

На правах рукописи



Старостин Кирилл Максимович

**Неинвазивный скрининг и эффективность терапии с включением
эссенциальных фосфолипидов жирового гепатоза у больных
с кардио-метаболической патологией**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

Официальные оппоненты:

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ИКМ, профессор кафедры

Ахмедов Вадим Адильевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра Медицинской реабилитации ДПО, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «20» октября 2025 г. на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Распространенность НАЖБП в странах Европы составляет 26,9% среди взрослого населения и имеет тенденцию к росту (Cholongitas E. et al., 2021). В России по данным исследования DIREG-2. 2015г. распространенность НАЖБП в популяции взрослых амбулаторных больных составляет 37% (Ивашкин В.Т. и соавт., 2015). Клиническая и социально-экономическая значимость НАЖБП связана с кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Benedict M. et al., 2017). Для упрощения диагностики НАЖБП разработан целый ряд малоинвазивных скрининговых алгоритмов, однако, они обычно требуют лабораторных данных. Например индекс стеатоза печени (fatty liver index; FLI) требует данных триглицеридов сыворотки и гамма-глутамилтрансферазы (Токтогулова Н.А. и соавт., 2021). В рамках скрининга непосредственно на приеме у врача общей практики лабораторные показатели могут быть недоступны. Это делает актуальным разработку неинвазивных методов скрининга, удобных для применения у амбулаторных больных и позволяющих проводить дальнейшее обследование на предмет НАЖБП в группах высокого риска.

Среди методов терапии НАЖБП и НАСГ изменение образа жизни (увеличение физической активности, введение диеты, снижение массы тела) имеет наиболее серьезную доказательную базу в отношении эффективности, хотя в клинической практике широко применяются фармакотерапевтические препараты. Среди них интерес представляют эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) с содержанием фосфатидилхолина >70%. Результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют удовлетворительный профиль риска/пользы ЭФЛ применения при НАЖБП (Gundermann K.J. et al., 2016). Однако, до настоящего времени не проводилось комплексной оценки эффективности ЭФЛ у коморбидных больных с НАЖБП в условиях рутинной клинической практики. Это обстоятельство делает актуальным оценку клинической эффективности ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП.

Несмотря на то, что НАЖБП протекает практически бессимптомно, а наиболее частые симптомы неспецифичны, в ряде исследований помимо пациенты отмечают субъективные

улучшения на фоне терапии при измерении удовлетворенности терапией (Younossi Z.M. et al., 2022). Отмечается, что удовлетворенность терапией может коррелировать с приверженностью лечению и, следовательно, влиять на результаты терапии (Krot K. et al., 2019). В связи с чем актуально провести оценку связи между субъективным восприятием терапии НАЖБП пациентами и врачами, и объективными изменениями структуры и функции печени.

Степень разработанности темы исследования

Степень научной разработанности проблемы неинвазивного скрининга НАЖБП и эффективности ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП у больных с сопутствующей патологией остается не до конца изученной, о чем говорят приведенные ниже научные данные.

Для неинвазивного скрининга стеатоза печени в настоящее время используются ряд диагностических методов:

- Индекс стеатоза печени (fatty liver index – FLI),
- Индекс стеатоза печени (hepatic steatosis index – HSI),
- СтеатоТест (SteatoTest),
- Индекс накопления липидов (lipid accumulation product - LAP),
- Индекс НАСГ (Index of NASH – ION),
- НАЖБП - индекс стеатоза (NAFLD - liver fat score, NAFLD-LFS).

Каждый из этих методов требует, как минимум наличия лабораторных данных (чаще всего печеночных проб, глюкозы крови, количества тромбоцитов или данные липидного профиля), или показатели биохимического анализа крови, которые в рутинной клинической практике выполняют достаточно редко (гаптоглобулин, альфа-2-макроглобулин - А2М, аполипопротеин А1 - ApoA1, индекс инсулинорезистентности – HOMA-IR) (Castera L. et al., 2019).

Согласно анализу, проведенному в 2019 году, в РФ в плановом порядке по полису обязательного медицинского страхования (ОМС) возможно выполнить расчет двух индексов диагностики стеатоза: FLI и NAFLD liver fat score, а также 3 индексов/шкал фиброза: BARD, FIB-4 и NFS (Антюхин М.А. и соавт., 2019).

Тем не менее, ни один из таких методов не является полностью неинвазивным (требует забор крови), а значит не может быть применен непосредственно в рамках первичного амбулаторного приема. В то же время актуальна разработка неинвазивных методов скрининга НАЖБП (базирующихся только на данных анамнеза и объективного осмотра) для маршрутизации больных с высоким риском НАЖБП. Такой метод скрининга представляется

полезным в условиях поликлинической практики и ограниченных временных и материальных ресурсов у врача первичного звена медицинской помощи.

Вторая проблема ведения пациентов с НАЖБП – отсутствие «золотого стандарта терапии» данной группы пациентов. Эффективность и безопасность ЭФЛ в терапии НАЖБП изучена в ряде РКИ, а также проанализирована в систематическом обзоре с сетевым-метаанализом (Dajani A.I. et al., 2020). В данных работах продемонстрирована возможность на фоне терапии ЭФЛ добиваться регресса стеатоза печени, снижения уровня показателей цитолиза и замедление прогрессирования фиброза печени у больных НАЖБП.

В то же время представляют интерес наблюдательные исследования, в которых изучается эффективность ЭФЛ у больных с сопутствующими кардио-метаболическими патологиями в условиях рутинной клинической практики.

Данное диссертационное исследование является оригинальным, так как по результатам проведенных исследований предложен неинвазивный скрининг метод диагностики НАЖБП в условиях амбулаторного приема, а также изучены и систематизированы на большой выборке больных в Российской Федерации данные об эффективности и безопасности терапии НАЖБП с включением ЭФЛ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать неинвазивный метод диагностики стеатоза печени и оценить эффективность терапии НАЖБП с включением ЭФЛ у больных с сопутствующей кардио-метаболической патологией.

Задачи исследования:

1. Разработать неинвазивный метод диагностики стеатоза печени у пациентов с НАЖБП
2. Оценить диагностическую точность разработанного метода по сравнению с данными ультразвукового исследования (УЗИ) в качестве референс-стандарта.
3. Определить частоту и тяжесть сопутствующей кардио-метаболической патологии у пациентов с НАЖБП в поликлинической практике.
4. Оценить клиническую эффективность терапии НАЖБП с включением ЭФЛ у пациентов с НАЖБП и сопутствующей кардиометаболической патологией
5. Определить клинические особенности подгрупп пациентов с НАЖБП с наибольшей эффективностью терапии
6. Оценить связь между субъективной удовлетворенностью участников исследования и объективными изменениями структуры и функции печени.

