);**
- *Хронический вирусный гепатит неопределённый (вирусы F, G, агент G B);*
- **Аутоиммунный гепатит:**
  - а) тип 1 (анти SMA, анти ANA позитивный);
  - б) тип 2 (анти LKM 1 позитивный);
  - в) тип 3 (анти SLA позитивный);
- **Лекарственно – индуцированный;**
- **Криптогенный (неустановленной этиологии);**
- *Недостаточность  $\alpha 1$  антитрипсина;*
- *Болезнь Вестфаля-Коновалова-Вильсона;*
- *Первичный склерозирующий холангит;*
- *Первичный билиарный цирроз.*

- **Алкогольный**
- **Неалкогольный**

**(инсулинорезистентность)**

# Классификация ХГ II

(по клинико-биохимическим и гистологическим критериям):

- **По активности (определяется тяжестью некро-воспалительного процесса в печени)**
  - а) минимальная
  - б) слабо выраженная
  - в) умерено выраженная
  - г) выраженная
- **Стадия ХГ (определяется распространённостью фиброза и развитием ЦП)**
  - 0 – фиброз отсутствует
  - 1 – слабо выраженный перипортальный фиброз
  - 2 – умеренный фиброз с портопортальными септами
  - 3 – выраженный фиброз с портоцентральными септами
  - 4 – цирроз печени**

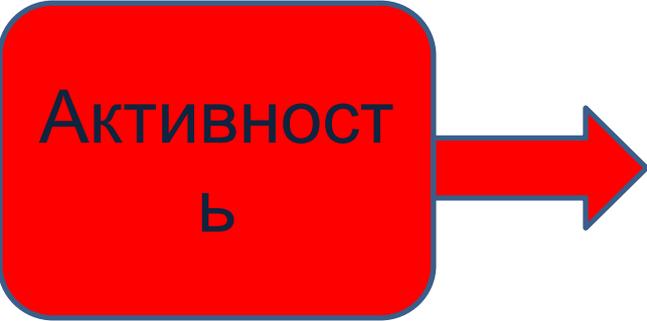
# Основные синдромы:

- **Синдром общей интоксикации** - температура тела может колебаться от субфебрильной до 39°C;
- **Астенический синдром** - головные боли, головокружение, бессонница, боли в мышцах, слабость;
- **Диспепсический синдром** - тошнота, рвота, боли в эпигастрии и правом подреберье;
- **Синдром кишечной диспепсии** - метеоризм, склонность к поносам.
- **Синдром желтухи**
- **Геморрагический синдром** - развиваются носовые, желудочные, кишечные и легочные кровотечения.
- **Отечно-асцитический синдром.**
- **Психические нарушения**



# Биохимические синдромы

Активност  
ь



## -Цитолитический:

повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГЛДГ (глутаматдегидрогеназы), ферритина, сывороточного железа, прямого билирубина

## -Мезенхимально-воспалительный:

гипергаммаглобулинемия, увеличение уровней тимоловой пробы, СОЭ, СРБ, серомукоида, сдвиги в клеточных и гуморальных реакциях иммунитета

## -Холестатический:

повышение прямого билирубина, активности ЩФ, ГГТП, содержания холестерина, липопротеидов, желчных кислот, фосфолипидов

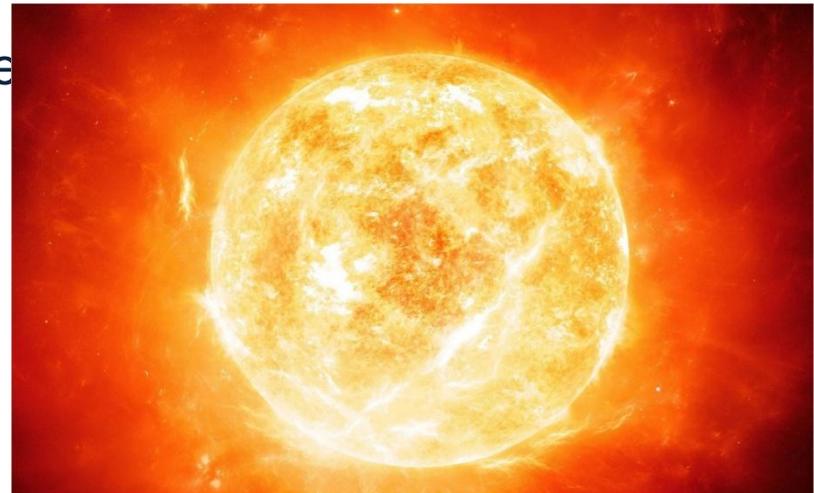
## -Печеночно-клеточной недостаточности:

гипербилирубинемия за счёт непрямого, снижение альбумина, протромбина, трансферритина, липопротеидов холестерина, мочевины

# Оценка активности

Степень активности болезни определяются на основании клинических и биохимических данных, в первую очередь, концентрации аланиновой аминотрансферазы (АЛТ):

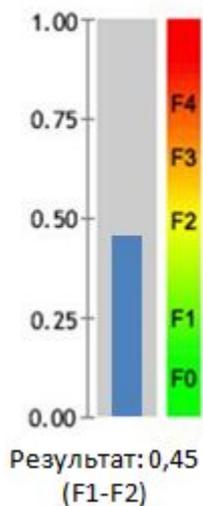
- **Минимальная** – уровень АЛТ в плазме превышает нормальный не более чем в 3 (5) раз,
- **Слабовыраженная** – повышение активности АЛТ в 3-5 раз,
- **Умеренная** – 5-10-кратное повышение концентрации АЛТ,
- **Выраженная** – содержание АЛТ более чем в 10 раз превышает норму.



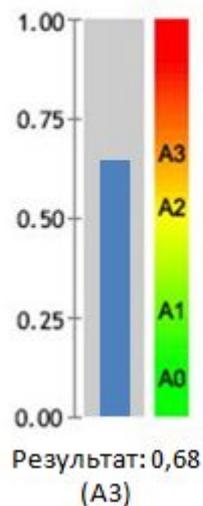
# FibroMax

## Фибромакс в этиологической диагностике ЖБП

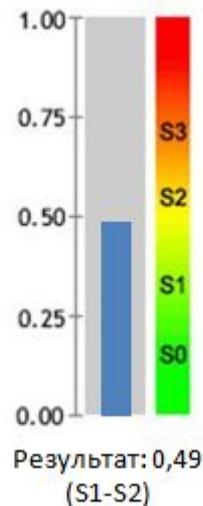
**FibroTest**



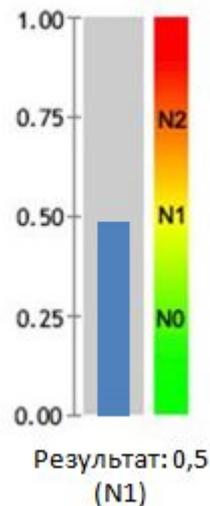
**ActiTest**



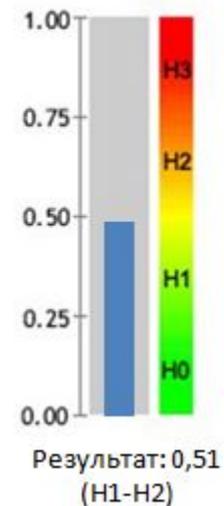
**SteatoTest**



**NashTest**



**AshTest**



## Предикторы высокого риска прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- ИМТ более 28 кг/м<sup>2</sup>;
- **увеличение активности АЛТ в два раза и более;**
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- СД 2-го типа;
- индекс ИР (НОМА) более 5.

