



# **Метаболический синдром – болезнь печени**

**А.А. Попов**

**Уральский государственный  
медицинский университет**

# Мужчина 35 лет

- Жалоб нет
- При обследовании «за компанию»:
- Hb 175 г/л, RBC  $5,3 \times 10^{12}$ , WBC  $6,2 \times 10^9$
- PLT  $185 \times 10^9$
- Глюкоза 6,3 ммоль/л, HbA1C 7,2%
- ОХС 5,1; ТГ 3,5; ЛПВП 0,95 ммоль/л
- АЛТ 75 МЕ, АСТ 71 МЕ, ГГТП 13 ед, белок 76 г/л, альбумин 46 г/л
- УЗИ: желчный пузырь отсутствует, общий желчный проток 5 мм. Печень ПД 160 мм<sub>2</sub>, ЛД 112 мм. Ткань печени мелкозернистой

# Анамнез жизни

- 4 года назад – холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита
- Алкоголь после операции не употребляет

# Осмотр

- Рост 189 см, вес 118 кг, ОТ 112 см
- ИМТ 33,03 кг/м<sup>2</sup>
- Дыхание везикулярное. Верхушечный толчок на 2 см кнаружи от СКЛ. АД 153/89 мм рт ст.
- Язык обложен у корня, суховат. Живот большой, вздут. Печень (+3) 13 x 12 x 8

# Окружность талии - косвенный показатель количества висцерального жира

---



# Неалкогольная жировая болезнь печени

- Часто асимптомно протекающее состояние
- Характеризуется повышением уровня печёночных трансаминаз в сыворотке крови и/или гепатомегалией
- Морфологически проявляется крупнокапельным и/или мелкокапельным стеатозом, при наличии или в отсутствии воспалительной реакции и фиброза
- Исключение приёма алкоголя

# Факторы риска прогрессирования НАЖБП

- Возраст  $>45$  лет
- Ожирение (ИМТ  $>30$ )
- Сахарный диабет 2-го типа
- Артериальная гипертензия
- Гипертриглицеридемия
- АСТ/АЛТ  $>1$
- Инфекция HCV

# Какие критерии риска НАЖБП

- Талия 112 см; ИМТ 33
- гепатомегалия
- Артериальная гипертензия
- Высокий уровень триглицеридов
- АЛТ>АСТ
- УЗИ: Ткань печени мелкозернистой структуры.



# NAFLD fibrosis score

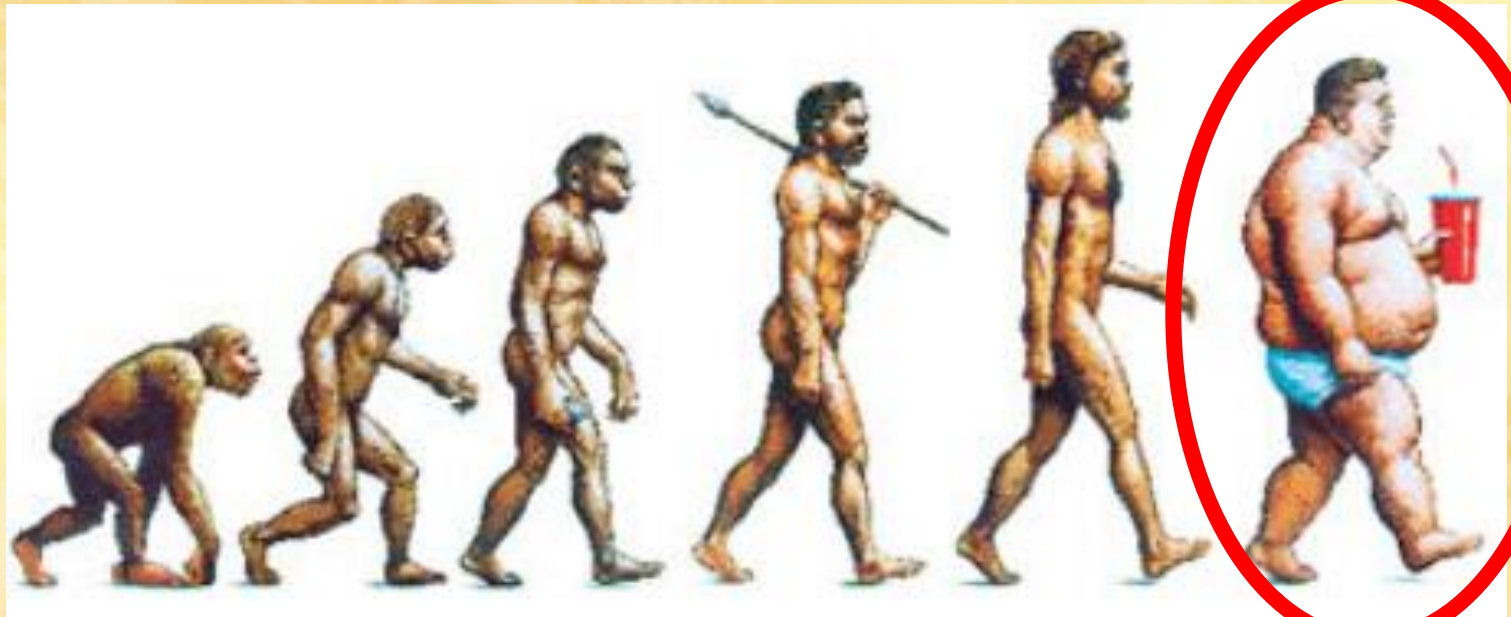
## Online calculator

- Age 35 (years)
  - BMI 33 (kg/m<sup>2</sup>)
  - IGF/diabetes +
  - AST 71
  - ALT 75
  - Platelets 185 (x10<sup>9</sup>/l)
  - Albumin 46(g/l)
- **Score -0.652**
  - < -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)
  - ≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score
  - > 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

# Ожирение - основной этиологический фактор НАЖБП

- Распространенность жировой инфильтрации печени для населения в целом составляет около 23%
- Распространенность среди алкоголиков достигает 46%, среди лиц с избыточным весом - 76%, а среди алкоголиков, страдающих ожирением - 95%
- Следовательно, жировая инфильтрация печени в большей степени обусловлена ожирением, чем потреблением алкоголя

# *И это только эволюция...*



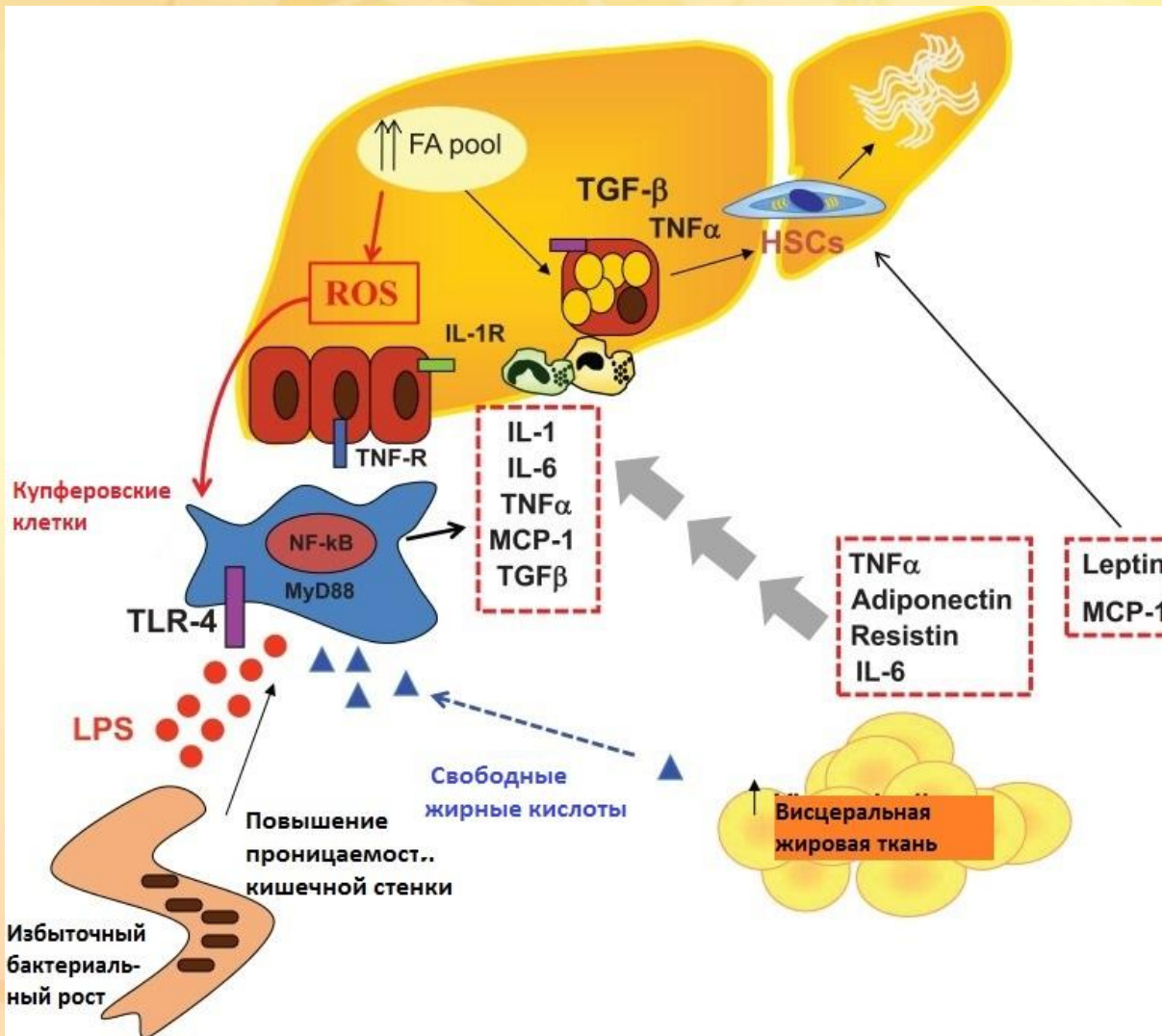
**H. australopithecus**

**H. erectus**

**H. sapiens**

**H. McBurger**

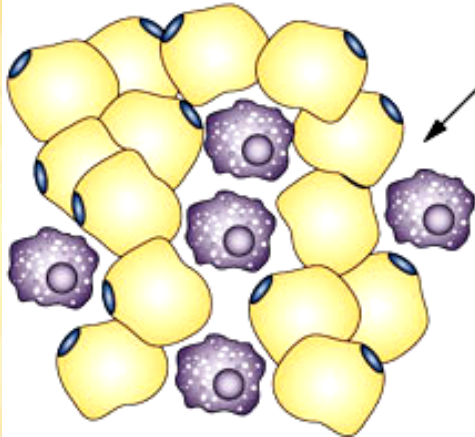
# Воспаление и НАЖБП



Ожирение и НАЖБП ассоциированы с повышением секреции цитокинов гепатоцитами и Купферовскими клетками в ответ на бактериальную продукцию в кишечнике

# Патогенез формирования неалкогольной жировой болезни печени

Активация иммунных клеток  
Миграция в жировые ткани  
Резистентность к инсулину  
в адипоцитах



