

Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению заболеваний печени (APASL)
Односессионная конференция (STC)
Элиминация вирусных гепатитов, 4 июня 2025 года

Хронический вирусный гепатит и MASLD

(ранее известный как НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени):

Течение заболевания, стратегии лечения и роль адеметионина

Проф. Грейс Лай-Ханг Вонг

MBCbV, MD (CUHK), FRCP (Лондон, Эдинбург), FHKCP,
FHKAM (медицина)

Профессор кафедры медицины и терапии

Медицинский факультет, Китайский университет Гонконга



香港中文大學醫學院
Faculty of Medicine
The Chinese University of Hong Kong



UZN2356563

Это презентация спонсируется Abbott

Информация предназначена медицинским и фармацевтическим работникам для распространения на семинарах, конференциях и симпозиумах медицинской тематики.



НАСТОЯЩАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ЦЕЛЕЙ. КОМПАНИЯ «АББОТТ» (АБВОТТ) НЕПОСРЕДСТВЕННО ПРИВЛЕКЛА ДОКЛАДЧИКА К ПОДГОТОВКЕ ДАННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ И/ИЛИ ЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ. ФАКТЫ И МНЕНИЯ, ВЫРАЖЕННЫЕ В ЭТОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ И ОТОБРАЖАЕМЫЕ НА СЛАЙДАХ, ЯВЛЯЮТСЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО УТВЕРЖДЕНИЯМИ ДОКЛАДЧИКА И НЕОБЯЗАТЕЛЬНО ПРИНАДЛЕЖАТ ИЛИ НЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СВЯЗАНЫ С «АББОТТ». КОМПАНИЯ «АББОТТ» НЕ НЕСЕТ НИКАКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА И НЕ ГАРАНТИРУЕТ ТОЧНОСТЬ, ПОЛНОТУ ИЛИ НАДЕЖНОСТЬ ИНФОРМАЦИИ, ПРЕДОСТАВЛЕННОЙ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, И ЯВНО ОТКАЗЫВАЕТСЯ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ СОДЕРЖАНИЯ НАСТОЯЩЕГО ДОКУМЕНТА. НАСТОЯЩАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ИЗМЕНЕНА, ДУБЛИРОВАНА ИЛИ РАСПРОСТРАНЕНА ПОЛНОСТЬЮ ИЛИ ЧАСТИЧНО БЕЗ ЯВНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ «АББОТТ» И/ИЛИ ДОКЛАДЧИКА. НАЗВАНИЯ И ЛОГОТИП «АББОТТ» ЯВЛЯЮТСЯ ТОВАРНЫМИ ЗНАКАМИ/ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТЬЮ «АББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ ИНК.» (АБВОТТ LABORATORIES INC.) И ЕЕ ФИЛИАЛОВ, И ТРЕБУЮТ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

Раскрытие информации



- Член консультативного комитета:
AstraZeneca, Barinthus Biotherapeutics, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen и Virion
- Докладчик (спикер):
Abbott, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Echosens, Ferring, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen и Roche.
- Исследовательский грант: Gilead Sciences



Содержание

- 1. Рост распространенности MASLD и хронического вирусного гепатита в мире**
- 2. Патофизиологические процессы при MASLD и хроническом вирусном гепатите**
- 3. Подходы к лечению и коррекции этих основных механизмов**
- 4. Внутрипеченочный холестаз и связанный с ним симптом утомляемости**

Рост распространенности MASLD и хронического вирусного гепатита в мире



Причины смертности, связанной с заболеванием печени, в Азиатско-Тихоокеанском регионе

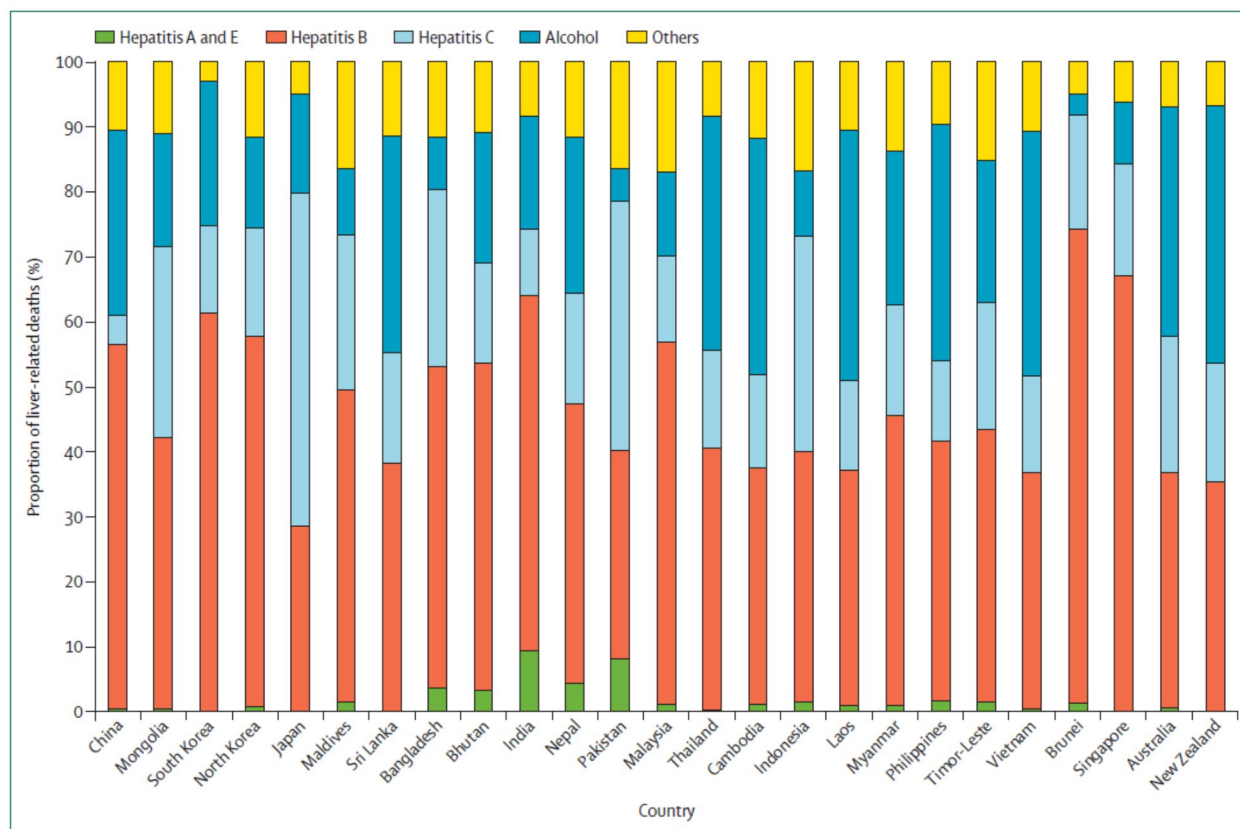
В 2015:

62·6% всех случаев смерти от заболеваний печени по всему миру приходились на этот регион

54·3% всех случаев смерти от цирроза — в этом регионе

72·7% всех смертей от гепатоцеллюлярной карциномы (рак печени) — здесь же,

>2/3 глобального бремени острого вирусного гепатита — также в регионе





Глобальная распространенность

156 исследований с объединенным анализом 1 832 125 пациентов

65% **С** **Имеют** **T2DM** **NAFLD**

18 исследований с объединенным анализом 4 647 пациентов

31% **С** **Имеют** **T2DM** **NASH**

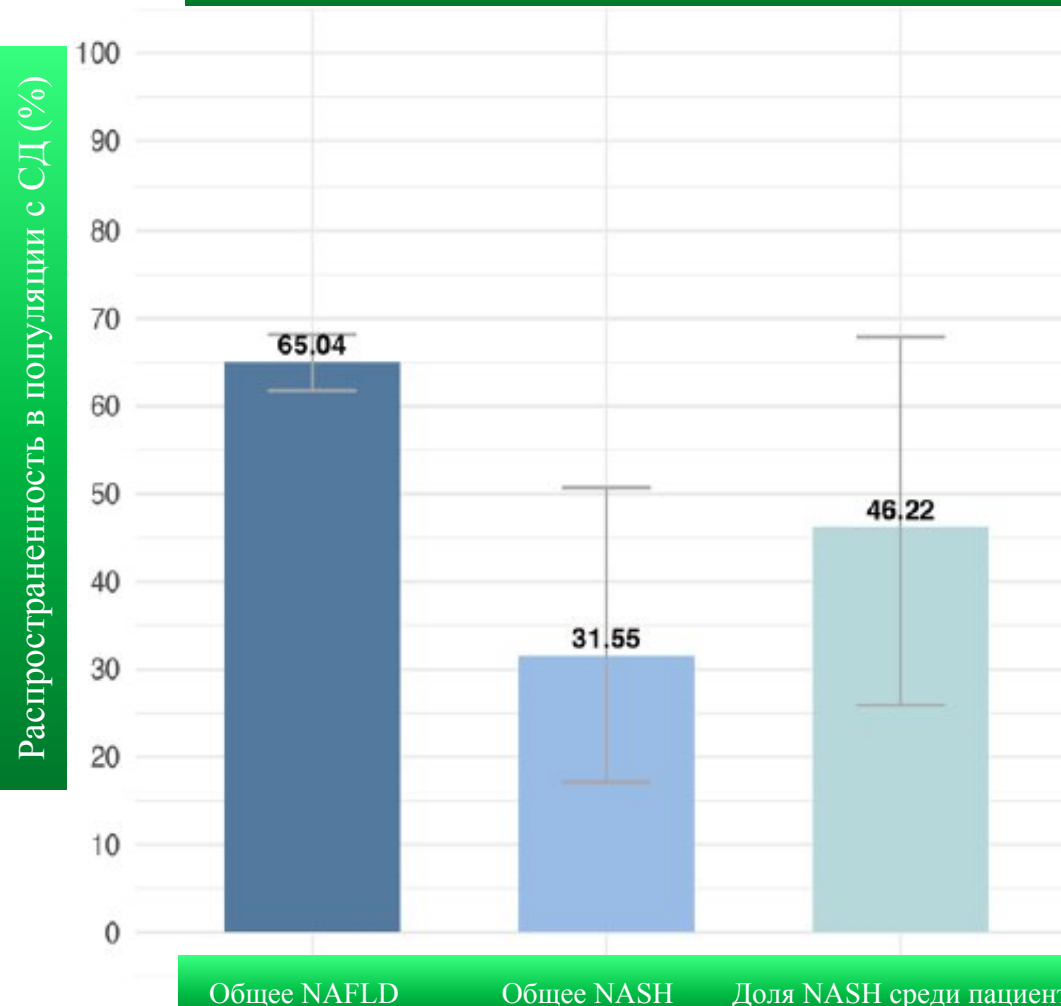
21 исследование

36% **с T2DM + NAFLD**
имеют клинически
значимый фиброз
печени (стадии F2–F4)

15% **с T2DM + NAFLD**
имеют
прогрессирующий
фиброз (стадии F3–F4)