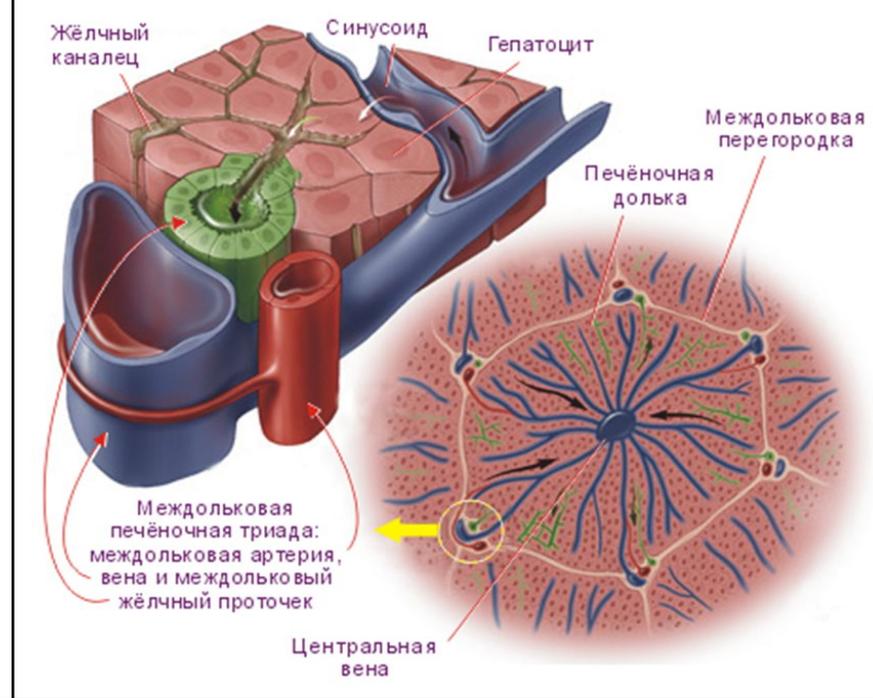
Выявление более двух критериев указывает на высокий риск фиброза печени.

# У пациентов с ЖБП на скорость и выраженность прогрессии:

- морфологической активности влияют *E. coli* (lac -),
- фиброгенеза – *E. coli* (гемолизирующие),
- инсулинорезистентности – клостридии.



# Гистологическая картина стеатогепатитов



	АСГ	НАСГ	ВГС 3 генотип
Жировая дистрофия	+++	+++	+
Стеатогепатит: Мезенхимальное воспаление	+++ (3 зона, лейкоциты)	+ (3 зона)	+ (1 зона, лимфоциты)
Балонная дистрофия	+++	++	++
Некроз	+++	+	++
Фиброз	+++ (перивенулярный)	+	+++
Тельца Мэллори	+++	+	-

# Модифицированный индекс степени гистологической активности: некрвоспалительные изменения

## **A. Перипортальный или перисептальный межуточный гепатит (ступенчатый некроз)**

Отсутствует	0
Легкий (очаговые, отдельные портальные тракты)	1
Легкий/умеренный (очаговый, большинство портальных трактов)	2
Умеренный (охватывает <50% трактов или септ)	3
Тяжелый (охватывает >50% трактов или септ)	4

## **B. Сливной некроз**

Отсутствует	0
Очаговый	1
Некроз 3 зоны в некоторых областях	2
Некроз 3 зоны в большинстве областей	3
Некроз 3 зоны + единичные порто-центральный (P-C) мостовидный	4
Некроз 3 зоны+множественный порто-центральный мостовидный	5
Панацинарный или мультиацинарный некроз	6

## **C. Фокальный (очаговый) литический некроз, апоптоз и фокальное воспаление\***

Отсутствует	0
Один очаг или менее на 10 полей зрения	1
2-4 очага на 10 полей зрения	2
5-10 очагов на 10 полей зрения	3
Более 10 очагов на 10 полей зрения	4

## **D. Портальное воспаление**

Нет	0
Легкое в некоторых или всех портальных трактах	1
Умеренное в некоторых или всех портальных трактах	2
Умеренное/выраженное во всех портальных трактах	3
Выраженное во всех портальных трактах	4

# Гистологический диагноз

Гистологический диагноз активности гепатита	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Минимальная	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная	A1	4–5	4–6
Умеренная	A2*	6–9*	7–9*
Выраженная	A3*	10–12*	10–15*
Выраженная с мостовидными некрозами	A3*	13–18*	16–18*

Гистологический диагноз стадии фиброза	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2**	3**	3**
Много мостовидных фиброзных септ	F3**	3**	4**
Неполный цирроз	F4**	4**	5**
Полностью сформировавшийся цирроз	F4**	4**	6**

# Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита (по Brunt, 2002)

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1-я (мягкий НАСГ)	Крупнокапельный, 33--66%	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное -- рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) и мононуклеарами. Портальное -- отсутствует или минимальное
2-я (умеренный НАСГ)	Крупно- и мелкокапельный, 33--66%	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное -- умеренная инфильтрация ПМЯЛ и мононуклеарами *. Портальное -- отсутствует или мягкое, умеренное
3-я (тяжелый НАСГ)	Крупно- и мелкокапельный, >66% (3-я зона или панацинарно)	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное -- выраженная рассеянная инфильтрация ПМЯЛ и мононуклеарами **. Портальное -- мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

\* Может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и / или перипортальным фиброзом.

\*\* Максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом.

# Биопсия печени

- Перспективный алгоритм FLIP улучшает согласованность наблюдений и четко определяет степень баллонной дистрофии.
- Понятие «затухающий» (burned-out) НАСГ описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, воспаление или баллонная дистрофия) у пациентов с факторами риска МС.
- **Шкалу активности НАЖБП (NAFLD Activity Score; NAS)** следует применять не для диагностики НАСГ, а **для оценки тяжести заболевания**, после установления диагноза на основании общей патологической картины. **NAS коррелирует с уровнем аминотрансферазы и оценкой инсулинорезистентности по малой модели гомеостаза (НОМА-IR)**, однако эти показатели имеют низкую прогностическую значимость.
- Альтернативой с хорошей воспроизводимостью результатов является **шкала стеатоза, активности и фиброза (steatosis, activity and fibrosis; SAF)**, обеспечивающая более точное и полное описание.
- Стадии фиброза ранжируют согласно классификации Клейнера (используется в упрощенном виде в шкале активности НАЖБП).

# Шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП (CRN — Clinical Research Network, 2005)

**Шкалу NAS следует применять не для диагностики НАСГ, а для оценки тяжести заболевания после установления диагноза.**

Стеатоз, %	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
Менее 5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	Менее 2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	<b>1a, b:</b> зона 3 ацинуса <b>1c:</b> портальный фиброз <b>2:</b> зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз <b>3:</b> фиброзные септы <b>4:</b> ложные долики, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

\*Наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20

Результаты оценки по шкале NAS-CRN интерпретируют следующим образом:

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона», возможно наличие НАСГ;
- NAS ≥5 — диагноз НАСГ вероятен.

# Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (FLIP pathology consortium)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка, баллы
S: стеатоз (0–3),%	Менее 5	0
	5–34	1
	34–66	2
	Более 66*	3
A: активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Отсутствует	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, которых как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (2 и более воспалительных клеток при увеличении 20)	
F: фиброз (0–4)	Отсутствует	0
	Менее 2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	Более 2 фокусов в пределах 1 дольки	2
F: фиброз (0–4)	Отсутствует	0
	Перисинусоидальный или портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2
	То же и мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов		0–11

Результат оценки записывают в виде индекса  $S_1A_2F_3$

# Неинвазивные методы

## Стеатогепатит

- Выявление НАСГ обеспечивает достоверную прогностическую информацию, указывает на повышенный риск прогрессирования фиброза, цирроза и, возможно, сопутствующей патологии печени (ГЦК) и служит обоснованием для более частого наблюдения и, возможно, более интенсивного лечения.
- Клинические, биохимические и лучевые методы диагностики не позволяют дифференцировать НАСГ и стеатоз.
- **Фрагменты цитокератина-18 (СК-18), которые выделяются при гибели клеток (фрагменты М65) или апоптозе (фрагменты М30), имеют небольшую диагностическую ценность при НАСГ** (чувствительность – 66 %, специфичность – 82 %). Уровень этих фрагментов изменяется при улучшении гистологических показателей, но не позволяет оценить гистологический ответ лучше, чем аланинаминотрансфераза (АЛТ).
- В настоящее время неинвазивные методы не позволяют достоверно диагностировать НАСГ.