Научная новизна

Впервые на основе ретроспективного анализа большой базы данных крупного эпидемиологического исследования в РФ разработан полностью неинвазивный метод диагностического скрининга НАЖБП в рамках первичного амбулаторного приема – St-индекс и проведено научное обоснование его применения. Определена структура кардиометаболической коморбидности больных НАЖБП в РФ с использованием данных масштабного проспективного исследования, проведенного во всех регионах. Изучена эффективность и безопасность комплексной терапии НАЖБП с включением ЭФЛ в условиях клинической практики у больных с сопутствующей кардиометаболической коморбидностью. Проведен анализ и выявлены среди пациентов с кардиометаболической коморбидностью подгруппы с наибольшей эффективностью терапии НАЖБП с включением ЭФЛ. Определена взаимосвязь между субъективной удовлетворенностью врачей и пациентов терапией и объективными изменениями структуры и функции печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный анализ ретроспективных данных позволил разработать полностью неинвазивный инструмент для диагностического скрининга НАЖБП в условиях первичного амбулаторного приема - St-индекс. Показано, что наиболее частыми коморбидными патологиями НАЖБП в структуре метаболического синдрома являются ожирение и гиперхолестеринемия. Неинтервенционное исследование применения ЭФЛ в комплексной терапии НАЖБП у больных с кардио-метаболическими коморбидностями подтвердило возможность достижения регресса стеатоза печени в условиях рутинной клинической практики. Проведенный анализ выявил связь между субъективной удовлетворенностью фармакотерапией больного НАЖБП и объективными данными структуры печени. Полученные данные представляют научную ценность, поскольку комплексная терапия НАЖБП, которая позволяет добиться улучшения структуры и функции печени имеет не только клиническое, но и фармакоэкономическое значение [192, 199].

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс в отделения гастрогепатопанкреатозентерологии № 57 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ), акт № 437 от 14.05.2024, а так же в учебный процесс кафедры терапии Института профессионального образования при изучении дисциплины «Гастроэнтерология и диетология» по направлениям подготовки 31.08.49 «Терапия», 31.08.28 «Гастроэнтерология», акт № 438 от 14.05.2024. Результаты диссертационного исследования

послужили обоснованием внедрения в практику терапевтов и гастроэнтерологов в России St-индекса для диагностического скрининга НАЖБП, что нашло отражение в клинических рекомендациях НОГР 2021 [7].

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из двух этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных о диагностических возможностях неинвазивного и малоинвазивного скрининга НАЖБП, а также данных об эффективности существующих методах терапии, а именно комплексных методов терапии с применением ЭФЛ.

Экспериментальный этап выполнен с применением эксперимента и аналитического моделирования. В ходе экспериментального этапа разработан диагностический метод неинвазивного скрининга НАЖБП с помощью алгоритма, получившего название St-индекс, а также проанализирована клиническая эффективность и безопасность ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП в условиях рутинной клинической практики, оценена взаимосвязь между удовлетворенностью пациентов назначенной терапии с одной стороны, объективными изменениями структуры и функции печени с другой стороны, проведен подгрупповой анализ с целью выявления подгрупп пациентов с наибольшей эффективностью терапии.

Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе экспериментов и проведенного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение разработанного в рамках данной работы St-индекса в условиях первичного амбулаторного приема позволяет провести диагностический скрининг НАЖБП в кратчайшие сроки и выделить группу пациентов с высоким, средним и низким рисками НАЖБП.

2. Комплексная терапия НАЖБП с включением ЭФЛ в дозе 1,8 г/сут в течение 6 месяцев в условиях рутинной клинической практики у больных с кардиометаболическими патологиями позволяет добиться регресса стеатоза.

3. Применение ЭФЛ рационально вне зависимости от наличия факторов, усугубляющих течение заболевания, таких как курение и количество компонентов метаболического синдрома.

4. Субъективная удовлетворённость терапией НАЖБП связана с объективными улучшениями состояния структуры печени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений (>50 000 наблюдений для разработки диагностического метода, >2500 наблюдения для подгруппового анализа эффективности терапии НАЖБП), использованием адекватных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также релевантных методов статистической обработки данных. В качестве методологической и теоретической базы данного исследования послужили фундаментальные и клинические труды отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, гастроэнтерологии. Сформулированные выводы следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам.

Материалы диссертационной работы представлены на 116-ой и 120-ой сессиях Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (Москва, февраль 2020, сентябрь 2021). Основные положения диссертационной работы используются в работе терапевтического отделения №2 ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Апробация диссертационной работы состоялась 5 февраля 2025 года на заседании кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнил обзор отечественной и зарубежной литературы, провел анализ существующих диагностических методов скрининга НАЖБП, фармакотерапевтических подходов к терапии НАЖБП, консолидированы данные фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности ЭФЛ в комплексной терапии НАЖБП. Лично автором выявлена проблематика работы, сформулирована цель и задачи исследования, определены методы анализа и статистической обработки данных. Автор самостоятельно обобщил данные и провел их статистическую обработку, а также проанализировал полученные результаты.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология – представляет собой область науки, изучающую заболевания органов пищеварительной системы, и их лечение. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 6,7,11.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 6 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer), 3 иные публикации по результатам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав с обзором литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, который содержит 216 источников, из которых 15 отечественных и 201 зарубежный. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 37 таблицами и одним клиническим примером.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) под руководством профессора Ч.С. Павлова.

Исследование выполнялось в три этапа:

первый этап – ретроспективный анализ эпидемиологических данных исследования DIREG_L_06725 (DIREG-2) с целью разработки неинвазивного метода скрининговой диагностики НАЖБП у амбулаторных больных;

второй этап – подгрупповой апостериорный анализ данных наблюдательного исследования MANPOWER с целью оценки клинической эффективности ЭФЛ в терапии НАЖБП у амбулаторных больных с кардиометаболическими коморбидностями в условиях рутинной клинической практики;

третий этап – ретроспективный эксплораторный анализ данных наблюдательного исследования MANPOWER с целью оценки связи между субъективным восприятием течения заболевания участниками исследования и объективными изменениями структуры и функции печени.

Настоящее исследование является вторичным анализом анонимизированных данных пациентов, участвовавших в двух ранее проведенных исследованиях, поэтому получение информированного согласия от пациентов и дополнительное этическое утверждение не требовалось. Первичные исследования одобрены этическим комитетом Этического совета по

клиническим исследованиям (DIREG_L_06725: протокол №13 от 26.07.2013, MANPOWER: протокол №13 от 28 августа 2015 г.).

Методы исследования

Этап I.

Для анализа использованы первичные данные исследования DIREG2 – эпидемиологического, наблюдательного, поперечного, многоцентрового исследования, целью которого была оценка распространенности НАЖБП у 50 145 амбулаторных пациентов из 16 городов РФ, в возрасте ≥ 12 и ≤ 80 лет, обратившихся первично или повторно к врачам поликлиник, вне зависимости от цели визита, включая пациентов с подозрением на НАЖБП. Из анализа исключены пациенты с признаками других патологий печени (алкогольная болезнь печени, вирусный гепатит В или С; аутоиммунный гепатит; токсическое поражение печени; наследственные болезни печени), цирроз печени, а также пациенты с отсутствующими или противоречивыми данными. Для анализа использованы доступные данные о типе занятости, антропометрические характеристики, данные клинико-лабораторных показателей.