Рацион с высоким  
содержанием жира

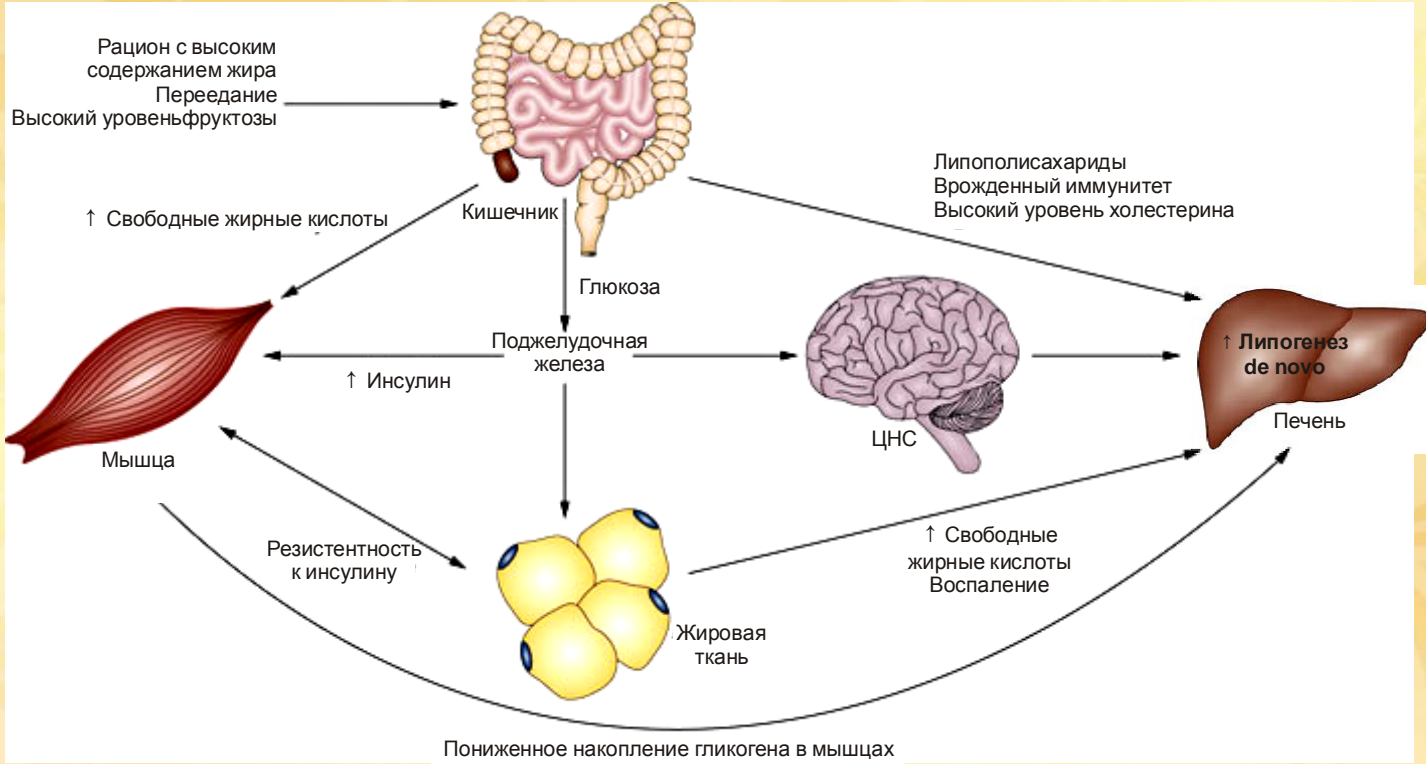
например, ↓ адипонектин  
↓ SFRP5  
↑ IL-6  
↑ Свободные  
жирные кислоты

↑ Апоптоз  
Резистентность  
к инсулину  
Стеатоз



Hebbard, L. & George, J. (2010) Models of nonalcoholic fatty liver disease  
(Животные модели неалкогольной жировой болезни печени)  
*Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* doi:10.1038/nrgastro.2010.191

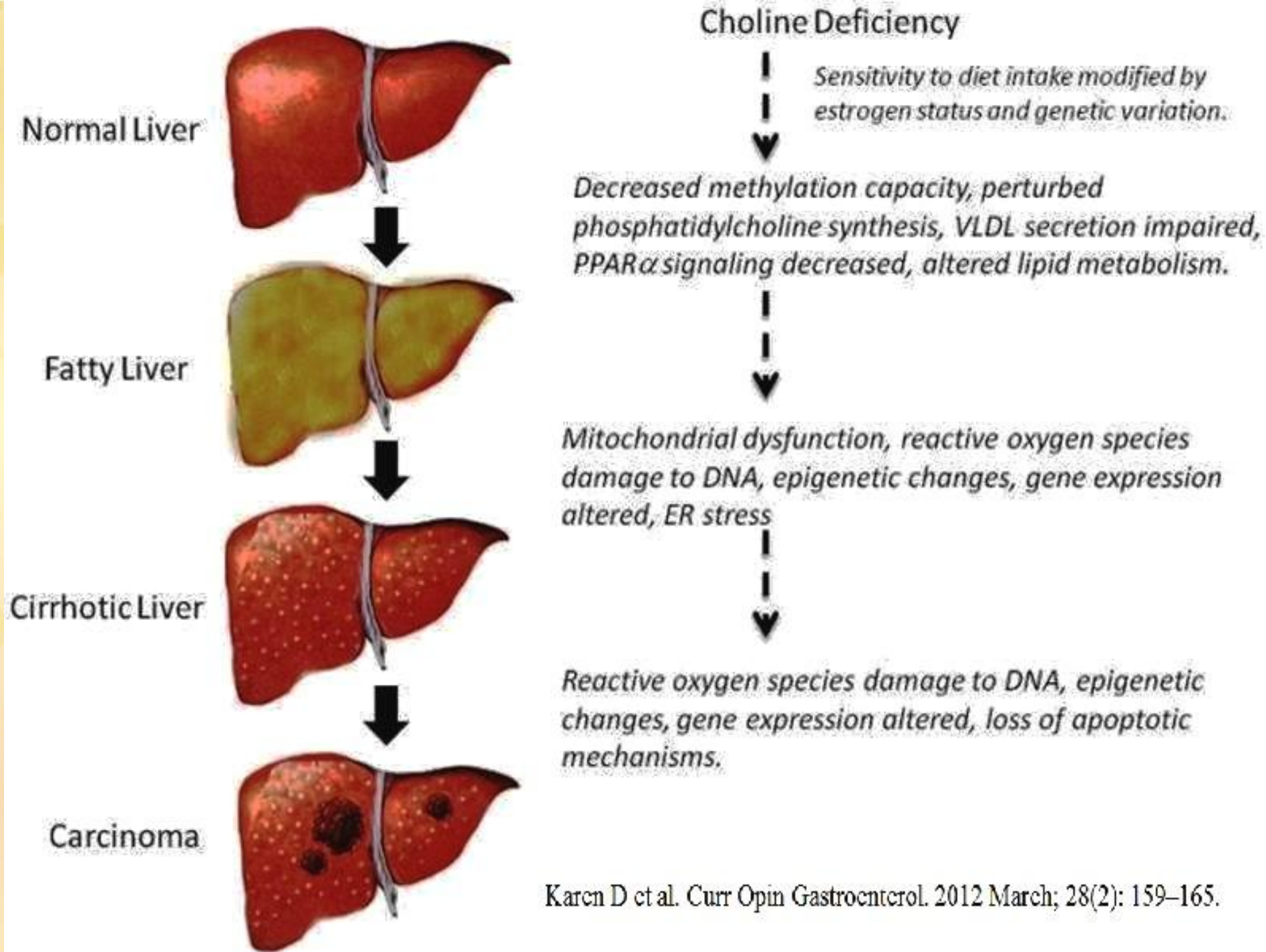
# современная концепция патогенеза стеатоза печени и системной воспалительной реакции воспаления



Hebbard, L. & George, J. (2010) Models of nonalcoholic fatty liver disease (Животные модели неалкогольной жировой болезни печени) *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* doi:10.1038/nrgastro.2010.191

