

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ

С.В. Иванов



психиатрии и психосоматики
о факультета

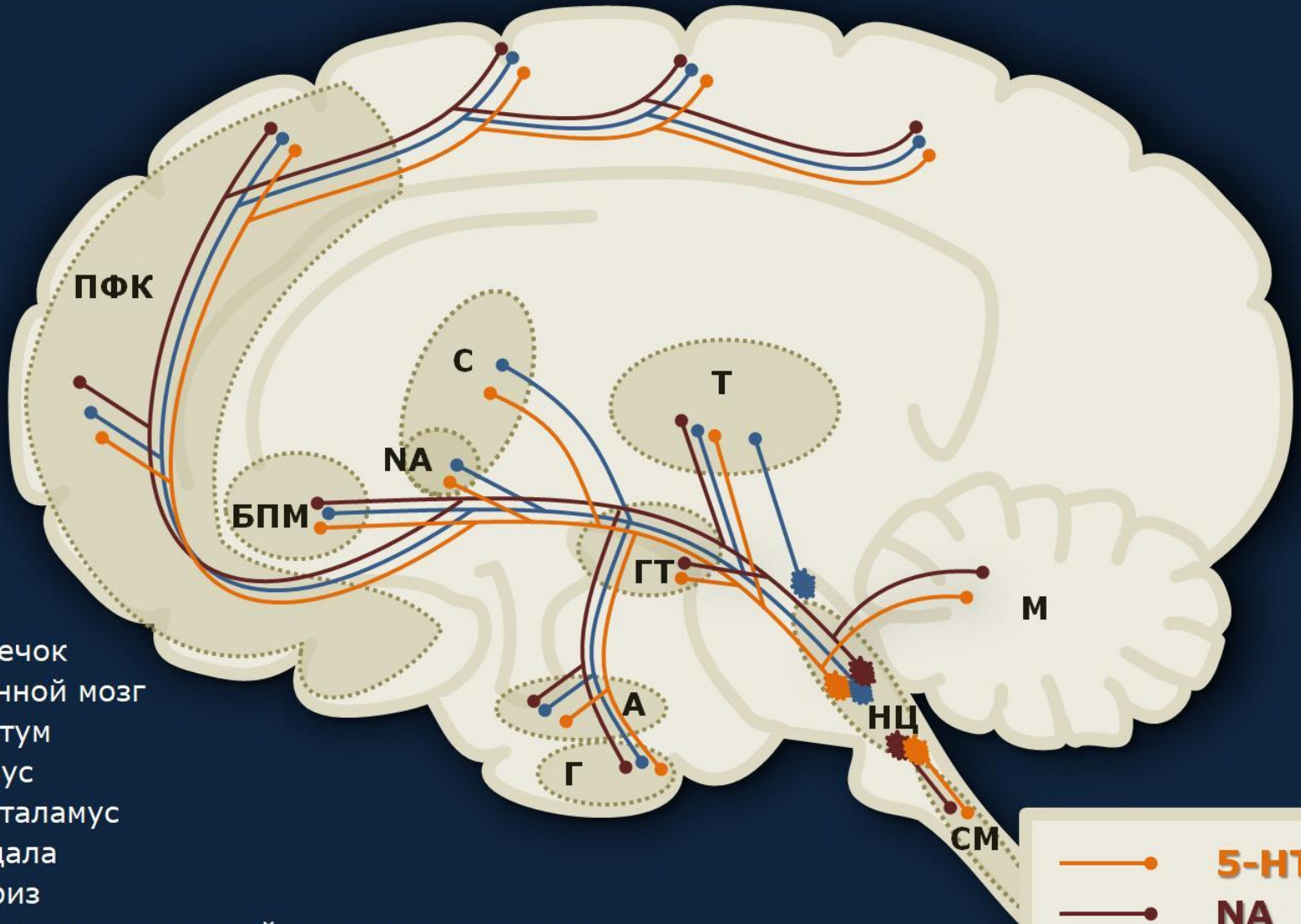
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ

ФГБНУ
Научный Центр

Психического Здоровья



ОСНОВНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ ПУТИ



М – мозжечок

СМ – спинной мозг

С – стриатум

Т – таламус

ГТ – гипоталамус

А – амигдала

Г – гипофиз

НЦ – нейротрансмиттерный центр ствола мозга

ПФК – префронтальная кора

БПМ – базальная переднемозговая область

NA – nucleus accumbens

—●— 5-HT
—●— NA
—●— DA

ДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ

Редуцированный позитивный аффект

- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ
- АНГЕДОНИЯ
- УТРАТА ЭНЕРГИИ, ИНИЦИАТИВНОСТИ
- СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ БОДРСТВОВАНИЯ
- УТРАТА УВЕРЕННОСТИ В СЕБЕ



DA



NA

Аmplифицированный негативный аффект

- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ
- ВИНА, САМОУНИЧИЖЕНИЕ
- СТРАХ, ТРЕВОГА
- ВРАЖДЕБНОСТЬ
- РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
- ОДИНОЧЕСТВО



5-HT

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ РЕЗИДУАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ БДР

ИНСОМНИЯ



5-НТ

ГАМК

Н (гистамин)

- ГИПНОТИК
- СЕДАТИВНЫЙ АД
миртазапин, миансерин, тразодон
- ЗАМЕНА АКТИВИРУЮЩЕГО АД
- АМАСР (агомелатин)

АНГЕДОНИЯ

АСТЕНИЯ

СЛАБОСТЬ



ДА

НА

- ИОЗНД
бупропион
- ИОЗСН
милнаципран, венлафаксин, дулоксетин
- СИОЗС + ↓5НТ2С
флуоксетин

НАРУШЕНИЯ
КОНЦЕНТРАЦИИ

ВНИМАНИЯ



ДРУГИЕ ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Механизм действия всех современных антидепрессантов (за редкими исключениями) определяется непосредственным влиянием на обмен нейротрансмиттеров, в первую очередь – серотонина, а также норадреналина и, реже, дофамина в головном мозге

Подобный эффект реализуется тремя путями:

- 1. блокада обратного захвата моноаминов (ТЦА, СИОЗС, СИОЗН, ИОЗСН)**
- 2. подавление активности фермента МАО, разрушающего моноамины в синапсе и пресинаптическом окончании (ИМАО, ОИМАО-А)**
- 3. антагонизм к пресинаптическим рецепторам, снижающим обратный пресинаптический захват моноаминов за счет влияния на систему синаптической обратной связи (НаССА)**

АНТИДЕПРЕССАНТЫ: классификация по механизму действия

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

ТЦА: имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, др.; **ГЦА:** мапротилин
Селективные: **ИОЗСН:** дулоксетин, венлафаксин, милнаципран

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые ИМАО
Обратимые, ИМАО типа А: **ОИМАО-А:** моклобемид, пирлиндол

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (**СИОЗС**)

пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам

Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина (**ИОЗСАС**)

тразодон

Норадренергические / специфические серотонинергические антидепрессанты (**НасСА**)

миртазапин, миансерин

Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (**ИОЗНД**)

бупропион

Агонисты мелатонинергических (M_1 и M_2) рецепторов и антагонисты серотонинергических 5-HT_{2C} рецепторов (**АМАСР**)