Выполнена описательная характеристика выборки, однофакторный анализ независимых переменных (неинвазивных параметров), потенциально связанных с вероятностью наличия НАЖБП у пациентов по данным УЗИ как референс-метода. Ориентируясь на значимые параметры и экспертный метод, выбраны наиболее весомые независимые переменные и с помощью многофакторного регрессионного анализа рассчитан и валидирован метод неинвазивной скрининговой диагностики НАЖБП (St-индекс). Оценены диагностическая ценность St-индекса (чувствительность и специфичность) и других доступных методов диагностики.

В подгрупповом анализе оценены клинико-лабораторные факторы, потенциально указывающие на течение НАЖБП в форме НАСГ. НАСГ определялся лечащими врачами как НАЖБП с повышением значения активности трансаминаз.

Этап II, III.

Первичные данные для анализа включали данные проспективного открытого наблюдательного исследования клинической эффективности ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП у пациентов с кардиометаболическими коморбидностями в условиях рутинной клинической практики, в котором участвовали пациенты с НАЖБП 18-60 лет из 174 медицинских учреждений в 6 федеральных округах Российской Федерации в период с сентября 2015 года по сентябрь 2016 года. Первичный сбор данных происходил с использованием индивидуальных регистрационных карт (ИРК) исходно, через 12 недель и

24 недели. Оценивали УЗИ печени, собирали доступные лабораторные данные, касающиеся функции печени, белкового состава и свертываемости крови, показатели углеводного и жирового обмена. Через 24 недели оценивали удовлетворенность терапией врачами и пациентами по 4-балльной шкале Ликерта (Satpathy S. et al., 2022).

На этапе II выполнена описательная характеристика выборки с точки зрения распределения антропометрических и клинико-лабораторных параметров, сопутствующих патологий и терапии, выполнена оценка эффективности терапии НАЖБП в отношении структуры печени (данные УЗИ в динамике) и функции печени (изменение активности трансаминаз) для всей выборки и в подгруппах в зависимости от кардиометаболической коморбидности, пищевых и вредных привычек. Оценена динамика симптомов/жалоб по данным ИРК. Выполнена оценка динамики липидного профиля в подгруппах, получавших ЭФЛ или ЭФЛ+ГЛТ. На этапе III осуществлен анализ связи между удовлетворенностью пациентов и врачей лечением и изменениями лабораторных показателей, а также динамикой структуры печени по данным УЗИ.

Методы статистического анализа

Статистический анализ и представление результатов были выполнены с использованием программы Statistical Analysis Software, версия 9.4 (SAS – программный пакет статистического анализа), Python версия 3.11.1 (язык программирования), Jupyter Lab версия 3.5.1 (среда разработки). Характеристики изучаемых групп выполнены с помощью описательных статистик (расчет среднего, стандартного отклонения, моды, медианы, нижнего и верхнего квартиля, минимального и максимального значения, пропорций или процентов). Для сравнения анализируемых групп использовался непарный t-критерий, и непараметрические критерии (включая хи-квадрат, точный тест Фишера, U-критерий Манна-Уитни и знаковый ранговый критерий Уилкоксона). Для разработки неинвазивной скринингового метода диагностики НАЖБП применялся однофакторный регрессионный логистический анализ и множественный регрессионный анализ (выборка из исследования DIREG_L_06725 разделена рандомно на деривационную (90%) и контрольную (10%) когорты для оптимизации модели и ее валидации с расчетом характеристик модели (AUROC, чувствительности и специфичности). Статистические критерии были двусторонними с уровнем значимости 0,05. Для множественных сравнений значения p скорректированы методом Беньямини-Хохберга или с помощью поправки Бонферони.

Результаты исследования

Из всех пациентов, в базе данных DIREG2 (N=50 145) во вторичный анализ (данное исследование) было включено 46 676 пациентов. Исключены пациенты без данных УЗИ

(N=1832), не удовлетворявшие условиям отбора (N=16), пациенты с положительными тестами HbsAg, HCV (N= 317), с диагнозом аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит неуточненный, гемохроматоз (N = 11), а также с данными о наличии других патологий печени кроме НАЖБП (N = 1146), с указанием на употребление алкоголя в повреждающих дозах (N=147).

Разработка неинвазивного метода диагностики стеатоза печени у больных с НАЖБП и оценка его диагностической точности

Частота выявления НАЖБП с помощью УЗИ у пациентов, включенных в DIREG_L_06725, составляла 42,0 %. Медиана возраста пациентов составляла 57,4 лет, 64,1 % составляли женщины, и 52,6 % пациентов работали. Большая доля пациентов имели сопутствующие кардиометаболические заболевания, включая гипертензию (71,9 %), другие сердечно-сосудистые заболевания (24,6 %), СД2 (25,7 %), метаболический синдром (35,3 %), гипертриглицеридемию (39,0 %), гиперхолестеринемию (60,0 %), и гиперлипидемию (72,6 %). Увеличение уровня АЛТ наблюдалось у 52 % пациентов, АСТ у 46,5 %, ГГТ у 52,3%.

Частота случаев НАЖБП росла с возрастом: $\geq 12 < 18$ (4,5%), $\geq 18 < 35$ – (34%), $\geq 35 < 60$ (48,1%), $\geq 60 < 80$ (50,8%) и ИМТ: < 25 (21,3%), $\geq 25 < 30$ (41,2%), ≥ 30 (54,6%).

Факторы, которые продемонстрировали положительную связь с НАЖБП, приведены в Таблицах 1,2.

Таблица 1 – Однофакторный логистический регрессионный анализ связи между демографическими, антропометрическими факторами, клиническими показателями и наличием НАЖБП

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	Значение p
Женщины	1,096	1,055–1,139	< 0,001
Женщины, с коррекцией по возрасту	0,938	0,902–0,977	< 0,001
Возраст (лет)	1,025	1,024–1,026	< 0,001
Рост (см)	0,999	0,997–1,001	0,264
Масса тела (кг)	1,030	1,029–1,032	< 0,001
ИМТ (кг/м ²)	1,108	1,103–1,112	< 0,001
ООТР	155,779	123,231–196,924	< 0,001

Примечание: ИМТ индекс массы тела, ДИ доверительный интервал, ООТР отношение окружности талии к росту

Таблица 2 – Однофакторный логистический регрессионный анализ связи между сопутствующими кардиометаболическими патологиями и наличием НАЖБП

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	Значение p
Артериальная гипертензия	1,670	1,573–1,773	< 0,001
Метаболический синдром	1,527	1,399–1,666	< 0,001
Ожирение	1,785	1,681–1,895	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	1,914	1,735–2,112	< 0,001
Гиперхолестеринемия	1,645	1,542–1,754	< 0,001
Гиперлипидемия	1,570	1,477–1,670	< 0,001

Примечание: АЛТ аланинаминотрансфераза, АСТ аспартатаминотрансфераза, ИМТ индекс массы тела, ДИ доверительный интервал, ГГТ гамма-глутамилтрансфераза, ООТР отношение окружности талии к росту

Факторы, которые продемонстрировали положительную связь с НАЖБП, приведены в таблице выше. Несмотря на то, что женский пол был фактором риска, (частота НАЖБП 64,1 % по сравнению с 62,0 %, однофакторная логистическая регрессия: ОШ 1,096, $p < 0,001$); после коррекции по возрасту, женщины оказались в группе меньшего риска развития НАЖБП (ОШ 0,938, $p < 0,001$). Наиболее значимые факторы риска (возраст > 35 лет, наличие СД2 и ООТР > 0,54) были использованы для создания дихотомического дерева рисков НАЖБП (Таблица 3).

