

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Павлов Чавдар Савов

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Жировой гепатоз: нозологическая единица, этиология, эпидемиология ..	15
1.2. Диагностика и скрининг жирового гепатоза .....	27
1.3. Фармакотерапия.....	33
1.4. Связь субъективных и объективных параметров.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	50
2.1. План исследования.....	50
2.2. Общие принципы проведения исследования .....	50
2.3. Дизайн исследования .....	51
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	61
3.1. Разработка скринингового метода диагностики жирового гепатоза .....	61
3.1.1. Описательные характеристики эпидемиологической выборки .....	61
3.1.2. Факторы, ассоциированные с жировым гепатозом .....	64
3.1.3. Разработка неинвазивного метода диагностики стеатоза.....	66
3.1.4. Распределение простого стеатоза и стеатогепатита в выборке.....	69
3.2. Оценка эффективности терапии жирового гепатоза .....	70
3.2.1. Характеристики выборки в наблюдательном исследовании.....	70
3.2.2. Диагностика и характеристики жирового гепатоза .....	72
3.2.3. Сопутствующая терапия в наблюдательном исследовании .....	73
3.2.4. Терапия жирового гепатоза.....	75
3.3. Оценка связи субъективных и объективных характеристик .....	98
3.3.1. Анализируемая когорта пациентов .....	98
3.3.2. Связь субъективной оценки и объективных параметров.....	100
3.3.3. Связь между удовлетворенностью лечением и числом жалоб.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [7, 127, 133]. Распространенность НАЖБП в странах Европы по данным пулированного анализа 17 исследований 2004-2019 гг. (n=85'203), составила 26,9% среди взрослого населения и имеет тенденцию к росту [82, 83]. В России по данным исследования DIREG-2. 2015г. распространенность НАЖБП в популяции взрослых амбулаторных больных составляет 37% [10]. Распространенность НАЖБП у лиц с кардио-метаболической патологией еще выше – так, например, среди лиц с ожирением ее частота составляет 50-90% [59, 61, 103, 169, 182].

Среди факторов риска развития НАЖБП принято отмечать повышенную массу тела и ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, синдром поликистоза яичников – все эти факторы объединяет метаболический синдром, патогенез которого связан с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью [38]. В этой связи НАЖБП может рассматриваться и как один из компонентов метаболического синдрома, и как его печеночная манифестация [34]. В 2020 году международной консенсусной панелью экспертов (A. Sanyal, Z Younossi et al.) предложено переименовать НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП). Новое название призвано обозначить тесную связь данной патологии печени с сопутствующими метаболическими патологиями [19, 125]. Классический взгляд на НАЖБП предполагает две формы: жирового гепатоза («чистого», или «простого» стеатоза,

НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с развитием фиброза и цирроза печени. В рамках данной концепции стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза. Клинически и стеатоз, и стеатогепатит как проявления НАЖБП протекают практически бессимптомно и чаще выявляются лишь при исследовании биохимических показателей крови по поводу другой патологии. В диагностике помогает выявление повышенных значений трансаминаз или «бессимптомной» гепатомегалии, однако, даже выявление указанных отклонений не гарантирует диагностику НАЖБП, что связано с их неспецифичностью и низким уровнем настороженности врачей в отношении данной патологии [9]. В то же время, клиническая и социо-экономическая значимость НАЖБП связана с тем, что ее наличие ассоциируется с кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти, а также может напрямую вести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме [33, 38, 40, 105, 135, 176]. Для упрощения диагностики разработан целый ряд малоинвазивных скрининговых алгоритмов, однако, они обычно требуют лабораторных данных. Так, в ряде клинических рекомендаций европейского и тихоокеанского обществ по изучению печени упоминаются индекс стеатоза печени (fatty liver index; FLI) и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score). При этом FLI требует данных триглицеридов сыворотки и гамма-глутамилтрансферазы, в то время для оценки показателя NAFLD liver fat score необходимы измерения инсулина в сыворотке натощак и аминотрансферазы [14]. В рамках скрининга непосредственно на приеме у врача общей практики эти 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. Одним из направлений данной работы является разработка дешевого и простого в применении метода диагностического скрининга.