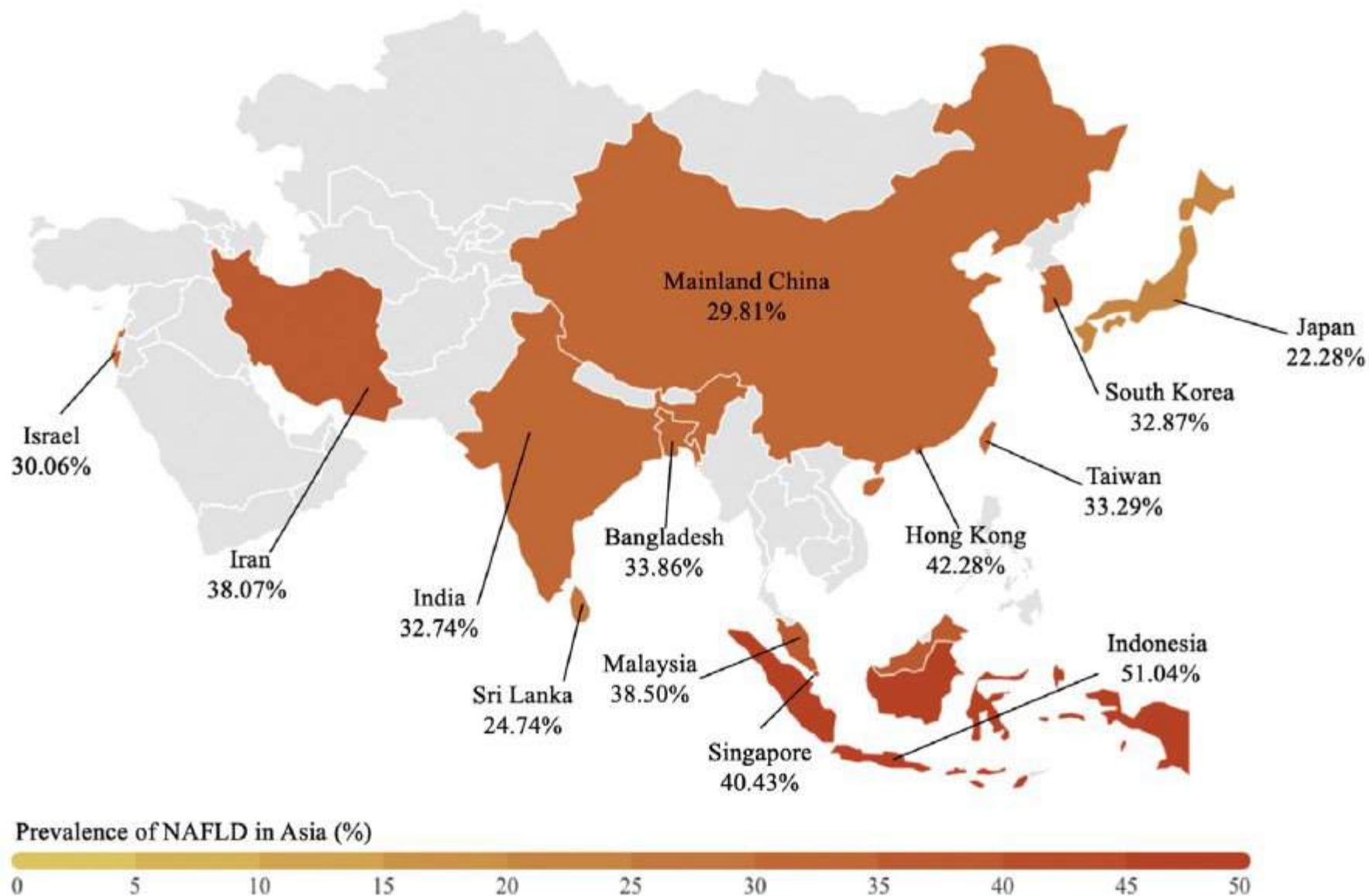
A

Распространенность NAFLD и NASH в популяции с сахарным диабетом 2 типа





Распространенность MASLD в Азии

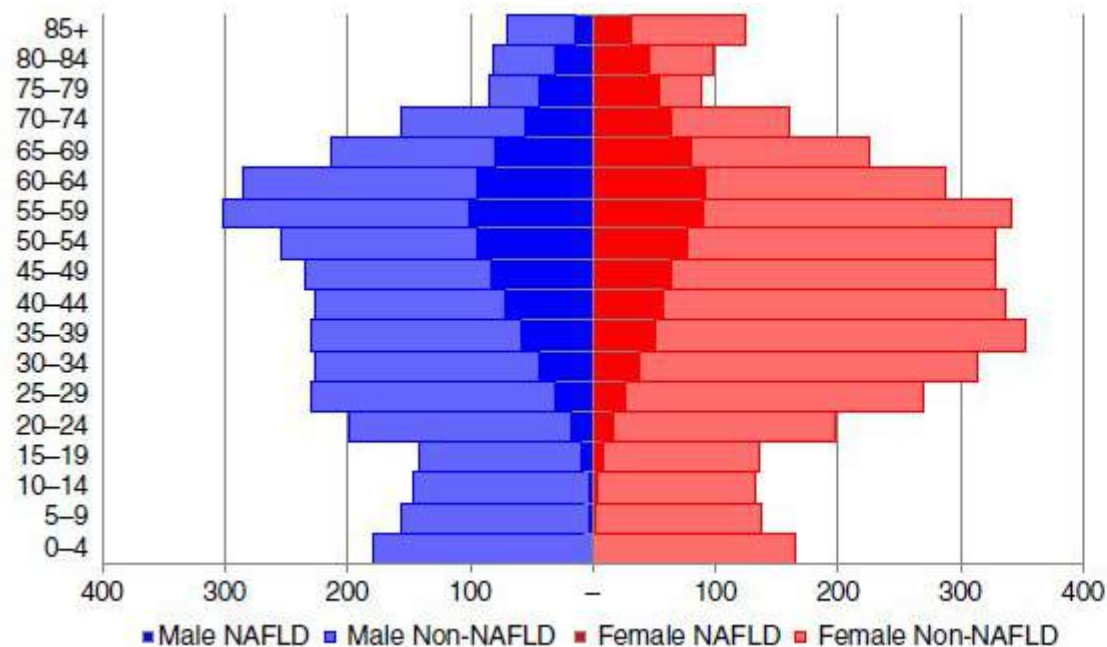




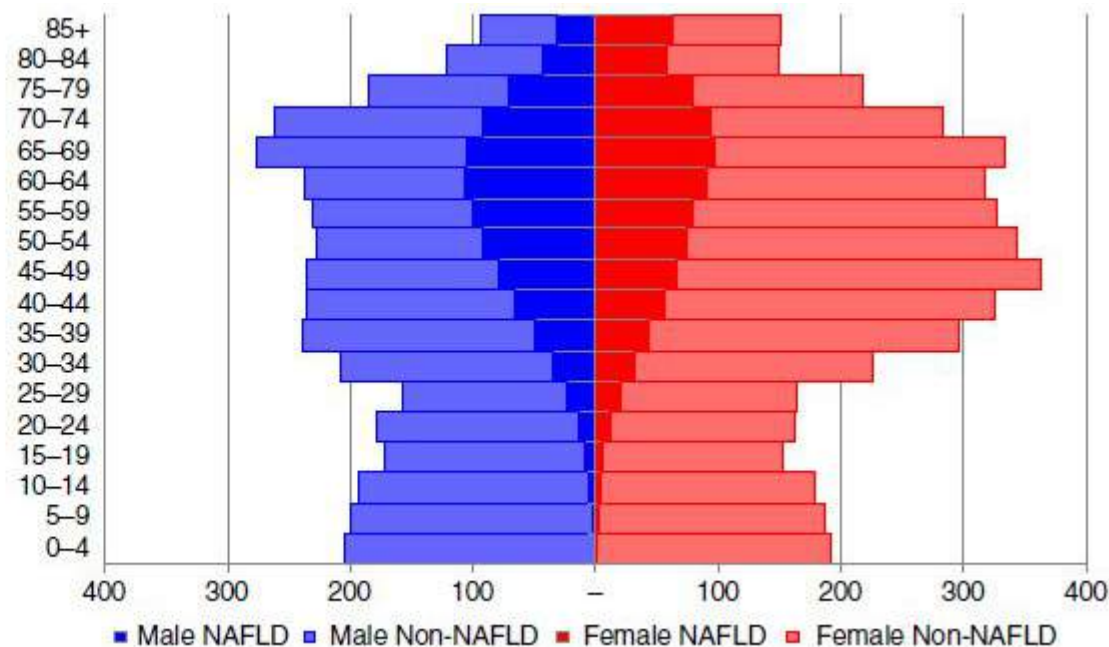
Распространенность MASLD увеличивается с возрастом

- Между 2019 и 2030 годом количество случаев MASLD **ожидается увеличится на 19,0%–25,7%** в различных возрастных группах.

2019 (Медианный возраст : 55.5 лет)

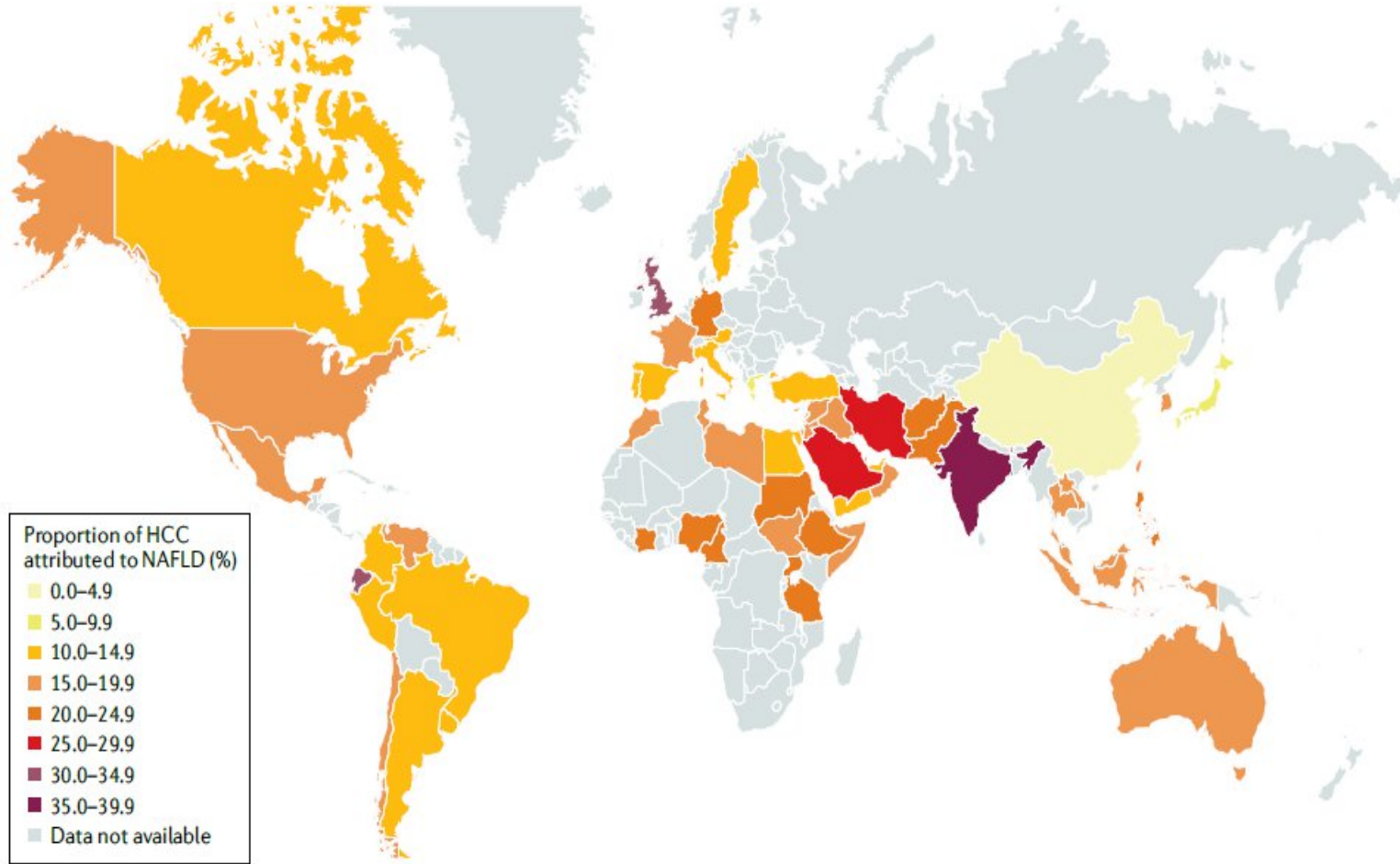


2030 (Прогнозируемый медианный возраст : 59.8 лет)



Male – мужчины
Female - женщины

Оценочная доля случаев гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), связанных с MASLD, по всему миру



