



Нужна ли гепатопротекция ревматологическим больным

А.А. Попов

Профессор кафедры госпитальной терапии
Уральский государственный медицинский
университет

Людмила Ивановна, 74 г

- Жалобы на боли в коленных суставах
- Боли появляются во время ходьбы
- Не может спускаться по лестнице
- Стартовые боли в суставах
- Хруст в суставах при движении
- Периодические припухания суставов

Анамнез заболевания 1

- Постоянные боли в суставах отмечает в течение двух последних лет. Вспоминает, что эпизоды болей возникали после больших нагрузок, но боль проходила после отдыха и местного применения капустного листа. Сейчас эффект «народных средств» нивелировался
- Обратилась к участковому врачу. Назначен диклофенак по 50 мг 3 раза в день. Боли уменьшились, но появились повышения АД до 170/110 мм рт ст. Повысила дозу эналаприла с 10 мг до 20 мг, после чего усилился сухой кашель
- Через месяц – изжога и боли в эпигастрии. На ФГС – эрозивный гастрит. Препарат отменен
- Назначен нимесулид по 100 мг 2 раза в день
- Через месяц – боли в правом подреберье, увеличение печени, повышение АЛТ до 90 МЕ, АСТ – 74 МЕ. Препарат отменен. Через неделю снова усилились боли в суставах. Направлена к гастроэнтерологу

Анамнез жизни

- Продавец продуктового магазина
- У матери был сахарный диабет, болели суставы, были узелки на ДМФ суставах кистей
- Менархе 17 лет. Беременностей 3. Родов 2. аборт 1 менопауза в 44 г.
- Прирост массы тела на 15 кг за 3 года
- Повышение АД до 180/110 мм рт ст с 46 лет

Осмотр

- Рост 156 см масса тела 86 кг ИМТ 35 кг/м²
- Окружность талии 108 см
- АД 162/98 мм рт ст ЧСС 82 в мин
- Печень 11(+1) x 9 x 8 см
- Болезненность при пальпации
- Крепитация в суставах
- Увеличение объёма суставов
- Припухлость коленных суставов
- Двустороннее плоскостопие
- Узелки Гебердена



Лабораторные данные (только отклонения)

- СРП 3,2 мг/л
- АЛТ 67 МЕ/л, АСТ 48 МЕ/л
- Глюкоза плазмы натощак 5,9 ммоль/л
- ОХС 6,2 ЛПВП - 0,58 ЛПНП 4,32 ммоль/л
- Креатинин 98 мкмоль/л,
- КФ 56 мл/мин * 1,73 м²

Диагноз

- Остеоартрит коленных суставов, синовит. 2 ф.к.
- Абдоминальное ожирение (ИМТ 35 кг/см²)
- **Артериальная гипертензия 3 степени. Риск 4**
- Атерогенная дислипидемия IIВ типа
- Высокая гликемия натощак, исключить сахарный диабет
- **НПВП гастропатия: эрозивный гастрит**
- **Неалкогольный стеатогепатит, исключить токсический гепатит**
- **Хроническая болезнь почек стадии 3А (КФ 56 мл/мин * 1,73 м²)**

Случай 2.

- Пациентка 45 лет
- В течение года отмечает боли, припухлость и скованность в пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей, плюснефаланговых суставах стоп и коленных суставов
- РФ и АЦЦП отр.
- СРП 48 мг/л. СОЭ 38 мм/ч
- АЛТ 46 МЕ АСТ 36 МЕ

Случай 2

- Диагноз: ревматоидный полиартрит, серонегативный, активность 5,64 балла DAS28. 2 ф.к.
- Назначен сульфосалазин 2 г в сутки
- На 30 день приема: АЛТ 324 АСТ 164
- Направлена в гастроэнтерологическое отделение

Случай 2 . Осмотр

- Рост 164 см, масса тела 72 кг ИМТ 26,7 кг/м²
- ОТ 102 см
- Болезненных суставов 2
- Припухших суставов 6

DAS28 3,64

- АД 136/72 мм рт ст. ЧСС 68 в мин
- Печень 11(1) x 9 x 8 край закруглен, ровный, плотно-эластичный безболезненный
- УЗИ: стеатоз печени

Оценка состояния печени в ходе терапии ревматоидного артрита

А.А. Попов

Е.Г. Мартемьянова

Цель исследования

- **оценка эластических и клинико-лабораторных параметров состояния печени у пациентов с ревматоидным артритом на фоне базисной терапии метотрексатом и лефлуномидом в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения**

Материалы и методы

- проспективное когортное исследование
- ООО «Преображенская клиника»
- 20 человек (16 женщин)
- Возраст от 26 до 74 лет ($48,1 \pm 12,95$) лет
- Длительность болезни от 1 до 28 лет ($8 \pm 7,56$)

Критерии включения

- серопозитивный по РФ и АЦЦП РА
- Критерии ACR 1987 при наличии не менее 4 из 7 критериев
- добровольное информированное согласие
- продолжительностью клинических проявлений не менее 6 недель

Критерии исключения

- Носительство вирусов гепатита, ВИЧ
- Сахарный диабет
- онкологические заболевания
- 2 балла и более по опроснику SAGE
- Перенесенный описторхоз
- Профессиональные интоксикации

Оценка эффективности

- через 12, 24 и 48 недель.
- DAS28
- СОЭ, мм\час по Вестергрену
- Hs-CRP
- общая оценка активности заболевания пациентом (мм ВАШ)

Оценка безопасности

- HBsAg, анти HBsAg, HBeAg, анти HBeAg, анти HBcor IgM, анти HBcor IgG, ДНК ВГВ, анти HCV, РНК ВГС – при включении и через 48 недель
- Липидный спектр (ОХС, ЛДПВП, ЛПНП, ТГ)
- АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубин
- Глюкоза, мочеваая кислота
- УЗИ органов брюшной полости
“Sonoline - G60S” (“Siemens”)
- Эластография печени «FibroScan» (Echosens, Франция) - при включении и через 48 недель