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 результаты исследований по изменению образа жизни указывают на низкую приверженность большинства больных [172]. Поэтому актуальным остается вопрос разработки эффективных лекарственных препаратов. В этой связи следует отметить, что до сих пор отсутствуют общепринятые международные рекомендации по лекарственной терапии НАЖБП (так, рекомендации в ЕС, США, России, Китае отличаются), хотя с одной стороны рядом научных групп ведутся активные разработки новых лекарственных средств, а с другой – в ряде стран рекомендуется и применяется целый ряд фармакотерапевтических препаратов. Среди последних интерес представляют эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) с содержанием фосфатидилхолина  $>70\%$  [26, 85]. Результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют удовлетворительный профиль риска/пользы их применения при НАЖБП [62, 63]. Однако, до настоящего времени не проводилось комплексной оценки эффективности ЭФЛ у коморбидных больных с НАЖБП в условиях рутинной клинической практики. Это обстоятельство определило второе направление данной работы – 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 [146, 151]. Диапазон удовлетворенности пациента обычно измеряется в опросниках путем выбора варианта ответа в ряду «точно не согласен» - «скорее не согласен» - «не уверен» - «скорее согласен» - «точно согласен» или шкалы Ликерта (1-5) [16, 24, 109]. Отмечается, что удовлетворенность терапией может коррелировать с приверженностью лечению и, следовательно, влиять на результаты терапии [113]. В связи с чем в данной работе проведена оценка связи между субъективными результатами терапии

неалкогольной жировой болезни печени 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) [48].

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 [1].

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 [7, 39, 53, 177] и затем в систематическом обзоре [85] и систематическом обзоре с сетевым-метаанализом [63]. 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 кардио-метаболической 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 кардио-метаболической 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 кардио-метаболической коморбидностью.

Проведен анализ и выявлены среди пациентов с кардио-метаболической коморбидностью подгруппы с наибольшей эффективностью терапии НАЖБП с включением ЭФЛ.

Определена взаимосвязь между приверженностью терапии НАЖБП с включением ЭФЛ, субъективной удовлетворенностью терапией пациентами 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 гастрогастропанкреатоэнтерологии № 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.

### **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.

### **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 кардио-метаболическими 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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, 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. Полученные данные лишены внутренней противоречивости и согласуются с опубликованными ранее результатами исследований по данной тематике (внутренне и внешне валидны). Сформулированные выводы получены в результате диссертационного исследования 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 отделения гастрогастроэнтерологии № 57 ГБУЗ 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).

## **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**

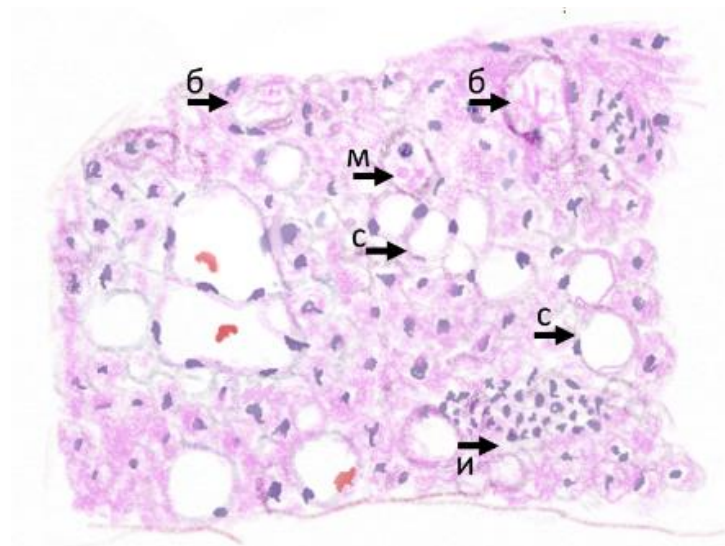
Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав с обзором литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Жировой гепатоз: нозологическая единица, этиология, эпидемиология

#### Определение

Жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – представляет собой заболевание, при котором в печени накапливаются жиры (>5% гепатоцитов с жировой каплей), причиной чего не является употребление алкоголя или другая известная этиологическая причина (например, вирусная, лекарственное поражение, болезнь Вильсона и т.д.), но которое связано с метаболическими нарушениями [175]. Выделяют три степени стеатоза – 1 – 5-33% гепатоцитов с жировыми каплями, 2 - 33-66%, и 3 - >66% гепатоцитов с жировыми каплями [38]. Типичные изменения при НАЖБП на гистологическом препарате отражены на рисунке 1.



Примечание: с – гепатоциты с макроvesикулярным стеатозом, и – лейкоцитарная инфильтрация паренхимы, б – баллонизация гепатоцитов, м – тельца Меллори-Денка. Биопсия печени демонстрирует стеатоз с признаками воспаления (стеатогепатита). Гематоксилин-эозин, увеличение x40, схема выполнена автором согласно [11].