# Программа обследования

## Обязательное:

- Кл. анализ крови + ретикулоциты
- Общ. анализ мочи
- АСТ, **АЛТ**, ГГТП, ЩФ, билирубин, амилаза, глюкоза, холестерин, общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, СРБ, коагулограмма, тимоловая проба.
- Маркеры гепатитов.
- Копрограмма, кал на скр. кровь
- УЗИ органов брюшной полости
- ФГДС, ректороманоскопия
- ЭКГ

## Дополнительное:

- Сцинтиграфия печени
- Мочевая кислота, медь, аутоиммунные маркеры, ферритин, церулоплазмин, а-фетопротеин
- Группа крови, резус фактор
- **Биопсия печени**
- КТ (МРТ) печени.
- Другие дополнительные лабораторные и инструментальные исследования и консультации специалистов по показаниям (в зависимости от сопутствующих заболеваний и в плане диф. диагностики)

# Лечение поражений печени

- Ремаксол
- Глицирризиновая кислота + эссенциальные фосфолипиды
- Адеметионин (s-аденозил-l-метионин)
- Бициклол
- Артишок
- Силимарин
- Метадоксил
- Витамины группы В, Е, С
- Глюкокортикоиды
- Эссенциальные фосфолипиды
- Липоевая кислота
- УДХК
- Пребиотики



# Лечение

## Обоснование.

- Успешное лечение НАСГ должно улучшить клинический исход, то есть снизить смертность, связанную с НАЖБП, и развитие цирроза или ГЦК.
- **Гистологическое улучшение при НАСГ принято в качестве суррогатной конечной точки**, особенно в клинических исследованиях.
- Доступно всего лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) надлежащего дизайна, где основным исходом было **улучшение/регресс некровоспалительного процесса** и/или фиброза печени [83–105] (табл. 4).

## **Цель лечения ХДЗП**

- Остановить прогрессирование заболевания
- Добиться обратного развития фиброза

## **Основная задача лечения ХДЗП**

- Снижение активности некрОВОспалительного процесса

# РЕМАКСОЛ®

## Синтез адеметионина

- Восстановление мембраны
- Восстановление детоксицирующей функции

## Ремаксол

**С 2018 г. в перечне ЖНВЛП**

Д

**Метионин – 0,75 г**

**Янтарная кислота – 5,280 г**

**Инозин – 2,0 г**

**Никотинамид – 0,25 г**

**Натрия хлорид – 6,0 г**

**Калия хлорид – 0,3 г**

**Магния хлорид – 0,12 г**

**Натрия гидроксид – 1,788 г**

**Вода д/инъекций до 1 л**

## 1 ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА

- Антигипоксический эффект;
- Энергизирующее действие;
- Непрямое антиоксидантное действие;
- Паракринное действие на перициты.

## 2 МЕТИОНИН

- Образование S-аденозилметионина (SAM);
- Поддержание пула восстановленного глутатиона (GSH);
- Обезвреживание токсичных метаболитов лекарственных веществ;
- Синтез фосфолипидов.

## 3 НИКОТИНАМИД

- Восстановительные биосинтезы в составе дегидрогеназ;
- Детоксикация ксенобиотиков в печени;
- Энергетический обмен;
- Репаративные процессы.

## 4 ИНОЗИН

- Увеличение общего пула пуриновых нуклеотидов;
- Образование макроэргов и вторичных мессенджеров;
- Небольшое подавление активности ксантиноксидазы;
- Уменьшение продукции высокоактивных форм и соединений O<sub>2</sub>

## 5 ПОЛИИОННЫЙ РАСТВОР

- Объем-зависимое детоксицирующее действие.

Выраженное влияние на проявление токсемии, холестаза и цитолиза.  
Мягкий антидепрессивный и антиастенический эффекты.

Универсальный гепатотропный препарат для применения при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ Ремаксола

□ **янтарная кислота** → сукцинатдегидрогеназное/сукцинатоксидазное окисление



- синтез АТФ.

Описанный феномен монополизации дыхательной цепи является наиболее энергетически выгодным клетке в условиях гипоксии и соответствует стадиям ее адаптации к гипоксии.

□ **метионин** → «печеночный вектор препарата» (70% метаболизируется в печени).



□ **НЕЗАМЕНИМАЯ АМИНОКИСЛОТА**

□ **ПРИ ИЗБЫТКЕ ЛЕГКО ВЫВОДИТСЯ С МОЧОЙ**

□ **ПРЕВРАЩАЕТСЯ В АДЕМЕТИОНИН В ПРИСУТСТВИИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ.**

□ **ВОЗМОЖНОСТЬ СУЩЕСТВОВАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНОВОГО ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА МЕТИОНИНА (Поддерживающего пул восстановленного глутатиона).**

□ **Никотинамид** → 1) гликолиз (Без которого невозможен цикл Кребса)



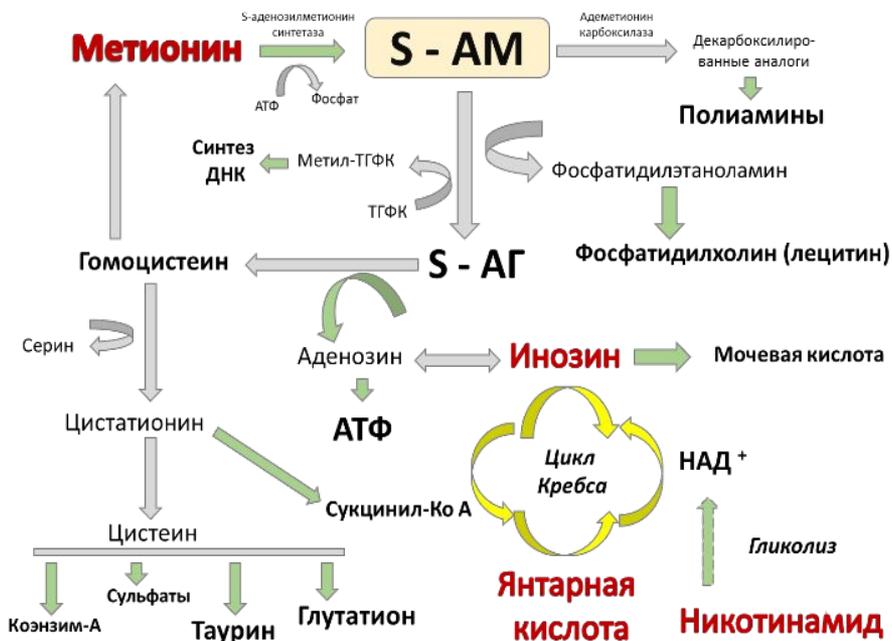
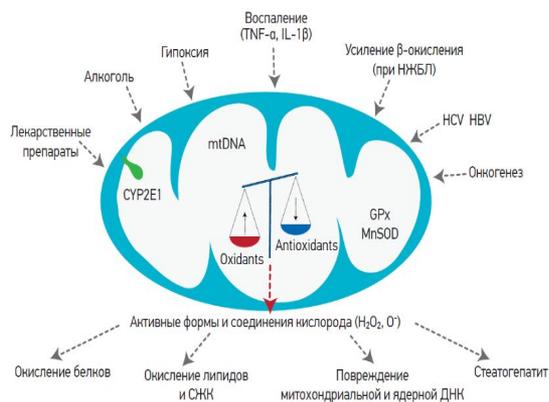
2) НАД-зависимый участок дыхательной цепи

(Ее первый компонент, наиболее уязвимый)

□ **Рибоксин** → аденозин (Являющийся структурным предшественником АТФ)



**Ремаксол обладает комплексным действием: корригирует митохондриальную дисфункцию, купирует повреждение мембран гепатоцитов и нивелирует окислительный стресс, воздействуя на основные механизмы развития повреждения печени<sup>3</sup>. Универсальный гепатотропный препарат при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах<sup>1,2</sup>.**



<sup>1</sup> Федосына Е.А., Куркина И.А. Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени. XXII Ежегодный Международный Конгресс «Гепатология Сегодня» 17-19 марта 2017 г.