Обследование на вирусы гепатита и ВИЧ при РА

- Дифдиагноз при раннем артрите
- Оценка противопоказаний к синтетическим БМП и биологической терапии
- Решение вопроса об экстренной вакцинации к гепатиту В до начала патогенетической терапии РА

Характеристика когорты при включении

- Высокая активность - 6 человек
- Умеренная – у 14 человек
- До включения в исследование пациенты принимали:
 - НПВП: 20 чел.
 - метипред: 6 чел.
 - хондропротекторы: 17 чел.
 - метотрексат: 14 чел. (2,5 – 7,5 мг/нед)

Основные принципы Т2Т

- A. Лечение РА должно базироваться на постоянном контакте больного и врача
- B. Первичная задача лечения больного с РА – **максимально длительное сохранение качества жизни** путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации
- C. Подавление воспаления – наиболее важный путь к достижению этой цели
- D. «Treatment to target» путем измерения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА

Терапия Т2Т

Выбор терапии с учетом мнения пациента:

- Метотрексат (n=9) 10 мг/нед → 25 мг/нед
+ фолиевая кислота 7 мг/нед*
- Лефлюномид (n=11) 20 мг/сут

*Муравьев Ю.В. Научно-практическая ревматология, 2013ю №2.С. 201-204

Синтетические БПВП

- Основная группа средств для лечения РА - метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин (*категория А*)
- Терапия БПВП должна начинаться как можно раньше, желательно в пределах 3 месяцев от появления симптоматики РА (*категория доказательности В*)
- Раннее назначение БПВП позволяет улучшить функцию и замедлить деструкцию суставов (*категория доказательности В*)
- Чем больше длительность болезни к моменту первого назначения БПВП, тем ниже эффективность (*категория доказательности А*)
- Регулярный мониторинг активности РА и ответа на лечение (рекомендован индекс DAS) улучшает результаты терапии (*категория доказательности В*)
- **Требуется тщательный мониторинг токсичности**
- Лечение БПВП продолжается неопределенно долго, включая периоды ремиссии

Рекомендации EULAR 2010 (избранное)

1. Как только больному устанавливается диагноз РА, ему сразу должно быть назначено лечение синтетическим БПВП
2. **ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ:** Как можно более **быстрое** достижение **ремиссии** или **низкой активности** болезни у **каждого** пациента
3. **ПЕРВЫЕ БПВП:** Метотрексат должен быть частью первой схемы лечения у больных активным РА. В случае противопоказаний к назначению метотрексата (или его непереносимости), должны обсуждаться в качестве первой стратегии лечения: лефлуномид, сульфасалазин и соли золота (инъекции)
4. **МОНОТЕРАПИЯ ИЛИ КОМБИНАЦИЯ:** Для больных, ранее не получавших БПВП, рекомендуется монотерапия
5. **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ:** ГК могут быть полезны в качестве первоначального метода терапии (кратковременного) в комбинации с синтетическим БПВП

Рекомендации АКР 2008

- Монотерапия **лефлуномидом** или метотрексатом рекомендуется как стартовая терапия всем больным РА независимо от:
 - Длительности заболевания
 - Степени активности процесса
 - Наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков

Рекомендации по лечению ревматоидного артрита.

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев по поручению группы экспертов АРР.

11. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения МТ, следует назначить лефлуномид, сульфасалазин или парентеральные препараты золота (Уровень доказательности А).

Комментарий. По данным мета-анализа РПКИ эти препараты обладают сходной эффективностью с МТ [34].

Поддержано рекомендациями EULAR [4] и Национальных ассоциаций ревматологов [5-20] и АРР [1,2].

Клинические исследования

Метаанализ контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности лефлуномида при лечении РА - 6 исследований,

- 2044 больных РА

Основные результаты терапии лефлуномидом:

- Быстрое развитие эффекта - в течение 4 недель;
- Ответ по критериям ACR20 через 6 и 12 месяцев был у в 2 раза большего числа больных по сравнению с группой плацебо;
- Улучшились клинические параметры и замедлилось рентгенологическое прогрессирование РА на 6-м и 12-м месяцах лечения;
- Выбывших больных было меньше по сравнению с группой плацебо;
- По количеству и тяжести побочных эффектов за два года терапии лефлуномид был сопоставим с сульфасалазином и метотрексатом.

Действие лефлуномида при РА

**Клеточный уровень
воздействия**

**Угнетение пролиферации
активированных клеток
(Т-лимфоцитов, моноцитов,
макрофагов)**

**Тканевой уровень
воздействия**

**Снижение синтеза
IF, TNF, IL6, Pg E2, MMP, NO и др.**

**Тканевой и органной
уровень воздействия**

**Угнетение ревматоидного
воспаления,
уменьшение деструкции
костно-хрящевого матрикса**

Транзиентная ультразвуковая эластография печени

- Простота и воспроизводимость
- Среднее время проведения: 7 - 8 мин
- Неинвазивна, комфортна для пациента
- Безболезненна
- Не требует специальной подготовки пациента к исследованию
- Применима независимо от тяжести состояния пациента
- не имеет абсолютных противопоказаний

Относительные противопоказания

- Беременность
- Кардиостимулятор
- Асцит

Основные причины диагностических ошибок

- ИМТ более 30 кг\м² (OR 7.5, P = 0.0001);
- Недостаточный опыт врача:
при количестве исследований менее 500
риск ошибочной оценки результатов
повышен (OR 2.5, P = 0.0001);
- Возраст пациента (OR 2.3, P = 0.0001);
- Наличие диабета 2 типа (OR 1.6, P = 0.009).
%)