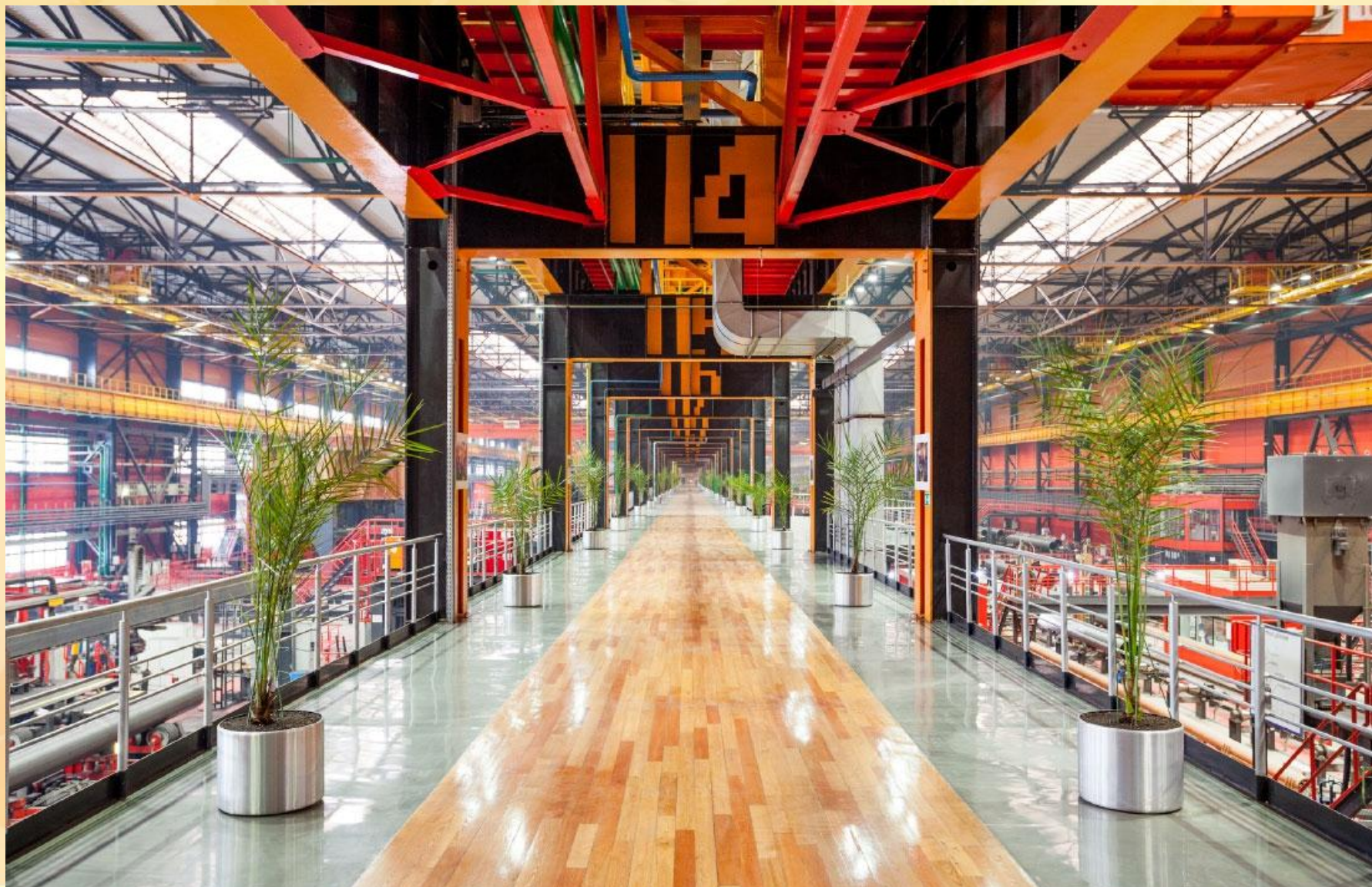
# Стадии НАЖБП

- Стеатоз печени
- Стеатогепатит
- Фиброз
- Цирроз
- Первичный рак печени





# Трубоэлектросварочный цех Челябинского трубопрокатного завода



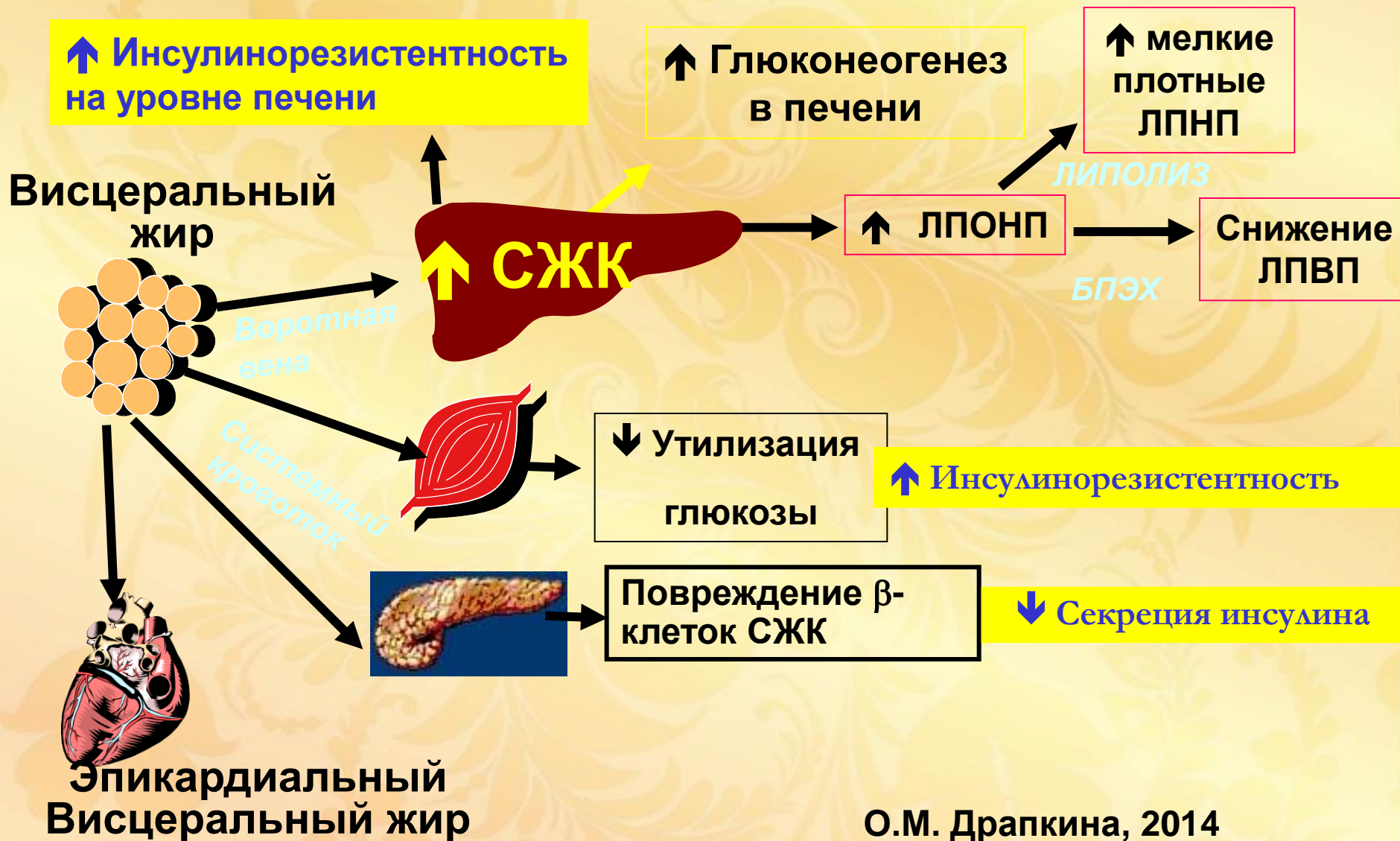
А если по цеху разлит маргарин?



# Трубоэлектросварочный цех Челябинского трубопрокатного завода



# «Жирная» печень: путь к атеросклерозу



# Основные звенья инсулинорезистентности

## Периферическое

Инсулинорезистентность

- Мышечной ткани
- Жировой ткани

## Инсулинзависимые ткани

- Печень
- Мышечной ткани
- Жировой ткани

## Центральное

Инсулинорезистентность  
печени

Инкреторная функция  
поджелудочной железы

Микробно-тканевой  
комплекс кишечника

## Инсулиннезависимые ткани

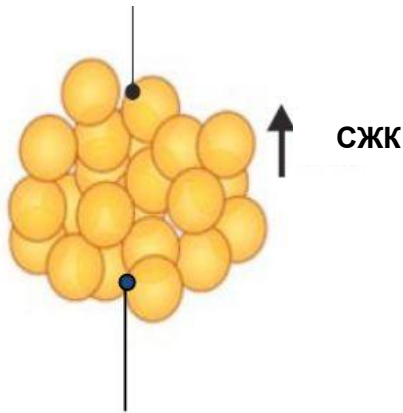
- эндотелий сосудов
- эритроциты
- нервная ткань (в т.ч. мозг)
- хрусталик глаза
- перициты сетчатки глаза
- почки
- поджелудочная железа
- работающая мышца (в т.ч. сердечная)

# НАЖБП - новый предиктор ССЗ

- НАЖБП и повышенный риск каротидного атеросклероза
- 154 пациента. АСБ: при НАЖБП: 57,5% vs 30,5% (Ramilli S, 2009;)
- НАЖБП независимо от наличия МС и СД изменяет кинетику тромба, способствует тромбозу и снижению растворения тромба при добавлении тромбина (Nickman, 2009 )
- НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска
- 1637 чел, из них НАЖБП у 18,9%. МС у 38,1% с НАЖБП vs 6,5%.
- Риск ССЗ при НАЖБП =4,12 (95% CI, 1.58 -10.75, p = 0.004)
- Риск ССЗ у женщин в 7,32 раза, а у мужчин - в 3,56 раза (p<0,027)

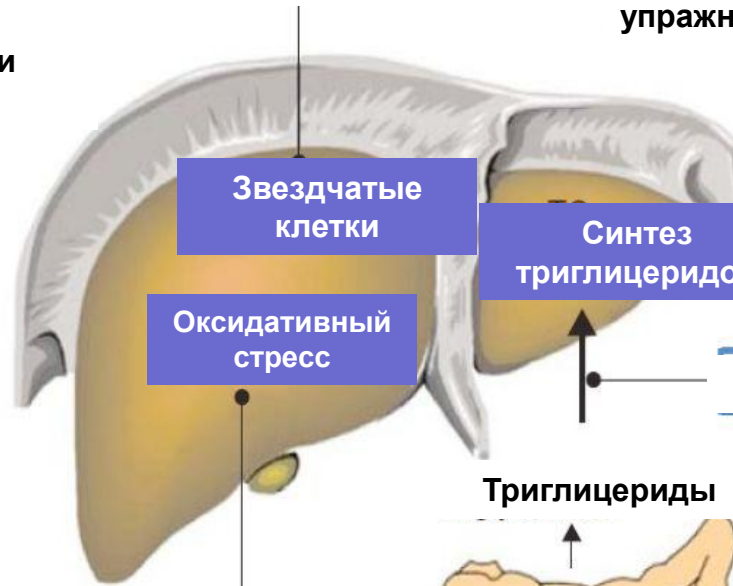
# Цели при лечении НАЖБП

- Снижение веса при помощи диеты
- Физические упражнения
- Снижение веса при помощи лекарственных препаратов



- Бариатрическая хирургия

- Препарат, модулирующий ренин-ангиотензиновую систему



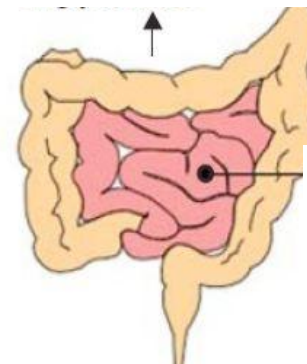
- Гиполипидемические препараты
- Антиоксиданты
- Цитопротекторы

- Тиазолидинедионы
- Метформин
- Физические упражнения

Синтез триглицеридов

- Орлистат

Триглицериды



- Пре- и пробиотики

# Руководящие документы

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



- 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.

- Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 1. – С. 4-10.

- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // Journal of Hepatology. – 2012. – vol.57. - P. 399–420.

EASL



# 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

# Лечение любого стеатогепатита

- Щадящий режим
- Щадящая диета:
  - голодать запрещено!
  - алкоголь запрещён!
  - снижение веса не более 500 г в неделю
- Минимально возможная медикаментозная терапия
- Коррекция психического статуса

# Лечение стеатогепатита

- **Исключение контакта с этиологическим фактором: питание, орлистат и абстиненция**
- **Эссенциальные фосфолипиды (особенно при резком ограничении жиров!)**
- **Донаторы метильных групп:**
  - **$\alpha$ -липоевая кислота 600 мг/сут**
  - **Аденозил-метионин 800 - 1600 мг/сут**

# рекомендации Национальной Липидной Ассоциации США по вопросам безопасности лечения статинами

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным для того, чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности
- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ
- Если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы (ВПН) на терапии статинами, необходимости в их отмене нет
- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает 3-х ВПН, **ТЕРАПИЯ ДОПОЛНЯЕТСЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ**

# Когортное исследование: дополнительные эффекты статинов у мужчин и женщин Англии и Уэльса. I

2 млн. историй болезней Британцев в возрасте 30 до 84 лет

Период:  
январь 2002 - июнь 2008

симвастатин, аторвастатин, розувастатин, правастатин и флувастатин в зависимости от типа, дозы и длительности приема.

Расчет вероятности основного действия и риски развития конкретных побочных эффектов.

Не выявлено взаимосвязи между употреблением статинов и риском возникновения:

- болезни Паркинсона
  - ревматоидного артрита
  - тромбоэмболии вен
  - деменции
  - переломов при остеопорозе
  - рака желудка, кишечника, легких, почек, молочных желез и простаты.
- Снижает риск развития рака пищевода

Выявлена достоверная взаимосвязь между приемом статинов и риском развития:

средних и тяжелых форм поражения: печени, почек, миопатии, катаракты  
Установлен прямой дозо зависимый эффект тяжести поражения печени и почек.

Риск развития тяжелых НЯ был наиболее высоким в первый год приема.

Флувастатин показал наихудший профиль безопасности

# Гиполипидемическая терапия у больных с наличием неалкогольной жировой болезни печени

*Рекомендации ЦНИИ гастроэнтерологии МЗРФ*

1. Использование препаратов из группы статинов в стадии стеатоза возможно: симвастатин 20–40 мг/сут (максимальная доза до 80 мг), аторвастатин 20–40 мг/сут (максимальная доза до 80 мг)
2. Повышать дозу любого статина следует с интервалом в 2–3 нед
3. Необходимость длительной терапии диктует тщательный контроль уровня активности печеночных ферментов
4. Применение ЭФЛ курсами по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес 2–3 раза в год способствует нормализации липидного спектра крови, показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты
5. Длительное применение ЭФЛ (24-48 недель) предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания.

# ЭФЛ в кардиологии и цереброваскулярной патологии

Липидмодифицирующие свойства ЭФЛ при гипо  $\alpha$ -липопротеинемии у больных ИБС (1,2).