<sup>2</sup> Оковитый С.В. Эффективная фармакотерапия, 2015-№16, стр. 46.

# Клиническая эффективность Ремаксолола

- Уменьшение проявлений токсемии, а также цитолиза и холестаза,
- Эффективность при лекарственных (противотуберкулезными и противоопухолевыми агентами) и токсических (этанолом) поражениях печени, неалкогольной жировой болезни печени.
- Обладает мягким антидепрессивным и антиастеническим эффектом.
- При острых алкогольных интоксикациях снижает частоту развития и длительность алкогольного делирия.



Продолжительность

3 – 12 дней

Суточная доза Ремаксолола

400 – 800 мл (1 – 2 флакона)

Скорость введения

40-60 кап/мин. (2-3 мл/мин.)

# Доказательная база Ремаксол

- ✓ Оценка эффективности препарата Ремаксол в интенсивной терапии больных с тяжелым отравлением этанолом и токсическим поражением печени, *пострегистрационное контрольно-сравнительное исследование, n=130*
- ✓ Применение ремаксола в комплексной терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени, *рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, n=120*
- ✓ Эффективность метаболического корректора Ремаксола при неалкогольном стеатогепатите, *рандомизированное контрольно-сравнительное исследование n=108*
- ✓ Эффективность инфузионного гепатопротектора ремаксола в патогенетической терапии хронических диффузных заболеваний печени на цирротической стадии. *Клинические наблюдения, n=130*
- ✓ Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. *Наблюдательное исследование, n=156*
- ✓ Повышение эффективности терапии больных инфарктом миокарда, осложненным недостаточностью кровообращения. *Наблюдательное исследование, n=126*
- ✓ Применение Ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. *рандомизированное контрольно-сравнительное исследование n=76*
- ✓ Опыт применения гепатопротектора «ремаксол» в лечении цирроза печени. *Наблюдательное исследование, n=29*

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМАКСОЛА ИЗУЧЕНА В 27 ИССЛЕДОВАНИЯХ РАЗНОГО ДИЗАЙНА И МОЩНОСТИ. В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 3176 ПАЦИЕНТОВ (2016г.).

## Врачи

## Показания для назначения РЕМАКСОЛА®

Гастроэнтерологи, гепатологи

Гепатиты

Терапевты

НАЖБП; АБП

Фтизиатры

Онкологи - химиотерапевты

Защита печени при ПХТ

Инфекционисты

Вирусные гепатиты В и С; ВИЧ-инфекция  
микст-инфекции (ТБ+ВИЧ+ХВГ)

Хирурги: хирургия  
гепатобилиарной зоны

Механическая желтуха; обширные резекции печени

Анестезиологи-  
реаниматологи

Печеночная дисфункция/недостаточность; СПОН

Наркологи-токсикологи,  
психиатры.

Алкогольные поражения печени;  
отравления гепатотропными ядами;  
алкогольный абстинентный синдром

Хирурги-онкологи

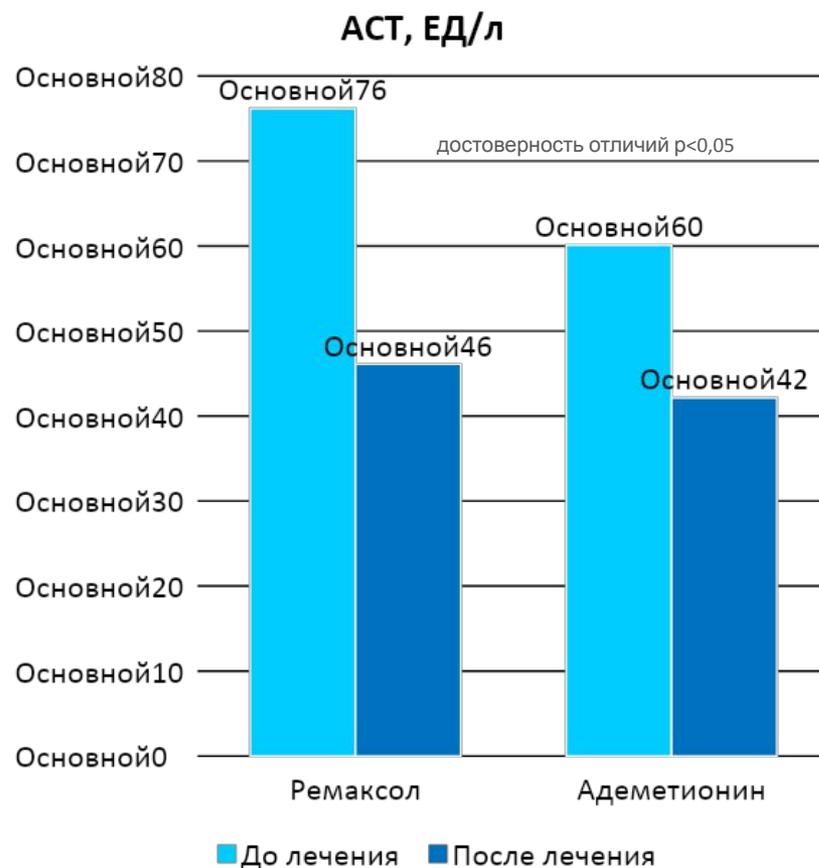
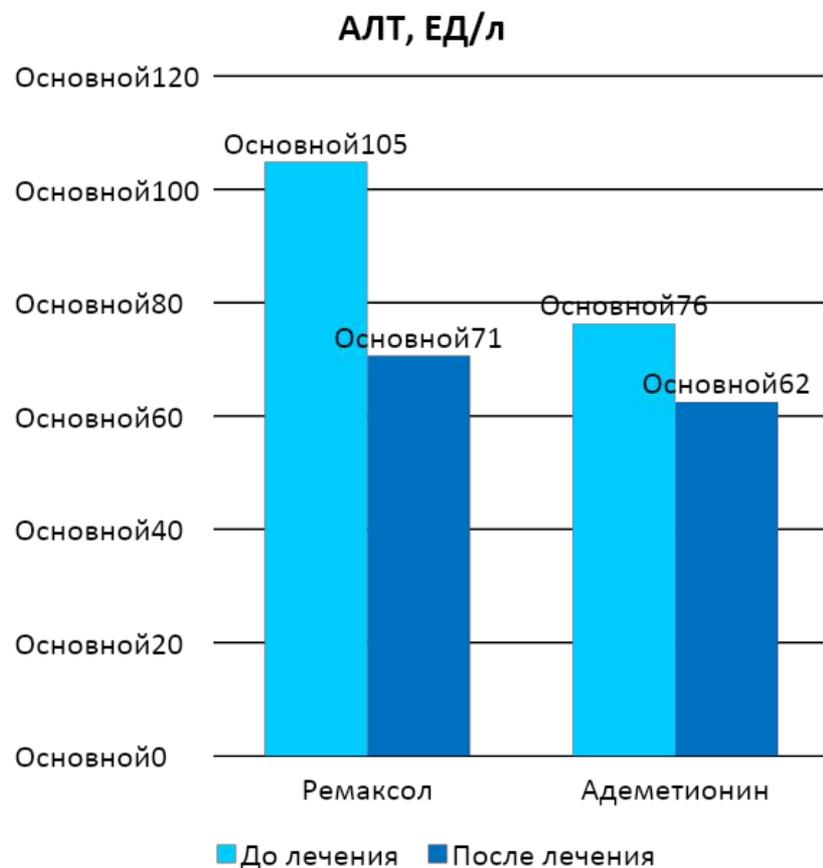
Резекции печени;  
печеночная дисфункция

# Оценка фармакотерапевтической эффективности инфузионного метаболитического корректора Ремаксол в терапии больных с НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ в комплексной терапии метаболитического синдрома