агомелатин

Мультимодальные: ингибиторы обратного захвата серотонина, агонисты/антагонисты рецепторов серотонина

вортиоксетин

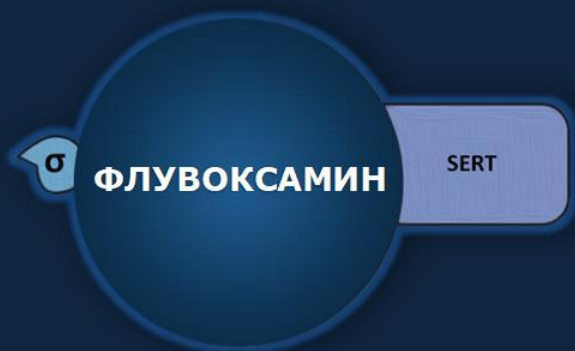
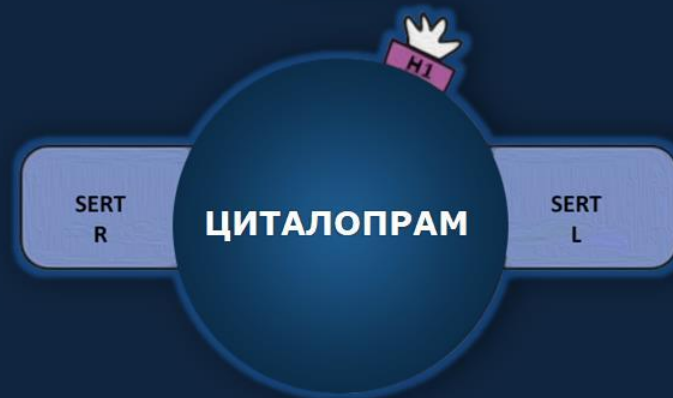
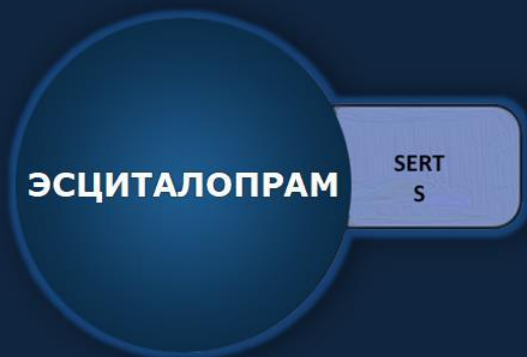
Донаторы метильных групп

адеметионин

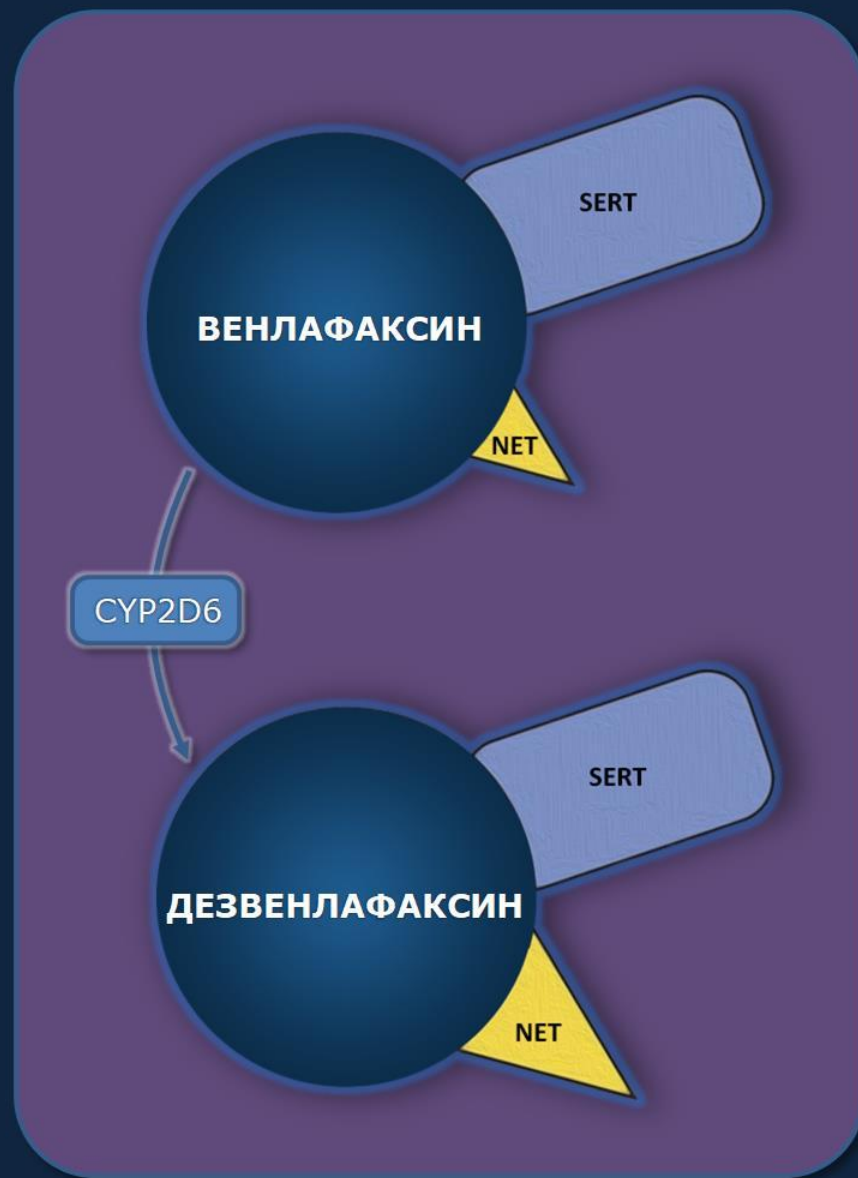
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА)



СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА (СИОЗС)



ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА (ИОЗСН)



АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГИХ ГРУПП



АИОЗС
антагонист / ингибитор обратного
захвата серотонина
(нефазодон)



ПААИОЗС
мультиמודальный АД
парциальный агонист/антагонист /
ингибитор обратного захвата
серотонина

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГИХ ГРУПП



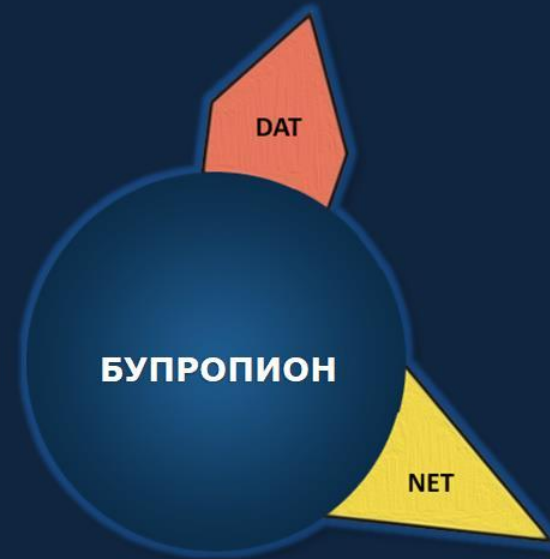
NaССА
норадренергический /
специфический
серотонинергический
антидепрессант



АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГИХ ГРУПП



ОИМАО-А
обратимый селективный
ингибитор MAO-A



ИОЗНД
ингибитор обратного захвата
норадреналина и дофамина

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

СЕДАТИКИ

амитриптилин
миртазапин
миансерин
тразодон
флувоксамин
пипофезин

Седативный эффект

пароксетин
дулоксетин
мапротилин
циталопрам
эсциталопрам
ВАЛЬДОКСАН
пиразидол
венлафаксин
кломипрамин
сертралин

**СБАЛАНСИРОВАННОГО
ДЕЙСТВИЯ**

Стимулирующий эффект

имипрамин
милнаципран
бупропион
флуоксетин

СТИМУЛЯТОРЫ

ДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ

Редуцированный позитивный аффект

- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ
- АНГЕДОНИЯ
- УТРАТА ЭНЕРГИИ, ИНИЦИАТИВНОСТИ
- СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ БОДРСТВОВАНИЯ
- УТРАТА УВЕРЕННОСТИ В СЕБЕ

DA

NA

Аmplифицированный негативный аффект

- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ
- ВИНА, САМОУНИЧИЖЕНИЕ
- СТРАХ, ТРЕВОГА
- ВРАЖДЕБНОСТЬ
- РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
- ОДИНОЧЕСТВО

5-HT



ВАЛЬДОКСАН

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВАЛЬДОКСАНА

СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОЕ ЯДРО

5-HT_{2C}

MT₁

MT₂

5HT_{2C}

ВАЛЬДОКСАН

MT₁

MT₂

АМАСР
агонист
мелатониновых /
антагонист
серотониновых
рецепторов

ВАЛЬДОКСАН: УНИКАЛЬНЫЙ РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ

АМАСР: агонист мелатониновых / антагонист серотониновых рецепторов

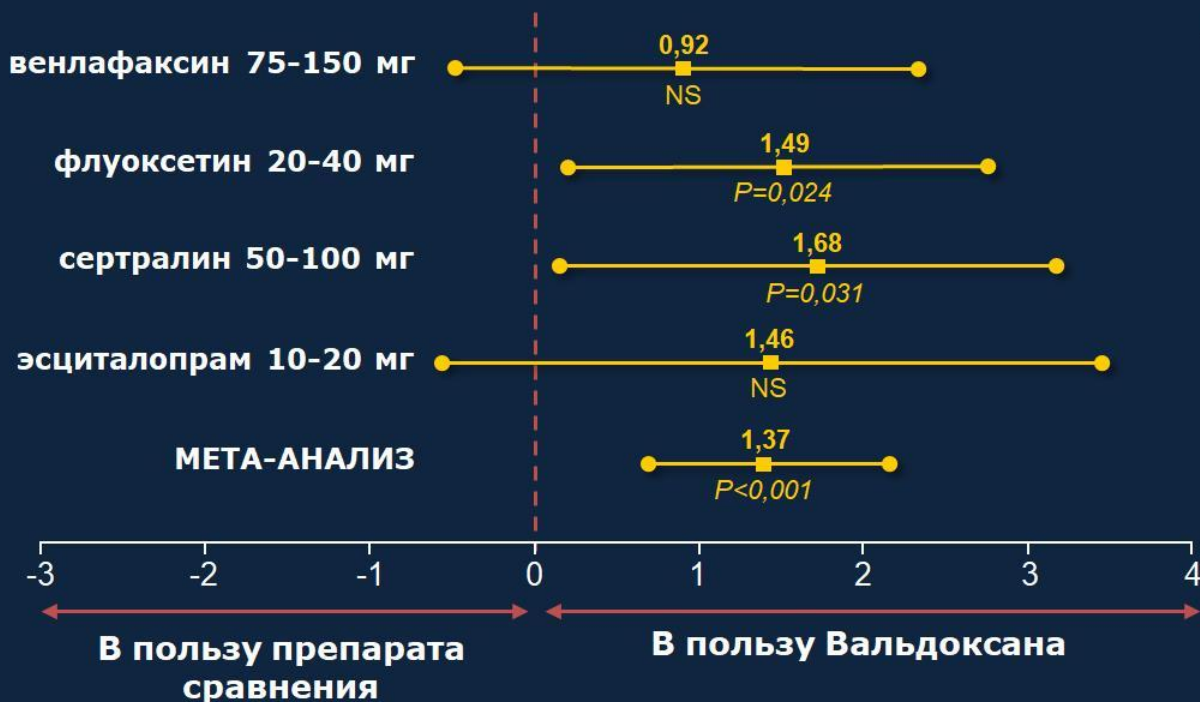


ВАЛЬДОКСАН

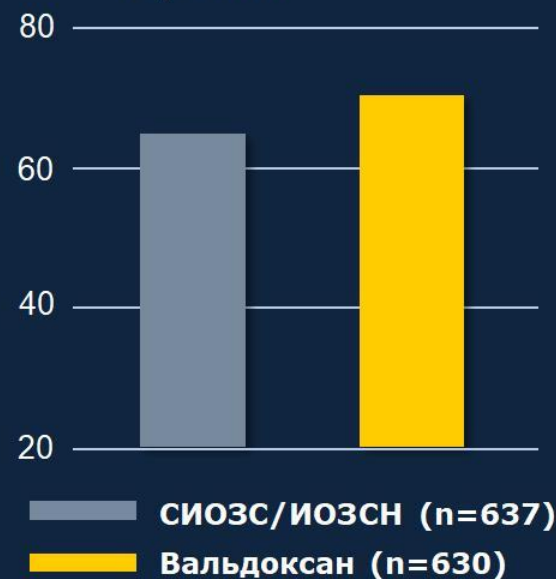
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАЛЬДОКСАНА И СИОЗС/ИОЗСН

Различия в суммарных баллах HAM-D₁₇ через 6/8 недель терапии



Процент респондеров: пациенты с редукцией стартового суммарного балла HAM-D на $\geq 50\%$ через 6/8 недель терапии



Исследование 1: ВАЛЬДОКСАН (n=165) / венлафаксин (n=163)

Исследование 2: ВАЛЬДОКСАН (n=150) / сертралин (n=156)

Исследование 3: ВАЛЬДОКСАН (n=68) / эсциталопрам (n=61)

Исследование 4: ВАЛЬДОКСАН (n=247) / флуоксетин (n=257)

Мета-анализ: ВАЛЬДОКСАН (n=630) / СИОЗС/ИОЗСН (n=637)

ВАЛЬДОКСАН: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Пациенты с БДР (36 - 75 лет) • N = 16389 • 6-12 недель лечения

10 препаратов сравнения: Вальдоксан, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, мirtазапин, пароксетин, сертралин, тразодон, венлафаксин, флуоксетин



Вальдоксан обеспечивает

один из лучших результатов:

- по количеству респондеров
- по соотношению:
эффективность (доли респондеров) / **переносимость**

наилучший результат:

- по количеству ремиттеров
- по соотношению:
эффективность (количество ремиттеров) / **переносимость**

РИТМ:

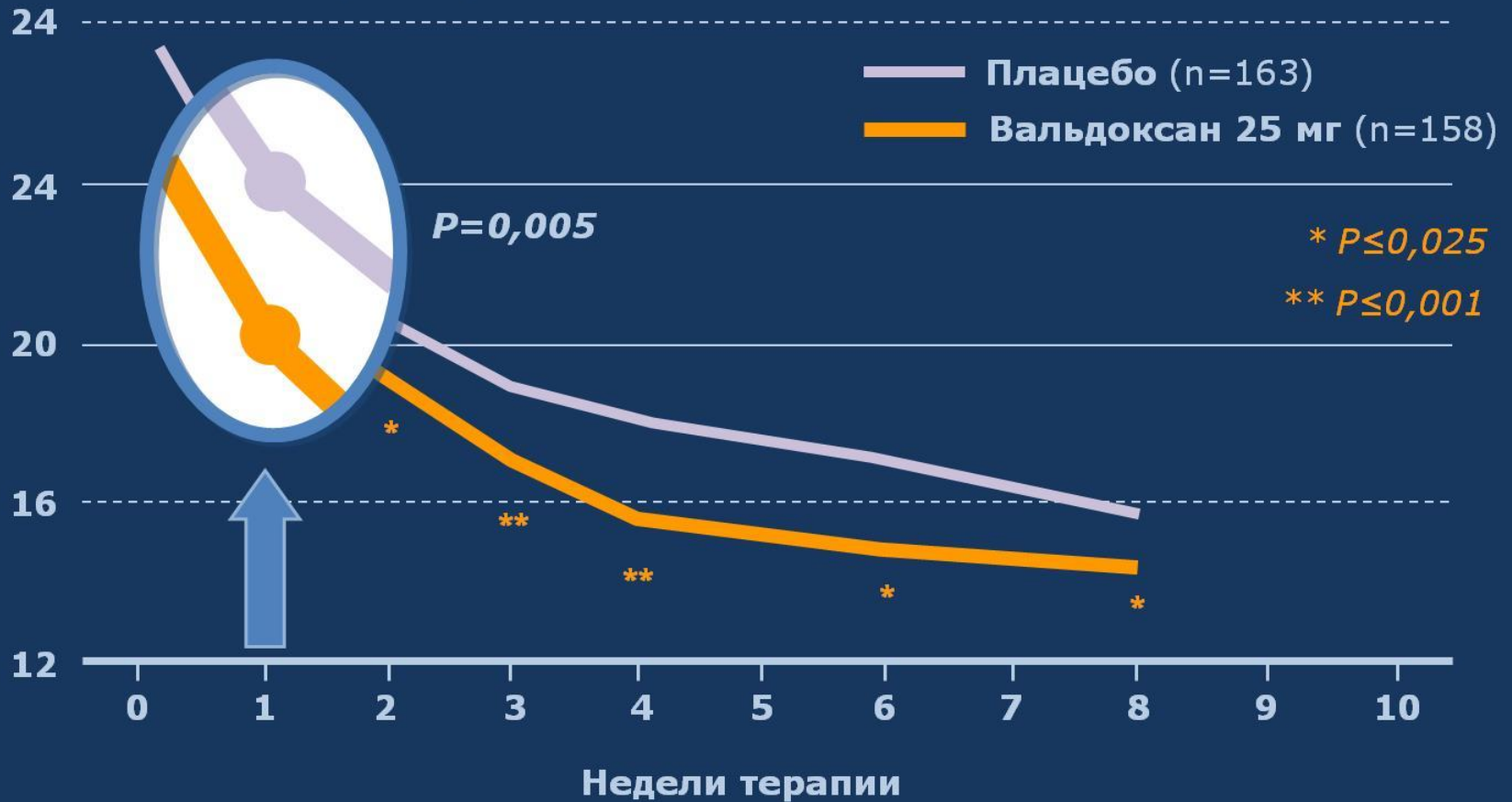
различия между нон-респондерами, респондерами и ремиттерами

(не менее $p \leq 0,05$)

Показатель	Нон-респондеры	Респондеры	Ремиттеры
% мужчин	26,2%	20,6%	18,6%
Возраст (лет; среднее \pm SD)	46,4 \pm 12,5	43,8 \pm 12,0	43,4 \pm 12,2
Длительность заболевания (лет; среднее \pm SD)	7,1 \pm 7,6	5,5 \pm 7,0	5,3 \pm 7,0
Длительность текущего эпизода (месяцев; среднее \pm SD)	4,0 \pm 6,2	3,5 \pm 4,0	3,6 \pm 3,9
Частота БАР	13,8%	6,0%	6,4%
Частота РДЭ	20,0%	16,5%	7,9%

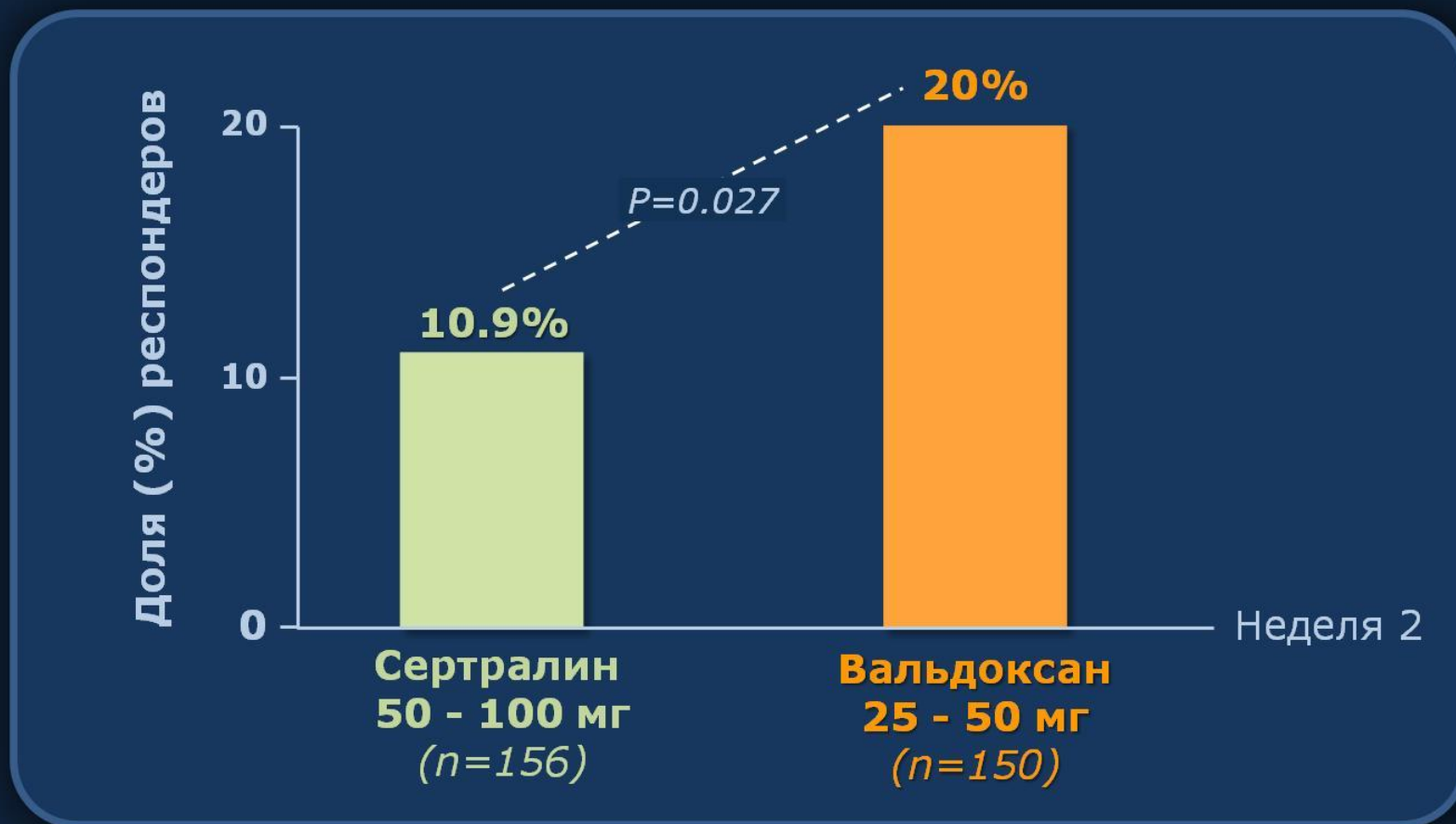
ВАЛЬДОКСАН: БЫСТРЫЙ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Суммарный балл шкалы HAMD-17