Рисунок 1 – Гистологические признаки стеатоза и стеатогепатита

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2018 года, НАЖБП определяется как стеатоз печени, регистрируемый либо с помощью визуализирующего, либо гистологического исследования, после исключения вторичных причин накопления жира в печени, таких как значительное употребление алкоголя, длительное применение стеатогенных препаратов или моногенные наследственные расстройства [198].

### **Эпидемиология**

По оценкам, распространенность в мире составляет ~ 25 %; при этом наиболее высокие показатели отмечены в РФ (37 %), на Ближнем Востоке (31,8 %) и в Южной Америке (30,5 %) [10, 91]. НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в мире, и является признанным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и необходимости в трансплантации печени [145].

### **Факторы риска**

Основные факторы риска НАЖБП включают сахарный диабет 2 типа, ожирение, гиперлипидемию [29]. Высокая распространенность НАЖБП наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом, 40–70 % пациентов с НАЖБП имеют сахарный диабет 2 типа (СД2) [47, 181], и у 90 % наблюдается морбидное ожирение [181]. Среди факторов риска могут рассматриваться также прием определенных лекарственных препаратов, хотя при этих состояниях стеатоз печени правильнее рассматривать как проявление токсического повреждения печени [2].

### **Патогенез**

Говоря о патогенезе НАЖБП необходимо упомянуть классическую теорию двух ударов, согласно которой первый удар заключается в появлении жировых

капель в гепатоцитах, собственно стеатоза печени, а второй удар – отражает качественное прогрессирование заболевания от стадии «простого стеатоза» к стеатогепатиту [70]. В последствии теория двух ударов превратилась в теорию множественных ударов, поскольку выяснилось, что существует целый ряд факторов, которые могут вносить свой вклад в патогенез НАЖБП. Значительные успехи достигнуты в изучении механизмов трансформации стеатоза в стеатогепатит, при этом изучению патогенеза собственно стеатоза уделено меньше внимания [46, 152]. Скорее всего это связано с тем, что традиционно НАСГ рассматривался как состояние клинически и эпидемиологически более значимое, а простой стеатоз – как патология, которой можно по сути пренебречь в клинической практике, вплоть до рассмотрения его как «физиологической адаптационной» реакции на перегрузку организма жиром [89]. Такое отношение должно быть подвергнуто критике. Во-первых, развивая подобный взгляд, принять за реакцию на перегрузку жиром и абдоминальное ожирение (кардинальный критерий метаболического синдрома), что, очевидно, некорректно. Во-вторых, в рамках НАЖБП стеатогепатит развивается на фоне стеатоза, а стеатоз с точки зрения патогенеза заболевания является необходимым условием присоединения воспаления, что приводит к мысли о том, что в отсутствии стеатоза не будет и стеатогепатита, и хотя бы поэтому стеатоз печени заслуживает внимания исследователей и клиницистов как самостоятельная патология. В-третьих, последние данные показывают, что простой стеатоз следует рассматривать как фактор повышения риска смерти, связанной с заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы [47, 166, 209]. Помимо этого, и стеатоз, и стеатогепатит – факторы риска фиброза печени [168].

Таким образом, с точки зрения патогенеза интерес представляют два вопроса:

- Что служит триггером воспалительного процесса на фоне избытка жира в паренхиме печени?
- Что вызывает появление жировых капель в гепатоцитах?

Первый вопрос, касающийся триггеров воспалительного процесса, как уже было отмечено выше, разработан достаточно интенсивно. Выявлен целый ряд

факторов, которые могут играть роль в этом процессе. Наиболее важными принято считать следующие [46]:

1. Оксидативный стресс и перекисное окисление избытка накопленных липидов, служащих субстратом для свободно-радикальных форм кислорода, которые в свою очередь вызывают воспаление через альтерацию внутриклеточных молекулярных структур [46].

2. Инсулинорезистентность, которая, предрасполагает и к развитию стеатоза, и к его прогрессированию в стеатогепатит [28, 108].

3. Дисфункция митохондрий, ведущая к неэффективному бета-окислению жиров, дальнейшее накопление свободно-радикальных форм кислорода с последующей активацией ядерного фактора-каппа-Б (NF-κB) и инфламасом NLRP3 (содержащих пириновый домен 3), приводящих к продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, and ФНО-α. Помимо этого, повреждение митохондриальных мембран может приводить к появлению митохондриальных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) в цитоплазме, что расценивается клеткой как молекулярный паттерн, ассоциированный с угрозой/повреждением (DAMP), что также приводит в инициации воспалительного процесса [164, 179].