Экспериментальные исследования:

- ЭФЛ в потенцировании метаболических эффектов и эффективности антиангинальных препаратов при острой ишемии миокарда (3).
- Влияние ЭФЛ на агрегацию тромбоцитов (8)

ЭФЛ в профилактике и лечении «статиновых гепатитов» в разных группах пациентов и при сочетанной патологии (1,2,4,5,6,7)

Влияние ЭФЛ на структурно функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ИБС (8)

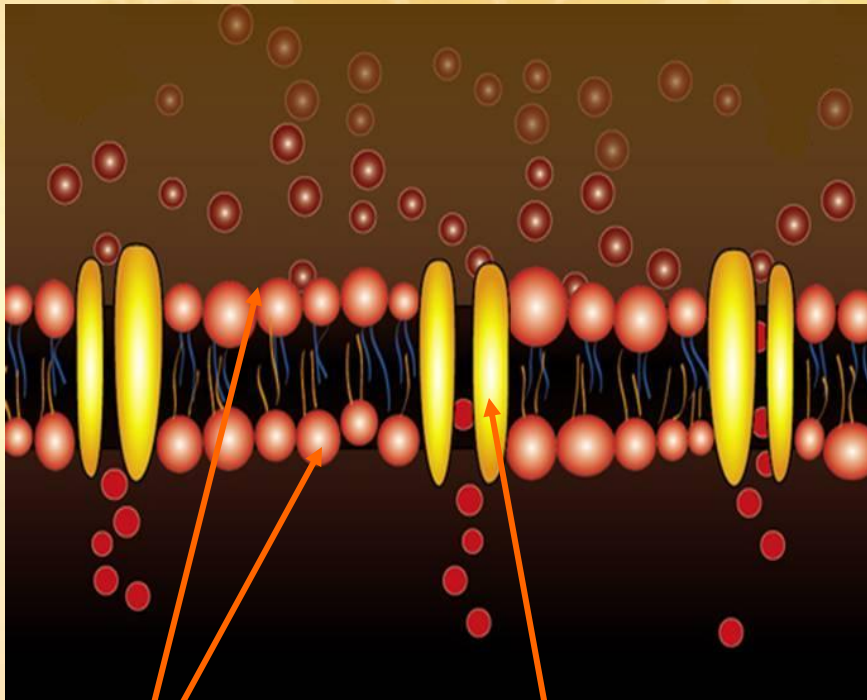
ЭФЛ в стабилизации цереброваскулярных повреждений при ОНМК (9)

ЭФЛ в комбинации с лазерным и магнитным излучением при лечении ИБС (10)

1. Воронов Г.Г. Рецепт. – 2006. – № 32 (47). – С. 129–138
2. Гуревич В.С. Попов Ю.Г. Уразгильдеева С.А. Терапевтический архив, 1999, N 11.-С.70-71
3. Bender KI, Zakharova NB Verizhnikova EV Patol Fiziol Eksp Ter. 1995 Oct-Dec;(4):12-5.
4. Комиссаренко И.А. Consilium Medicum том 12 / №10 2010
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., и соавт. CardioСоматика №1 / 2010
6. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова, Е.А и соавт. Трудный пациент, №4-5-2009
7. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Справочник поликлинического врача, 2010
8. Белокрылова Л.В. автореф. дисс. канд. 1998
9. Islamova IB, Grinio LP Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1989;89(7):83-5.
10. Lik Sprava. 1993 Oct-Dec;(10-12):72-4.

# Мембрана гепатоцита

Норма



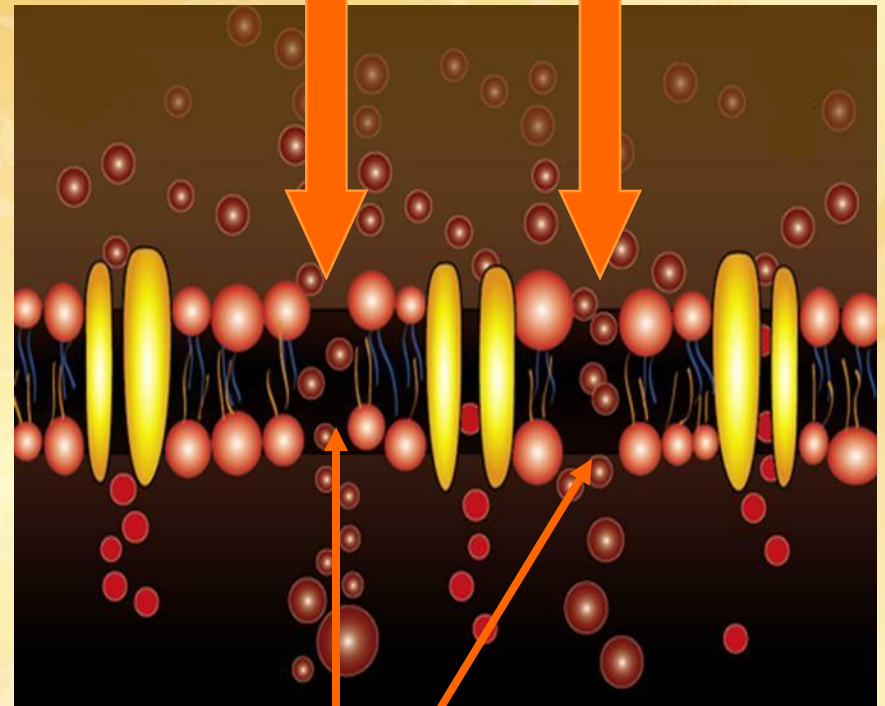
Двойной  
фосфолипидный  
слой

Белки

32

Поврежденная  
мембрана

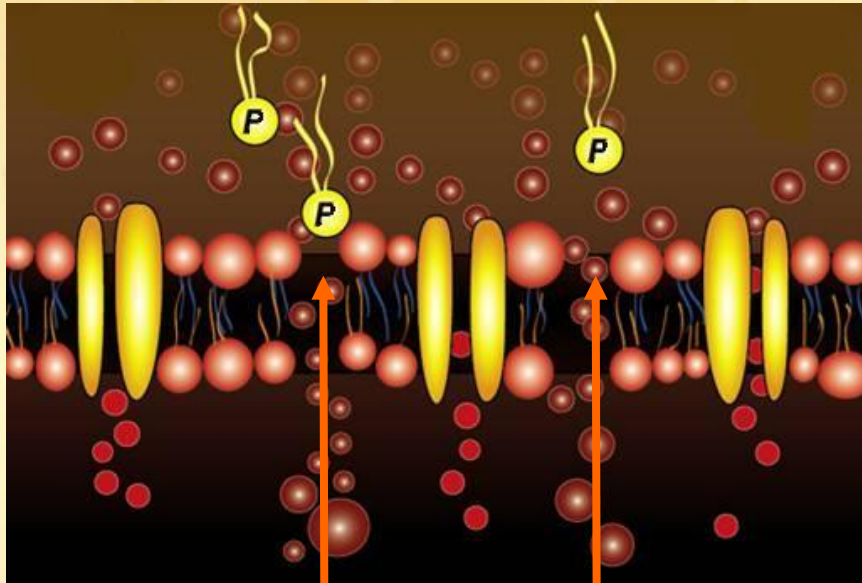
Повреждающие факторы



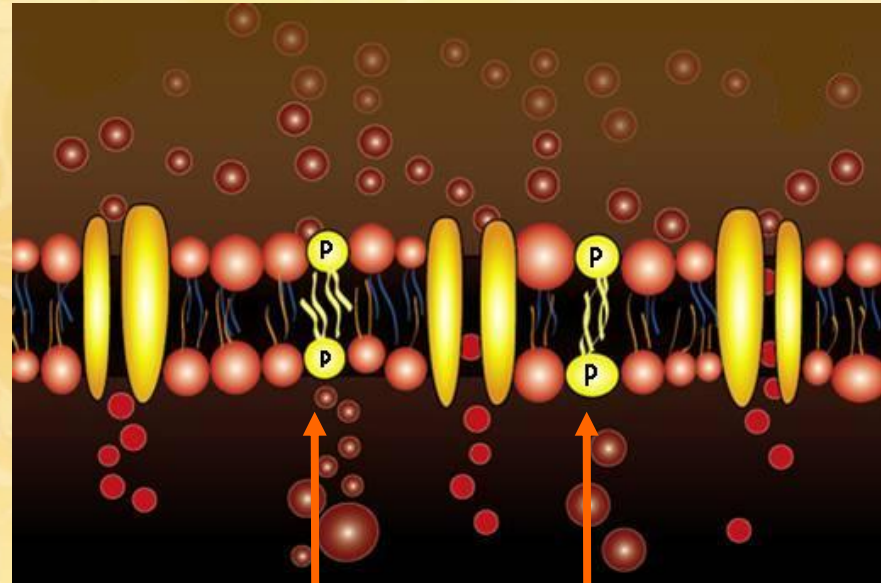
Дефекты фосфолипидного слоя



# Механизм действия ЭФЛ



Прямое встраивание в поврежденные участки мембраны и заполнение щелей



Восстановленная структура мембраны гепатоцита

## Результат действия эссенциальных фосфолипидов

```
graph TD; A[Результат действия эссенциальных фосфолипидов] --> B[Восстанавливает структуру и функцию печени]; A --> C[Снижает уровень холестерина]; A --> D[Предотвращает развитие жирового гепатоза и фиброза печени]; B --- E[Восстановление печени]; C --- F[Защита от атеросклероза]; D --- G[Защита от жирового гепатоза и фиброза печени];
```

Восстанавливает структуру и функцию печени

Восстановление печени

Снижает уровень холестерина

Защита от атеросклероза

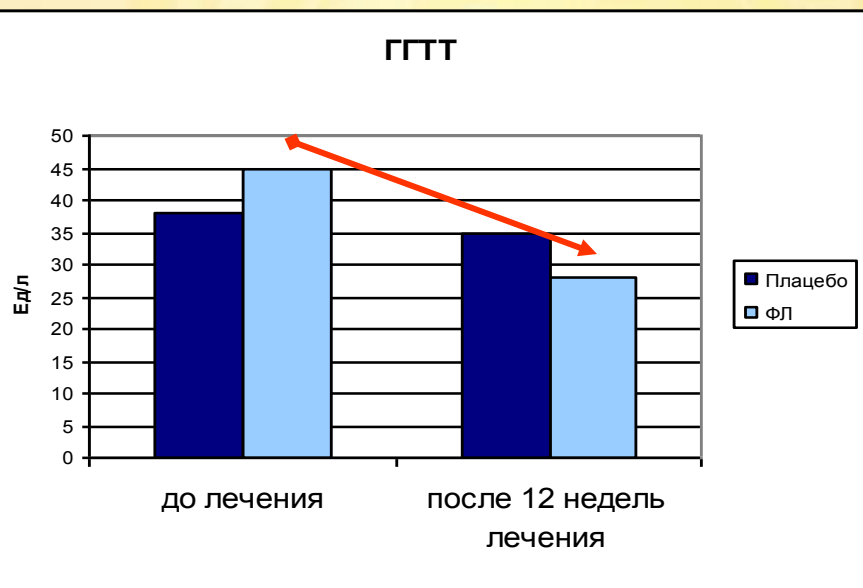
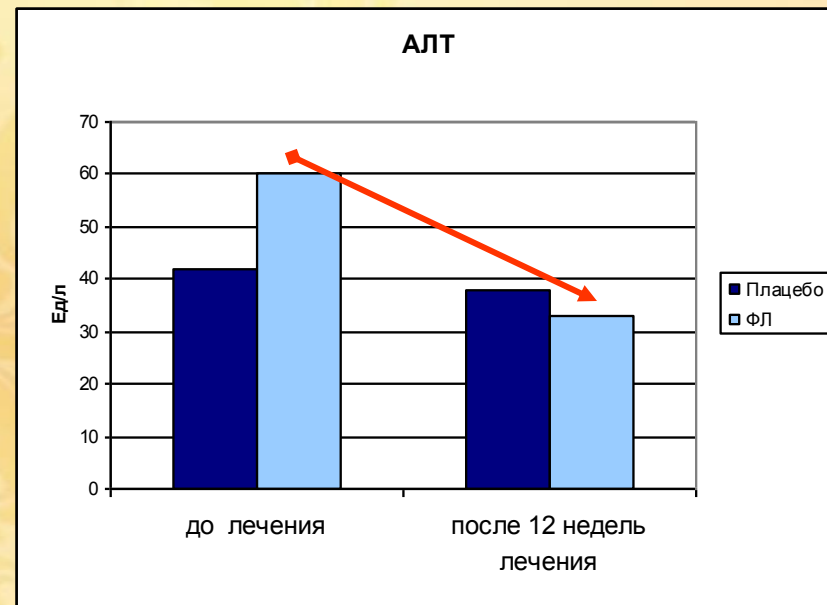
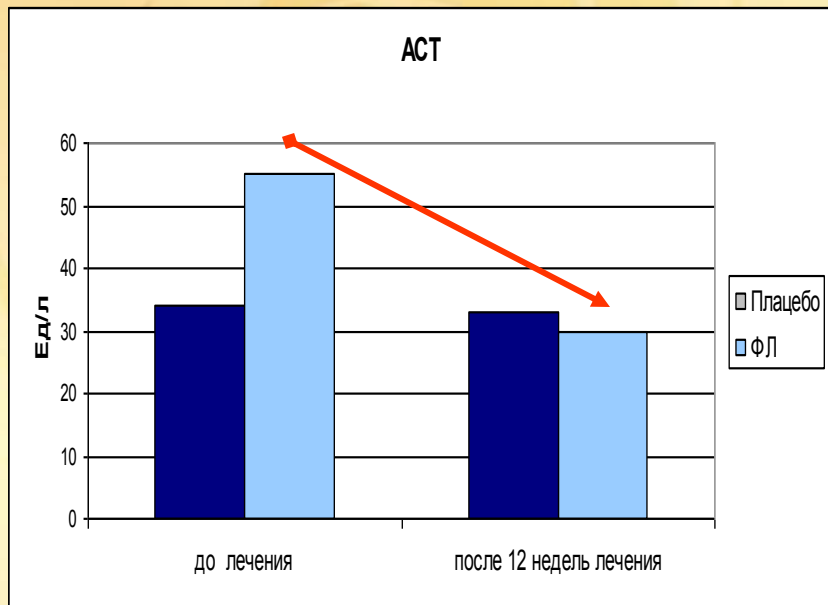
Предотвращает развитие жирового гепатоза и фиброза печени