Таблица 3 – Дерево рисков неалкогольной жировой болезни печени, показано отношение шансов выявления НАЖБП на основании наличия или отсутствия определенных факторов

Фактор риска	Наличия фактора риска, ОШ для НАЖБП							
	Да				Нет			
Возраст > 35 лет	Да				Нет			
	ОШ 3,69							
СД2	Да		Нет		Да		Нет	
	ОШ 1,82				ОШ 4,03			
ООТР > 0,54	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
	ОШ 1,19		ОШ 1,39		ОШ 1,13		ОШ 5,29	

Примечание: ОШ отношение шансов (да или нет), СД2 сахарный диабет 2 типа, ООТР отношение окружности талии к росту

На основании анализа регрессионной модели факторов, связанных с НАЖБП, неинвазивными факторами с наибольшим вкладом и с точки зрения экспертного анализа были выбраны: возраст (известный фактор риска НАЖБП), СД2 (отражение эндогенного метаболического патогенеза НАЖБП), и ООТР (отражение экзогенного алиментарного патогенеза НАЖБП) – данные регрессионного анализа представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Оценка связи НАЖБП и компонентов, отобранных для использования в скрининговом неинвазивном тесте (St-индексе) с помощью однофакторного и множественного логистического регрессионного анализа

Однофакторный логистический анализ			
Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	Значение p
Возраст (лет)	1,025	1,024–1,026	< 0,001
ООТР	155,779	123,231– 196,924	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	1,914	1,735–2,112	< 0,001
Множественная логистическая регрессионная модель			
Показатель	Значение / коэффициент	Значение p (значимость фактора на основе теста Вальда)	
Константа (intercept)	-3,5856	< 0,001	
Возраст (лет)	0,0141	< 0,001	
ООТР	4,4373	< 0,001	
Сахарный диабет 2 типа	0,4711	< 0,001	

Примечание: ООТР – отношение талии к росту

Множественная регрессионная модель позволила вывести уравнение с наибольшим значением AUROC:

$$Y = -3,5856 + 0,0141 \times \text{возраст} + 0,4711 \times \text{СД} + 4,4373 \times \text{ООТР},$$

где возраст – это возраст пациента, измеряемый количеством лет, СД = 0 или 1, для отсутствия или наличия СД2 соответственно, и ООТР – это отношение окружности талии к росту.

AUROC для разработанной предсказательной модели было равно 0,6527 (Рисунок 1).

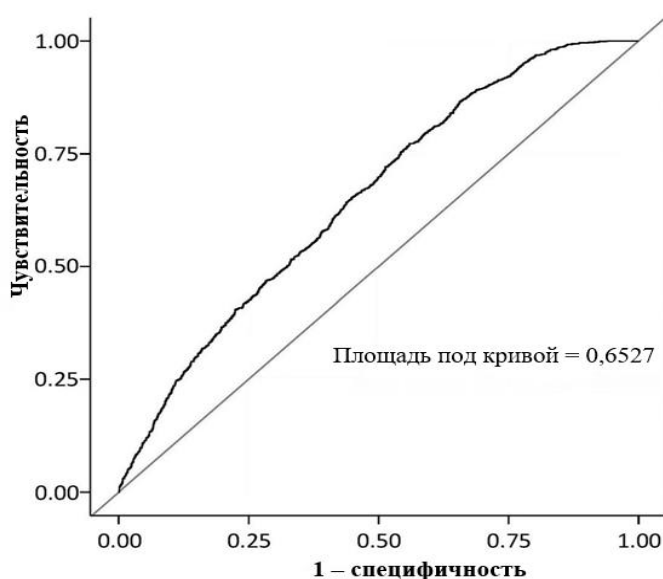


Рисунок 1 – ROC-кривая индекса стеатоза (St-index) согласно многофакторному анализу. ROC рабочая характеристика приемника, St – стеатоз

При расширении «серой зоны» (набор значений, где дифференциальная прогностическая сила недостаточна), этот тест показал удовлетворительные значения специфичности и чувствительности за счет использования двух пороговых значений для исключения и включения НАЖБП и наличия группы «промежуточного» риска:

Если $Y > 0,405$, то наличие НАЖБП вероятно с чувствительностью метода 18,7% и специфичностью 91,4%

если $Y < -0,847$, то НАЖБП можно исключить, с чувствительностью метода = 93,8%, специфичность 23,1%.

Было проведено сравнение результатов новой формулы с тремя другими диагностическими методами: индекс HSI, окружность талии и ООТР, были показаны сопоставимые значения AUROC (Таблица 5).

По сравнению с индексом стеатоза HSI, ОТ, ООТР разработанный St-индекс продемонстрировал более сопоставимое значение площади под кривой оператора (AUROC), при этом метод не требует наличия лабораторных показателей.

Таблица 5 – Сравнение правильности неинвазивных диагностических методов, результаты УЗИ используются в качестве эталона (контрольный образец)

	Новый тест: индекс стеатоза (St-index)		Индекс стеатоза печени HSI		ОТ	ООТР
	-0,847 (искл)	0,405 (вкл)	30 (искл)	36 (вкл)		
Порог	-0,847 (искл)	0,405 (вкл)	30 (искл)	36 (вкл)	100	0.6
AUROC	0,6527		0,6047		0,6323	0,6342
Чувствительность (%)	93,8	18,7	98,6	86,2	40,3	40,2
Специфичность (%)	23,1	91,4	5,6	25,7	75,1	74,5

Примечание: AUROC площадь под кривой рабочей характеристики приемника, HSI индекс стеатоза печени, ОП отношение правдоподобия, ОТ окружность талии, ООТР отношение окружности талии к росту. Искл – патология может быть исключена, вкл – патология вероятна

Оценка частота и тяжести сопутствующей кардио-метаболической патологии у пациентов с НАЖБП в поликлинической практике

В общей сложности 174 квалифицированными терапевтами и гастроэнтерологами было включено 2843 пациента с недавно диагностированной НАЖБП из 18 городов, расположенных в 6 различных регионах России. Всего из-за проблем логистики в ходе исследования выбыло 16 участников (0,56 %). Большую часть исследуемой популяции составили женщины (62,2%), средний возраст которых ($49,7 \pm 8,2$) был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов-мужчин ($47,2 \pm 9,0$). Данные о сопутствующих