4. Дисфункция жировой ткани с избыточной секрецией лептина (имеющего профиброгенные свойства) вследствие формирующейся резистентности к нему, и дальнейшей активацией стеллатных клеток (Ито) и продукцией коллагена.

5. Микробиотический дисбиоз, который может сопровождаться повышением концентрации в просвете кишки провоспалительных метаболитов жизнедеятельности бактериальных симбионтов и повышением проницаемости кишечной стенки. К таким провоспалительным метаболитам относятся, в частности, так называемые молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), включающие липополисахарид, бактериальные липопротеины, пептидогликаны, бактериальные полисахариды, этанол, вирусную РНК, белки бактериальной стенки. Дисбиоз может также приводить к нарушению

метаболизма холина и его дефициту, что, как известно, ведет к появлению стеатоза печени. Наконец, дисбиоз может опосредовано оказывать влияние на экспрессию фарнезоидного X-рецептора, в свою очередь вовлеченного в регуляцию метаболизма жиров, регенерации, воспалительного процесса, фиброгенеза и канцерогенеза [35]. Отмечается важное участие Toll-like рецепторов в регуляции воспалительного процесса [42].

6. Стресс эндоплазматического ретикулума с последующей реакцией «замирания» клетки в виде остановки синтеза протеинов, активацией c-jun N-терминальной киназы и сигнальных путей, инициирующих воспаление и апоптоз. Также активируется БСРЭС-1с-зависимые сигнальные пути, приводящие к дальнейшему накоплению жира в гепатоцитах (SREBP – Sterol regulatory element-binding protein, белки, связывающие регуляторный элемент стерола) [46].

7. Генетические полиморфизмы, вносящие свой вклад в развитие НАЖБП и НАСГ, например, полиморфизм гена пататин-подобной фосфорилазы-3 (PNPLA3), кодирующей белок адипонутрин, способный оказывать влияние на метаболизм триглицеридов [46].

8. Эпигенетические модификации – стабильные ядерные изменения, не затрагивающие непосредственно последовательность нуклеиновых кислот, такие как метилирование ДНК и модификация гистонов, изменение активности микро-РНК, могут быть ассоциированы с развитием НАСГ, что продемонстрировано в модели на мышах [96].

Были предприняты попытки создать модели, которые помогли бы оценить риск развития НАСГ у различных больных со стеатозом [21, 31, 66], однако, пока они не позволяют выделить однозначно подгруппу больных высокого риска и имеют ряд ограничений. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2018 года, больных с метаболическим синдромом, или, иначе говоря, с кардио-метаболической коморбидностью следует рассматривать как подгруппу больных с высоким риском развития НАСГ [198]. С одной стороны, это позволяет говорить о том, что больные с НАЖБП и сопутствующей патологией кардио-метаболического профиля требуют

повышенного внимания и интенсивной терапии, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных. С другой стороны, в отсутствие более точных прогностических моделей, справедливо рассматривать любого пациента со стеатозом печени как кандидата на НАСГ.

Это подводит нас к вопросу изучения патогенеза собственно стеатоза. Наглядным с точки зрения патофизиологии и патогенеза для понимания механизмов развития стеатоза, представляются две экспериментальных модели на животных [33, 41, 93, 205].

Первая из моделей проливает свет на *метаболический* путь патогенеза стеатоза. В данной модели у мышей женского пола вызывалась блокада трансмембранных транспортеров глюкозы 4 типа (Glucose transporter type 4 - GLUT4), и, таким образом, индуцировалась инсулинорезистентность периферических тканей (системная). Вслед за этим закономерно наблюдалась гипергликемия, избыток глюкозы частично захватывался печенью и трансформировался в жирные кислоты и триглицериды посредством *de novo* липогенеза, что приводило к появлению жировых капель в гепатоцитах, собственно стеатоза печени. На рисунке 2 ниже продемонстрировано, что в группе с индуцированной инсулинорезистентностью уже через 2 часа концентрация триглицеридов в печени значимо повышалась по сравнению с контрольной группой, в дальнейшем этот разрыв увеличивался.

Такой путь тесно связан с системной инсулинорезистентностью, и отсюда становится понятно взаимоотношение НАЖБП и сахарного диабета 2 типа, НАЖБП и метаболического синдрома, НАЖБП и синдром поликистозных яичников (СПКЯ), поскольку инсулинорезистентность рассматривается как важное звено патогенеза в развитии этих патологий [38]. В условиях инсулинорезистентности, которая может быть вызвана целым рядом вариантов генетических полиморфизмов [43] печень принимает на себя гипергликемический удар, превращает глюкозу в жирные кислоты и триглицериды, появляется стеатоз.