Защита от жирового гепатоза и фиброза печени

**Фосфолипиды – это универсальная цитопротекция!**

# Фосфолипиды снижают уровень индикаторных печеночных ферментов

35



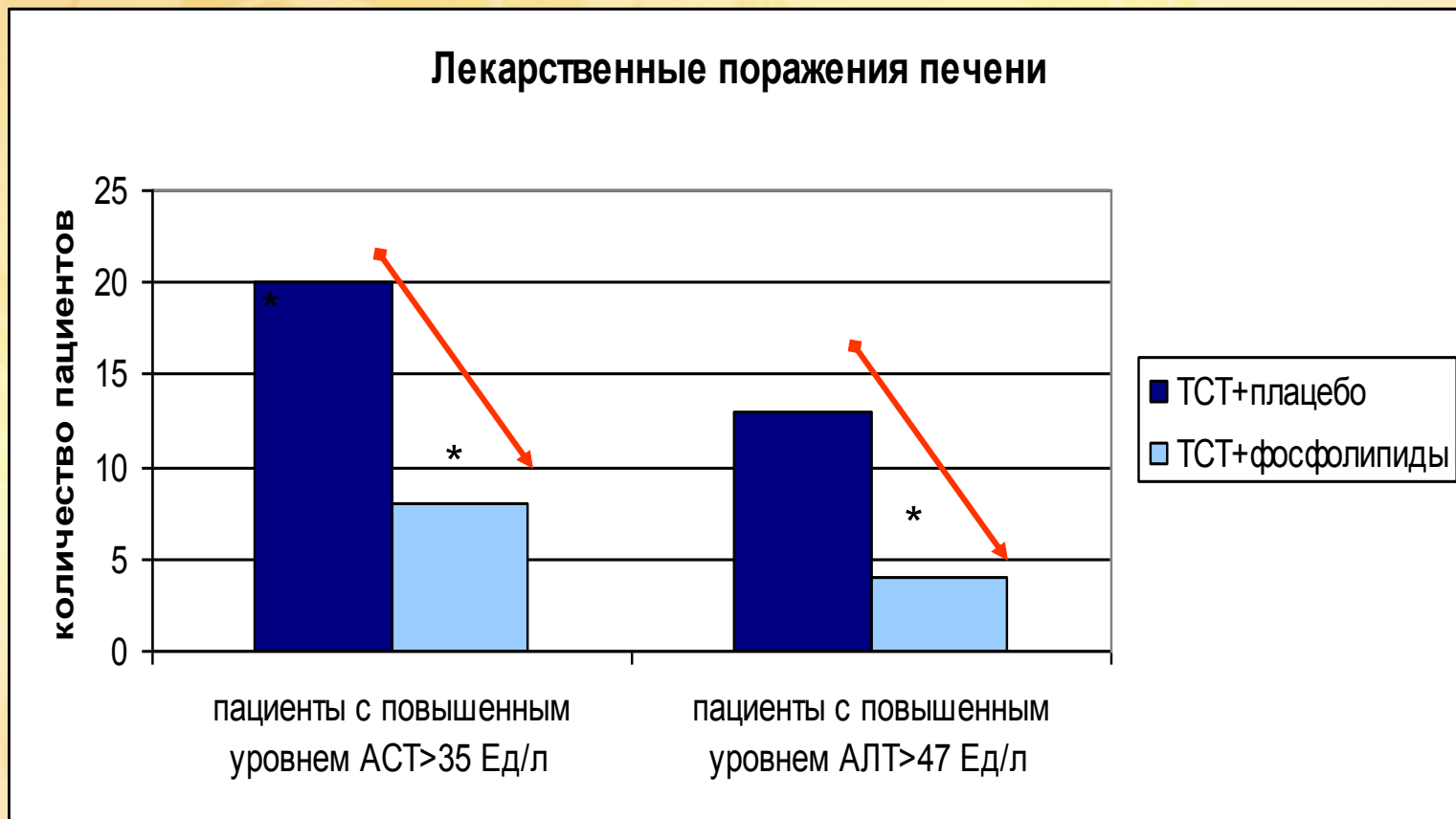
Гепатопротекторное действие и нормализация печеночных проб после 12 недельного курса терапии у больных с **алкогольным стеатогепатитом**

40 пациентов с алкогольным стеатогепатитом. Доза фосфолипидов 3 г/ день

[Adapted from Suller-Perez FG and Gonzalez San Martin F, 1985]

# Фосфолипиды снижают уровень индикаторных печеночных ферментов

36



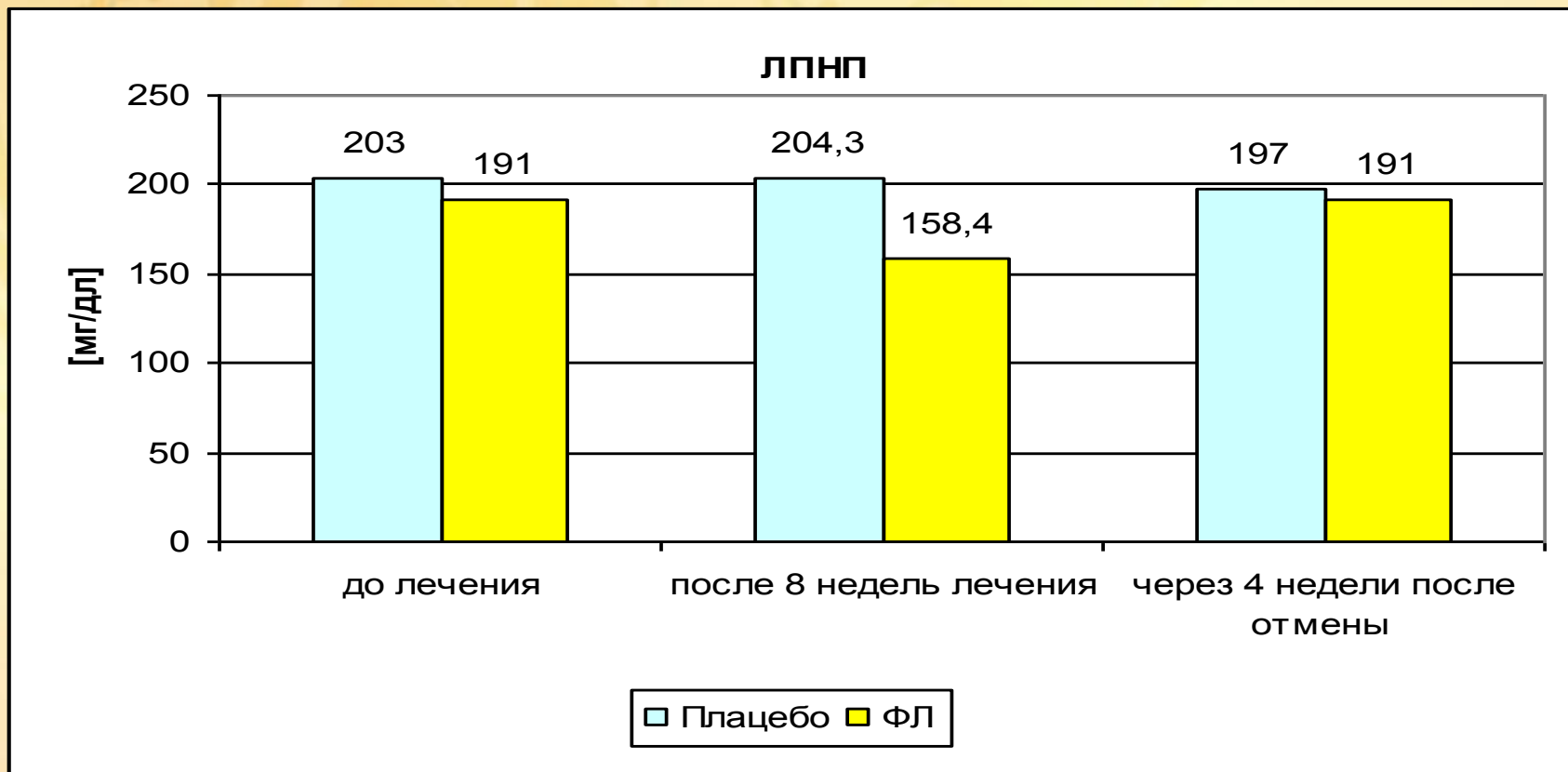
Гепатопротекторное действие и нормализация печеночных проб после курса терапии у больных с **лекарственным гепатитом**

ТСТ – туберкулостатическая терапия  
101 пациент с лекарственным гепатитом

\* $p < 0,05$  vs. placebo

[Adapted from Marpaung B et al., 1988]