Показания к проведению эластографии печени

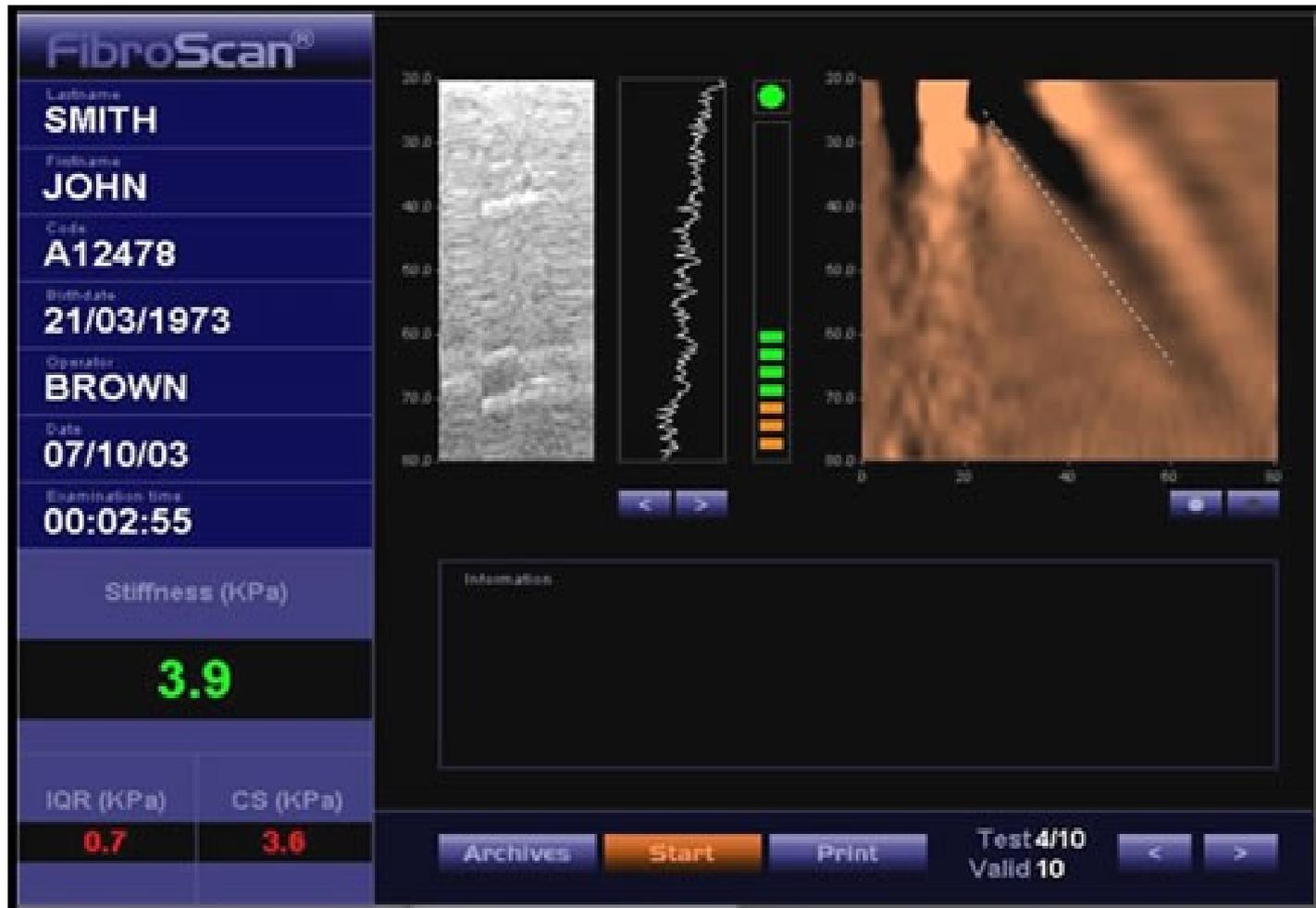
- Вирусный гепатит В,С, В+С, ВИЧ
- Ожирение и метаболический синдром
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Алкогольное поражение печени
- Любое повышение печеночных трансаминаз выше 1.5-х норм по данным 2-х разных проб
- Прием препаратов, индуцирующих развитие фиброза печени

Оценка эластографии печени: шкала Metavir

- F0-от 0 до 5.8кПа – отсутствие фиброза
- F1 -5,9-7,2 кПа – начальный фиброз
- F2- 7,3-9,5 кПа – умеренный фиброз
- F3 – 9,6-12,1 кПа – выраженный фиброз
- F4 – более 12.2 кПа – тяжелый фиброз

- 72 кПа и выше соответствуют циррозу (специфичность 98,9%)

Фиброскан: регистрация результатов эластографии



Результаты

Антропометрические характеристики пациентов на момент включения

Пол (жен:муж) (n=20)	возраст	рост	вес	ИМТ	ОТ	Число лиц МС
Женщины (16)	47,3±13,8	168,13± 6,1	73,06±15, 77	25,92±5,6 9	78,56±19,17	9
Мужчины (4)	50,7±9,9	180,5±4 ,36	103±14,00	31,57±3,5 8	102,75±9,64	4

Активность РА на момент включения

Группы наблюдения	ОСЗ (мм ВАШ)	ЧБС	ЧПС	DAS28	длительность болезни (лет)
I (с МС), n=13	52,9±12,7	4,08±1,85	8,38±3,55	5,2±0,49	9,77±8,12
II (без МС) n=7	50,3±20,77	4,14±2,19	8,57±3,82	5,06±0,79	4,0±4,93

Группы наблюдения	СОЭ	СРП
I (с МС), n=13	35,54±8,65	29,26±19,98
II (без МС) n=7	28,86±11,22	25,69±17,89

Состояние печени при включении

Группы наблюдения	АСТ	АЛТ	ГГТП	Билирубин общий	Билирубин прямой	глюкоза
I (с МС), n=13	48,92±17,74	60,46±31,88	99,14±64,36	20,69±7,20	5,30±1,76	6,49±0,99
II (без МС) n=7	31,43±8,81	28,71±6,55	34,33±14,43	13,94±4,71	4,39±1,13	5,37±0,5
p	0,026	0,019	0.021	0,039	0,235	0,012

Данные ультразвукового исследования печени (приведены размеры правой доли – РПД, и размеры левой доли – РЛД) и эластографии печени