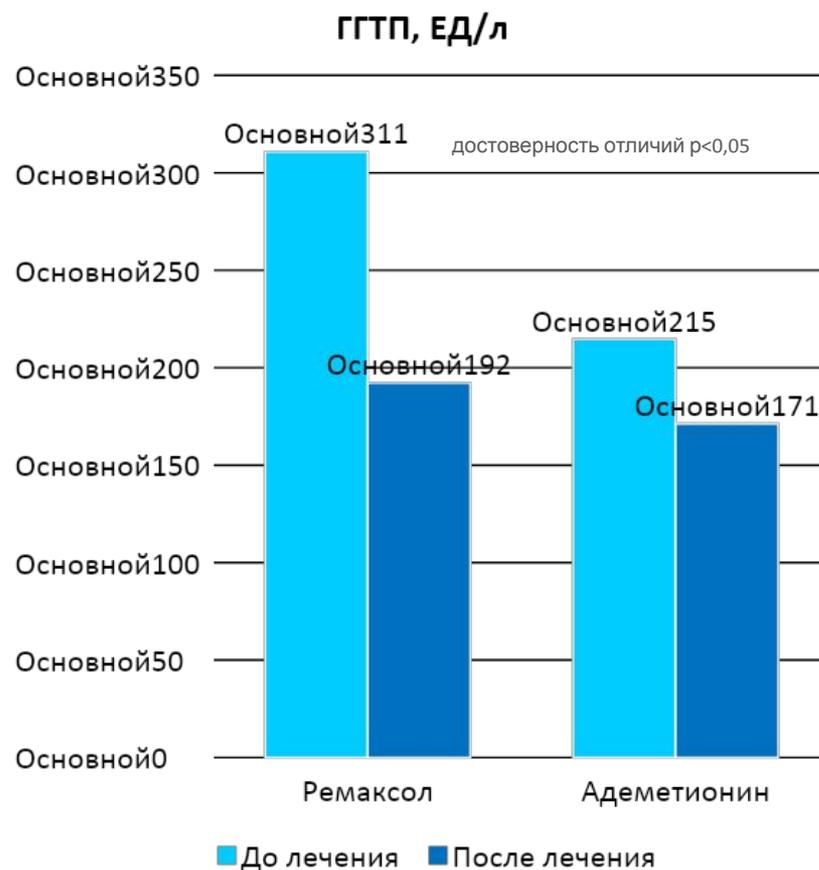
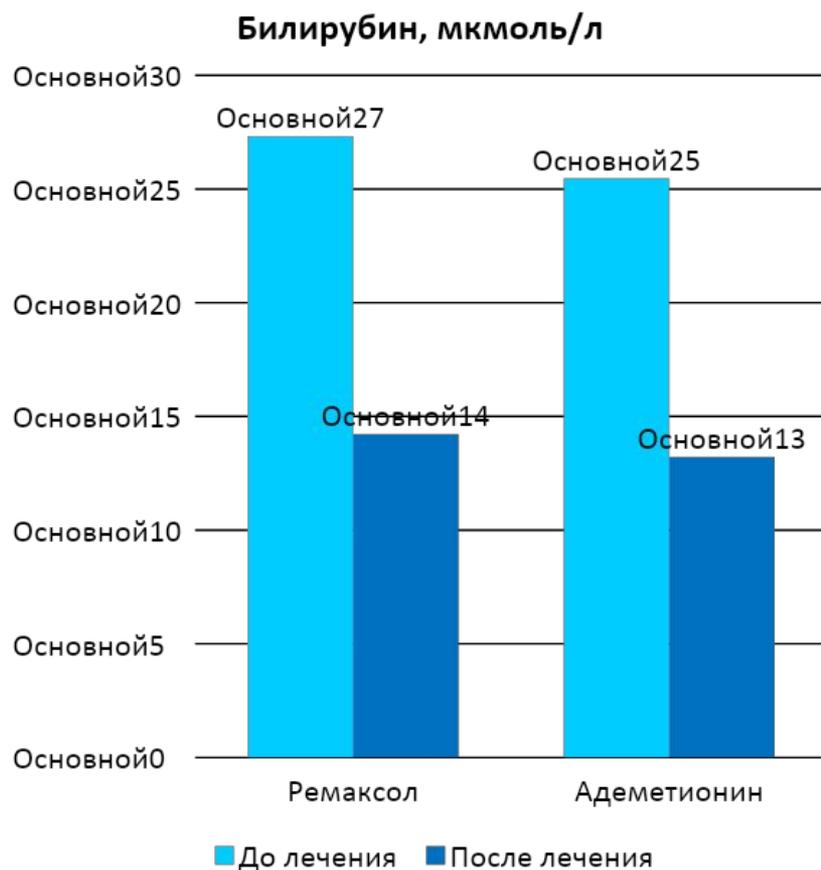
- Число пациентов: 108 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне метаболитического синдрома (IDF, 2005)
- Дизайн исследования: рандомизированное контрольно-сравнительное исследование

**Ремаксол или адеметионин 400 мг**, разведенный в растворе NaCl 0,9 % 400 мл, вводили внутривенно капельно в суточной дозе **400 мл в течение 11 дней**