# Фосфолипиды снижают уровень ЛПНП



30 пациентов: СД и вторичная гиперлипидемия

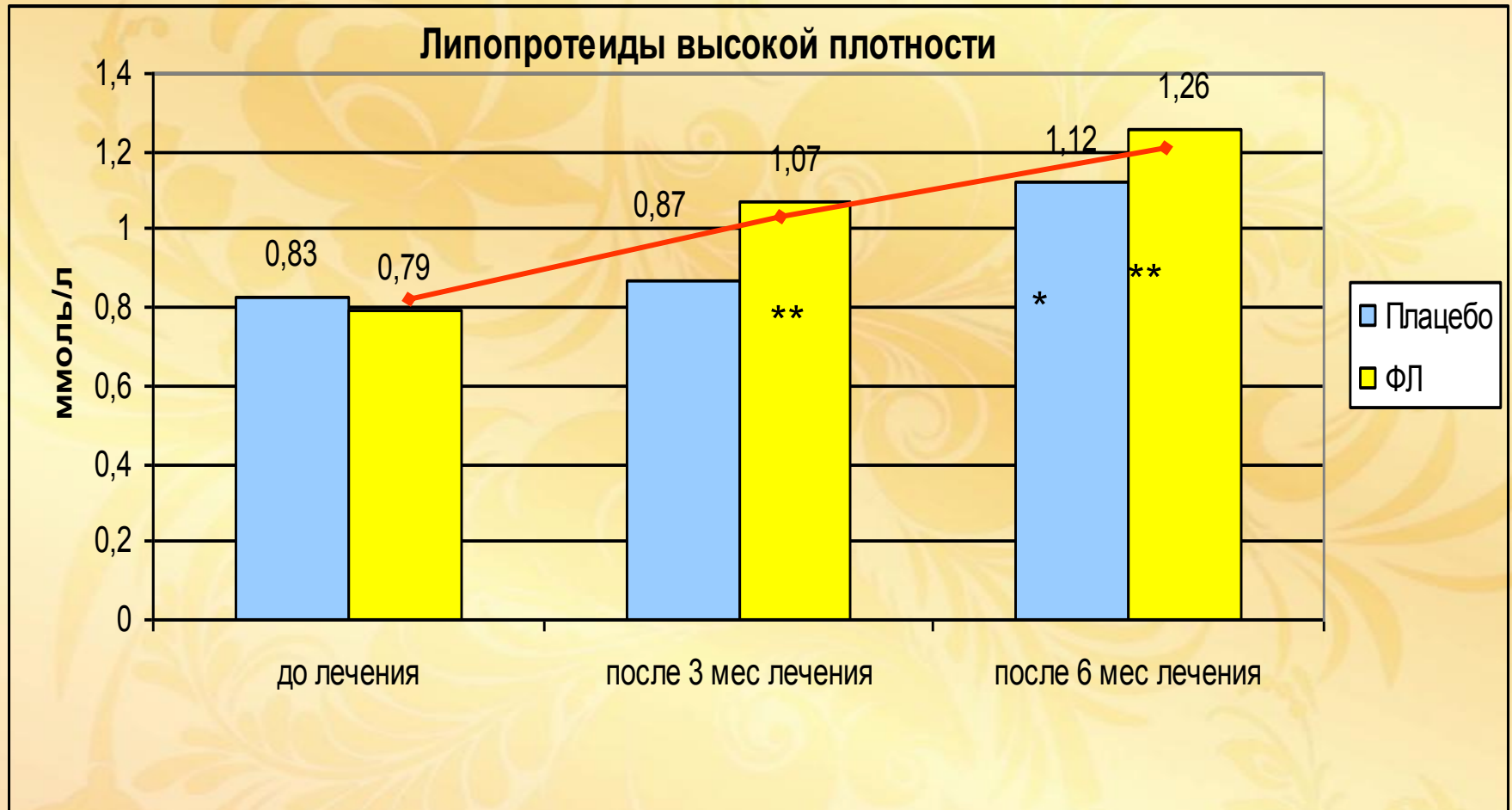
Доза фосфолипидов 2,7 г/день

\*P<0,05 vs.placebo

Adapted from Kirsten R et al.,1994

# Фосфолипиды повышает уровень ЛПВП

38



\* $p < 0,05$  vs. baseline

\*\* $p < 0,05$  vs. baseline and placebo n=50

Пациенты с гиперлипидемией

Adapted from Zulic I et al., 1998

# **Исключение контакта с этиологическим фактором**

- **Достаточное количество белка и сложных углеводов**
- **Ограничение жиров (+ орлистат)**
- **Постепенное увеличение физической активности**

# **Обеспечение гепатоцитов экологически чистой энергией**

- **Метформин**  
**500 – 2000 мг в сутки**
- **Формальные показания**
  - **метаболический синдром**
  - **сахарный диабет 2 типа у тучных**
  - **НТГ у тучных**
  - **высокая гликемия натощак у тучных**



# Что даёт метформин?

- ↑↑ чувствительности к инсулину
- ↓↓ гликемии, инсулинемии, аппетита
- ↑↑ потребления глюкозы гепатоцитами
- ↓↓ ПОЛ
- ↓↓ уровни:
  - ТГ на 45%
  - свободных жирных кислот на 17%
  - ЛПНП на 28% (*Hermann Lsetae., 1994*)
- ↓↓ уровня мочевой кислоты в сыворотке
- ↓↓ частоты и длительности артрита при подагре (В.Г. Барскова, 2008, 2010)

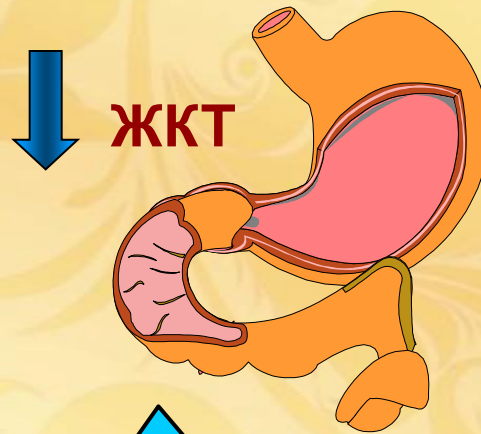
# Метформин: механизм действия

- Замедление всасывания белков и жиров

- Усиление анаэробного гликолиза в стенке тонкой кишки

- Усиление транспорта глюкозы в гепатоциты

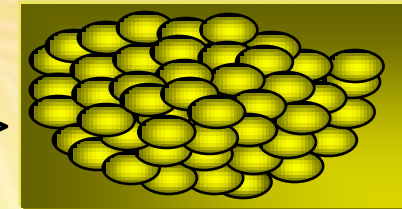
- Подавление глюконеогенеза (снижение утилизации лактата)



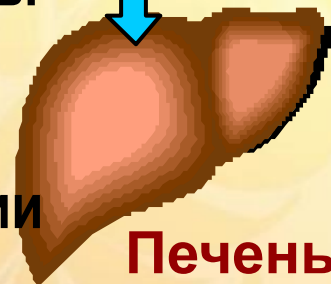
- Транспорт и утилизация глюкозы



**метформин**

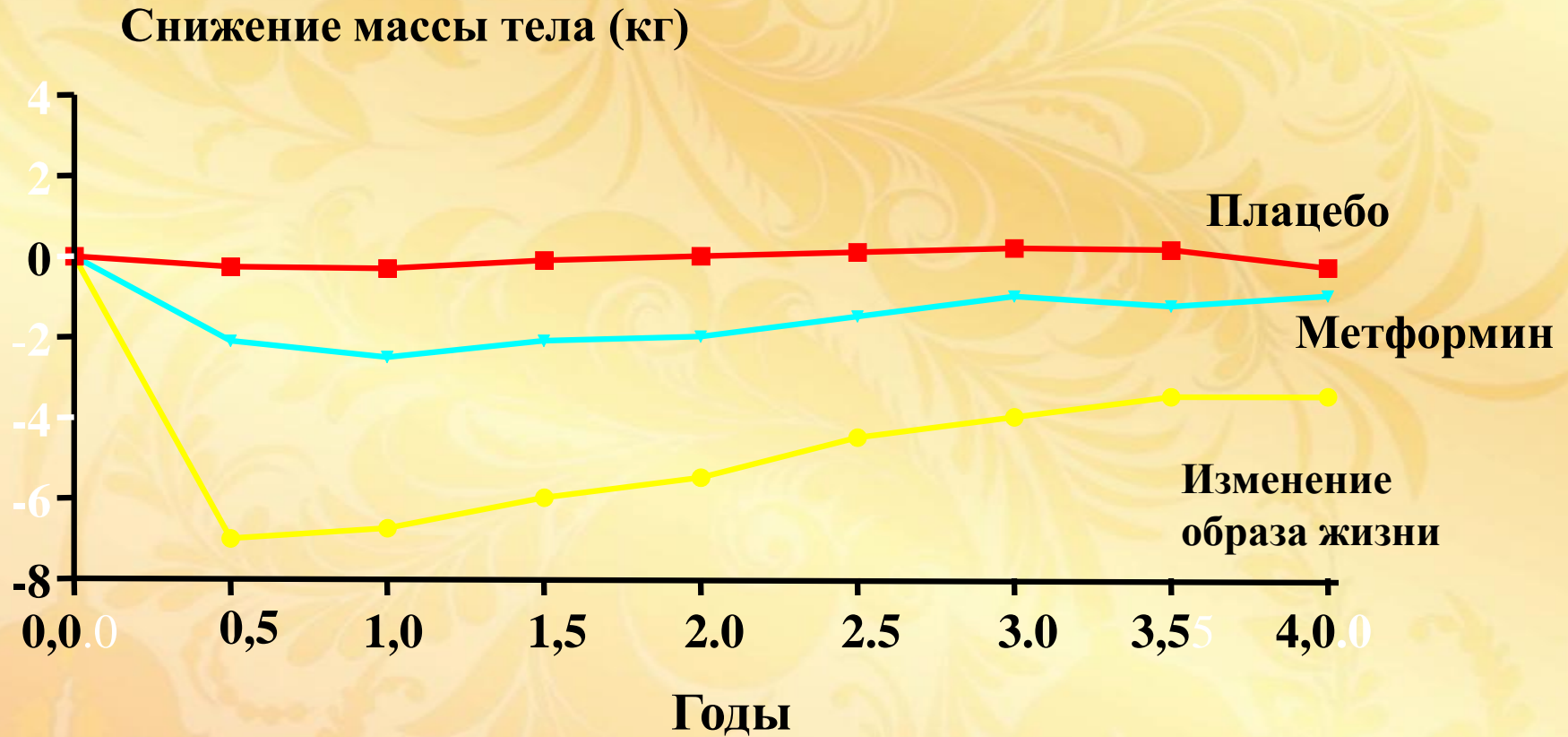


Жировая ткань



- Замедление липолиза висцерального жира

# Снижение массы тела в Программе профилактики диабета (Diabetes Prevention Program)



# Уроки UKPDS (1977-1987)

**- 42%**

**Смертность, связанная с  
сахарным диабетом**

**- 36%**

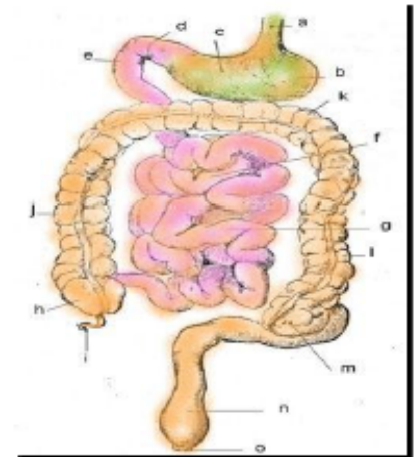
**Общая смертность**

**- 39%**

**Инфаркт миокарда**

# Ограничения терапии метформином немедленного высвобождения

- Прием препарата несколько раз в день, что снижает приверженность пациентов к терапии<sup>1</sup>
- Нежелательные явления со стороны ЖКТ, которые отмечаются у 20-30% пациентов<sup>2,3</sup>
- Около 60 % пациентов с СД 2 типа не достигают целей терапии<sup>4</sup>



1. Paes AHP et al. Diabetes Care 1997;20(10):1512-7 2. Garber AJ et al. Am J Med 1997;103:491-7 3. Krentz AJ et al. Drug Saf 1994;11:223-41  
4. Saaddine JB et al. Ann Intern Med 2006;144:465-74