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

Различия между Вальдоксаном и сертралином
в долях респондеров* через 2 недели терапии

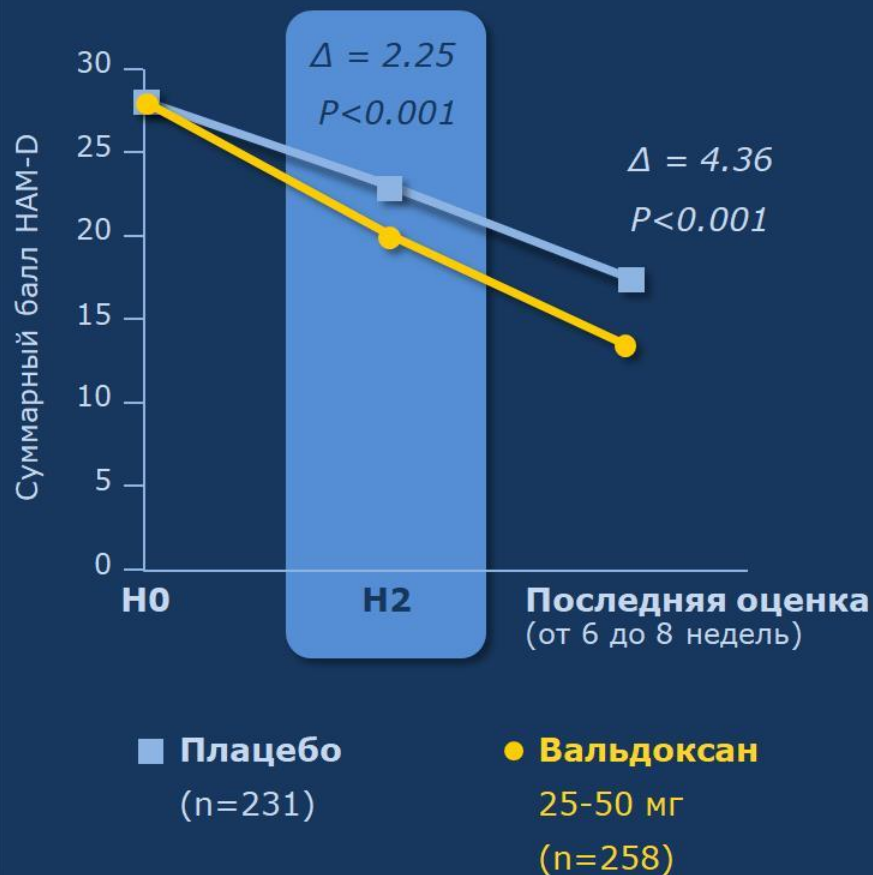


* Критерий: редукция стартового суммарного балла HAMD-17 на $\geq 50\%$

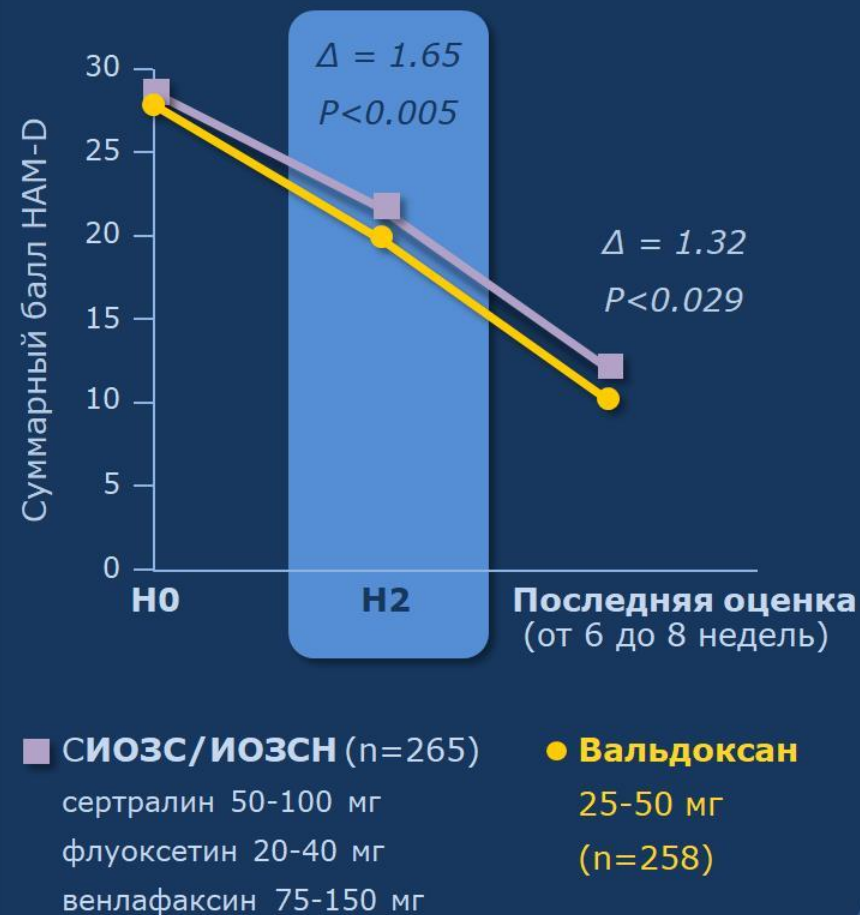
ВАЛЬДОКСАН: БЫСТРЫЙ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ТРЕВОЖНОЙ* ДЕПРЕССИИ

* Стартовые баллы по пунктам HAM-D (10 + 11) ≥ 5

Вальдоксан vs плацебо



Вальдоксан vs СИОЗС/ИОЗСН



АНГЕДОНИЯ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Частота клинически значимой ангедонии при БДР