香港中文大學醫學院

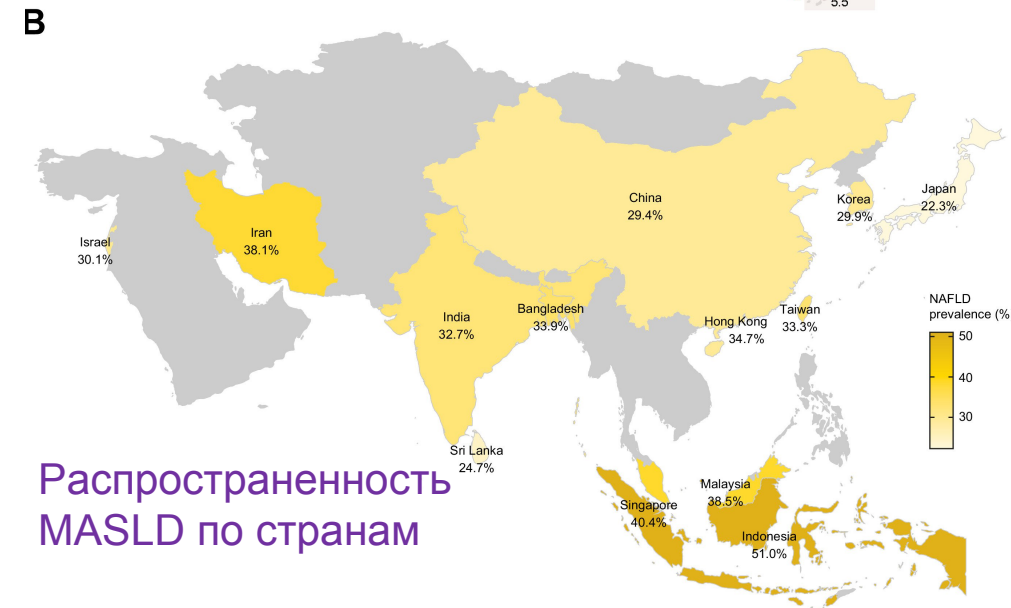
Faculty of Medicine

The Chinese University of Hong Kong

UZN2356563



Стандартизированный по возрасту
уровень заболеваемости первичным
раком печени



Распространенность
MASLD по странам

Yip TC, et al. J Hepatol. 2022;76:726

Huang et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:223

MASLD — самая быстрорастущая причина гепатоцеллюлярной карциномы (HCC)

	2010		2019		
	No. incident cases (95% UI)	ASIR per 100,000 (95% UI)	No. incident cases (95% UI)	ASIR per 100,000 (95% UI)	Annual percentage change of ASIR (95% CI)
Global	420,196 (398,639–440,763)	6.50 (6.15–6.81)	534,364 (486,550–588,639)	6.51 (5.95–7.16)	0.03 (–0.01 to 0.05)
Sex					
Male	292,049 (276,249–310,447)	9.54 (9.03–10.13)	376,483 (421,982–335,003)	9.71 (8.69–10.84)	0.21 (0.20–0.23)
Female	128,147 (119,003–134,959)	3.76 (3.49–3.96)	157,881 (140,436–176,052)	3.63 (3.23–4.05)	–0.39 (–0.41 to –0.37)
Socio-demographic index					
Low SDI	16,006 (14,421–17,603)	3.90 (3.53–4.28)	25,151 (21,975–28,327)	2.89 (2.52–3.26)	–0.62 (–0.64 to –0.59)
Low-middle SDI	41,378 (38,129–44,607)	3.89 (3.55–4.20)	55,151 (50,436–59,866)	3.55 (3.21–3.89)	–0.85 (–0.87 to –0.83)
Middle SDI	152,103 (141,917–165,051)	7.85 (7.32–8.38)	195,151 (181,982–208,320)	7.44 (6.81–8.07)	–0.52 (–0.54 to –0.50)
High-middle SDI	89,077 (83,223–95,370)	5.46 (5.03–5.89)	111,151 (103,436–118,866)	5.11 (4.68–5.54)	–0.64 (–0.66 to –0.62)
High SDI	121,477 (112,975–126,370)	8.01 (7.48–8.54)	151,151 (141,436–160,866)	7.36 (6.83–7.89)	–0.81 (–0.83 to –0.79)
Region					
Africa	17,073 (15,331–18,873)	4.41 (4.04–4.78)	21,151 (18,982–23,320)	4.16 (3.79–4.53)	–0.56 (–0.58 to –0.54)
Eastern Mediterranean	21,819 (20,220–23,921)	6.71 (6.28–7.14)	27,151 (24,982–29,320)	6.46 (6.03–6.89)	–0.37 (–0.39 to –0.35)
Europe	60,706 (58,037–62,220)	4.42 (4.25–4.59)	71,151 (68,436–73,866)	4.17 (3.99–4.35)	–0.56 (–0.58 to –0.54)
Americas	35,370 (33,973–36,349)	3.56 (3.42–3.66)	43,151 (41,436–44,866)	3.41 (3.27–3.55)	–0.43 (–0.45 to –0.41)
Southeast Asia	53,133 (48,832–62,220)	4.16 (3.81–4.46)	65,151 (60,436–69,866)	3.91 (3.56–4.26)	–0.61 (–0.63 to –0.59)
Western Pacific	230,265 (212,955–249,156)	11.02 (10.19–11.89)	281,151 (261,436–299,866)	10.77 (10.03–11.51)	–0.23 (–0.25 to –0.21)
Etiology					
Alcohol	74,377 (61,771–88,219)	1.16 (0.96–1.37)	98,463 (79,034–120,127)	1.19 (0.96–1.45)	0.34 (0.33–0.36)
Hepatitis B	172,897 (154,745–192,114)	2.57 (2.30–2.86)	218,855 (186,488–254,887)	2.62 (2.24–3.05)	0.23 (0.17–0.29)
Hepatitis C	123,598 (108,700–128,172)	2.00 (1.75–2.24)	152,225 (131,581–174,627)	1.90 (1.64–2.17)	–0.60 (–0.67 to –0.54)
NASH	26,220 (21,628–31,705)	0.41 (0.34–0.50)	36,339 (29,494–44,855)	0.45 (0.37–0.55)	0.88 (0.79–0.98)
Other causes	23,104 (19,666–26,849)	0.35 (0.30–0.41)	28,482 (23,574–34,082)	0.35 (0.29–0.42)	0.12 (0.01–0.24)

Среднегодовое изменение стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости (ASIR, 95% ДИ):

MASLD: 0.88 (0.79-0.98)

ARLD: 0.34 (0.33-0.36)

HBV 0.23 (0.17-0.29)

HCV -0.60 (–0.67 to –0.54)

Патофизиологические процессы при MASLD и хроническом вирусном гепатите

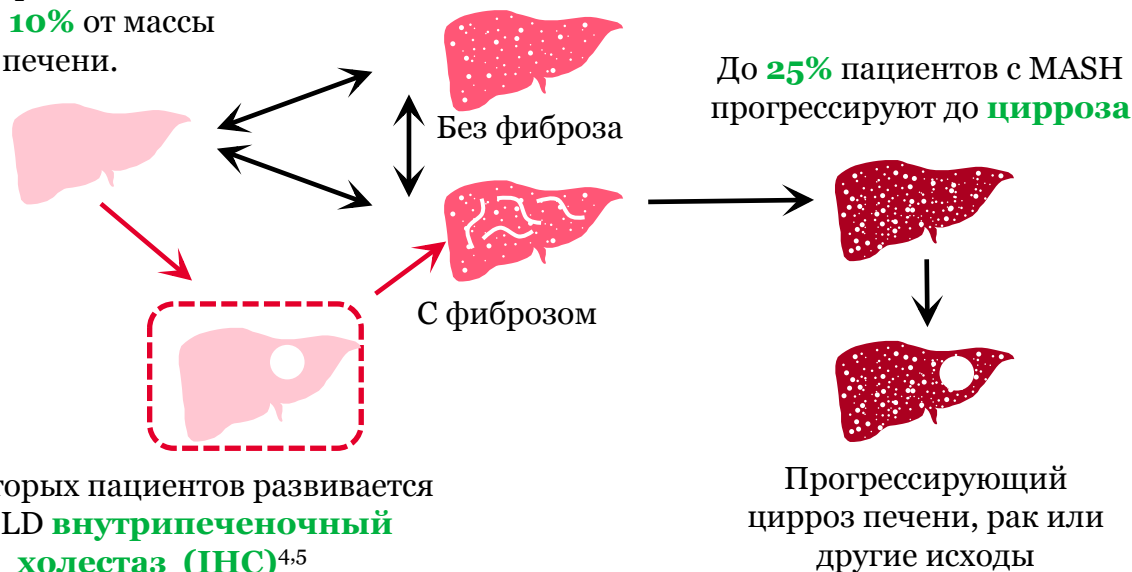


Патофизиологические процессы при MASLD

Что такое MASLD?¹⁻⁶

MASLD диагностируется, когда жир составляет от **5% до 10%** от массы печени.

До **20%** пациентов с MASLD прогрессируют до **MASH** (метаболически ассоциированный стеатогепатит — воспаление с фиброзом или без)



У некоторых пациентов развивается MASLD **внутрипеченочный холестаз (ИНС)**^{4,5}

MASLD охватывает спектр заболеваний печени, не связанных с алкоголем (суточное потребление алкоголя <20 г для мужчин и <10 г для женщин)¹⁻⁴

Факторы риска

• **Кардиометаболические факторы риска, включая:**¹⁻⁶

- Высокий уровень холестерина и/или триглицеридов
- Повышенное артериальное давление
- Сахарный диабет 2 типа (**до 70%** пациентов с MASLD^{6,7})
- Центральное ожирение (**91%** людей с ИМТ >30 кг/м² страдают MASLD⁶)
- Обструктивное апноэ сна⁶
- Эндокринные расстройства (например, поликистоз яичников, гипотиреоз)⁶
- Этнические особенности (ниже риск у чернокожих, выше – у азиатов и латиноамериканцев⁶)
- Прием определенных препаратов (напр., НПВС, амиодарон, кортикостероиды, дилтиазем, метотрексат и тамоксифен)⁶
- Другие заболевания печени (напр., гепатит С)⁶

<https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2824%2900329-5>

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по ведению метаболически ассоциированного стеатотического заболевания печени (MASLD)

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD),
Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO)

Summary

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), previously termed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), is defined as steatotic liver disease (SLD) in the presence of one or more cardiometabolic risk factor(s) and the absence of harmful alcohol intake. The spectrum of MASLD includes steatosis, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH, previously NASH), fibrosis, cirrhosis and MASH-related hepatocellular carcinoma (HCC). This joint EASL–EASD–EASO guideline provides an

* Clinical Practice Guideline Panel: chair: Frank Tacke; Assistant to Chair: Paul Horn; EASL panel members: Vincent Wai-Sun Wong, Vlad Ratziu, Elisabetta Bugianesi, Sven Francque, Shira Zelber-Sagi; EASL Governing Board representative: Luca Valenti; EASD co-chair: Michael Roden; EASD panel members: Fritz Schick, Hannele Yki-Järvinen, Amalia Gastaldelli; EASO co-chair: Roberto Vettor; EASO panel members: Gema Frühbeck, Dror Dicker. These guidelines were developed by the European Association for the Study of the Liver (EASL), the European Association for the Study of Diabetes (EASD), and the European Association for the Study of Obesity and jointly published in the Journal of Hepatology and Obesity Facts. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>

UZN2356563



MASLD, lifestyle modification – including weight loss, dietary changes, physical exercise and discouraging alcohol consumption – as well as optimal management of comorbidities – including use of incretin-based therapies (e.g. semaglutide, tirzepatide) for T2D

YES – ДА
NO - НЕТ

Стеатоз печени, выявленный с
помощью визуализации или биопсии

Есть ли хотя бы один
кардиометаболический критерий?

YES

NO

Истории потребления алкоголя >20 г/день
(женщины) и >30 г/день (мужчины)?

NO

NO

MASLD

(Метаболически
ассоциированное
стеатотическое
заболевание печени)

Если гистологически
подтверждено воспаление и
баллонизация гепатоцитов

Стеатогепатит,
связанный с
метаболическими
нарушениями
(**MASH**)

YES

Употребление
алкоголя >50 г/день
(женщины) и >60 г/день
(мужчины)?

NO

YES

YES

MetALD

20–50 г/день у
женщин и 30–60 у
мужчин

**ALD (алкогольное
заболевание
печени):**

при высоком уровне
алкоголя (>50/60 г)

Есть ли другие
причины стеатоза?