кардиометаболических патологиях приведены в таблице 5. Подавляющее большинство (2434/2843; 85,6%) участников исследования сообщали, что не курят, и только 201 пациент (7,1%) употреблял алкоголь как минимум один раз в неделю. Поскольку оценка курения и употребления алкоголя выполнялась с помощью самооценки по вопросам в ИРК, отсутствует информация о курении в пачка-годах и употреблении алкоголя в стандартных дозах этанола/неделю. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием в общей исследуемой популяции была избыточная масса тела / ожирение с распространенностью более 80%. Также часто наблюдалась гиперхолестеринемия в сыворотке крови (выявлена почти у 75% участников). Артериальная гипертензия была диагностирована у 57,8%, а СД 2-го типа – у 16,8% пациентов. В целом, 2263 пациента (79,6%) имели как минимум два сопутствующих заболевания обмена веществ (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение сопутствующих кардиометаболических патологий исходно (N = 2843)

Сопутствующее заболевание	
По характеру сопутствующего заболевания, n (%)*	
Артериальная гипертензия	1642 (57,8)
Избыточная масса тела / ожирение	2298 (80,8)
Повышенный уровень холестерина	2122 (74,6)
СД 2-го типа†	477 (16,8)
По количеству сопутствующих заболеваний, n (%)	
1	580 (20,4)
2	1112 (39,1)
3	869 (30,6)
4	282 (9,9)

Примечание: Доли в процентах рассчитываются в виде n/N. СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа. Пациенты могут иметь более одного сопутствующего заболевания. † В настоящем исследовании средняя концентрация гемоглобина A1c ± CO на исходном уровне составляла $6,1 \pm 1,4$ % (данные по этому параметру были доступны у 843 участников)

Оценка клинической эффективности терапии НАЖБП с включением ЭФЛ у пациентов с кардиометаболическими патологиями

У пациентов с ультразвуковыми признаками стеатоза исходно дополнительная терапия ЭФЛ была связана с выраженным и последовательным улучшением каждого параметра ультразвукового исследования как на 12-й, так и на 24-й неделе исследования, максимальное улучшение наблюдалось у 81,4 % пациентов на 24-й неделе в виде уменьшения эхогенности печени (Рисунок 2). Также наблюдалось статистически значимое снижение средних уровней трансаминаз (Рисунок 3). Среднее разницы парных значений АЛТ составило -20,4 Ед/л (ДИ 95% $\pm 1,1$), значений АСТ -16,5 Ед/л (ДИ95% $\pm 0,8$), а средних значений ГГТ -15,9 Ед/л

(ДИ95% $\pm 1,5$), нормализация АЛТ наблюдалась у 62,1%, АСТ - у 77,4%, ГГТ – у 37,7% пациентов.

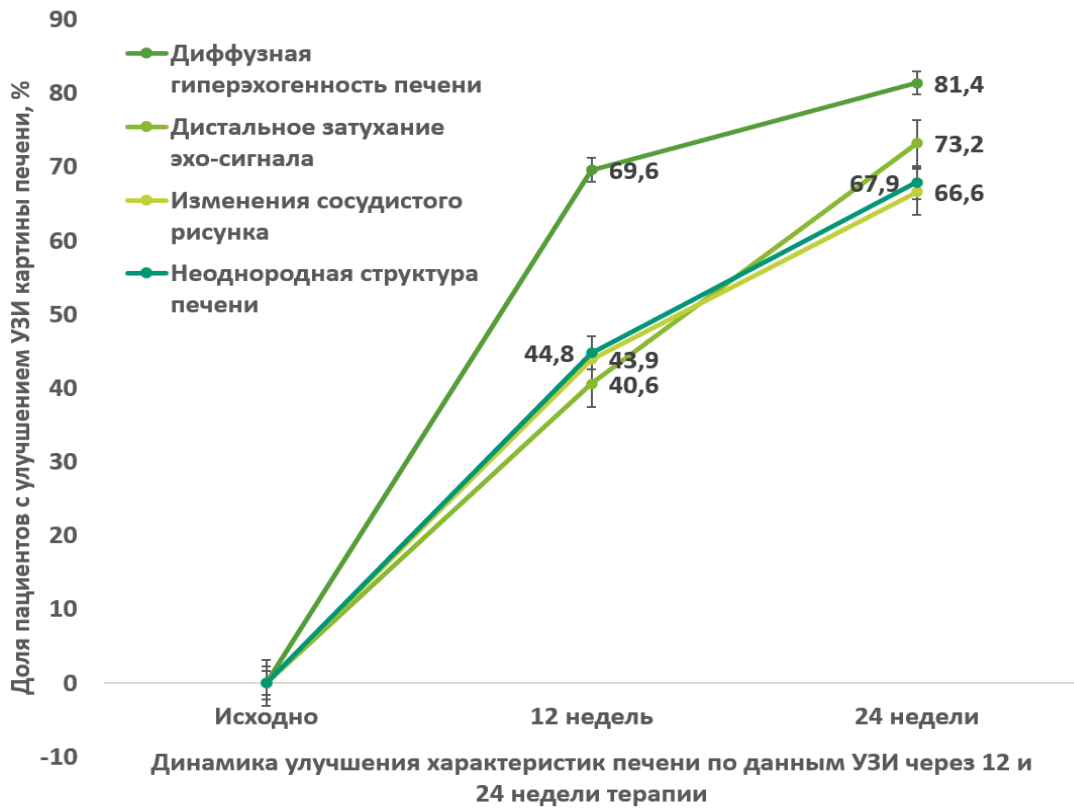


Рисунок 2 – Доля пациентов с улучшением ультразвуковой картины печени исходно, через 12 и 24 недели исследования (планки погрешностей отражают ДИ 95%). Оценивались параметры: диффузная гиперэхогенность печени, дистальное затухание эхо-сигнала, гетерогенность паренхимы печени, нарушения сосудистого рисунка

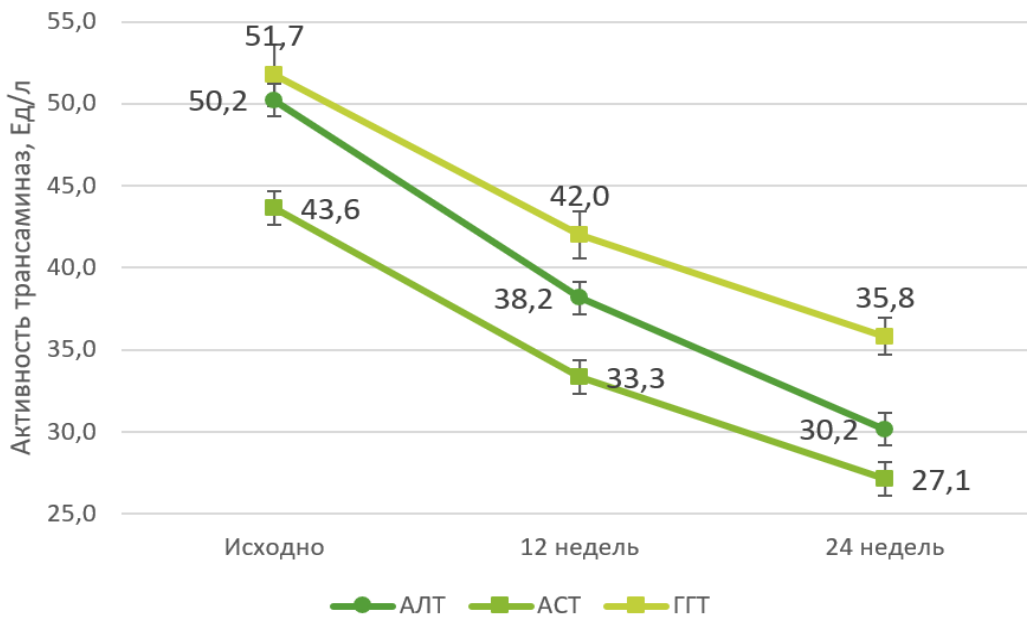


Рисунок 3 – Средние значения $\pm 95\%$ ДИ показателей функции печени (Ед/л) на исходном этапе и на неделях 12 и 24 в общей популяции участников исследования