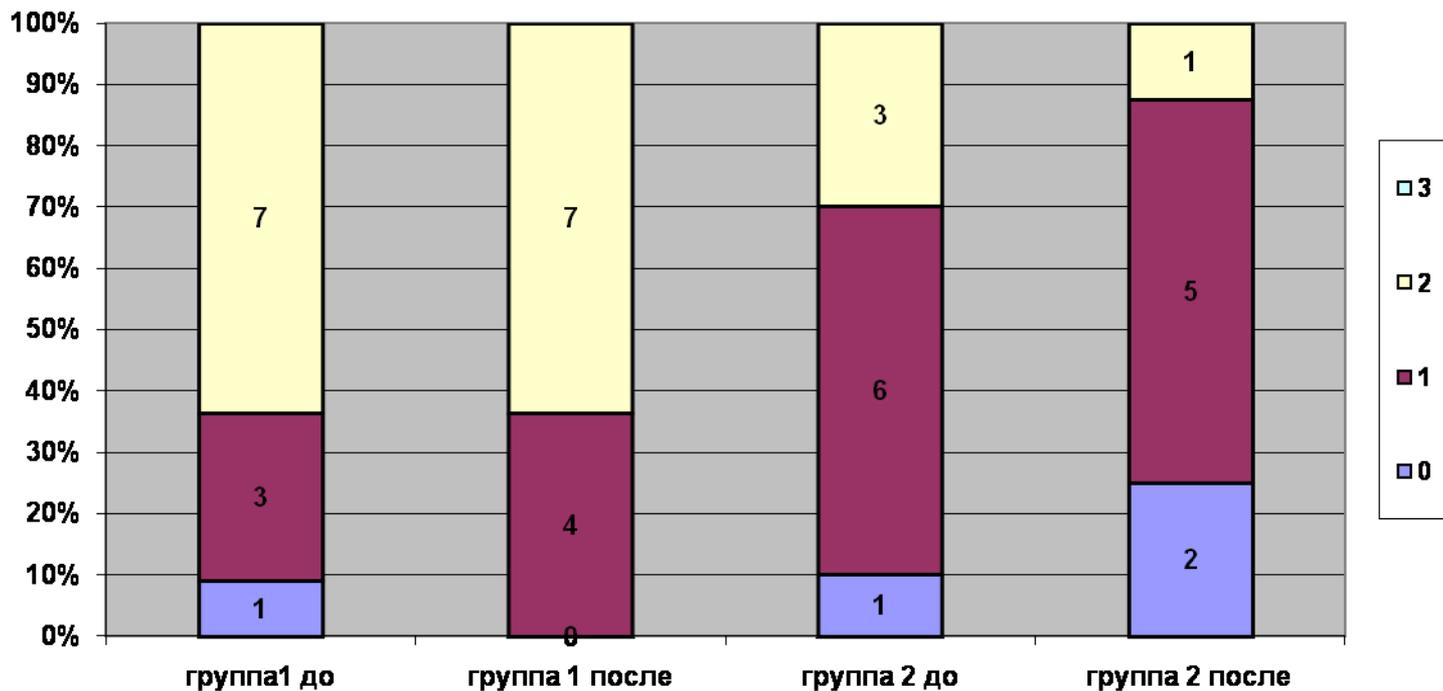
Группы наблюдения	РПД	РЛД	ЭП	Степень фиброза (ср.)
I (с МС), n=13	146,38±14,51	80,85±3,96	8,02±1,27	2,0±0,71
II (без МС) n=7	120,00±2,45	66,86±3,24	6,17±0,42	0,86±0,38

Активность РА через 48 недель

показатели	Группа (n=13/7)	исходно	через 1 год	P
СОЭ	I	35,54±8,65	19,46±7,23	< 0,001
	II	28,86±11,22	14,71±6,87	0,0147
	P между группами	0,069	0,171	
СРП	I	29,26±19,98	9,79±5,62	0,0016
	II	25,69±17,89	5,99±3,66	0,0143
		0,696	0,126	
РФ	I	39,71±27,08	38,69±24,19	0,9202
	II	34,59±29,29	34,26±24,31	0,9821
ОСЗ	I	50,29±12,67	25,40±11,27	< 0,001
	II	50,03±20,08	1,71±1,25	0,0035
ЧБС	I	4,08±1,85	2,38±1,26	0,0114
	II	4,14±2,19	1,71±0,76	0,0169
ЧПС	I	8,38±3,55	5,15±1,95	0,0083
	II	8,57±3,82	4,0±2,08	0,0257
DAS28	I	5,2±0,49	3,83±1,85	< 0,001
	II	5,06±79	3,27±0,89	0,0018

показатели	Группа (n=13/7)	исходно	через 1 год	P
АСТ	I	48,92±17,74	33,31±13,14	0,0238
	II	31,43±8,81	19,71±4,72	0,0092
АЛТ	I	60,46±31,88	32,46±15,61	0,0091
	II	28,71±6,55	18,00±,35	0,0058
ГГТП	I	99,14±64,36	56,64±45,98	0,0646
	II	34,33±14,43	25,64±12,30	0,2486
Общий билирубин	I	20,69±7,20	17,15±3,72	0,1284
	II	13,94±4,71	14,71±3,82	0,7299
Глюкоза	I	6,49±0,99	5,57±0,59	0,0083
	II	5,37±0,50	5,15±0,40	0,3812
Общий холестерин	I	7,43±0,70	4,69±0,71	< 0,001
	II	6,63±0,84	5,61±0,65	0,0188
ЛПНП	I	4,62±1,04	2,8±0,79	< 0,001
	II	3,80±0,54	3,39±0,57	0,1895
ЛПВП	I	1,09±1,45	1,19±0,14	0,4517
	II	1,07±0,44	1,26±0,3	0,3544
ТГ	I	2,06±1,14	1,22±0,57	0,0258

Распределение больных РА по степени фиброза печени



Статистически значимых изменений нет
Степени фиброза оценены по шкале Метавир

Результаты 48 недель терапии

- Повышение АЛТ или АСТ – 7 случаев, все в группе МС
- Не было повышения выше 2 ВГН
- За 48 недель только у 1 больной РА с МС отмечено увеличение показателей фиброза при эластографии печени
- Терапия МТХ и ЛФ была безопасна и хорошо переносилась

Эластография печени: мнение экспертов

- со временем сможет заменить биопсию, но необходимы сравнительные данные.
- Определение стадии заболевания с последующим гистологическим подтверждением вновь показало приемлемую точность неинвазивных методик
- Dr. Rocio Gallego-Duran (Hospital Universitario de Valme in Seville, Spain) показал способность магнитно-резонансной эластографии с последующей обработкой информации искусственной нейросетью определять неалкогольный стеатогепатит с чувствительностью в 77% и специфичностью 90%.
- Многие специалисты сошлись на мнении о том, что биопсия не всегда является необходимым диагностическим инструментом при наличии отработанной техники эластографии.