YES

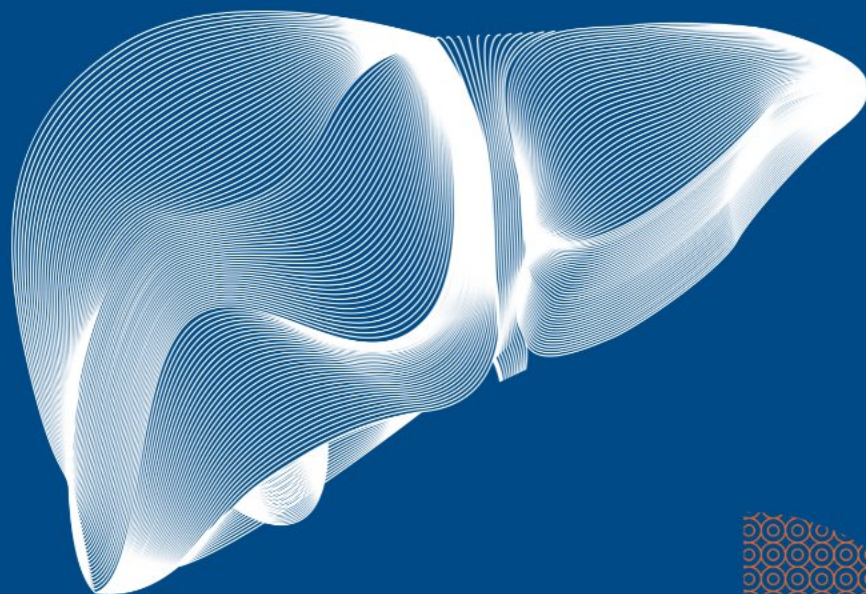
NO

- Лекарственно-индуцированное заболевание печени
- Моногенные заболевания
- Разнообразные

Криптогенный
SLD

Полный текст доступен:





**EASL CONGRESS — ежегодный
конгресс Европейской ассоциации
по изучению печени**

7-10 May 2025

Amsterdam, the Netherlands

EASL Clinical Practice Guidelines Hepatitis B

**Клинические рекомендации EASL по ведению
пациентов с вирусным гепатитом В.**

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Клинические рекомендации EASL по ведению инфекции вируса гепатита В

Европейская ассоциация по изучению печени

Заключение

Обновленные клинические рекомендации EASL по гепатиту В предоставляют комплексные, основанные на доказательствах рекомендации по ведению пациентов. Они охватывают: диагностику, показания к лечению, выбор терапии, ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями, профилактику повторного инфицирования после трансплантации, скрининг на гепатоцеллюлярную карциному, меры по профилактике передачи вируса HBV. Также рассматриваются особые категории пациентов. Отмечена важность **ранней диагностики, стратификации риска, и выбора момента начала терапии**. Акцент сделан на изменяющихся определениях **функционального и полного излечения**, а также на применении **новых методов диагностики**, включая **цифровые технологии и искусственный интеллект**.

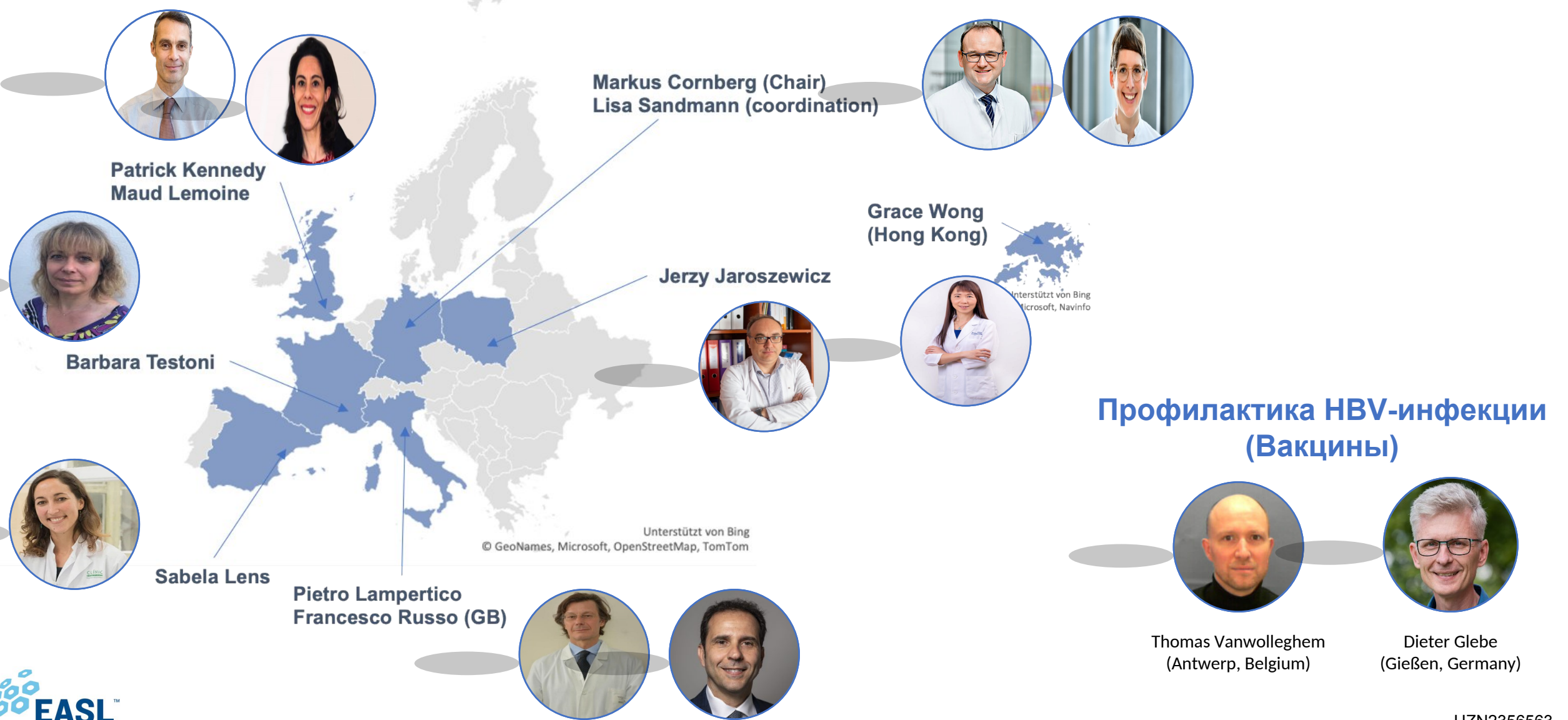
Цель рекомендаций — помочь медицинским работникам принимать **оптимальные решения по ведению пациентов с гепатитом В** и улучшить их долгосрочные исходы.



© 2025 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

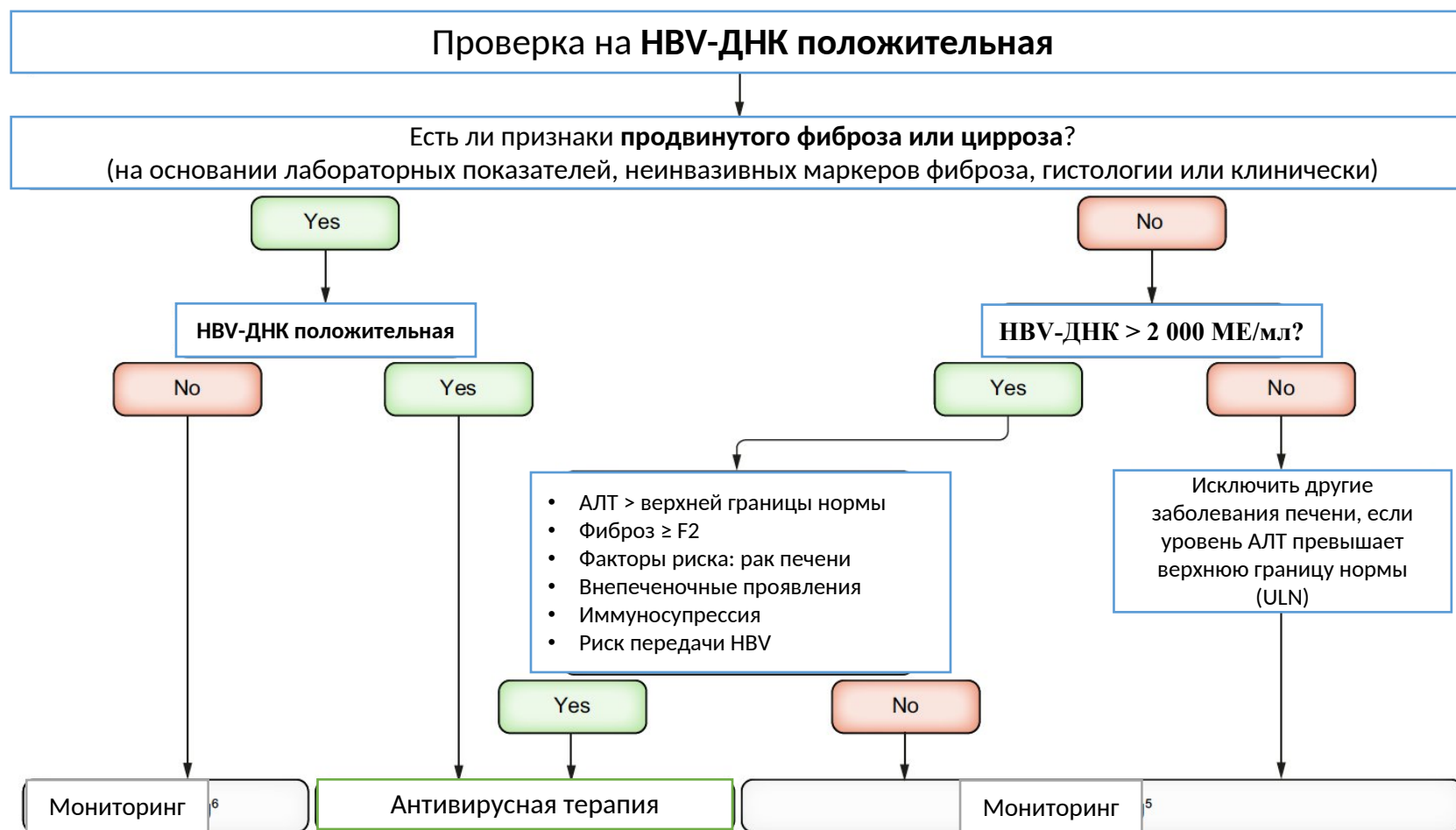
<https://authors.elsevier.com/a/1l3v2cOnAYPKI>

Панель экспертов



Профилактика HBV-инфекции (Вакцины)

Упрощенный алгоритм лечения хронического гепатита В



YES – ДА
NO – НЕТ

- Соответствие стадиям фиброза по шкале ISHAK \geq F4 или Metavir F3 (предпочтительна неинвазивная оценка, LSM >8 кПа)
- Чувствительный NAT-анализ (порог <20 МЕ/мл)
- Предпочтение неинвазивной оценки (LSM \geq 8 или \geq 7 кПа)
- Пороговые значения для HBV DNA зависят от активности и риска передачи. Важно: Тенофовир предпочтителен при беременности, особенно если HBV-ДНК \geq 200 000 МЕ/мл
- Анти-HBV лечение при ГЦК, коинфекции ВИЧ, внепеченочных проявлениях, иммуносупрессии
- Анти-HBV лечение при иммуносупрессии

Подходы к лечению и коррекции ЭТИХ ОСНОВНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Персонализированная медицина при MASLD / MASH