Во всех подгруппах вне зависимости от количества сопутствующих кардиометаболических патологий (СД2Т, АГ, гиперхолестеринемия, повышение массы тела/ожирение) наблюдалось улучшение структуры печени по данным УЗИ (Таблица 7).

Таблица 7 – Доля (%) пациентов с улучшенными или неизменными результатами ультразвукового исследования после 24 недель терапии НАЖБП с включением ЭФЛ, в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Характеристики — %	Одно сопутствующее заболевание (N=570)		Два сопутствующих заболевания (N=1108)		Три сопутствующих заболевания (N=868)		Четыре сопутствующих заболевания (N=281)	
	+	Б/И	+	Б/И	+	Б/И	+	Б/И
Диффузная гиперэхогенность печени	69,3	30,7	68,8	31,2	67,2	32,8	69,0	31,0
Неоднородная структура печени*	35,6	64,4	45,3	54,5	45,3	54,7	38,8	60,8
Нечеткий и/или подчеркнутый сосудистый рисунок	15,4	84,6	21,1	78,9	26,5	73,5	24,4	75,6
Дистальное затухание эхо-сигнала	14,6	85,4	20,0	80,0	23,8	76,2	25,3	74,7

Примечание: * Ухудшение характеристики «неоднородная структура печени» произошло у 0,2 % пациентов с двумя сопутствующими заболеваниями и у 0,4 % пациентов с четырьмя сопутствующими заболеваниями. «+» - улучшение, Б/И – без изменений

Также выявлено значимое снижение уровней печеночных ферментов в подгруппах вне зависимости от количества кардиометаболических патологий (во всех подгруппах $p < 0,001$), среднее снижение уровней АЛТ составило 18,4–22,4 Ед/л, АСТ – 14,8–18,7 Ед/л и ГГТ – 15,5–19,5 Ед/л.

Из 2843 включенных в исследование пациентов 2077 (73,1 %) не получали гиполипидемической терапии (ГЛТ), а 766 (26,9 %) получали (764 пациента ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, 2 пациента - фенофибрат. При анализе динамики показателей липидного профиля в подгруппах, получавших ЭФЛ или ЭФЛ+ГЛТ отмечено, что у пациентов, получавших ГЛТ, улучшения всех липидных показателей были значимо более выраженными как через 12, так и через 24 недели ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

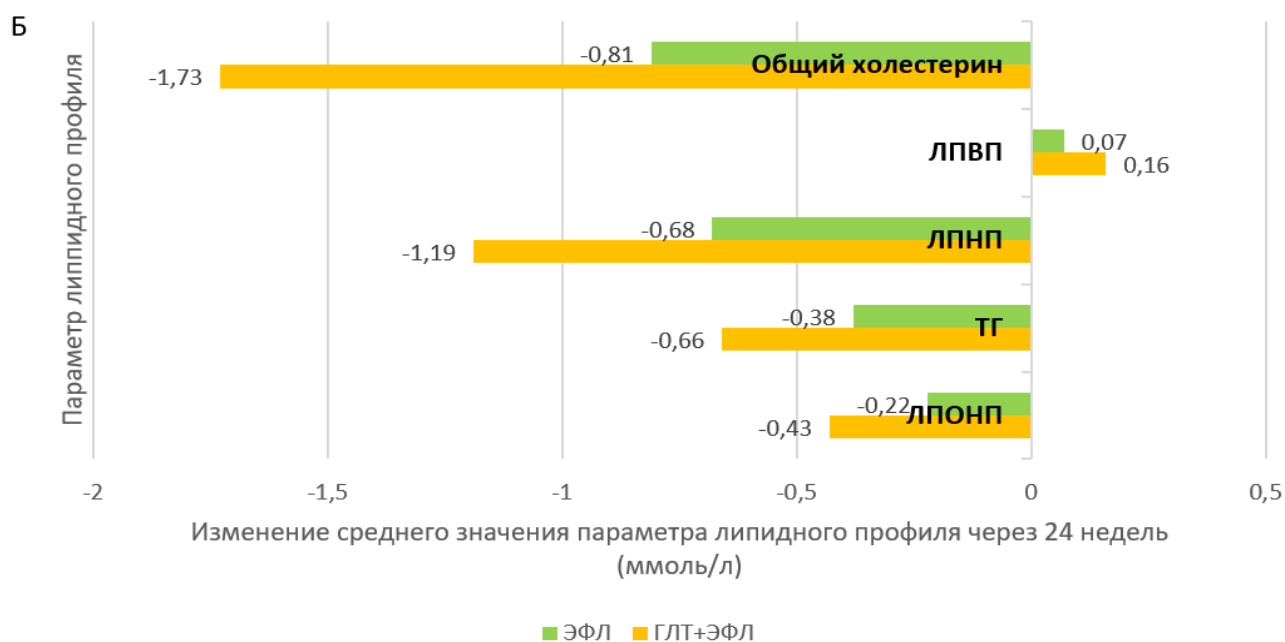
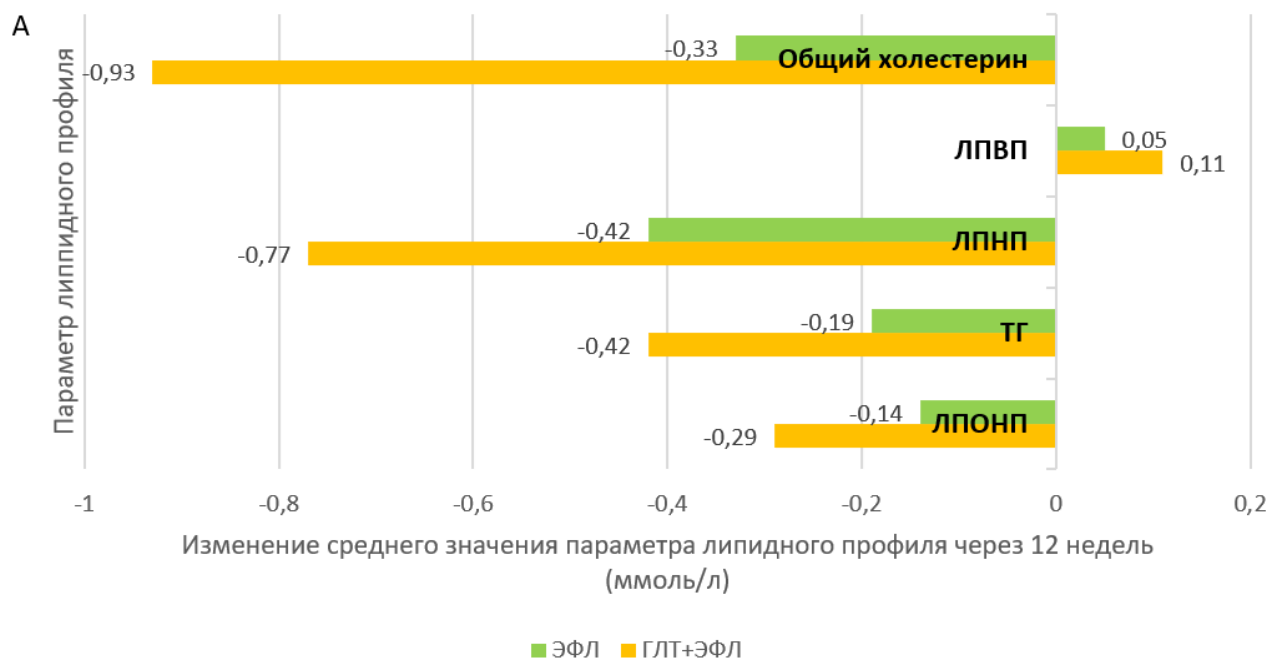