# Влияние гепатопротекторной инфузионной терапии на показатели цитолитического синдрома



# Влияние гепатопротекторной инфузионной терапии на показатели холестатического синдрома

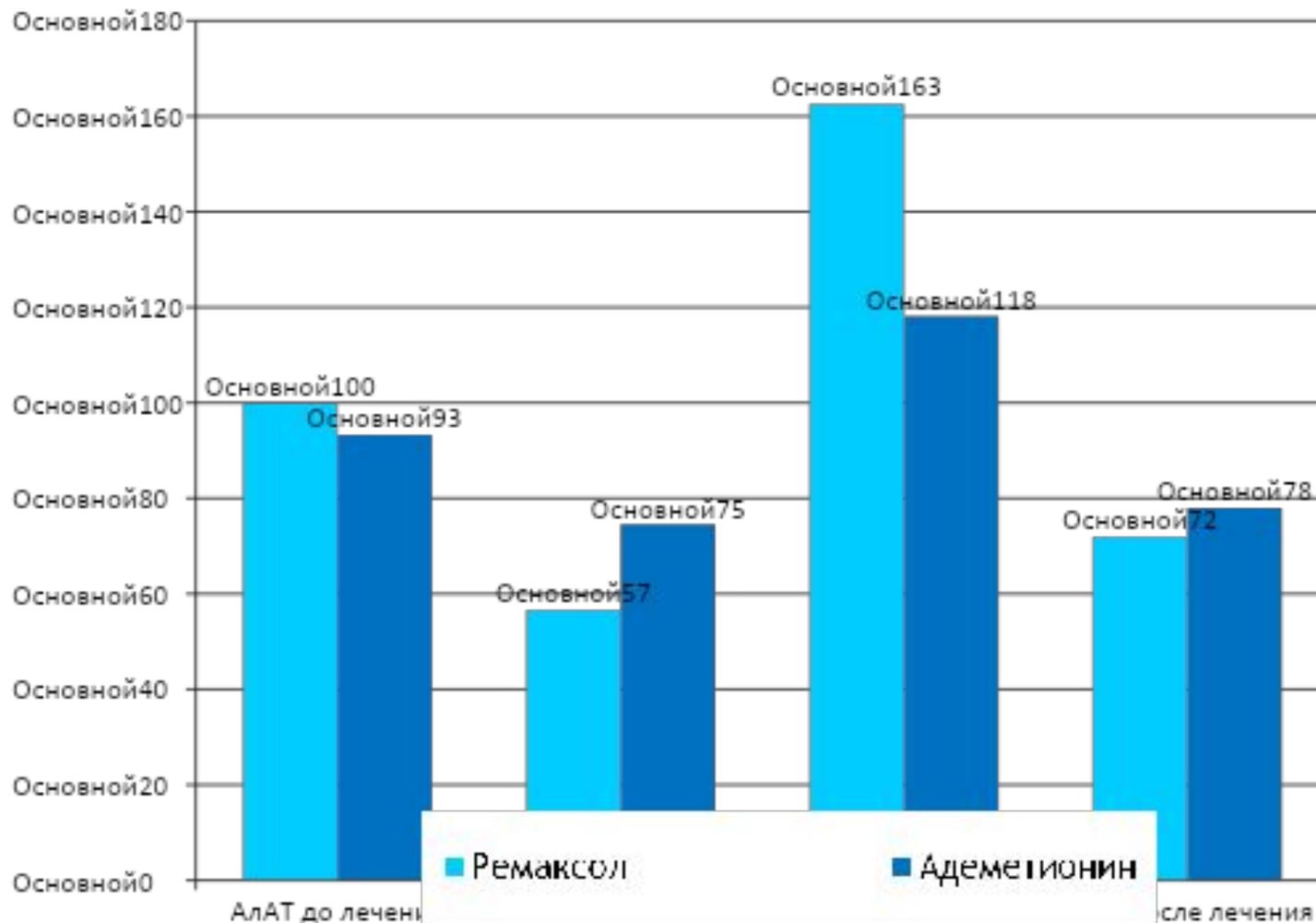


# Ремаксол в интенсивной терапии больных с тяжелым отравлением этанолом и токсическим поражением печени

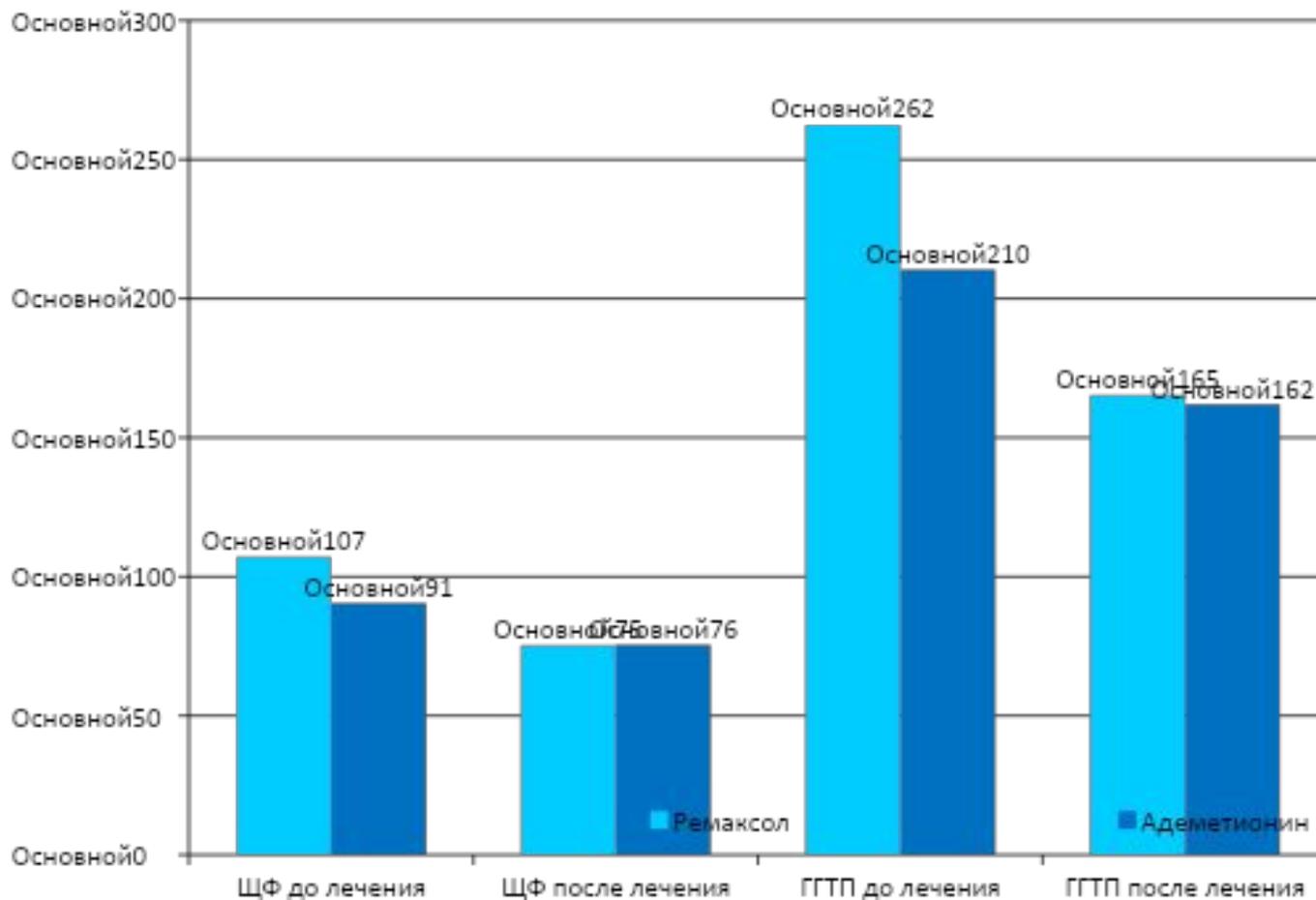
- оценка использования инфузионного метаболического средства РЕМАКСОЛА в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений этанолом, сопровождающихся алкогольными гепатопатиями
- 130 больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми отравлениями этанолом, которые сопровождались токсическим поражением печени
  
- Нормализует показатели цитолиза, холестаза
- устраняет метаболические расстройства
- снижает длительность пребывания в ОРИТ и стационаре
- снижает частоту развития делирия
- экономит бюджетные средства
- хорошо переносится и безопасен

Особенности фармакологической коррекции острых токсических гепатопатий у больных тяжелыми формами острого отравления этанолом / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, Б.В. Батоцыренов, С.А. Васильев, А. Т. Лоладзе // Клиническая медицина. – 2012. - №1. – С.60-64.

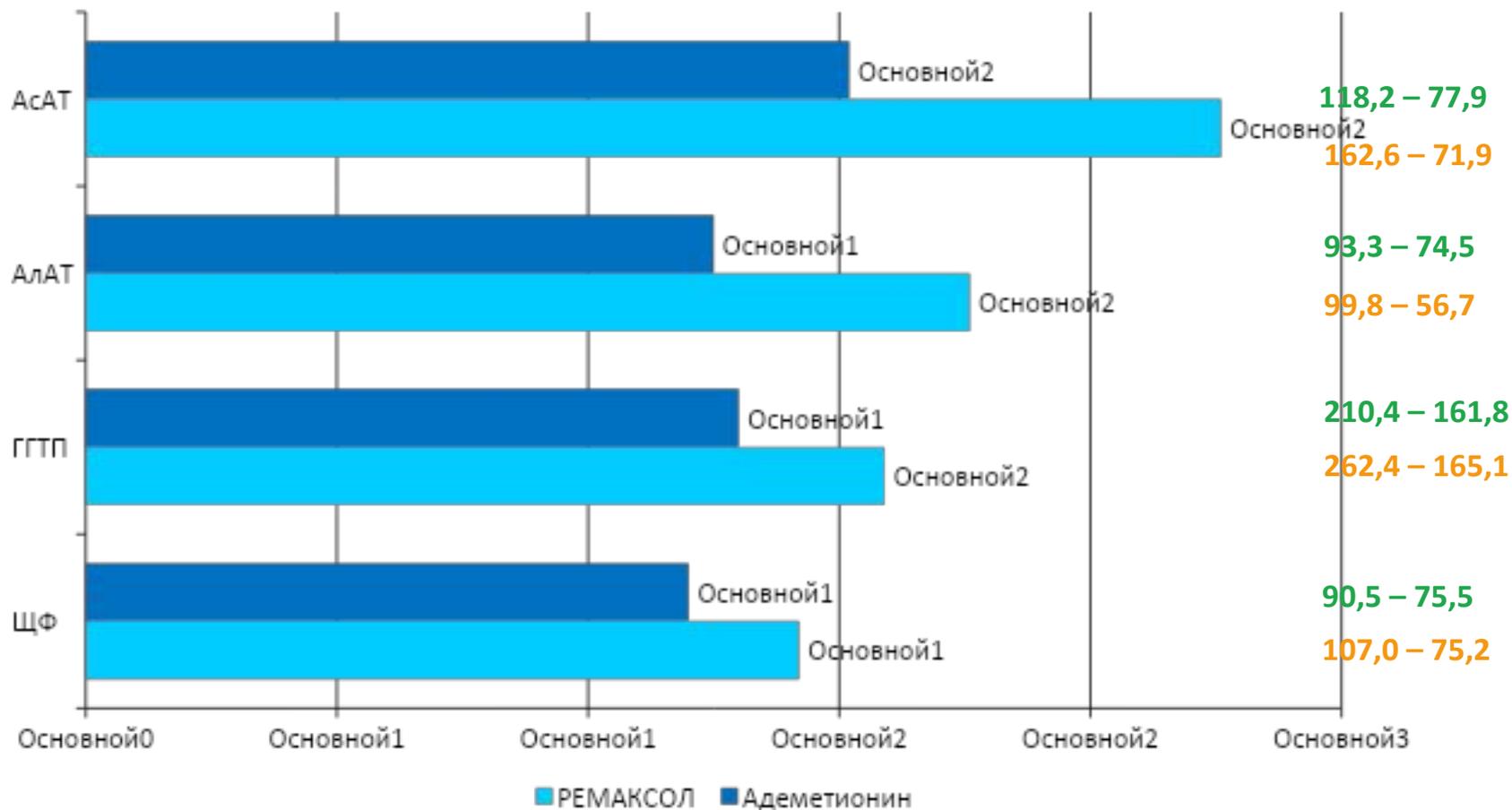
# Влияние препаратов Ремаксол и адеметионин на **синдром цитолиза** у больных с острыми тяжелыми отравлениями алкоголем на фоне токсических поражений печени