EASL-EASD-EASO guideline

Руководство Европейских ассоциаций по изучению печени, диабета и ожирения

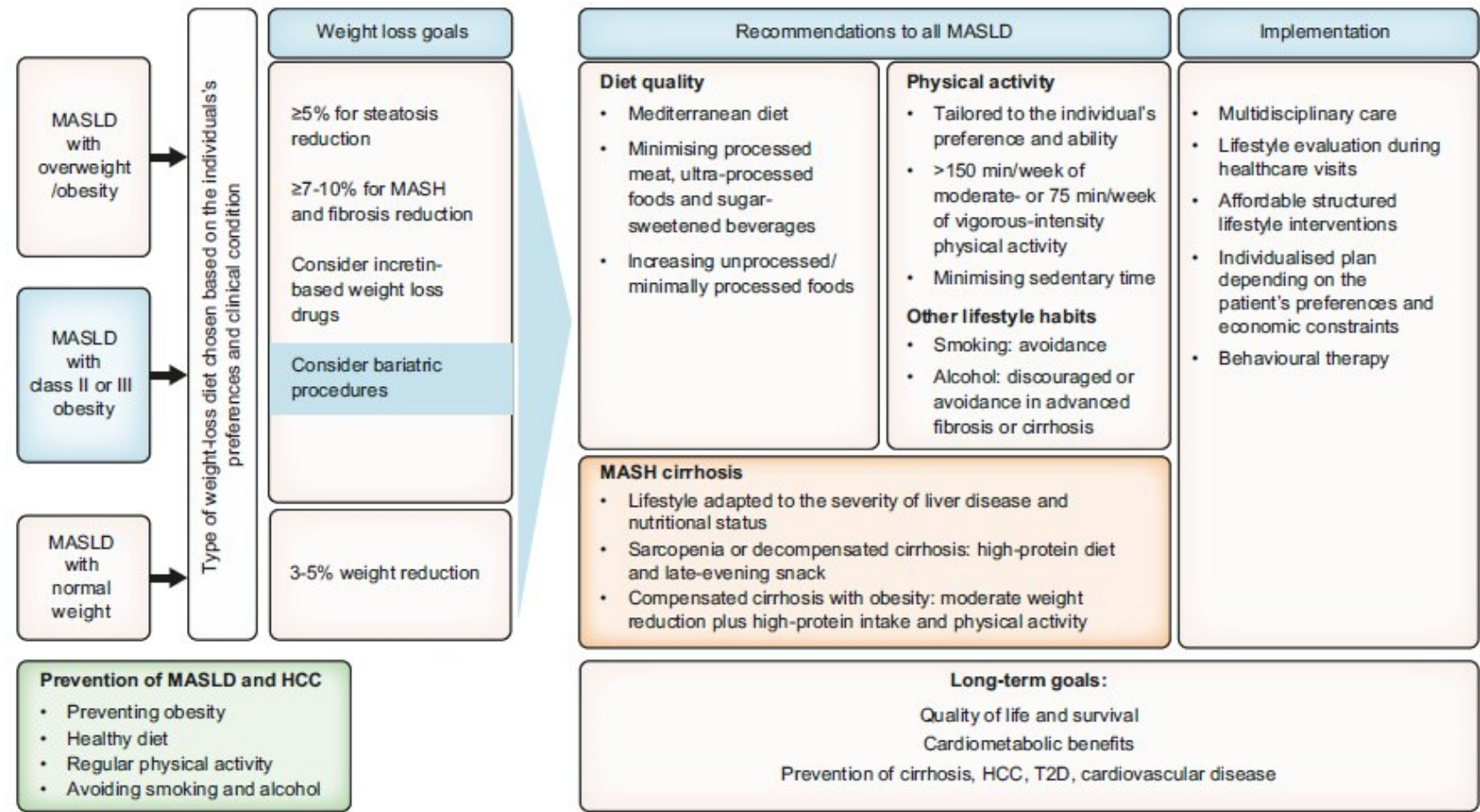


Рис. 3. Алгоритм модификации образа жизни при MASLD.
Примечание: поведенческая терапия включает самоконтроль, обучение, предоставление пациенту уверенности в себе (self-efficacy) и навыков саморегуляции, постановку целей, управление триггерами, устранение барьеров. Контроль рациона питания основан на потреблении овощей, фруктов, цельных злаков, рыбы, оливкового масла; отказе от сахара, сладких напитков, обработанных продуктов и мяса; ограничении потребления алкоголя. Избыточный вес и ожирение определяются как: избыточный вес: **ИМТ ≥25 кг/м²** (европейцы), **≥23 кг/м²** (азиаты); ожирение: **ИМТ ≥30 кг/м²** (европейцы), **≥25 кг/м²** (азиаты); ожирение I класса: **ИМТ ≥30 кг/м²**, ожирение II класса: **ИМТ ≥35 кг/м²** (европейцы), **≥27,5 кг/м²** (азиаты).
Сокращения: **BMI** – индекс массы тела, **HCC** – гепатоцеллюлярная карцинома, **IHCC** – внутрипеченочный холангиокарцинома, **MASLD** – метаболически ассоциированное стеатотическое заболевание печени, **MASH** – метаболически ассоциированный стеатогепатит, **T2D** – сахарный диабет 2 типа.



EASL-EASD-EASO guideline

Руководство Европейских ассоциаций по изучению печени, диабета и ожирения

У пациентов с MASH достаточно ли доказательств для регулярного назначения существующих препаратов для снижения уровня глюкозы с целью уменьшения фиброза печени и связанных с печенью осложнений по сравнению с отсутствием лекарственного вмешательства?

Рекомендации:

- При отсутствии формального подтверждения эффективности лечения в виде улучшений по данным гистологии в крупных исследованиях III фазы, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1PA) не могут пока официально рекомендоваться как препараты, направленные на лечение MASH (**Уровень доказательности (LoE) 5, сильная рекомендация, широкий консенсус**).
- Рекомендуется к применению у взрослых с нецирротическим MASH, особенно у больных диабетом 2 типа и ожирением, при наличии доказательств эффективности на стеатогепатит и фиброз печени. Это подкреплено результатами крупных исследований III фазы. (**LoE 2, сильная рекомендация, широкий консенсус**).
- Однако при отсутствии гистологической верификации пиоглитазон не может быть рекомендован как препарат, направленный именно на лечение MASH (**LoE 2, слабая рекомендация, консенсус**).
- SGLT2 ингибиторы и метформин не рекомендуется использовать как терапию, направленную на MASH, так как нет достаточных данных. Но они могут применяться у пациентов с MASLD, если есть соответствующие показания (например, диабет 2 типа, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек) (**LoE 3, сильная рекомендация, широкий консенсус**).

Комментарии

- При значительной потере веса, вызванной приемом GLP1PA, ожидается положительный эффект на печень, но на данный момент нет достаточных доказательств (**LoE 2, сильная рекомендация**).
- Недостаточно данных, чтобы рекомендовать другие классы глюкозоснижающих препаратов для лечения MASH (**LoE 5, сильная рекомендация**).

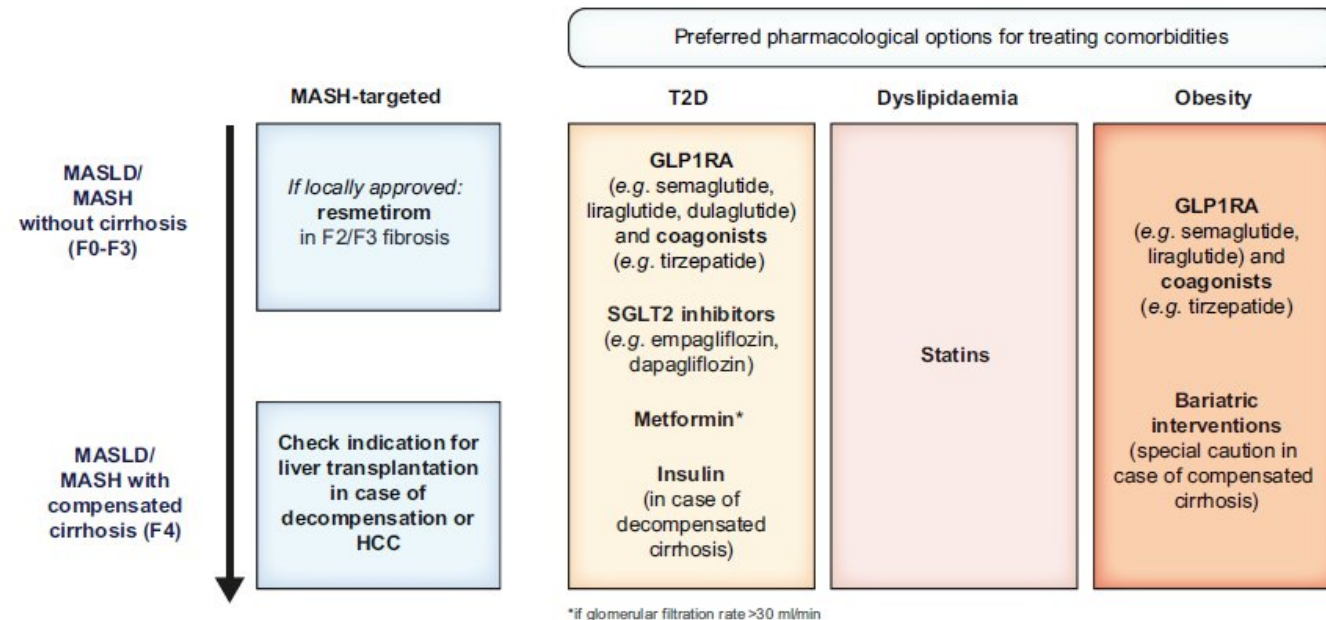


Рис. 4. Рекомендации по лечению за пределами модификации образа жизни при MASH. Рекомендованный выбор фармакотерапии у лиц с MASLD/MASH зависит от наличия и тяжести основного заболевания, а также сопутствующих состояний. GLP1PA – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; HCC – гепатоцеллюлярная карцинома; LoE – уровень доказательности; MASH – метаболически ассоциированный стеатогепатит; MASLD – метаболически ассоциированное стеатотическое заболевание печени; SGLT2i – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; T2D – сахарный диабет 2 типа.

Внутрипеченочный холестаз и связанный с ним симптом устомляемости



Утомляемость при хронических заболеваниях печени (CLD)

Недостаток энергии и мотивации, отличается от сонливости или дремоты.

Физическая утомляемость — результат физической нагрузки.

Психическая утомляемость — ослабление концентрации и мыслительных способностей.



Индекс воздействия утомляемости (FIS): 51 ± 38 против 8 ± 12 ; $p=0.001$

- так же плохо, как и пациентам с первичным билиарным холангитом (PBC)

FIS обратно коррелирует с уровнем активности и положительно коррелирует с дневной сонливостью.

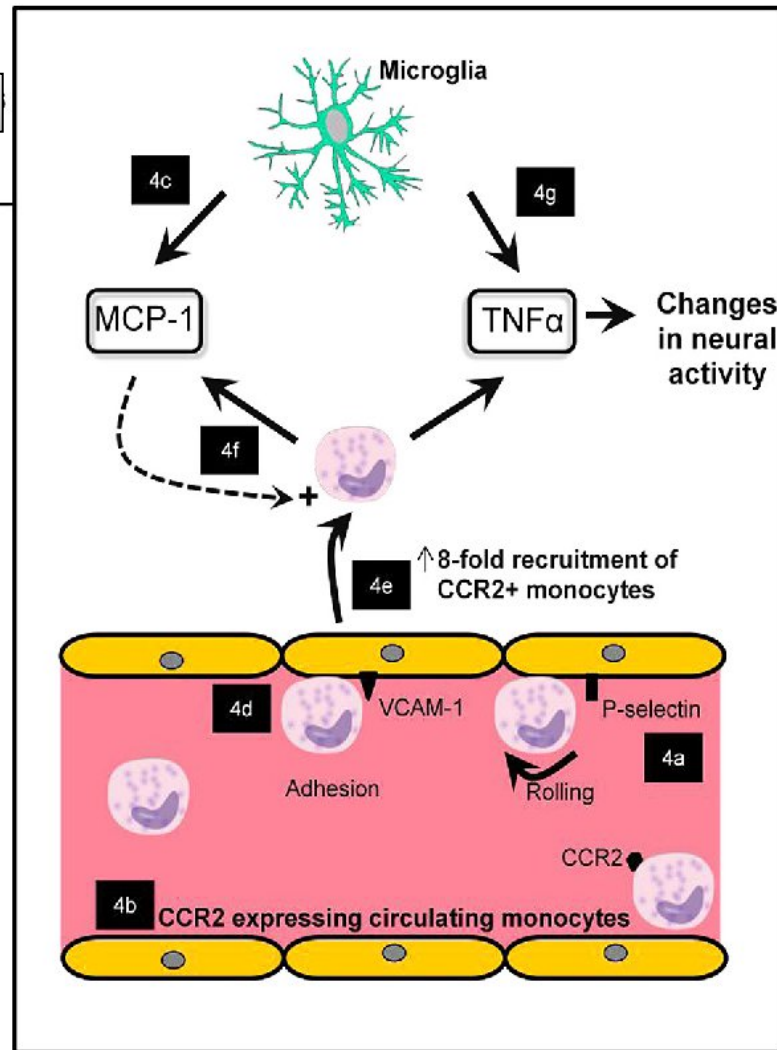
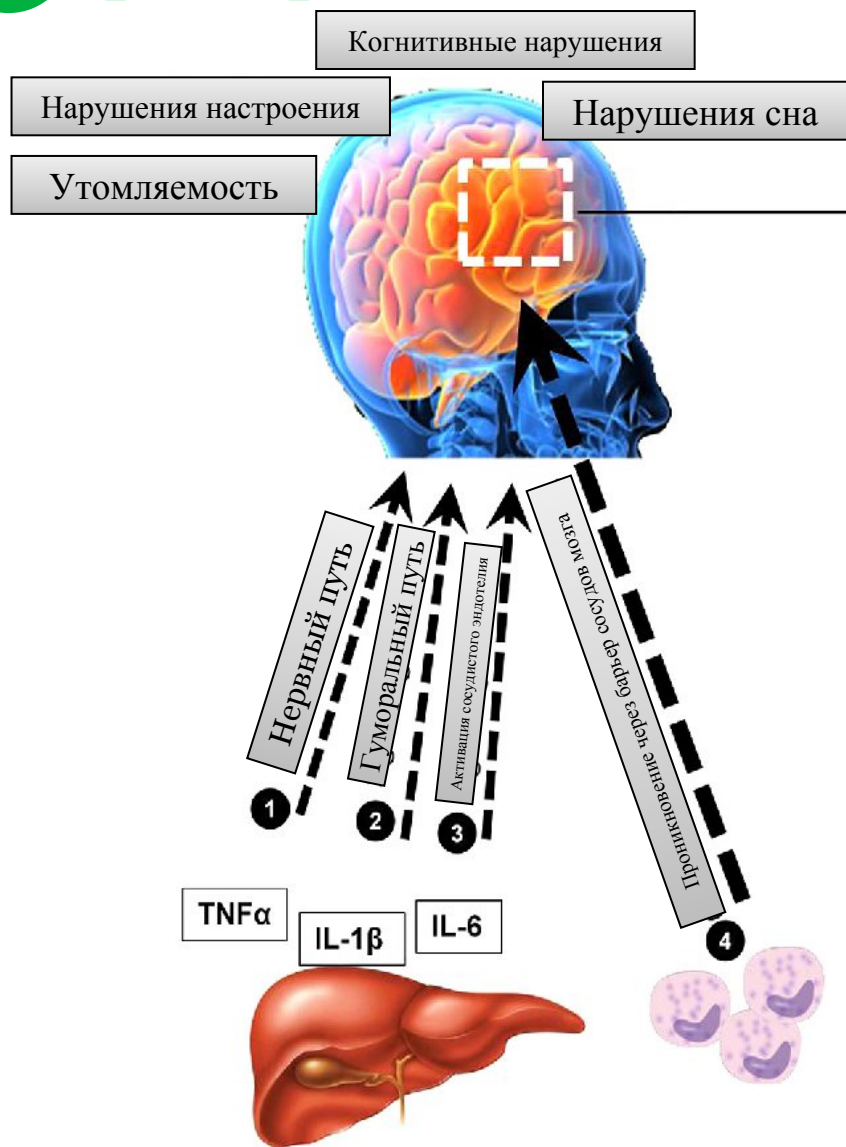
Имеет серьезное негативное влияние на качество жизни (QoL) — по данным CLDQ (опросник по качеству жизни при заболеваниях печени).