37%

Pelizza L, Ferrari A, 2009

БДР с ангедонией

VS



БДР без ангедонии

↑ гипотимия, чувство безнадежности ¹

↑ психомоторная заторможенность ²

↑ суицидальные мысли/поведение ³

↑ **завершенный суицид** ⁴

↓ **невротизм** ¹

↓ **возраст** ¹

↑ **женский пол** ¹

↑ **социальная дезадаптация** ¹

¹ *Fawcett J et al, 1983*

² *Lemke MR et al, 1999*

³ *Oei TI et al, 1990*
Santor DA, Coyne JC, 2001
Nock MK, Kazdin AE, 2002

⁴ *Fawcett J, 1993*

АГОМЕЛАТИН И АНГЕДОНИЯ

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



АГОМЕЛАТИН И АНГЕДОНИЯ

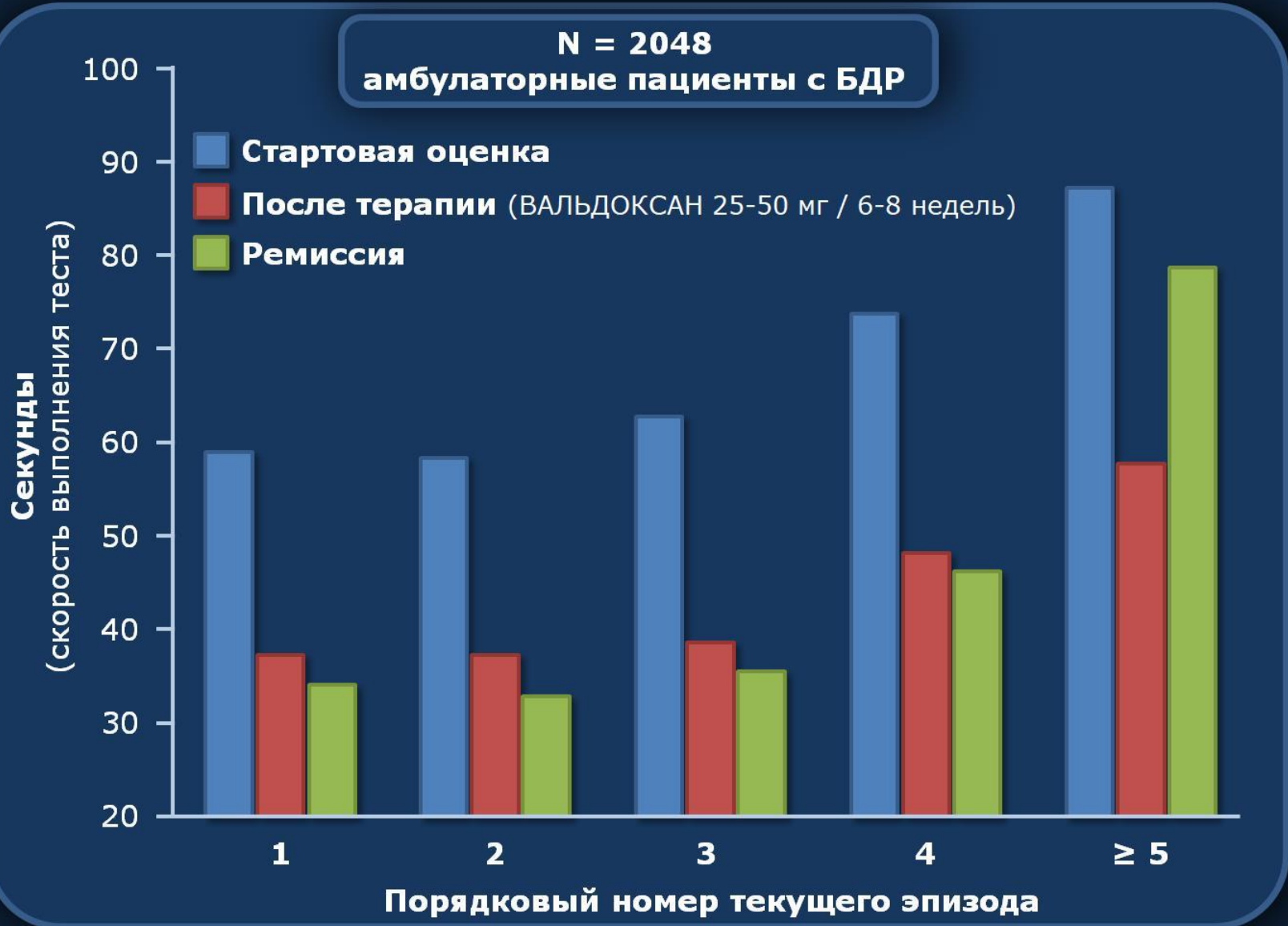
ЭФФЕКТИВНОСТЬ В СРАВНЕНИИ С ВЕНЛАФАКСИНОМ

N = 60 (амбулаторные пациенты с БДР), открытая терапия: **8 недель**



ВАЛЬДОКСАН: ПРОКОГНИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Результаты нейрокогнитивного теста ТМТ-А [Partington J., 1949]



ВАЛЬДОКСАН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ДЛИТЕЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ

Накопленная частота рецидивов за 12 месяцев



ВРЕМЯ



ВАЛЬДОКСАН (АГОМЕЛАТИН)

В ТЕ**Р**АПИИ ТЯЖ**Е**ЛЫХ И У**М**ЕРЕННЫХ
ДЕПРЕССИЙ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВН**Я**

У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО
СТАЦИОНАРА

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРОГРАММА «ВРЕМЯ»: СРОКИ И УЧАСТНИКИ



осень 2009 - весна 2010

332 врача → 1842 пациента

Адыгея республика
Архангельская область
Астраханская область
Башкортостан
Республика
Белгородская область
Брянская область
Владимирская область
Волгоградская область
Вологодская область
Воронежская область
Еврейская автономная область
Иркутская область
Кабардино-Балкария республика
Калининградская область
Кемеровская область
Кировская область

Коми республика
Краснодарский край
Красноярский край
Курская область
Липецкая область
Мордовия республика
Москва город
Московская область
Мурманская область
Нижегородская область
Новгородская область
Новосибирская область
Омская область
Оренбургская область
Пензенская область
Пермский край
Приморский край

Псковская область
Ростовская область
Рязанская область
Самарская область
Санкт-Петербург
Саратовская область
Свердловская область
Смоленская область
Ставропольский край
Тамбовская область
Татарстан республика
Томская область
Тульская область
Тюменская область
Удмуртия республика
Хабаровский край
Челябинская область

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Длительность
заболевания 0,1 - 41 лет

Средняя: $4,3 \pm 6,1$ лет

N = 1842

Возраст начала
заболевания 15 - 64 лет

Средний: $38,8 \pm 11,7$ лет

ЧИСЛО ПЕРЕНЕСЕННЫХ АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗодОВ



РЕЖИМ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Монотерапия
ВАЛЬДОКСАНОМ

48%

N = 1842

52%

ВАЛЬДОКСАН +
другой препарат

Доля
пациентов 0% 5% 10% 15% 20% 25% 30% 35%

Анксиолитики

32%

Антидепрессанты

19%

Нормотимики

11%

ВАЛЬДОКСАН: МОНОТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Клинические показатели