# Кратность приема препарата и комплаентность

Доза	Приверженность терапии (%)
1 раз в день	79.1 ± 18.8
2 раза в день	65.6 ± 29.7
3 раза в день	38.1 ± 35.9

n=91

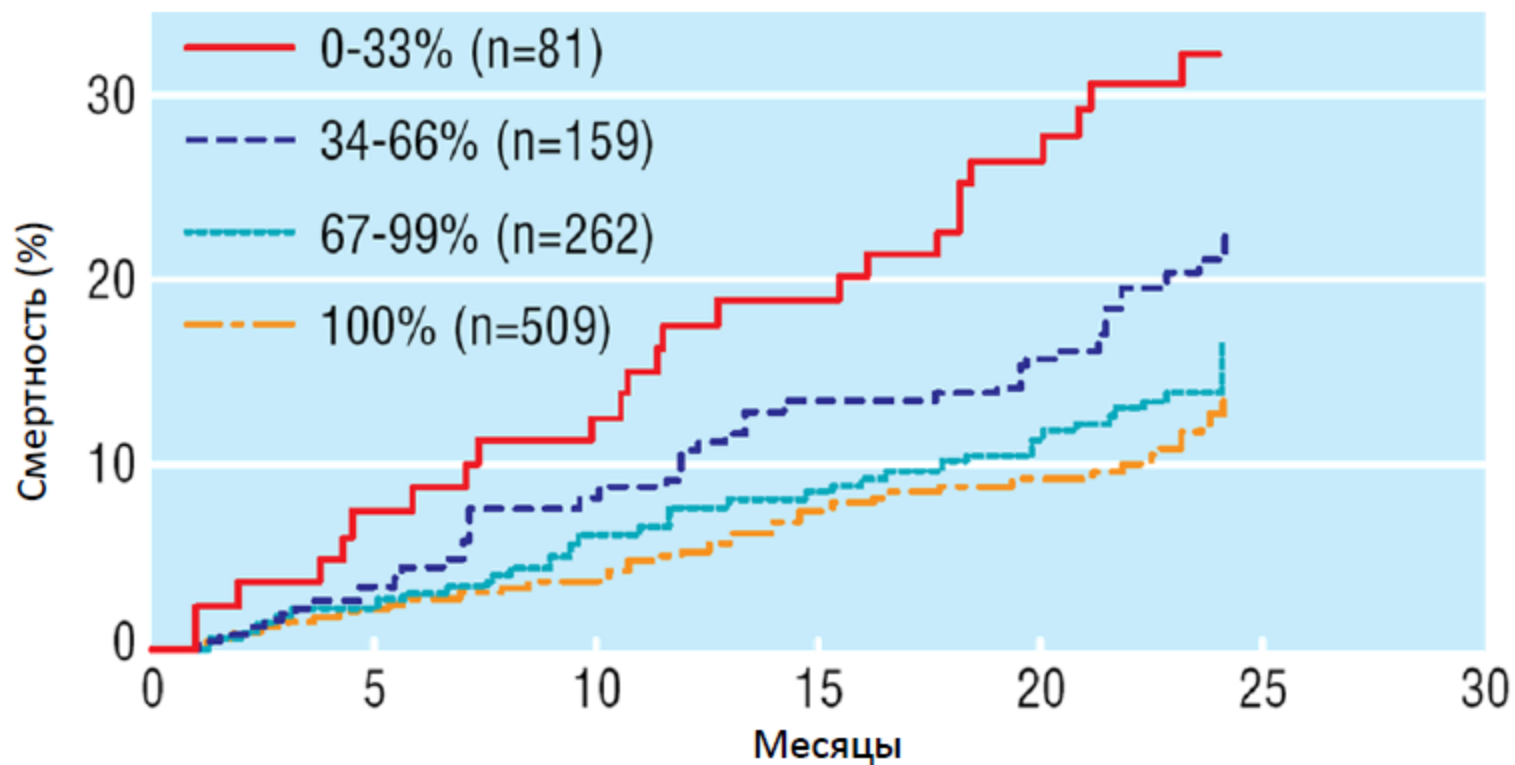
Utrecht University, Netherlands

ITC-CMC-GXR-SKO-29.Dec.2014

# Комплаентность, полипрагмазия, смертность

Комплаентность

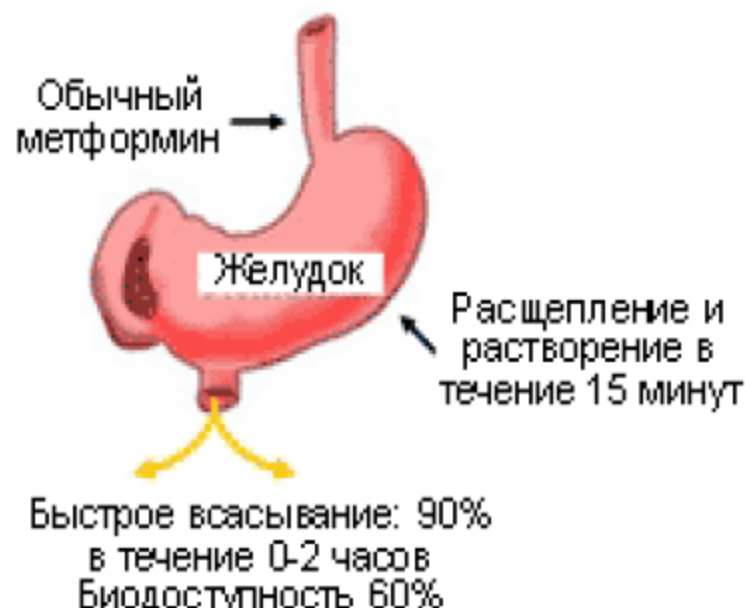
1011 пациентов получали  $\geq 5$  лекарственных средств ежедневно



ITC-CMC-GXR-SKO-29.Dec.2014

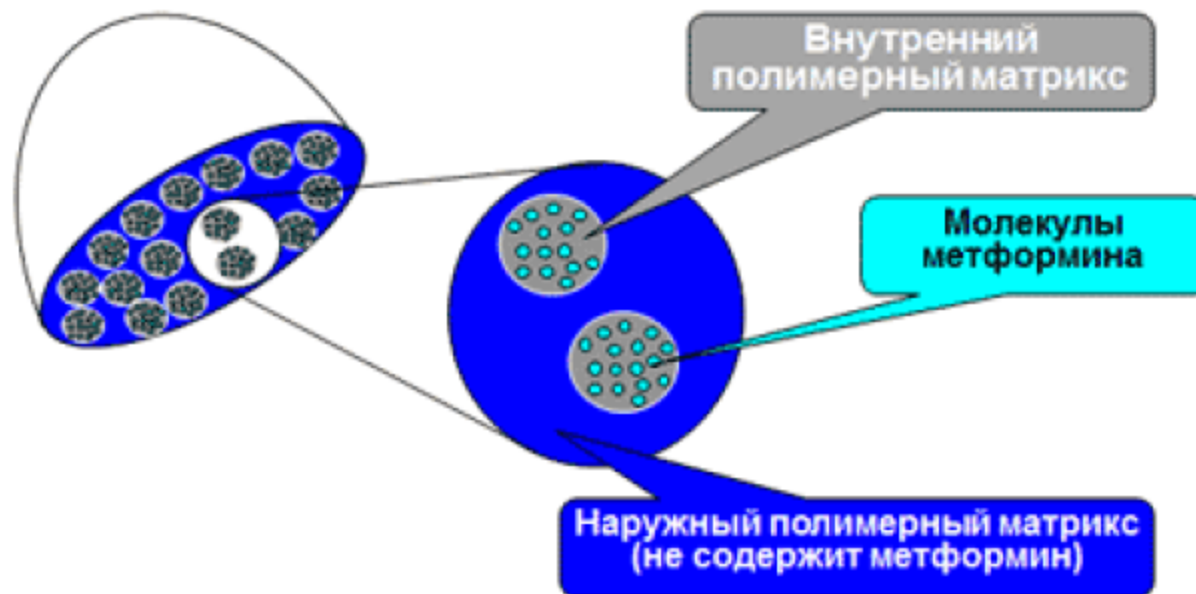
# Разработка пролонгированной формы метформина: инновационные технологии

- Всасывание Мет происходит на ограниченном участке верхних отделов ЖКТ
- При увеличении концентрации Мет в просвете кишечника выше порогового уровня происходит «насыщение всасывания»
- При обычном замедлении высвобождения активного вещества из таблетки его выделение происходит на всем протяжении кишечника.





# Уникальная диффузионная система GelShield



- Таблетка Глюкофаж Лонг состоит из двойной гидрофильно-полимерной матричной системы, в которой метформин-содержащие частицы (внутренняя фаза) погружены во внешний матрикс, составляющий тело таблетки («гель внутри геля»)
- Данная система дозирует высвобождение метформина в течение необходимого интервала. Это позволяет дозировать Глюкофаж<sup>®</sup> Лонг однократно в сутки, в отличие от 2-3 кратного приема быстро высвобождаемого Глюкофажа<sup>®</sup>.

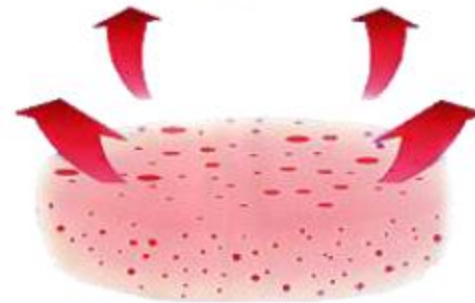
# Глюкофаж Лонг. Инновационная запатентованная технология производства

Уникальная Система Диффузии через Гелевый Барьер GelShield обеспечивает постепенное и равномерное высвобождение метформина из таблетки Глюкофаж Лонг

- $T_{Cmax}$  таблетки пролонгированного действия - 7 часов.
- $T_{Cmax}$  таблетки с обычным высвобождением - 2,5 часа.