Рисунок 4 – Средние изменения липидного профиля в сыворотке крови от исходного уровня к неделе 12 (А) и к неделе 24 (Б). ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Оценка клинических особенностей подгрупп пациентов с НАЖБП с наибольшей эффективностью терапии

По результатам оценки лабораторных показателей было выявлено, что лучший ответ на терапию НАЖБП через 24 недели в условиях рутинной клинической практики наблюдался в ряде подгрупп пациентов:

- у курящих/куривших ранее по снижению медианы активности трансаминаз. Так снижение АЛТ у курящих -14.00 [-15.90 ; -12.00], у ранее куривших -17.00 [-19.00 ; -14.00] по сравнению с некурящими: -13.00 [-13.70 ; -12.00]), $p=0,007$, У некурящих снижение АСТ и ГГТ также было менее выраженным, чем у курящих/куривших ранее ($p=0.007$ и $p=0.001$ соответственно)
- у чаще употребляющих алкоголь:
 - По снижению активности ГГТ: -15 [-19.0 , -11.0] у употребляющих алкоголь 1-3 раза в неделю по сравнению с теми, кто употребляет 4 раза в год и реже -8 [-8.9 , -7.0]
 - По снижению концентрации ОХ]: -1.35 [-1.5 , -1.1] у употребляющих алкоголь 1-3 раза в неделю по сравнению с теми, кто употребляет 4 раза в год и реже -1.0 [-1.0 ; -0.9]
- медиана снижения АЛТ составила у пациентов с четырьмя сопутствующими заболеваниями составила -16 [$-18,0$; $-13,0$] по сравнению с одним сопутствующим заболеванием: -12 [$-13,2$; $-10,0$], $p<0.001$, медиана снижения АСТ – у пациентов с 4 сопутствующими патологиями составила -9.7 [-11.2 , -8.3] по сравнению с подгруппой с одним сопутствующим заболеванием -14 [-17.0 , -12.0] $p<0.001$ (здесь и выше приведены значения медианы [ДИ95%])
- у пациентов, которые отметили частый прием жирной пищи, наблюдалось более выраженное улучшение показателей липидного профиля, трансаминаз, стеатоза по данным УЗИ. Так, более выраженное снижение эхогенности печени по данным УЗИ по сравнению с пациентами, употреблявшими жирную пищу реже (улучшение отмечено у 77 % по сравнению с 66 %; $p = 0,001$)

Различия между подгруппами наблюдались преимущественно по медиане абсолютных изменений значений лабораторных показателей, которые варьировали от очень незначительных до умеренно выраженных. Хотя отмечена тенденция к более выраженным улучшениям лабораторных и инструментальных показателей, у пациентов, сообщивших при анкетировании о наличии факторов риска, потенциально отягчающих течение заболевания, а также в подгруппах с сопутствующими патологиями, значимые улучшения по сравнению с исходным состоянием наблюдались во всех подгруппах.

Связь между субъективной удовлетворенностью лечением участников исследования и объективными изменениями лабораторных показателей и данных УЗИ печени

У пациентов, терапией которых были довольны врачи (высокая и очень высокая удовлетворенность), наблюдалось более выраженное снижение ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ), общего билирубина и показателей липидного профиля (ЛПНП, общих

холестерин, ЛПОНП, триглицериды) по сравнению с врачами, охарактеризовавшими свою удовлетворенность терапией пациента как низкую и очень низкую. Для показателей углеводного обмена (ППГ и концентрация плазмы натощак) и ЛПВП значимой разницы не наблюдалось. Среди пациентов, удовлетворенных терапией, наблюдалось более выраженное снижение трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТ), из показателей липидного обмена значимой разницы достигли такие параметры как общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды. Для таких показателей как ЩФ, общий билирубин, ЛПВП, показатели углеводного обмена (концентрация глюкозы натощак, ППГ, HbA1c) статистически значимой разницы не обнаружено.

У пациентов, врачи которых отметили удовлетворенность терапией как высокую и очень высокую, чаще наблюдались значимые улучшения структуры печени по данным УЗИ по сравнению с теми пациентами, врачи которых отметили удовлетворенность терапией как низкую и очень низкую. Так, снижение гиперэхогенности наблюдалось у 80,1% пациентов, врачи которых были удовлетворены терапией по сравнению с 65,3% пациентов, врачи которых были не удовлетворены терапией ($p < 0,001$).

У пациентов, которые отметили свою удовлетворенность терапией как высокую и очень высокую, чаще наблюдались значимые улучшения структуры печени по данным УЗИ по сравнению с пациентами, которые отметили удовлетворенность терапией как низкую и очень низкую. Так, снижение гиперэхогенности наблюдалось у 84,6% удовлетворенных против 65,3% неудовлетворенных пациентов ($p < 0,001$).

Наиболее частыми жалобами и симптомами, отмеченными в индивидуальных регистрационных картах пациентов оказались: вздутие живота, головная боль и мышечная боль, дискомфорт в эпигастральной области, зуд, общая слабость, потеря аппетита, повышенная утомляемость, раздражительность, тошнота. Отмечено значимое снижение частоты каждого из упомянутых симптомов через 24 недели терапии. Так, дискомфорт в эпигастральной области, беспокоивший 82,1% больных исходно, описан только у 9,8% больных через 24 недели терапии. Повышенная утомляемость и общая слабость, наблюдавшиеся у 53,9% и 47,6%, через 24 недели терапии беспокоили 14,5% и 9,4% пациентов соответственно. По результатам 24 недель терапии НАЖБП уменьшение числа симптомов отмечено у 97,4% пациентов, чьи врачи были удовлетворены, по сравнению с группой пациентов, чьи врачи не были удовлетворены терапией – 91,0% ; $p < 0,0001$. По результатам 24 недель терапии НАЖБП уменьшение числа симптомов отмечено у 97,2% удовлетворенных пациентов по сравнению с 92,1% среди неудовлетворенных пациентов, $p < 0,0001$.