# Влияние препаратов Ремаксол и адеметионин на синдром холестаза у больных с острыми тяжелыми отравлениями алкоголем на фоне токсических поражений печени



## Кратность снижения ферментов цитолиза и холестаза у больных с острыми тяжелыми отравлениями алкоголем на фоне ТПП



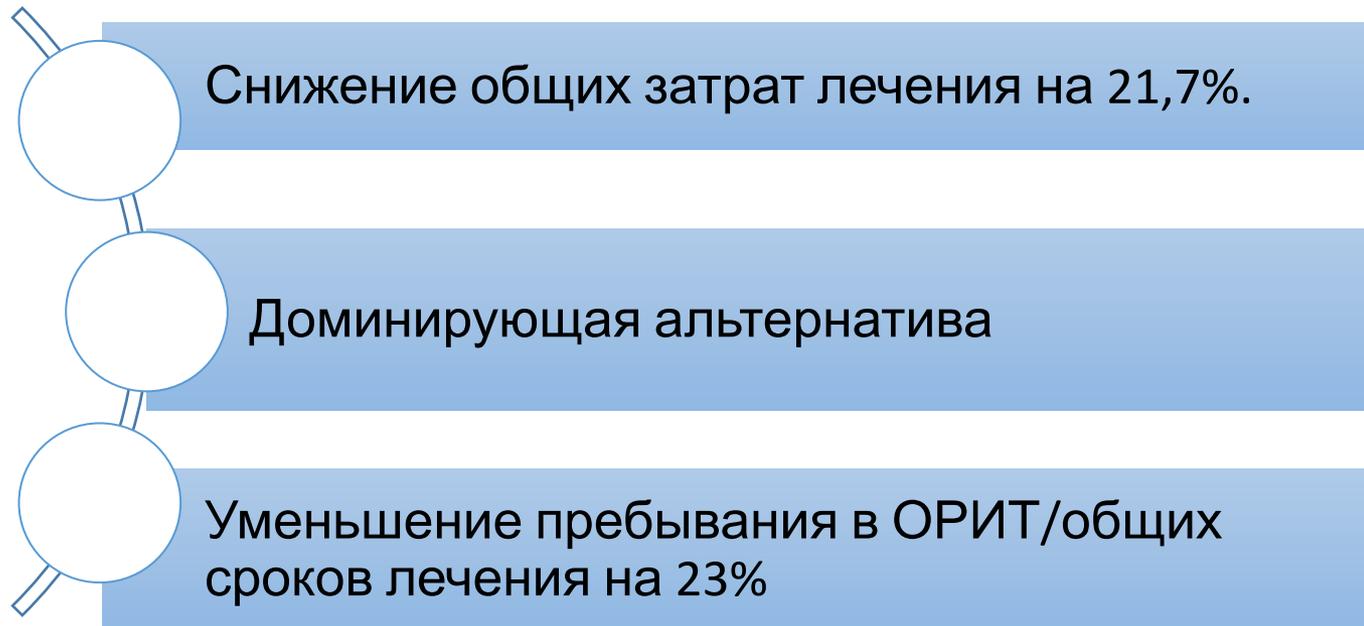
## Клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с включением ремаксолола – I группа и у больных с включением адеметионина – II группа

Показатель	I группа (n=65)	II группа (n=65)
Частота развития пневмонии, %	2 (3,1%)	12 (18,5%)
Длительность коматозного периода, часы	10,4	18,3
Частота развития алкогольного делирия, %	7 (10,8%)	22 (33,9%)
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	5,6 ± 0,29	7,3 ± 0,6
Длительность пребывания в стационаре, дни	9,0 ± 0,36	11,8 ± 1,05



## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

# Фармакоэкономика применения Ремаксола при алкогольных отравлениях на фоне длительного запоя<sup>1, 2</sup>



1. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Клиническая фармакология и терапия. 2013. - №1

2. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. Клиническая медицина, № 2, 2013, стр. 45-48.

# Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии НАЖБП в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина.

- Включение в схему лечения больных с НАЖБП-СГ ремаксолоа достоверно повышает эффективность лечения, что проявляется в более быстром купировании проявлений **астеновегетативного синдрома** (общая слабость на 88,2%, а утомляемость на 92,3%, в то время как при лечении по общепринятым схемам (ЭФЛ) — на 76,7 и 78,6% соответственно) и **диспепсического синдрома** (по показателям тяжести в животе на 69,5%, метеоризма на 46,7%, дискомфорта в животе 78,6% в то время как при лечении по общепринятым методикам — на 65,7, 26,5 и 70,5% соответственно) и уменьшении выраженности биохимических проявлений **цитолитического и холестатического синдромов** (снижение активности АлАт на 49,7%, АсАТ на 49,5%, в то время как при лечении по общепринятым методикам — на 39,4 и 37,6% соответственно, ОБ — на 45,3 и 32,9% и ГГТП — на 49,1 и 42,8% соответственно).

# Ремаксол

## в терапии смешанного стеатогепатита

- Ремаксол 12 дней по 800 мл/сут в/в капельно vs поляризирующая смесь в составе комплексной терапии

Показатели	Исходно		Через 12 дней	
	Группа 1 n=32	Группа 2 n=34	Группа 1 n=32	Группа 2 n=34
<b>Болевой абдоминальный синдром</b>	21 (65,6)	20 (58,8)	<b>4 (12,5)<sup>1; 2</sup></b>	16 (47,1)
<b>Астеновегетативный синдром</b>	25 (78,1)	25 (73,5)	<b>10 (31,3)<sup>1; 2</sup></b>	21 (61,8)
<b>ГГТП, Е/л</b>	218,4± 35,8	203,2± 39,2	<b>92,5± 14,4<sup>1; 2</sup></b>	153,8± 29,1
<b>АСТ, Е/л</b>	145,7±31,8	138,2±37,1	74,6±16,3 <sup>1</sup>	97,2±34,5
<b>АЛТ, Е/л</b>	124,2±26,1	118,6±21,9	50,2±14,7 <sup>1</sup>	72,6±19,3
<b>Коэффициент атерогенности</b>	7,1±0,8	7,0±0,9	5,4±0,7 <sup>1</sup>	6,9±1,2

# СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «РЕМАКСОЛ® , РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ»