Ограничения исследования

- Малый объем когорты
- Выборка смещенная
- Не во всех случаях достигнута цель лечения – достижение ремиссии или низкой активности
- Не учтено потребление НПВП

СОТНОШЕНИЕ В ПЕЧЕНИ ФОСФАТИДИЛХОЛИНА И ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА СНИЖАЕТСЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ИЛИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ, 2010 г

Университет здравоохранения, Торонто
Аналитическая лаборатория, Конкорд
Университет Гуэльф, Онтарио

У пациентов группы контроля
уровень коэффициента
фосфатидилхолин /
фосфатидилэтанолмин был в 2 раза
выше по отношению к группе с
NASH

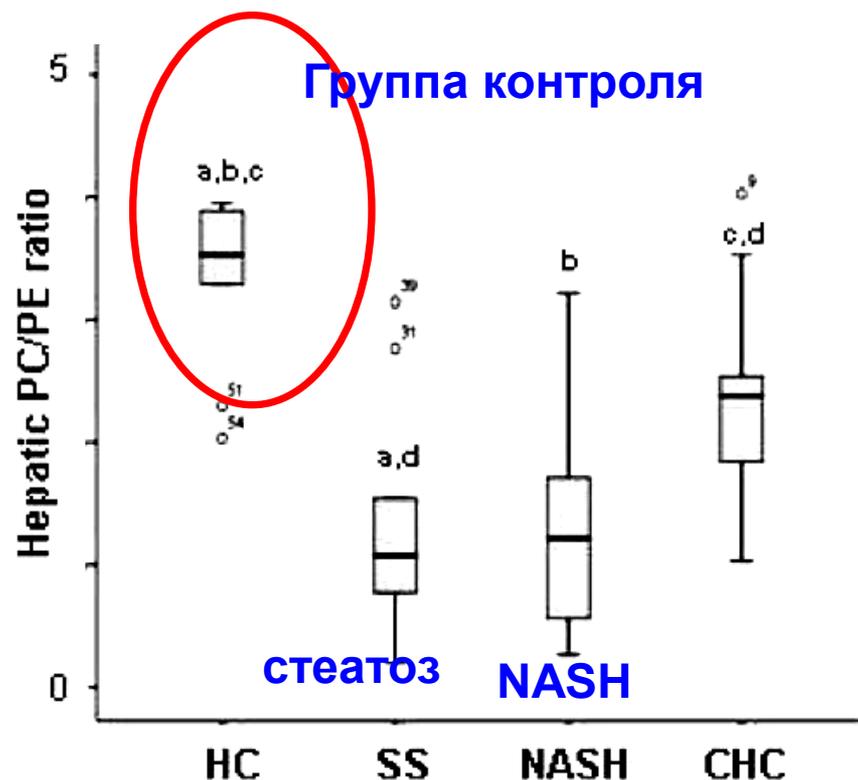
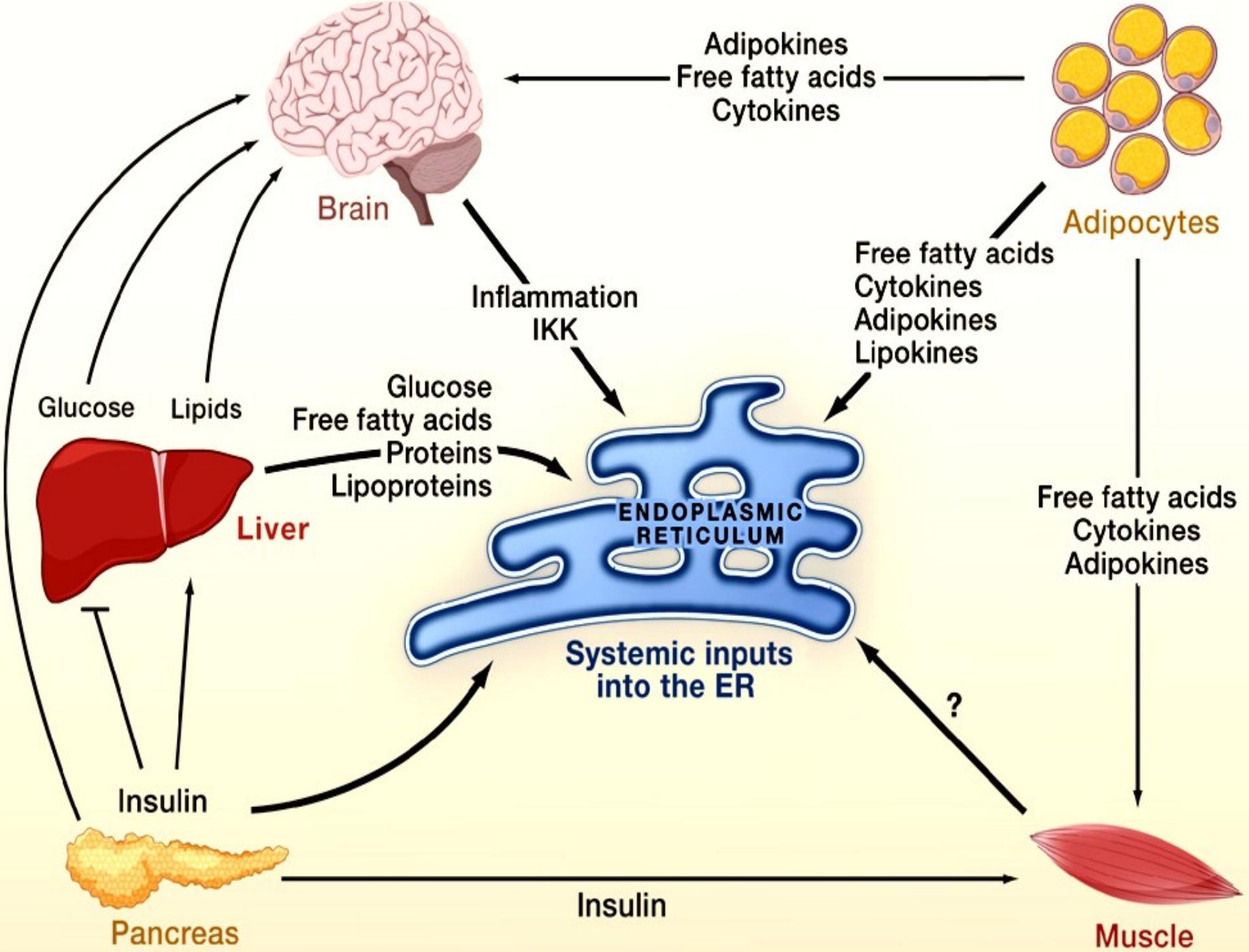
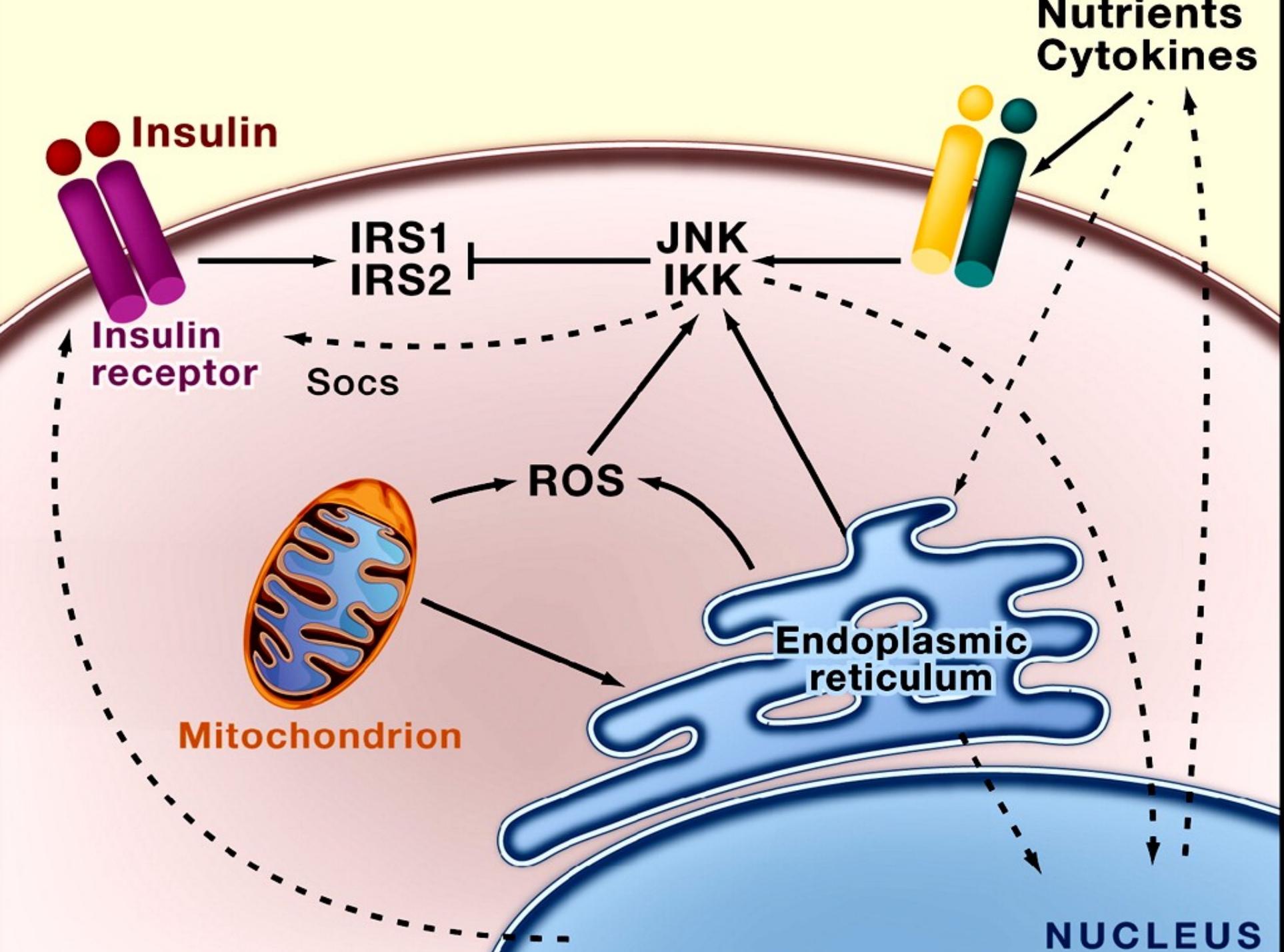
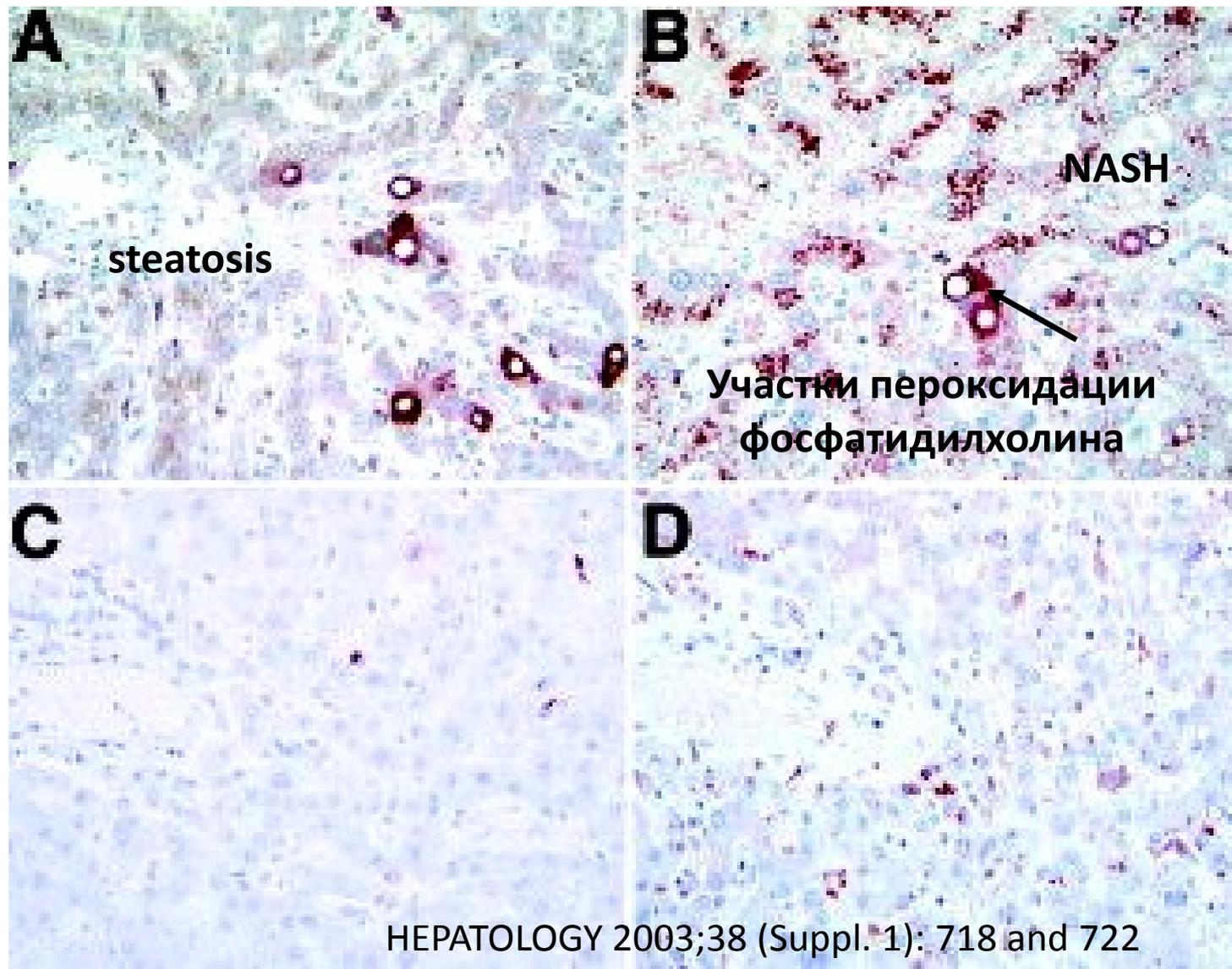