Диагноз по МКБ-10		МТ n = 888	КТ n = 954	P
ДЭ единичный	умеренный (F32.1)	48,1	30,5	$<0,00001^*$
	тяжелый (F32.2)	9,4	11,9	0,071
ДЭ при РДР	умеренный (F33.1)	31,6	33,3	0,44
	тяжелый (F33.2)	5,3	11,5	$<0,00001^*$
ДЭ при БАР	умеренный (F31.3)	3,4	8,5	$<0,00001^*$
	тяжелый (F31.4)	0,3	2,9	$0,000015^*$

ДЭ – депрессивный эпизод

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

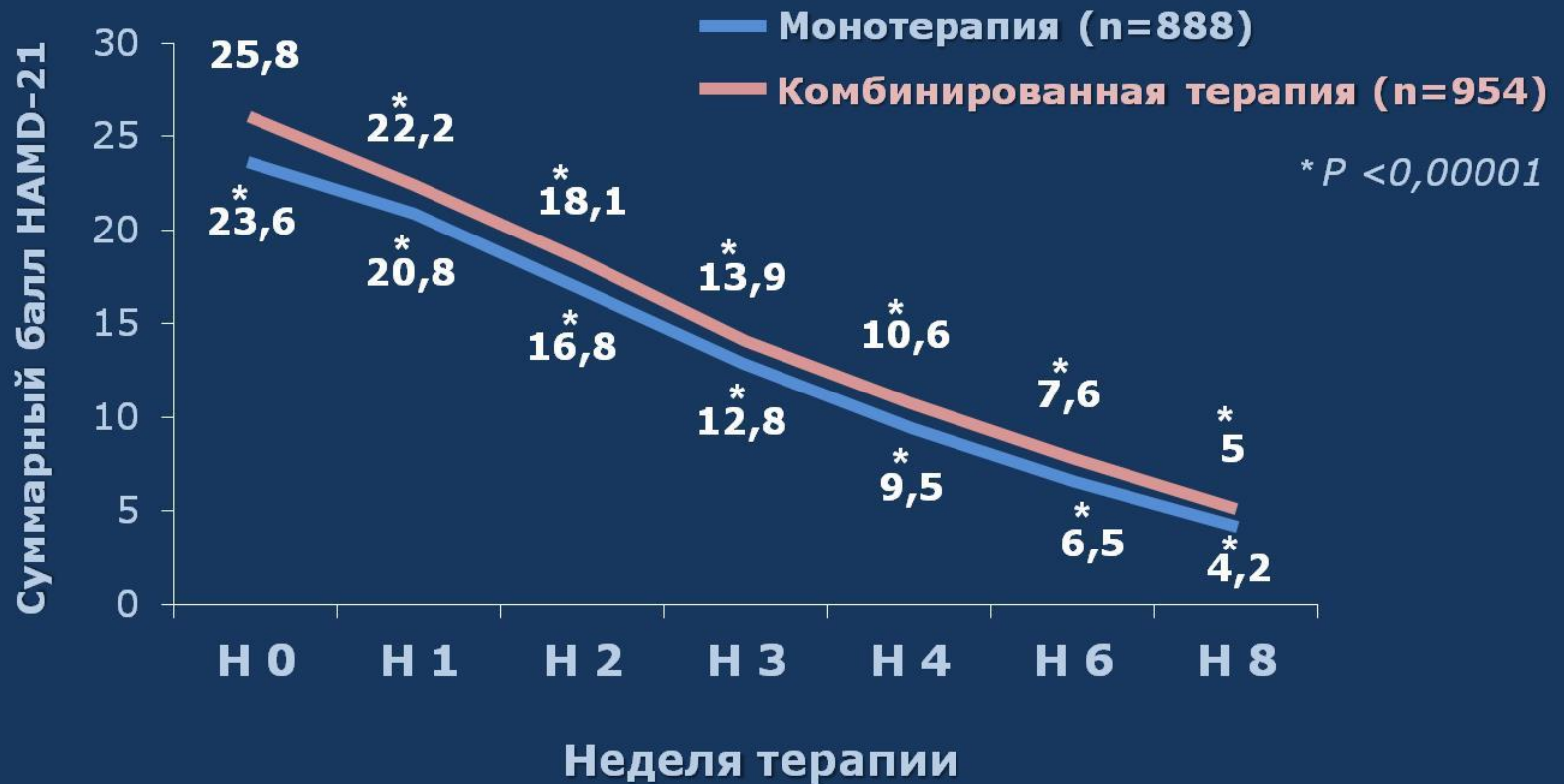
БАР – биполярное аффективное расстройство

МТ – монотерапия

КТ – комбинированная терапия

ВАЛЬДОКСАН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ГРУППАХ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Динамика суммарного балла шкалы HAMD-21



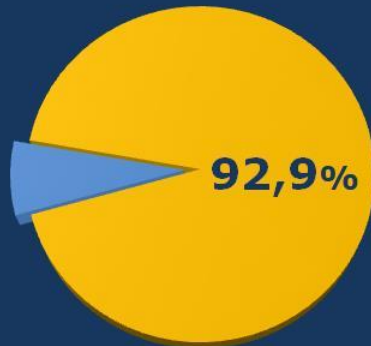
ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТМЕНА ТЕРАПИИ

Всего 215 пациентов (11,7%)

ПРИЧИНА	n	%
Нарушение протокола	92	5,0
Причина неизвестна	32	1,7
Отказ пациента	27	1,5
Улучшение	20	1,1
Отсутствие эффекта	18	1,0
НЯ	13	0,7
СНЯ	11	0,6
Беременность	2	0,1

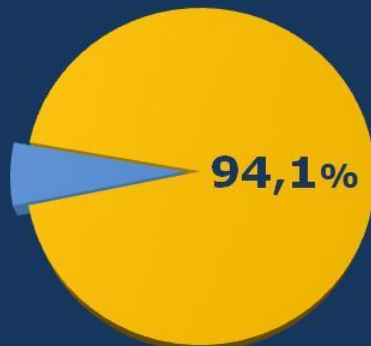
ВАЛЬДОКСАН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ГРУППАХ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Эффект (респондеры)



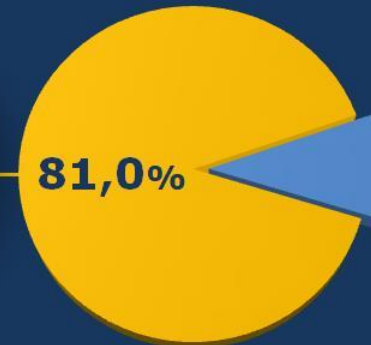
P=0,31

Монотерапия
(n=888)



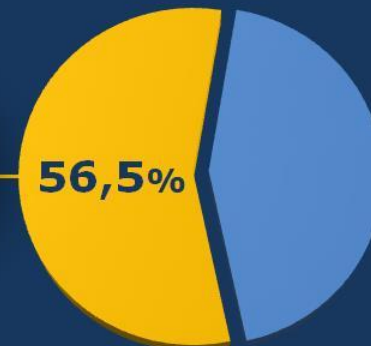
пациенты с редукцией
стартового суммарного балла
HAMD-21 на $\geq 50\%$