Нет связи между выраженностью утомляемости и тяжестью гистологических изменений печени.



Взаимосвязь печени и мозга

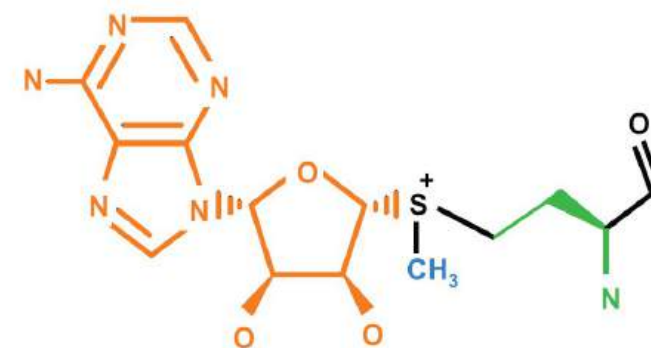
Значение для утомляемости и психоэмоциональных расстройств





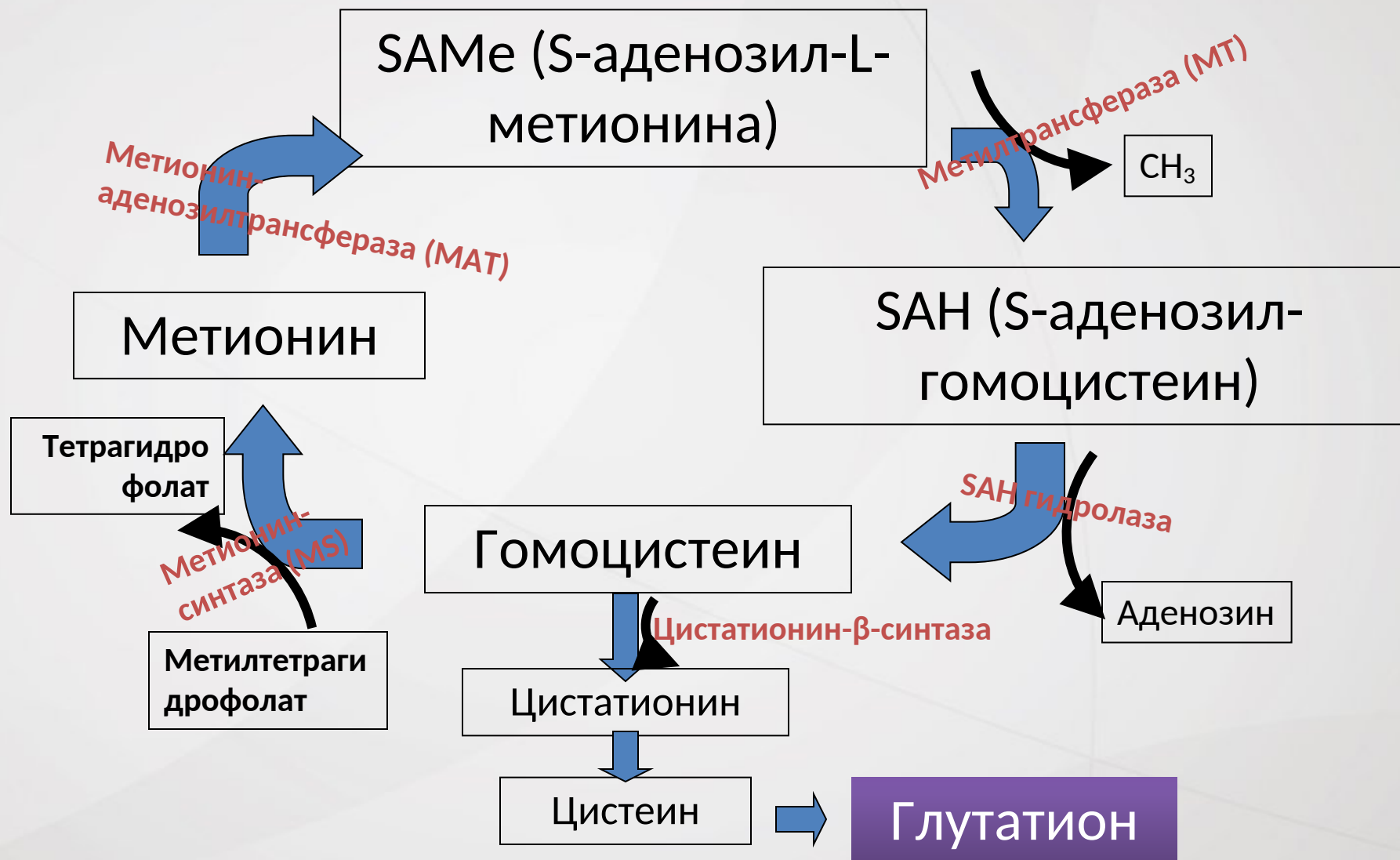
S-аденозилметионин (SAMe) / Адеметионин

- Биологическое вещество, присутствующее почти во всех живых клетках человека.
- Синтезируется у млекопитающих из пищевого метионина с помощью фермента метил-аденозилтрансферазы (MAT).
- Выполняет роль **донора метильной группы**, играя ключевую роль в реакциях метилирования, происходящих в общем метаболизме.
- Многие жизненно важные биохимические реакции, необходимые для поддержания жизни, требуют SAMe в качестве кофермента.



Structure of S-Adenosylmethionine

Цикл SAMe



SAMe = S-аденозил-L-метионина)

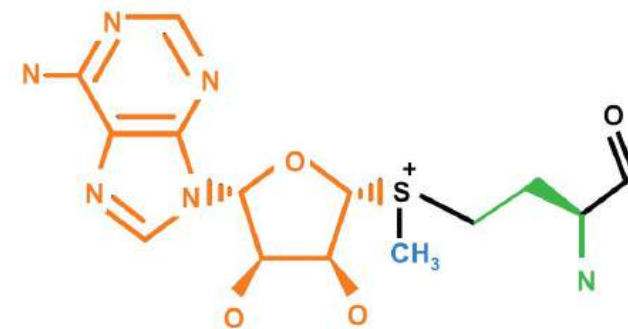
S-аденозилметионин (SAMe)

Ключевые факты и механизм действия

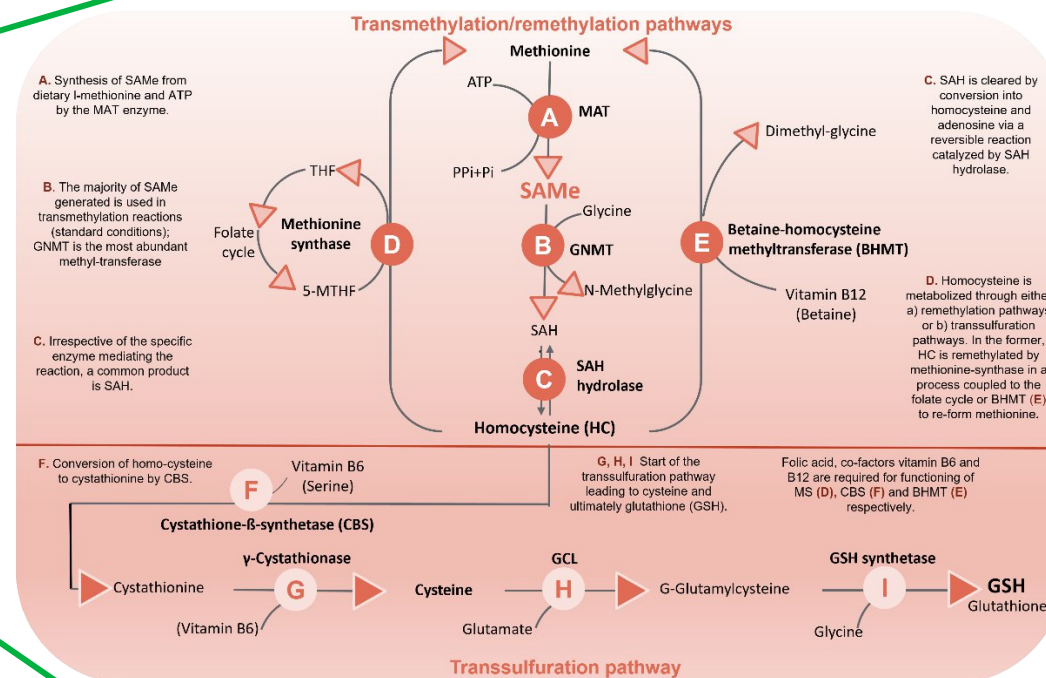
- Природное производное аминокислоты метионин (получается из пищи), присутствует в большинстве клеток человека¹⁻⁴
- Синтезируется и метаболизируется в основном в печени²⁻⁴

Метаболически плеiotропная молекула, играющая ключевую роль в трех метаболических путях:^{1,2,4}

- **Аминопропилирование** необходимо для: синтеза **полиаминов** (влияют на стабильность ДНК и РНК, роста и дифференцировки клеток, снижения провоспалительных цитокинов).
- **Метилирование** необходимо для: синтеза **фосфатидилхолина**⁵ (важен для текучести мембран и липидного обмена)² и образования **нейромедиаторов**⁶ (влияет на усталость и уровень энергии).
- **Транссульфирование** необходимо для: синтеза **глутатиона** — основного антиоксиданта печени (участвует в детоксикации)⁵
- Регулирует рост, гибель и дифференцировку гепатоцитов (клеток печени)³



Структура SAMe



AdoMet, S-adenosyl-L-methionine; ATP, adenosine triphosphate; BHMT, betaine methyltransferase; GCL, glutamate-cysteine ligase; GNMT, glycine-N-methyl transferase; GSH, glutathione; MAT, methionine adenosyltransferase; 5-MTHF, 5-methyltetrahydrofolate; Pi, pyrophosphate; PPi, orthophosphate; SAH, S-adenosylhomocysteine; THF, tetrahydrofolate. 1. Hao X, et al. BMC Res Notes. 2016;9(1):498. 2. Nouredin M, et al. World J Hepatol. 2020;12(2):46-63. 3. Mato JM, et al. Hepatology. 2007;45(5):1306-12. 4. Pascale RM, et al. Cells 2022;11(3):409-33. 5. Anstee QM, et al. J Hepatol. 2012;57(5):1097-1109. 6. Bhatia P, et al. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(6):522-8.