Figure) Hepatic PC/PE ratio in patients compared to healthy controls (HC). Identical letters indicate significant differences between groups ($p < 0.01$)





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



А что говорят рекомендации?

рекомендации	AASLD	China	Italy	EASL	APWP
глитазоны	+	-	-	+	-
Витамин E	+	+	-	+	-
УДХК	-	+	-	+	-
ПНЖК	При ↑ТГ	+	При ↑ТГ	При ↑ТГ	При ↑ТГ

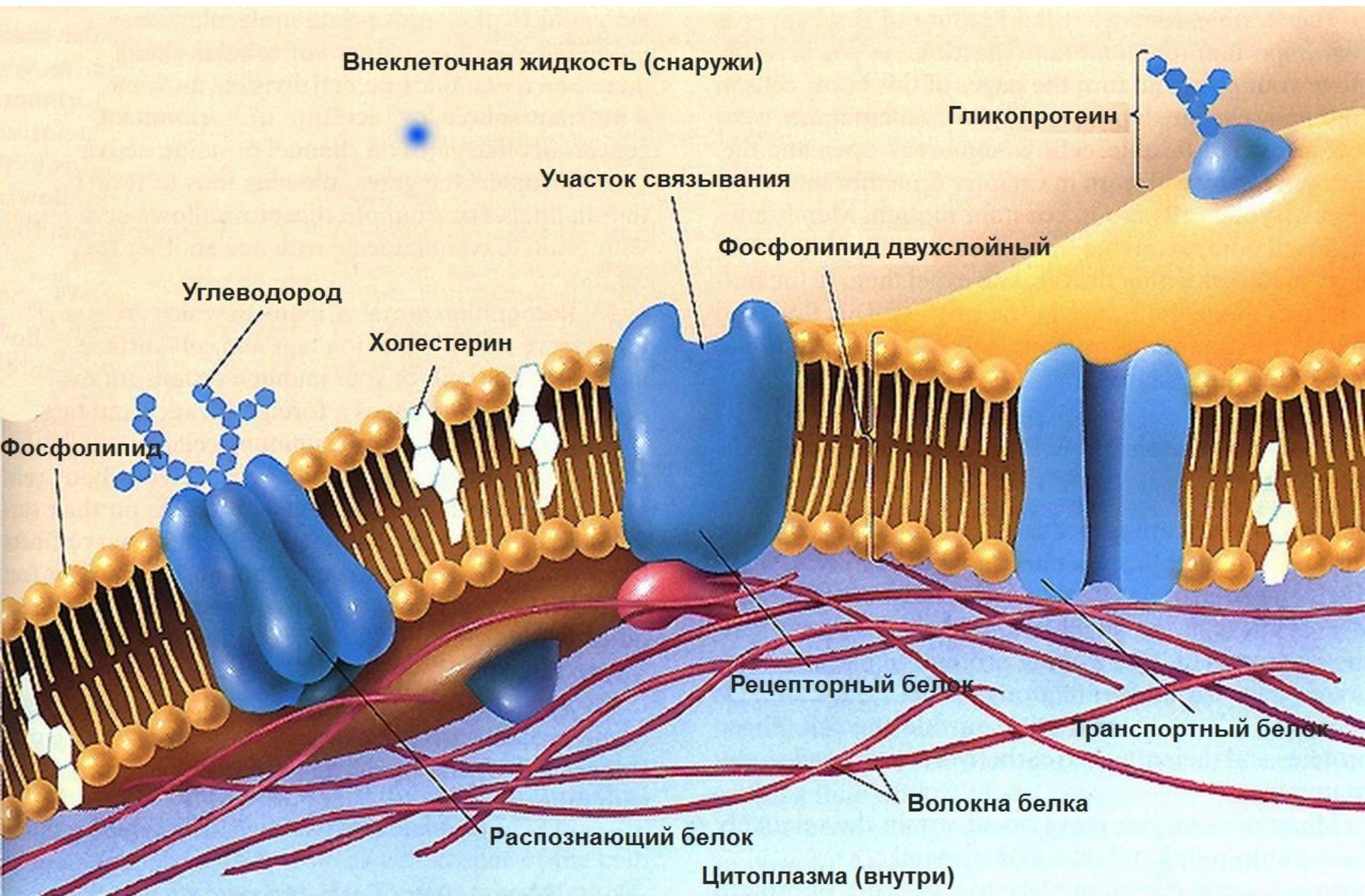
Метформин – не оказывает влияния на течение НАЖБП