ВЫВОДЫ

1. St-индекс – удобный, простой, не требующий дополнительных финансовых затрат неинвазивный метод скрининговой диагностики стеатоза печени у амбулаторных пациентов (St-индекс), включающий клинические параметры данные о (1) возрасте, (2) объеме талии, (3) росте и (4) анамнестические данные о наличии или отсутствии сахарного диабета 2 типа.

2. Чувствительность St-индекса для исключения стеатоза печени при пороговом значении «-0,85» составила 93,8%, специфичность 23,1%, отношение правдоподобия для отрицательного результата – 0,27, для положительного результата – 1,22.

3. Установлено, что наиболее частыми сопутствующими патологиями у амбулаторных больных с НАЖБП оказались (1) повышение массы тела и ожирение (у 80,8% пациентов), (2) гиперхолестеринемия (у 74,6% пациентов), (3) артериальная гипертензия (у 57,8% пациентов). У большинства пациентов (79,6%) наблюдалось сочетание не менее двух компонентов метаболического синдрома.

4. Терапия НАЖБП с включением ЭФЛ у пациентов с сопутствующей кардиометаболической патологией в течение 24 недель позволила достичь улучшения структуры (регресс стеатоза по данным УЗИ у 81,4% больных ($p < 0.05$)) и функции печени (нормализация АЛТ у 62,1%, АСТ у 77,4% больных), улучшения субъективного состояния (73,1% больных перестали жаловаться на повышенную утомляемость, $p < 0,0001$).

5. На фоне терапии отмечено более выраженное улучшение ряда лабораторных (активность трансаминаз, липидный профиль) и/или инструментальных параметров (эхогенность печени по данным УЗИ) у пациентов, сообщавших о наличии факторов, усугубляющих течение заболевания (курение, алкоголь, частое употребление жирной пищи, наличие и количество сопутствующих кардиометаболических патологий). В то же время статистически значимые улучшения структуры по данным УЗИ и функции печени по данным лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ) по сравнению с исходным состоянием наблюдались во всех подгруппах.

6. Удовлетворенность терапией по данным анкетирования пациентов и врачей связана с объективными изменениями структуры печени по данным ультразвукового исследования: среди пациентов, терапией которых врачи были удовлетворены, снижение гиперэхогенности отмечено через 24 недели у 80,1%, среди тех, терапией которых врачи не были удовлетворены – у 59,7% ($p < 0,001$). Среди пациентов, удовлетворенных терапией, снижение гиперэхогенности отмечено через 24 недели у 84,6%, среди пациентов, не удовлетворенных терапией – у 65,3% ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с наличием факторов риска НАЖБП для выявления стеатоза печени на этапе поликлинического приема показано проведение разработанного в рамках данной работы St-индекса.

2. Для стратификации групп риска по наличию стеатоза печени с помощью St-индекса рекомендовано использовать следующие пороговые значения: при значении St-индекса $< -0,847$ стеатоз печени может быть исключен; при значении индекса выше $0,405$ риск стеатоза печени высокий. Промежуток значений St-индекса между $-0,847$ до $0,405$ не является информативным, что является ограничением метода. В этом случае требуется дальнейшая оценка рисков и диагностические мероприятия, в частности УЗИ печени.

3. Включение ЭФЛ в комплексную терапию пациентов с НАЖБП и кардиометаболической патологией показано для уменьшения стеатоза, достижения нормализации функциональных показателей печени и с целью снижения интенсивности неспецифических симптомов.

4. Назначение ЭФЛ в комплексной терапии НАЖБП рекомендовано вне зависимости от наличия факторов, усугубляющих течение заболевания, поскольку во всех подгруппах пациентов удалось добиться улучшения структуры и функции печени.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova E, **Starostin KM**. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. // **BMJ Open Gastroenterol**. – 2019 – Vol. 6. – №1. – Art. e000307 [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

2. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, **Starostin KM**. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). // **BMJ Open Gastroenterol**. – 2020. – Vol.7. – №1. – Art. e000341 [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

3. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova EN, Vovk EI, **Starostin KM**. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. // **BMJ Open Gastroenterol**. 2020. – Vol. 7. – № 1. – Art. e000368 [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

4. Maev IV, Samsonov AA, Lazebnik LB, Golovanova EV, Pavlov CS, Vovk EI, Ratziu V, **Starostin KM**. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // **Adv Ther.** – 2020. – Vol.37. – №11. – P. 4627-4640 [**Web of Science, Scopus, PubMed, Springer**]

5. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI, Palgova LK, **Starostin K**. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. // **Drugs Real World Outcomes.** – 2021. – Vol. 8. – №3. – P. 369-382 [**Scopus, PubMed**]

6. Ivashkin VT, Maev IV, Pavlov CS, Mayevskaya MV, Samsonov AA, Palgova LK, **Starostin KM**. Safety and Effectiveness of Essential Phospholipids Paste in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease or Viral Hepatitis. // **Turk J Gastroenterol.** –2021. – Vol. 32. – №9. – P. 750-757 [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

7. Osipova D, Kokoreva K, Lazebnik L, Golovanova E, Pavlov C, Dukhanin A, Orlova S, **Starostin K**. Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved. // **Front Pharmacol.** – 2022. – №13. – Art. 797923

8. Lazebnik L, Pavlov Ch, **Starostin K**, Popovic B, High compliance and treatment satisfaction with essential phospholipid treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease, // **Evidence for Self-Medication,** – 2022. – №2. – Art. 220082

9. Maev I, Pavlov Ch, **Starostin K**, Popovic B, Real-world evidence for beneficial effects of essential phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease, // **Evidence for Self-Medication,** – 2022. – №2. – Art. 220080.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – Аланинаминотрансфераза
АСТ – Аспартатаминотрансфераза
AUROC – Площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC)
ИМТ – Индекс массы тела
ДИ – Доверительный интервал
ЭФЛ – Эссенциальные фосфолипиды
ГГТ – Гаммаглутамилтрансфераза
HBsAg – Поверхностный антиген вируса гепатита В
НСV – Вирус гепатита С
НСI – Индекса стеатоза печени
НАЖБП – Неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – Неалкогольный стеатогепатит
ROC-кривая – Кривая рабочей характеристики приемника, кривая ошибок
AUROC – Площадь под ROC-кривой
СО – Стандартное отклонение
УЗИ – Ультразвуковое исследование
ОХ – Общий холестерин
ТГ – Триглицериды
ЛПНП – Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – Липопротеины очень низкой плотности
ЛПВП – Липопротеины высокой плотности
СД2Т – Сахарный диабет второго типа
ЩФ – Щелочная фосфатаза
ППГ – Постпрандиальная глюкоза
КТ – Компьютерная томография
МРТ – Магнитно-резонансная томография
ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
ФХ – Фосфатидилхолин