SAMe: многофункциональный инструмент

SAMe



Структурная функция: фосфолипиды, хроматин

Функция регуляции генов: эпигенетика

Антиоксидантная защита: глутатион

Цитопротективная функция: таурин

Метаболический контроль: ТСА, липидный обмен, VLDL



Патофизиология с участием SAMe при ХЗП (CLD)

Заболевание	Как SAMe помогает
Цирроз	1. Снижена экспрессия MAT1A (метионин-аденозилтрансферазы 1A) → Сниженные уровни SAMe. (<i>Duce, Hepatology 1988; Avila, J Hepatol 2000</i>)
MASLD	1. Является предшественником для синтеза глутатиона. 2. Донор метильной группы при синтезе фосфатидилхолина, необходимого для сборки и экспорта VLDL/триглицеридов. (<i>Anstee, Int J Exp Pathol 2006</i>)
ALD	1. При ALD часто наблюдаются дефициты питательных веществ: белков (PEM), тиамина, витаминов B6, B12 и фолата — все они необходимы для пути метионин → гомоцистеин → глутатион. (<i>Halsted, Adv Nutr 2011</i>) 2. Биопсии печени у пациентов с алкогольным гепатитом показывают значительное истощение SAMe. (<i>Lee, Alcohol Clin Exp Res 2004</i>)
HCV	1. Восстанавливает метилирование STAT1 (белок, активируемый интерфероном). 2. Улучшает передачу сигнала интерферона. 3. Усиливает противовирусный эффект IFN (интерферона) в клеточных культурах. (<i>Duong, Hepatology 2006</i>)



При хронических заболеваниях печени (ХЗП) наблюдается снижение уровня SAdMe; это влияет на печень и мозг, вызывая депрессию, когнитивные нарушения и усталость.^{1,2}



Снижение уровня
глутатиона и
фосфатидилхолина^{3,4}



**Усиление
повреждения
печени^{3,4}**



**Усиление
воспаления
печени³**

Цитокины, выделяемые
в ответ на воспаление
печени, влияют на
нейротрансмиссию²



Снижение уровня
нейромедиаторов¹



Может нарушать
нейротрансмиссию, что приводит к²:



усталости



**подавленному
настроению**

CLD, chronic liver disease; SAdMe: S-adenosylmethionine.

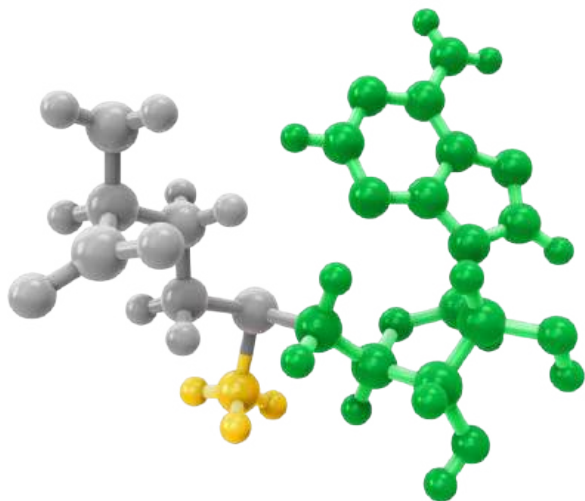
1. Bhatia P, et al. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(6):522-8. 2. Swain MG, et al. Liver Int. 2019;39(1):6-19.

3. Mato JM, et al. World J Gastroenterol. 2019;25(24):3009-20. 4. Mato JM, et al. Pharmacol Ther. 1997;73(3):265-80.



SAMe воздействует на печень и мозг

SAMe



Эффекты на мозг:^{1,2}



Улучшение настроения



Снижение усталости

— в течение
— 2 недель

Снижение уровня печеночных ферментов, ассоциированных с повреждением печени:¹

ALP

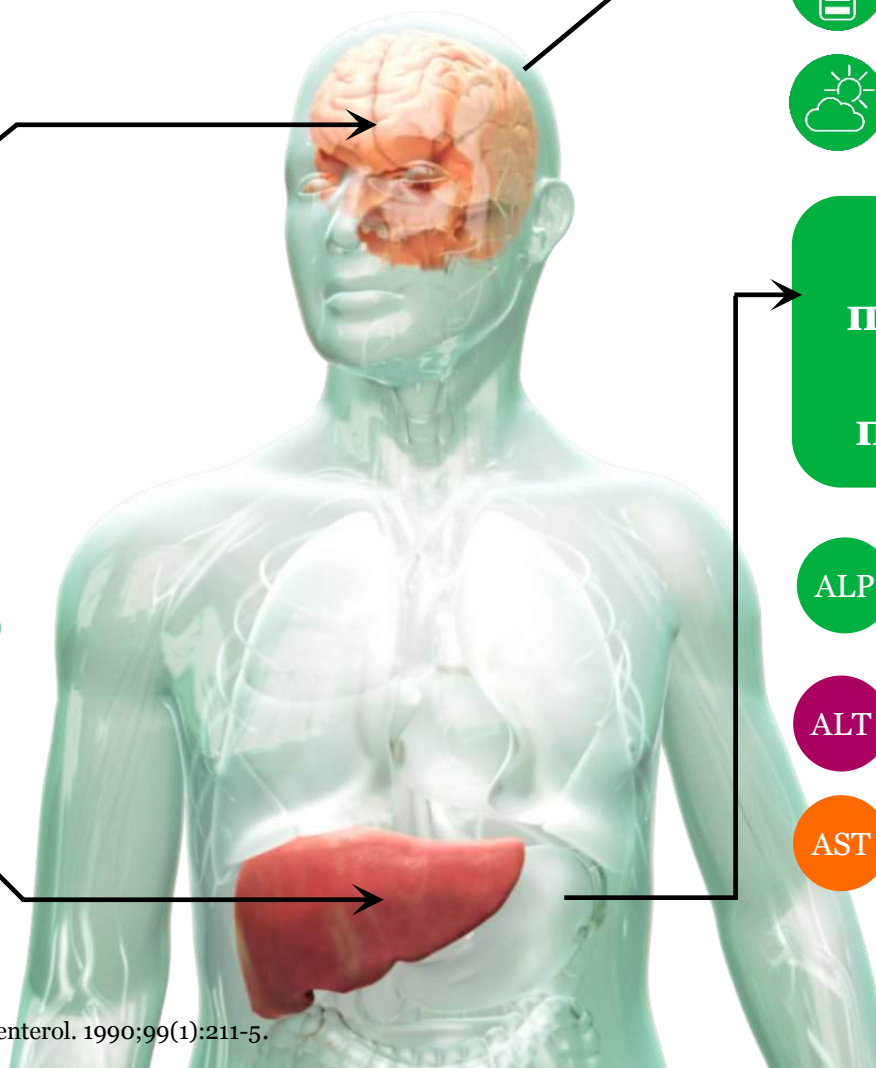
ALP – в течение 1 недели

ALT

ALT – в течение 2 недель

AST

AST – в течение 2 недель





SAMe улучшает симптомы и проявления MASH, включая диспепсию, астению и стеатоз (1)

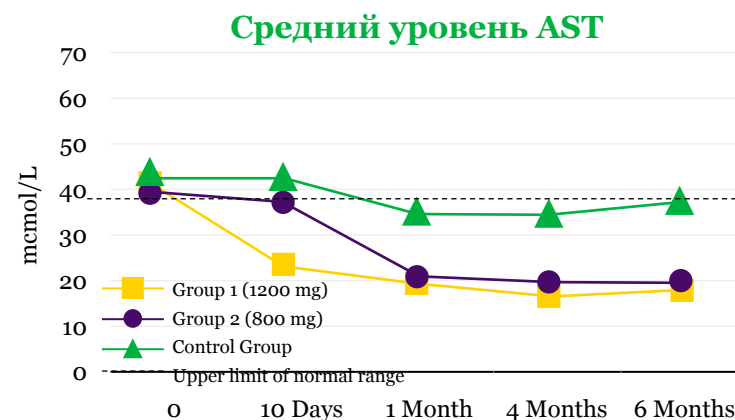
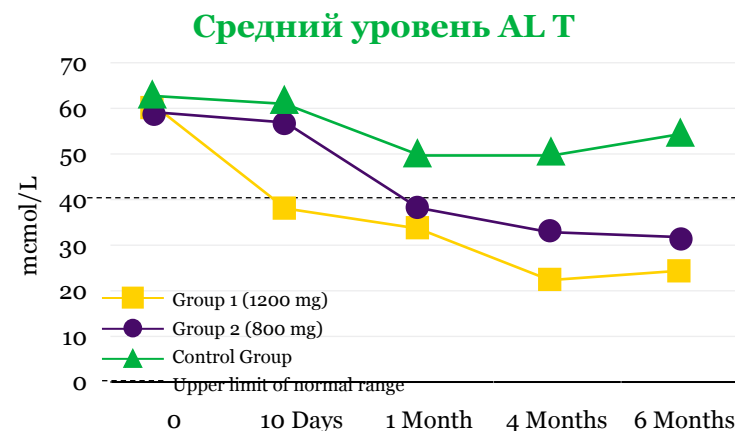
Цель: оценить эффективность SAMe у пациентов с MASH.

Дизайн исследования: рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование. Участники: 90 взрослых с MASH. Лечение: пероральный SAMe в дозировке 1200 мг, 800 мг или плацебо. Длительность: 4 месяца терапии + 6 месяцев наблюдения

Результаты:

- Уровень АЛТ и АСТ в сыворотке крови нормализовался через 10 дней у **86.2%** пациентов, получавших SAMe 1200 мг/день, и через 1 месяц у **81.5%** пациентов, получавших SAMe 800 мг/день.
- Доля пациентов с диспепсическими явлениями (дискомфорт в животе, дискомфорт в правом верхнем квадранте и/или горький вкус во рту) через 6 месяцев снизилась со **100%** на исходном уровне до **13.7%** при приеме SAMe 1200 мг/день, **18.5%** при приеме SAMe 800 мг/день и **71.4%** при приеме плацебо.

Продолжение следует...





SAMe улучшает симптомы и проявления MASH, включая диспепсию, астению и стеатоз (2)

Результаты (продолжение)

- Астенические симптомы (потеря сил, слабость, утомляемость) начали снижаться уже через **1 месяц** у пациентов, получавших SAMe в дозе 800–1200 мг/день, и достоверно уменьшились через **4 месяца**.

Количество (%) пациентов с астеническими симптомами

Период наблюдения	Группа исследования		
	SAMe 1200 мг/день (n = 29)	SAMe 800 мг/день (n = 27)	Плацебо (n = 28)
Исходно	16 (55.2)	17 (63)	15 (53.6)
1 месяц	8 (27.6)	9 (33.3)	13 (46.4)
4 месяца	4 (3.8)*	5 (18.5)**	12 (42.9)
6 месяцев	5 (17.2)**	5 (18.5)**	13 (46.4)

*p<0,001 по сравнению с группой 800 мг; **p<0,001 по сравнению с плацебо

- SAMe незначительно улучшил ультразвунографическую стадию стеатоза (p=0,06 через 4 месяца по сравнению с контролем)
 - Стеатоз уменьшился у **17.2%** пациентов, получавших SAMe 1200 мг/день, и у **10.7%** пациентов, получавших 800 мг/день. При приеме плацебо улучшения не наблюдалось.

SAMe достоверно снижает уровни печеночных ферментов, выраженность диспепсии и астении, а также, пусть и недостоверно статистически, стеатоз. Более высокая доза (1200 мг/день) обеспечивает более быстрый ответ, что говорит о снижении воспаления печени.