FDA: February 28, 2012 – Статины

- FDA одобрила важное изменение инструкции к ХС-снижающим препаратам, известным как статины
- **Удалены рекомендации по рутинному мониторингованию уровня ферментов печени**
- Дополнены сообщения о возможных несерьезных и обратимых когнитивных эффектах, повышении глюкозы и HbA1c
- Дополнены ограничения к применению ловастатина, особенно при сопутствующей терапии препаратами, которые могут вызвать рабдомиолиз

ОСНОВНЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- **Эссенциальные фосфолипиды**
- **Урсодеоксихолевая кислота (УДХК)**
- **Силимарин**
- **Компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов:**
 - **α -липоевой кислоты**
 - **метионина (адеметионин)**
- **Препараты артишока**
- **Витамины**
- **Комбинированные препараты**



Эссенциальные фосфолипиды при патологии печени

В поврежденных гепатоцитах фосфатидилхолин (Эссенциале Н) обеспечивает:

- 1. Восстановление и стабилизация структуры мембран гепатоцитов и фосфолипидзависимых ферментативных систем
- 2. Связывание продуктов перекисного окисления липидов – «ловушки для перекисей»
- 3. Антифибротический эффект (стимуляция коллагеназы)
- 4. Усиление детоксикационной функции печени (увеличение продукции глутатиона и др. субстанций)
- 5. Нормализация метаболизма липидов (холестерин, триглицериды, ЛПНП) и белков
- 6. Улучшение реологических свойств крови и желчи
- 7. не выявлено клинически значимых взаимодействий с другими препаратами

Основные факторы, определяющие выбор гепатопротектора

- **Этиология заболевания печени**
- **Степень активности патологического процесса**
- **Патогенез некрозов гепатоцитов (усиление ПОЛ, иммунные или аутоиммунные реакции)**
- **Наличие холестаза (повышение ГГТП и ЩФ)**
- **Необходимость проведения длительной антифибротической терапии**
- **Межлекарственные взаимодействия**

Практический подход к выбору препарата Эссенциале Н

- **Алкогольный и неалкогольный стеатоз и стеатогепатит низкой и умеренной степени активности без холестаза и аутоиммунных нарушений**
- **Лекарственные поражения печени (гепатит, стеатоз и стеатогепатит, низкой и умеренной активности, фиброз)**
- **Вирусные гепатиты в дополнение к этиологической терапии**
- **Цирроз печени**
- **Сердечная декомпенсация с наличием кардиального фиброза**
- **Профилактика ЖКБ после холецистэктомии**

Практический подход к выбору препарата Эссенциале Н

Биохимические пробы печени

- **АЛТ и АСТ - не более 5 норм**
- **Нормальный уровень билирубина, щелочной фосфатазы**
- **Нормальный или незначительно повышенный (менее 1,5 норм) уровень гаммаглобулинов и/или иммуноглобулинов Ig G**
- **Наличие повышенных сывороточных маркеров фиброза и / или признаков фиброза при морфологическом или инструментальном исследовании печени.**

Токсические поражения печени обусловленные действием алкоголя, лекарств, бытовых и промышленных ядов

**Использование Эссенциале Н патогенетически обосновано при
отсутствии:**

- 1) высокой активности процесса, при которой уровень АЛТ и АСТ превышает 5 норм с нормальным или повышенным уровнем билирубина,**
 - 2) внутрипеченочного холестаза (при повышении уровня ЩФ)**
 - 3) аутоиммунных нарушений (при повышении уровня гаммаглобулинов, IgG более 1,5 N)**
- по 2 - 4 ампулы (10 – 20 мл) в/в 10 - 14 дней,
затем 2 капс 2 - 3 раза в день 3 и более месяцев**

Дозы, продолжительность терапии

**Эссенциале Н - в 1 ампуле 250 мг,
в 1 капсуле - 300 мг эссенциальных
фосфолипидов**

Режим дозирования Эссенциале Н

**в/в медленно от 1 до 4 ампул или энтерально по
2 капсулы 2 – 3 раза в день во время еды.**

Продолжительность терапии 3 и более месяцев.

Показания к применению

Эссенциале® форте Н

- ✔ Хронические гепатиты
- ✔ Цирроз печени
- ✔ Жировая дистрофия печени различной этиологии
- ✔ Токсические поражения печени
- ✔ **Алкогольный гепатит** 
- ✔ **Нарушения функции печени при других соматических заболеваниях** 
- ✔ Токсикоз беременности
- ✔ **Профилактика рецидивов образования желчных камней** 
- ✔ Псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии)
- ✔ Радиационный синдром



Способствует повышению активности ферментов печени, обладает мембранопротекторным действием, оказывает мембранотропное действие.

Только для перорального использования

Спасибо за внимание!



Mount Fitz-Roy