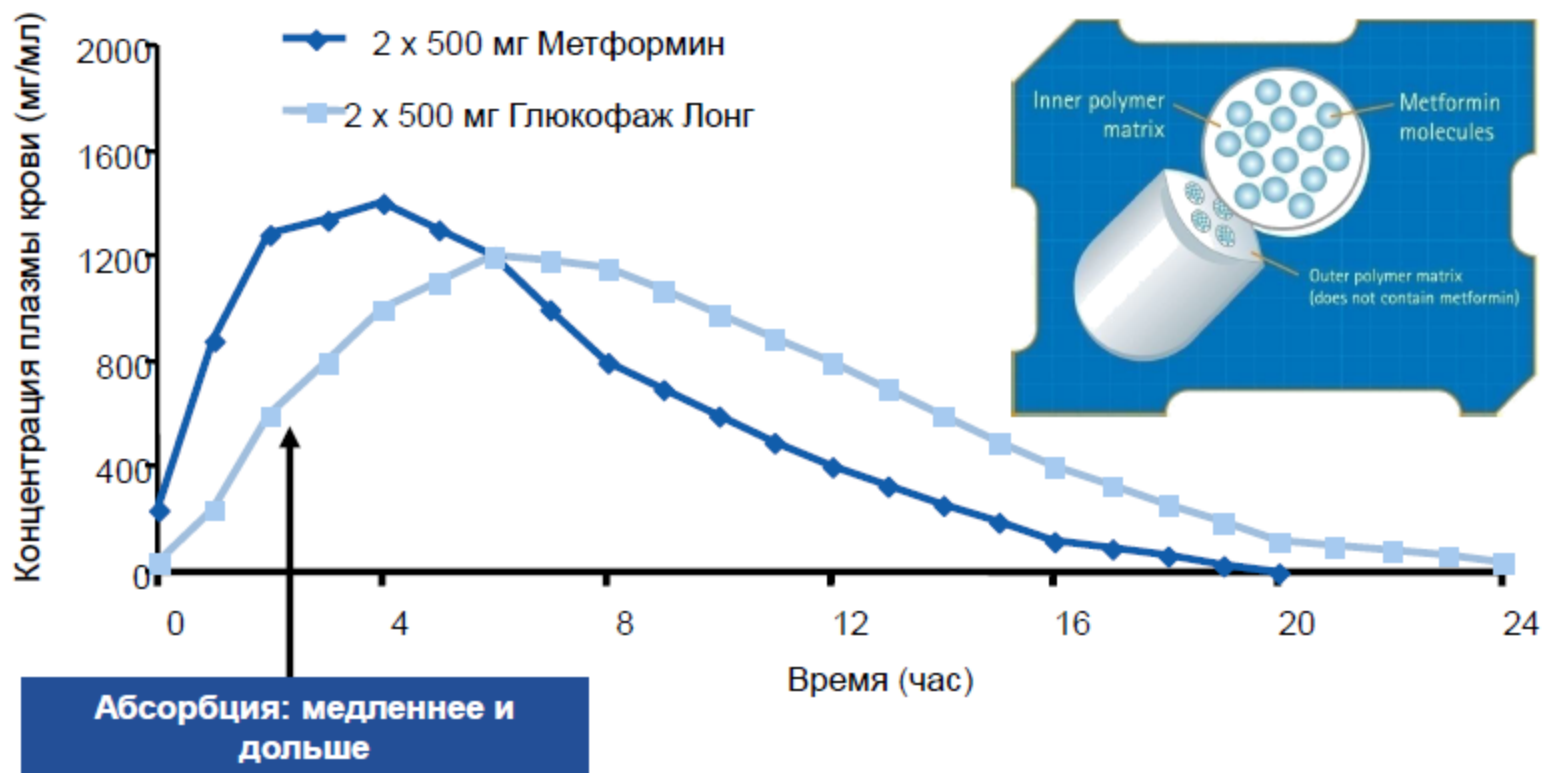


До приема внутрь



После приема внутрь

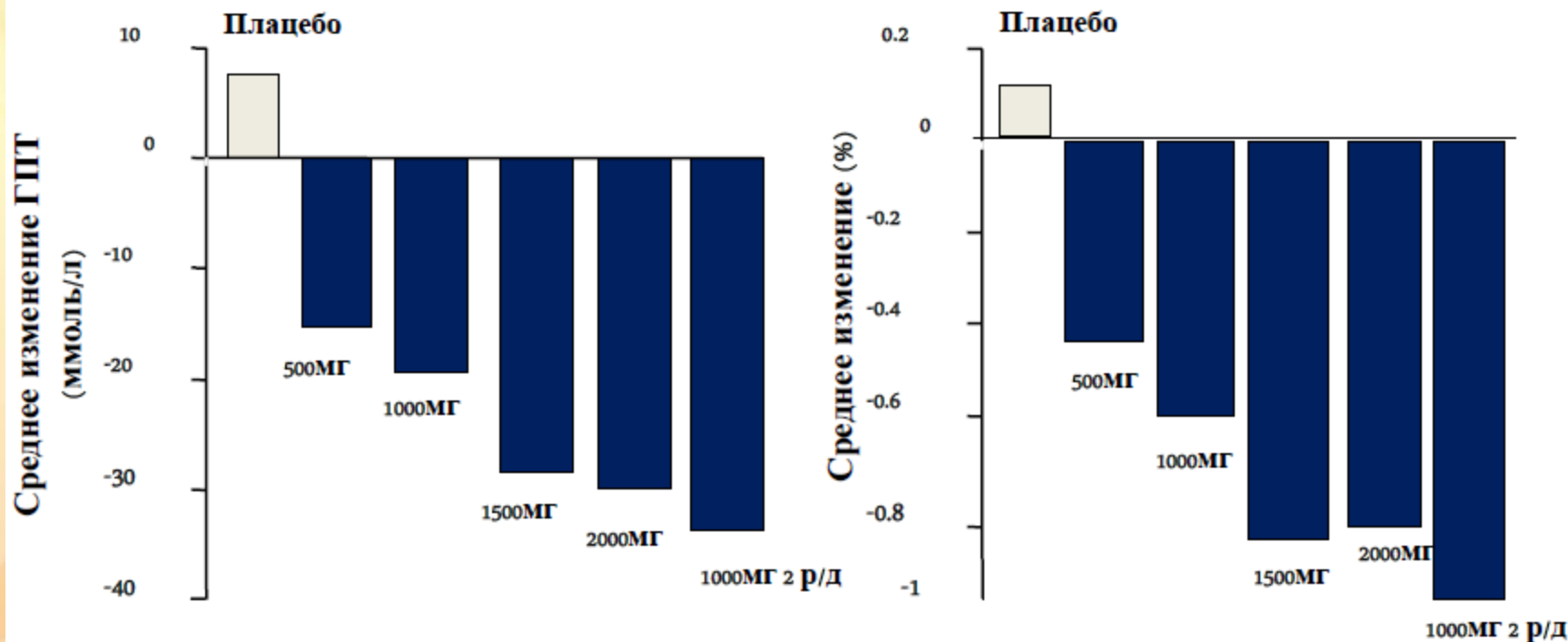
# Глюкофаж Лонг. Фармакокинетика



# Дозозависимое улучшение гликемического контроля на фоне приема Глюкофаж Лонг

Глюкоза плазмы натощак

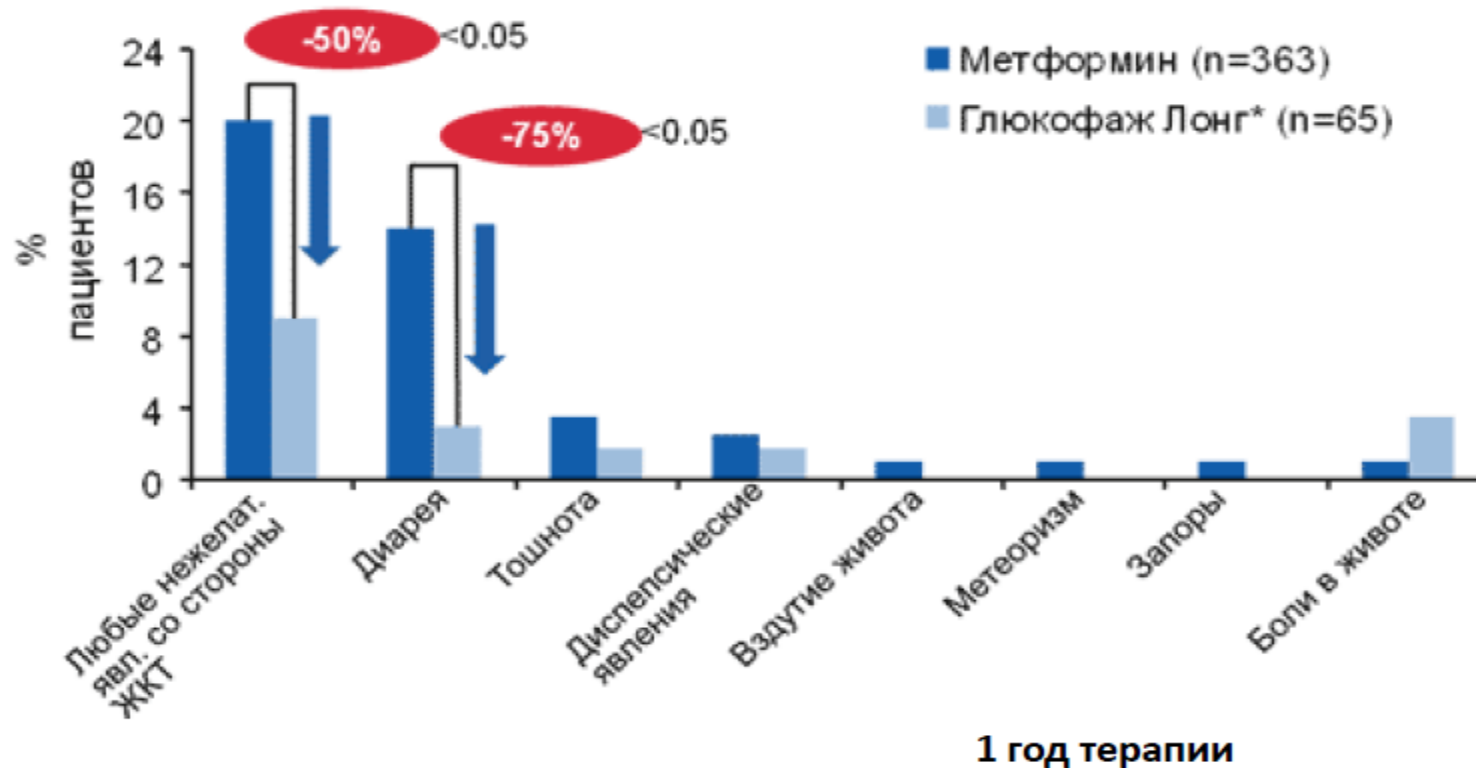
HbA<sub>1c</sub>



1240 пациентов с СД 2 типа

# Переносимость

Глюкофаж Лонг в сравнении с метформином НВ у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа



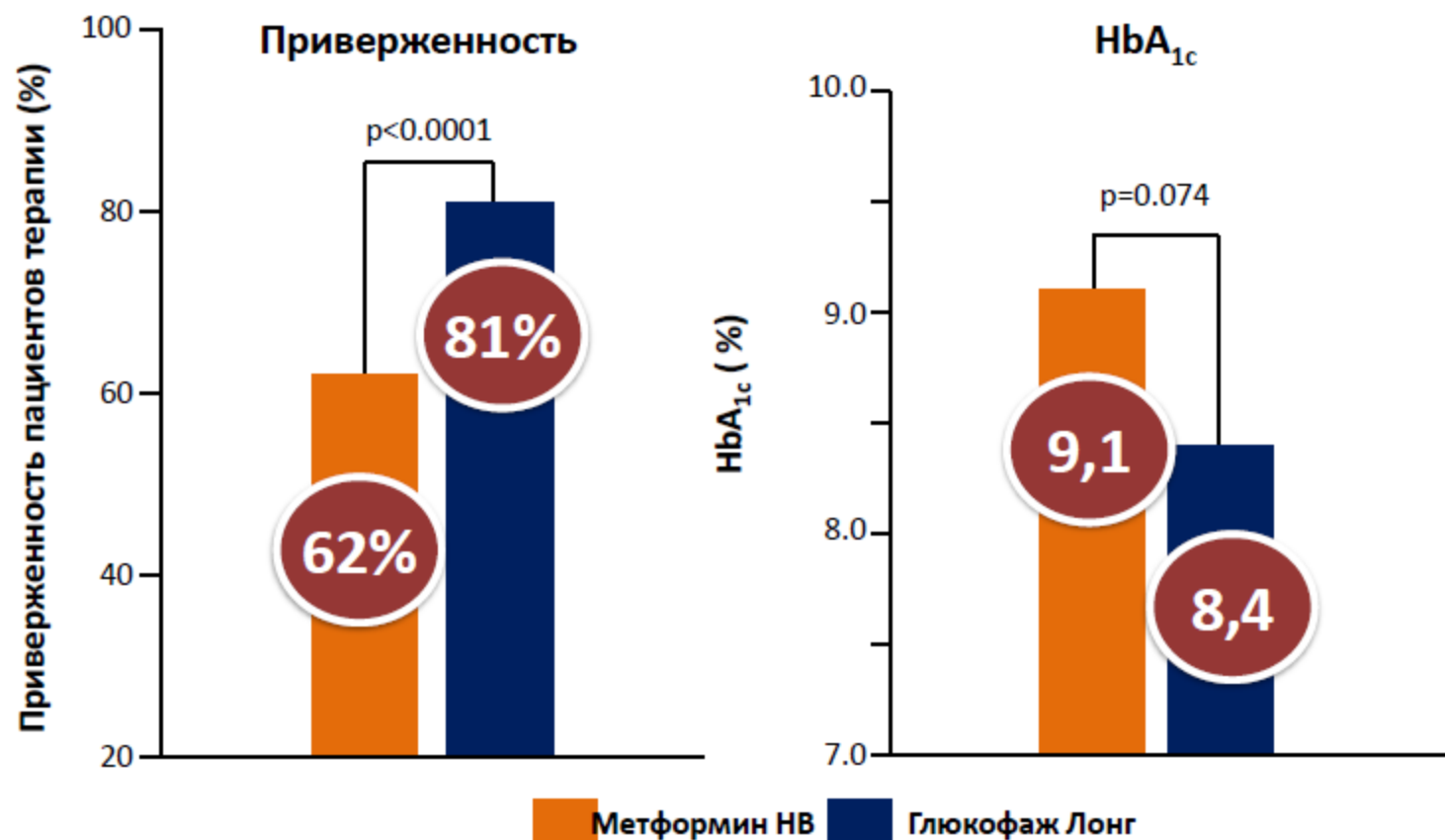
# переносимость

## Пациенты, переведенные с терапии метформином НВ на Глюкофаж Лонг



# Приверженность к терапии: Глюкофаж Лонг в сравнении с метформином НВ

Перевод на терапию Глюкофаж Лонг повышает приверженность пациентов к лечению в повседневной клинической практике



- **никакие тесты или экзамены не в состоянии оценить самое важное качество человека – его индивидуальность**

**Харви Кушинг**