Consensus

Консенсус по диагностике и лечению холестатических заболеваний печени (2015, Китай)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, and Chinese Society of Infectious Diseases
of the Chinese Medical Association

- SAME можно использовать при гепатоцеллюлярном холестазе, внутрипеченочном холестазе беременных (ICP) и лекарственно-индуцированном холестазе.
- Рекомендации по применению:
 - Начальное лечение
в/м или в/в инъекции SAME в дозе 0,5–1,0 г в сутки в течение 2 недель
 - Поддерживающая терапия
таблетки SAME внутрь (per os) в дозе 1,0–2,0 г в сутки** (*Примечание: в Узбекистане максимальная рекомендованная суточная доза перорального адеметионина составляет 1600 мг, согласно официальной инструкции по применению*)

GUIDELINES

Руководство по профилактике и лечению алкогольной болезни печени (2018, Китай)

You Ming Li¹ | Jian Gao Fan² | On Behalf of the National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Disease Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association

S-Аденозилметионин (SAMe) может улучшать клинические симптомы (например, усталость) и биохимические показатели в сыворотке крови у пациентов с алкогольной болезнью печени (ALD).

Обмен опытом



Случай 1: Женщина с декомпенсированным циррозом

Ж/67, домохозяйка

Не употребляет алкоголь

Сахарный диабет в анамнезе

**Прогрессирующие отеки
голеней**

Усталость

**Данные: ожирение, ИМТ 31,
пальпируемая селезенка,
асцит**

Лабораторные данные:

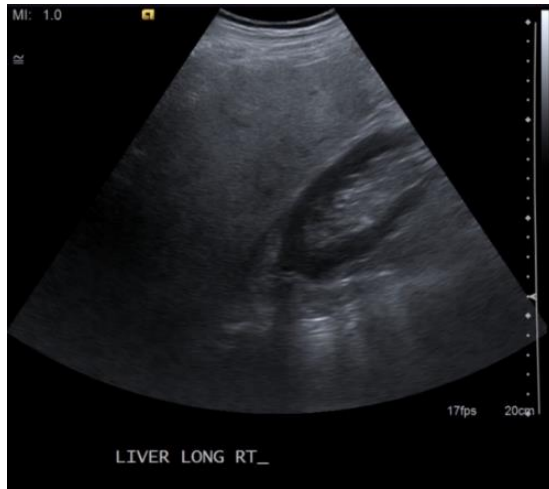
- Альбумин 23г/дл
- Общий билирубин — 96 мкмоль/л
- Щелочная фосфатаза (АЛП) — 352 Ед/л
- АЛТ — 112 Ед/л
- ГГТ — 226 Ед/л
- Тромбоциты — 74×10^9 /л
- МНО — 1.65
- HBsAg / анти-HCV — отрицательные
- Глюкоза натощак (FBS) — 9.7
- Общий холестерин (ТС) — 6.2
- Триглицериды (TG) — 3.3





Диагноз: Декомпенсированный цирроз при MASH

УЗИ печени: жировая инфильтрация и цирроз, увеличение селезенки, асцит.



Фиброскан:

- Жесткость печени — 21,7 кПа (цирроз)
- CAP — 322 дБ/м (тяжелый стеатоз)

Ограничение соли и жидкости
Диуретики

Терапевтический парацентез

Контроль СД улучшился после добавления инсулина

Назначен SАМе внутрь по 1200 мг в день

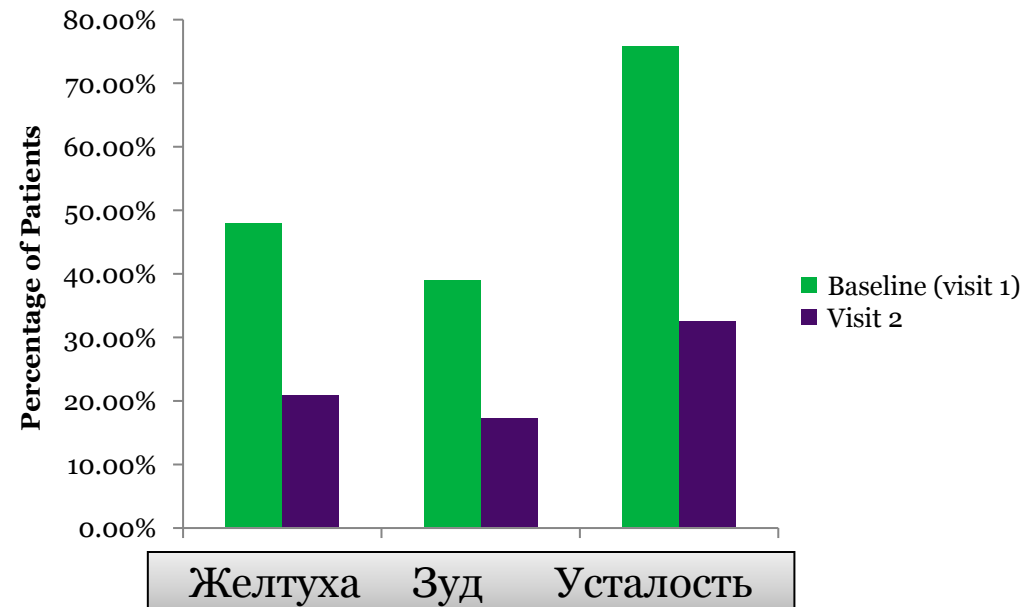
Улучшение показателей ALP / ALT после приема SАМе

- ALP 352 🤔 231 🤔 129 Ед/л
- AST 112 🤔 77 🤔 45 Ед/л



SAMe снижает утомляемость и другие симптомы холестаза при MASLD

- SAMe значительно снижает выраженность признаков и симптомов холестаза, таких как утомляемость, зуд и желтуха.
- При первом визите (визит 1) утомляемость отмечалась у 75,8% пациентов.
- При втором визите (визит 2) утомляемость сохранялась только у 32,5% пациентов, что составило значительное снижение на 57% ($P < 0.0001$).



Virukalpattigopalratnam MP, et al. SAMe у пациентов с внутрипеченочным холестазом при хронических заболеваниях печени, не связанных с алкоголем: результаты многоцентрового обсервационного исследования в Индии. J Indian Med Assoc. 2013; 111(12): 856-859.



Случай 2: Холестаз, вызванный противотуберкулезной терапией

Ж/46, учительница

Известный диагноз — васкулит сетчатки

Отсутствие ответа на терапию стероидами

Получала 3 дозы внутривенного ритуксимаба

Лихорадка, сохраняющаяся в течение 4 недель

Милиарный туберкулез

Начало лечения по 1-й линии от туберкулеза (4-компонентный режим): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол.

Моча цвета чая спустя 4 недели.

Физикальное обследование (Р/Е): желтуха, отсутствуют признаки хронического заболевания печени.



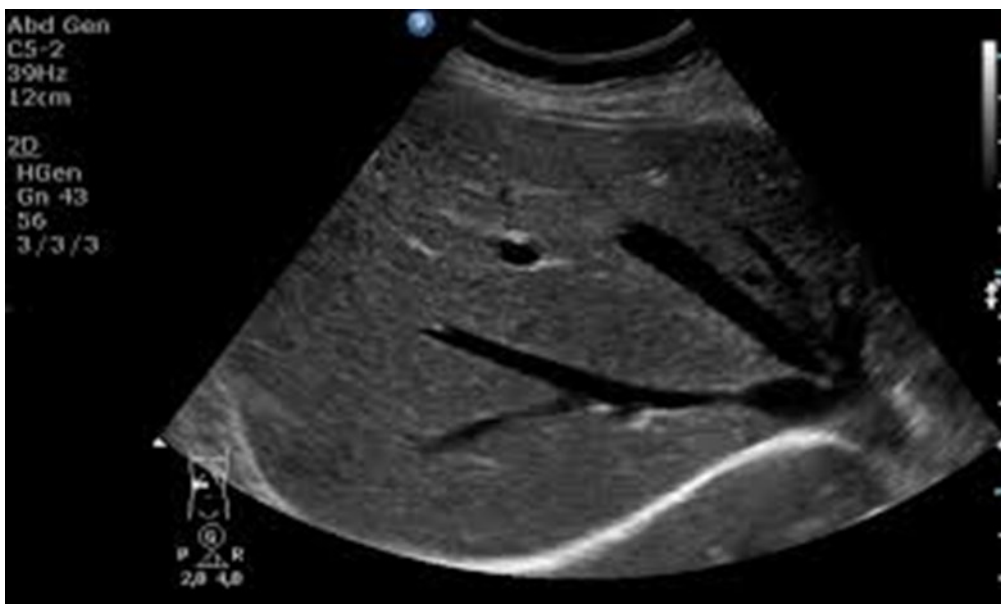
Лабораторные данные:

- Альбумин: 36 г/дл
- Общий билирубин: 117 мкмоль/л
- Щелочная фосфатаза (ALP): 225 Ед/л
- АЛТ: 190 Ед/л
- Тромбоциты: 422×10^9 /л
- МНО: 1.05
- HBsAg / анти-HCV: отрицательные



Случай 2: Холестаз, вызванный противотуберкулезной терапией

УЗИ печени: печень без особенностей, отсутствие обструкции желчевыводящих путей, камни в желчном пузыре не выявлены.



- ✓ Повышалась концентрация билирубина и щелочной фосфатазы (ALP); МНО оставался в пределах нормы;
- ✓ Противотуберкулезные препараты были отменены;
- ✓ Назначена высокая пероральная доза SAMe — 1600 мг в день;
- ✓ Через одну неделю после начала SAMe уровень билирубина и ALP снизился;
- ✓ LFT перед выпиской:
 - Общий билирубин: 117 → 81 мкмоль/л
 - ALP 225 🤔 266 Ед/л
 - ALT 190 🤔 76 Ед/л



Случай 2: Холестаз, вызванный противотуберкулезной терапией

Показатели функции печени (LFT) продолжили улучшаться после двух недель приема SAMe в высокой дозе.

Препараты второго ряда противотуберкулезной терапии были назначены одновременно с SAMe.

Постепенно начато повторное введение препаратов первого ряда. Функция печени оставалась стабильной.

- ✓ Общая продолжительность приема SAMe — 4 месяца (2 месяца по 1600 мг/сут, 2 месяца по 800 мг/сут).
- ✓ Полный курс противотуберкулезной терапии — 9 месяцев
- ✓ Последняя рентгенограмма (CXR): туберкулезные изменения разрешились



Вопросы и ответы

Спасибо за внимание

Краткая информация о препарате Гептрал®

Регистрационные удостоверения МЗ Республики Узбекистан: DV/X 07064/11/19 от 22 ноября 2019 г., действительно до 22 ноября 2024 г.; DV/X 04435/05/18 от 22 июня 2023 г действительно до 22 июня 2028г.

Действующее вещество (МНН): Адеметионин. **Состав.** 1 таблетка 400 мг или 1 флакон с лиофилизированным порошком содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната, что соответствует 400 мг катиона адеметионина; или 1 таблетка 500 мг содержит 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната, что соответствует 500 мг катиона адеметионина;

Форма выпуска. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой или порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. **Показания.** Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях; внутрипеченочный холестаз у беременных; депрессивные синдромы; усталость, обусловленная хроническими заболеваниями печени; профилактика и лечение лекарственного поражения печени (ЛПП). **Противопоказания.** Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин бетасинтазы, дефект метаболизма витамина B12). Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток, или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. Начальная терапия: Перорально (внутрь): рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400-800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки). Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 - 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг. Продолжительность начальной парентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций). Поддерживающая терапия: применять внутрь в дозе 500-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Для лучшей абсорбции активного компонента и достижения максимального терапевтического эффекта, адеметионин в таблетированной форме не следует принимать вместе с пищей. Леофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Препарат можно вводить в виде внутримышечных или внутривенных инъекций. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** На основе имеющегося клинического опыта не обнаружено отличий в реакциях на лечение между пациентами пожилого возраста и более молодыми пациентами. Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, учитывая снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств. **Побочные действия.** Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о головной боли, диарее и тошноте. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства Гептрал®. **Лекарственные взаимодействия.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований побочные реакции не наблюдались у женщин в последнем триместре беременности, получавших адеметионин. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери/риск для плода. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. Производитель. Гептрал порошок лиофилизированный: Biologici Italia Laboratories, Италия ; таблетки: Аббви С.р.л., Италия/AbbVie S.r.l., Italy

Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению **Гептрал®**, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций по 500 мг от 11.02.2021 и **Гептрал®** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 400 и 500 мг от 22.06.2023

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство Abbott Laboratories GmbH. в Республике Узбекистан по адресу: 100015, г. Ташкент, ул. Ойбека, 38а, Бизнес-центр «Авалон». Тел: +998781290550, факс: +998781290808.