Ремиссия



P<0,00001

**Комбинированная
терапия (n=954)**



пациенты с суммарным
баллом HAMD-21 ≤ 7

ВАЛЬДОКСАН: ДЕПРЕССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

N = 27

Вальдоксан

25 мг/с – 18,5%

50 мг/с – 81,5%

Депрессия

Легкая – 18,5%

Умеренная – 81,5%

Тяжелая – 81,5%



**Редукция депрессии при терапии
Вальдоксаном**

ВАЛЬДОКСАН: ДЕПРЕССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ



ВАЛЬДОКСАН: ДЕПРЕССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Динамика среднего суммарного балла HAM-D на протяжении 6 недель терапии Вальдоксаном



АНТИДЕПРЕССАНТЫ

**ПЕРЕНОСИМОСТЬ И
БЕЗОПАСНОСТЬ**

ВАЛЬДОКСАН: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Пациенты с БДР (36 - 75 лет) • N = 16389 • 6-12 недель лечения
10 препаратов сравнения: Вальдоксан, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, мirtазапин, пароксетин, сертралин, тразодон, венлафаксин, флуоксетин



Вальдоксан обеспечивает

один из лучших результатов:

- по количеству респондеров
- по соотношению:
эффективность (доли респондеров) / **переносимость**

наилучший результат:

- по количеству ремиттеров
- по соотношению:
эффективность (количество ремиттеров) / **переносимость**

АНТИДЕПРЕССАНТЫ И ИЗОФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ CYP450

Антидепрессанты	Изоферменты CYP450 ^a							
	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	1A4	1A2	3A4
ТЦА и ГЦА								
Амитриптилин			C, И +/+++		C, И +/+++	C		C
Имипрамин	C		C, И +/+++		C, И +/+++	C		C
Кломипрамин			C		C, И +/+++			C
Пипофезин	C							
Мапротилин					C			
СИОЗС								
Сертралин		C, И +	C, И +++^d	C	C, И +		И +	C, И +
Пароксетин *		И +++	И ++		C, И +++		И +	
Флуоксетин *		И +	C, И +++	C, И ++	C, И +++		И +	C, И ++
Флувоксамин *	C, И +++	И ++	И +++	И ++	C, И +			И ++
Циталопрам			C		C, И ++			C
Эсциталопрам			C		C, И ++^c			C
ИОЗСН								
Венлафаксин					C, И +			C
Дулоксетин	C				C, И ++			
Милнаципран ^b								
Других групп								
ВАЛЬДОКСАН	C							
Бупропион	C	C		C	И +++			C
Миансерин					C, И ++		C, И ++	
Миртазапин	C				C			C
Пирлиндол ^b								
Тразодон					C			C

^a Лекарственные взаимодействия с участием каждого изофермента P450: C - субстрат; И - ингибитор (+ слабый, ++ умеренный, +++ сильный)

^b Не подвергаются метаболизму с участием CYP450 и/или не влияют на активность изоферментов CYP450

^c Клиническая значимость ингибирующего эффекта не установлена

* «Пан-ингибиторы», высокий потенциал нежелательных лекарственных взаимодействий

АНТИДЕПРЕССАНТЫ: ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Длительность наблюдения: 6 месяцев

Сравнение СИОЗС с другими АД по показателям поражения печени:

- Госпитализация в связи с патологией печени
- Диагноз по МКБ-10 (K71.0, K71.2, K71.6, K71.8, K71.9, L72.0, K75.2, K75.9, K76.2, K76.7, Z04.4)

N = 4 966 825

СИОЗС
n = 3 543 559

VS

	n	Отношение шансов (95% CI) с коррекцией*
венлафаксин	436 155	0.94 (0.51-1.72)
дулоксетин	247 250	1.15 (0.53-2.53)
милнаципран	37 577	0.86 (0.12-5.98)
ВАЛЬДОКСАН	98 918	0.87 (0.12-6.34)
миансерин	293 484	0.91 (0.42-1.97)
миртазапин	126 593	1.13 (0.43-3.00)
тианептин	182 289	1.06 (0.40-2.82)

АНТИДЕПРЕССАНТЫ: ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Длительность наблюдения: 6 месяцев

Сравнение СИОЗС с другими АД по показателям поражения печени:

- Госпитализация в связи с патологией печени
- Диагноз по МКБ-10 (K71.0, K71.2, K71.6, K71.8, K71.9, L72.0, K75.2, K75.9, K76.2, K76.7, Z04.4)

Антидепрессанты	Пациенты, получавшие АД n = 4 966 825	Пациенты с гепатотоксичностью n = 382 (0,008%)		
		N	%	На 100 000 пациенто-лет
СИОЗС	3 543 559	258	0,0073	19.2
Венлафаксин	436 155	36	0,0083	22.2
Дулоксетин	247 250	12	0,0049	12.6
Милнаципран	37 577	0	0	0
Миансерин	293 484	29	0,0099	21.5
Миртазапин	128 593	15	0,0117	32.8
Тианептин	181 289	24	0,0132	31.6
ВАЛЬДОКСАН	98 918	8	0,0081	24.6

АНТИДЕПРЕССАНТЫ: ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Патология печени (МКБ-10)	АНТИДЕПРЕССАНТЫ: абс. (%)								
	СИОЗС n= 258	Венлафаксин n= 36	Дулоксетин n= 12	Милнаципран n= 0	Миансерин n= 29	Миртазапин n= 15	Тианептин n= 24	Вальдоксан n= 8	Всего n= 382
ТПП с холестаазом (K71.0)	43 (16.7)	3 (8.3)	1 (8.3)	0	6 (20.7)	3 (20.0)	7 (29.2)	1 (12.5)	64 (16.8)
ТПП с печеночным некрозом (K71.1)	17 (6.6)	3 (8.3)	1 (8.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	22 (5.8)
ТПП по типу острого гепатита (K71.2)	48 (18.6)	10 (27.8)	2 (16.7)	0	7 (24.1)	1 (6.7)	3 (12.5)	3 (37.5)	74 (19.4)
ТПП с картиной гепатита НКДР (K71.6)	26 (10.1)	2 (5.6)	2 (16.7)	0	2 (6.9)	2 (13.3)	3 (12.5)	0 (0.0)	37 (9.7)
ТПП с картиной других нарушений печени (K71.8)	4 (1.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	0	1 (3.4)	1 (6.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	8 (2.1)
ТПП неуточненное (K71.9)	7 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	10 (2.6)
ПН острая и подострая (K72.0)	81 (31.4)	9 (25.0)	4 (33.3)	0	10 (34.5)	5 (33.3)	6 (25.0)	4 (50.0)	119 (31.1)
Неспецифический реактивный гепатит (K75.2)	7 (2.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.4)
Воспалительная болезнь печени неуточненная (K75.9)	14 (5.4)	6 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	23 (6.0)
Центрилобулярный геморрагический некроз печени (K76.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Гепаторенальный синдром (K76.7)	8 (3.1)	1 (2.8)	1 (8.3)	0	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	13 (3.4)
Наличие трансплантированной печени (Z94.4.)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

ТПП – токсическое поражение печени

ПН – печеночная недостаточность

НКДР – не классифицировано в других рубриках