Показание к применению	Дозировка препарата	Кратность (в сутки)	Число дней
<b>Инфекционные болезни</b>			
Хронические вирусные гепатиты С и В	400 мл	1 раз в сутки	12 дней
Комплексное лечение лептоспироза	400 мл	1 раз в сутки	3-9 дней
<b>Метаболический синдром</b>			
Неалкогольный стеатогепатит	400 мл	1 раз в сутки	11 дней
Коррекция дислипидемии при метаболическом синдроме	400 мл	1 раз в сутки	11 дней
<b>Токсические поражения печени</b>			
Алкогольная болезнь печени	800 мл	2 раза в сутки	7 дней
Комплексное лечение постабстинентных расстройств (у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени)	400 мл	1 раз в сутки	10 дней
Лекарственные поражения печени: купирование ЛПП, индуцированных ПТП	400 мл	1 раз в сутки	10 дней
Профилактика токсических гепатитов, вызываемых противоопухолевыми препаратами	400 мл	1 раз в сутки	5 дней до ХТ Каждый день на фоне ХТ
<b>Хирургическое вмешательство</b>			
Желчнокаменная болезнь, осложненная механической желтухой	800 мл	2 раза в сутки	5 дней до операции 8 дней после операции
Комплексное периоперационное лечение больных с циррозом печени	400 мл	1 раз в сутки	8 дней
Послеоперационная дисфункция печени у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований	800 мл	2 раза в сутки	4 дня
Послеоперационная печеночная недостаточность при обширных резекциях печени у больных с множественными метастазами в печень	400 мл	1 раз в сутки	11 дней
Комплексная периоперационная терапия больных с механическими желтухами, являющимися осложнением злокачественных новообразований гепатобилиарной области	800 мл	2 раза в сутки	5 дней до операции 8 дней после операции

ЛПП – лекарственное поражение печени. ПТП – противотуберкулезные препараты

## ПРЕПАРАТ ВВОДИТСЯ ВНУТРИВЕННО КАПЕЛЬНО МЕДЛЕННО

# Зостерина Ультра

- Зостерин, полисахарид морской травы *Zostera marina*, как и других растений, состоит из **галактуроновой кислоты** – продукта окисления моносахарида галактозы.
- Макромолекула зостерина сильно отличается от них. Благодаря своей разветвленной **пространственной структуре**, очень похожей на клубок спутанных ниток, он обладает уникальными сорбционными свойствами.



# Основные свойства Зостерина Ультра

- 1.Энтеросорбция-способность захватывать в желудочно-кишечном тракте вредные вещества и выводить их из организма
- 2.Гемосорбция-способность попадать в кровь и внутренние органы, связывать там вредные вещества и выводить их через выделительные системы организма.
- 3.Иммуномодуляция-способность восстанавливать иммунную систему человека.

Также, моносахариды зостерина содержат редчайший моносахарид апиоза (40-50%). Благодаря этому, пектин обладает устойчивостью к воздействию различных ферментов в желудочно-кишечном тракте.

Основная проблема, которую способны эффективно и быстро решать три свойства Зостерина Ультра – это отчищать организм и восстанавливать иммунную систему, т.е. ликвидировать загрязнение внутренней среды организма.



# Отличие Зостерина Ультра от других пектинов.

## Зостерин Ультра

## Другие пектины

Энтеро-сорбция	Гемо-сорбция	Иммуномодуляция	Очищение организма
есть	есть	есть	есть
избирательная	избирательная	мягкая	От всех токсических элементов

Энтеро-сорбция	Гемо-сорбция	Иммуномодуляция	Очищение организма
есть	нет	нет	есть
Избирательная но со вторичным всасыванием			На порядки ниже чем у Зостерина Ультра

# Отличие Зостерина от других сорбентов

## Зостерин Ультра

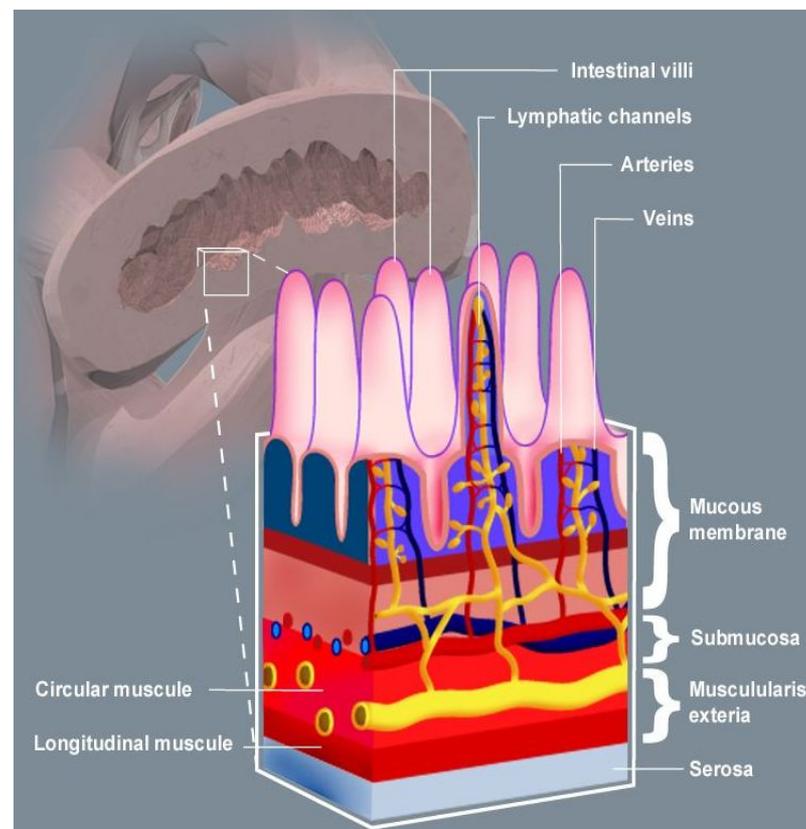
## Другие сорбенты

Энтеро-сорбция	Травмирование ЖКТ	Гемо-сорбция	Иммуномодуляция	Очищение организма	Побочные эффекты
есть	нет	есть	есть	есть	нет
избирательная		Избирательная			

Энтеросорбция	Травмирование ЖКТ	Гемо-сорбция	Иммуномодуляция	Очищение организма	Побочные эффекты
есть	есть	нет	нет	есть	есть
неизбирательная					

# САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА ПРЕБИОТИЧЕСКИМ КОМПЛЕКСОМ ЭУБИКОР У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- **Гистиоцитопротекция**  
**Снижение цитокиновой агрессии**  
**и хронического системного**  
**воспаления**
- Оптимизация системных метаболических процессов
- Нормализация секреторной и моторно-эвакуаторной функции ЖКТ
- Детоксикация, сорбционный эффект





# ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС



# Дифференцированная терапия ХДЗП

## Какие факторы влияют на подходы к терапии ХДЗП?

1. Стадия заболевания (стеатоз, стеатогепатит, цирроз).
2. Смешанная и сочетанная этиология (ИР + алкоголь + вирусы В, С + токсические (лекарственные) факторы).
3. Активность некровоспалительного процесса.
4. Пол.
5. Возраст.
6. Масса тела пациента.
7. Другие сопутствующие заболевания.
8. Сопутствующая терапия.

# ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Активность	Вариант терапии
Минимальная 1 препарат	- Ремаксол 400 – 800 мл в/в капельно (3-12 дней) -и/или
Умеренная 2 препарата	- Адеметионин 800-1200 мг/сутки парентерально 7-14 дней, далее – 800-1200 мг/сутки перорально в течение 1 месяца и/или
Высокая 3 препарата	- УДХК 10-15 мг/кг массы тела в два приема в течение 1-3 месяцев

+

эубикор – по 1-2 пак. 3 р/день 3 месяца

# ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Активность	Вариант терапии
Минимальная 1 препарат	Ремаксол 400 мл в/в капельно (от 7 дней)
Умеренная 2 препарата	Ремаксол 400-800 мл в/в капельно (от 10 дней)
Высокая 3 препарата	Ремаксол 800 мл в/в капельно (12 дней и более)

+

эубикор – по 1-2 пак. 3 р/день 3 месяца

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **ХДЗП** широко распространены в популяции
- Терапия должна проводиться на ранних этапах с учетом степени активности и стадии фиброза заболевания
- Лечение должно быть направлено на основные патогенетические механизмы у конкретного больного с использованием препаратов с доказанной эффективностью.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