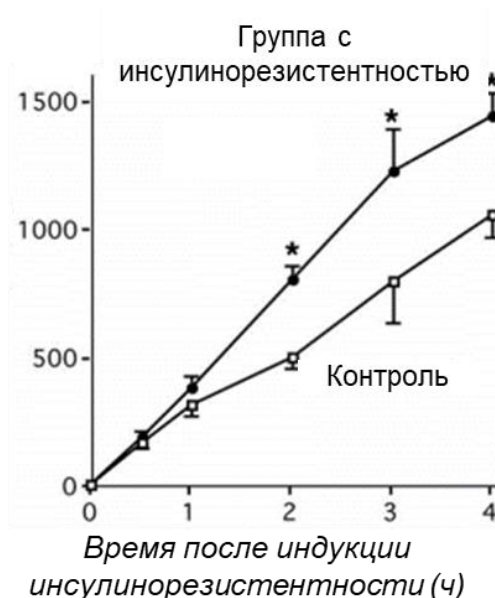
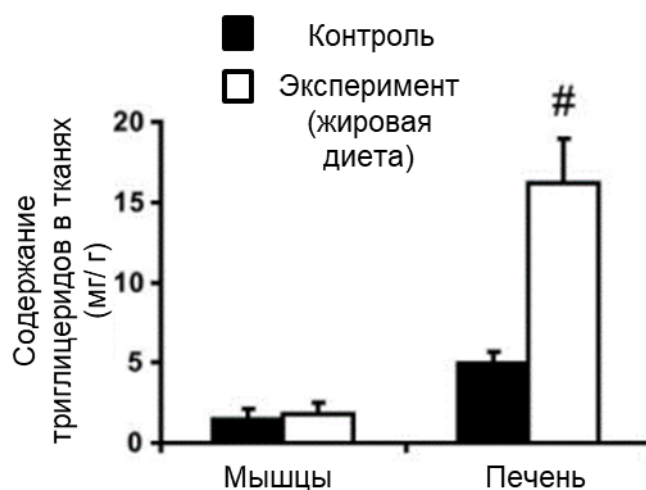


Рисунок 2 - Динамика изменения уровня триглицеридов в печени (мг/дл) в экспериментальной группе мышей с индуцированной инсулинорезистентностью и в контрольной группе, данные приведены согласно [33, 41, 93, 205]

Вторая экспериментальная модель, которая наглядно демонстрирует алиментарный путь патогенеза стеатоза печени, проведена с крысами Спрег-Доули мужского пола (300-350г), которые получали жирную диету (59% жира), контрольная группа крыс получала стандартное питание (10% жира). Интересно, что уже через 3 суток в группе крыс, получавших жирную диету, наблюдался стеатоз печени. В данной случае печень принимает удар в виде экзогенной жировой перегрузки и накапливает избыток поступающего с пищей жира в форме жировых капель. На рисунке 3 ниже видно, что спустя 3 суток печень крыс, получавших жирную диету, значительно накопила триглицерида в отличие от контрольной группы, при этом содержание триглицеридов в мышцах было сопоставимым в группах.



Примечание: # - значимая разница ( $p < 0,05$ ). Данные приведены согласно [128, 131].

Рисунок 3 – Уровень триглицеридов в мышцах и печени крыс Спрег-Доули спустя 3 суток диеты с высоким уровнем жиров (59%) в экспериментальной группе и стандартной диете (10% жира) в контрольной группе (мг/дл)

Столь короткий срок, достаточный для того, чтобы вызвать стеатоз печени подсказывает, что это состояние, будучи столь легко индуцируемым, может быть обратимым. И действительно, мы знаем из клинических данных, что стеатоз – полностью обратимое состояние при условии адекватной терапии [186, 202]. Интересно, что в экспериментальной группе описанной выше модели, помимо выявленного стеатоза печени, обнаружена инсулинорезистентность гепатоцитов. Для того, чтобы продемонстрировать, что патологический круг замыкается, достаточно показать, что локальная инсулинорезистентность гепатоцитов может привести к системной инсулинорезистентности периферических тканей. Это было сделано Cai и соавт. в 2005 году в экспериментальной модели на грызунах [122]. Данный порочный круг может быть представлен следующим образом (рисунок 4).

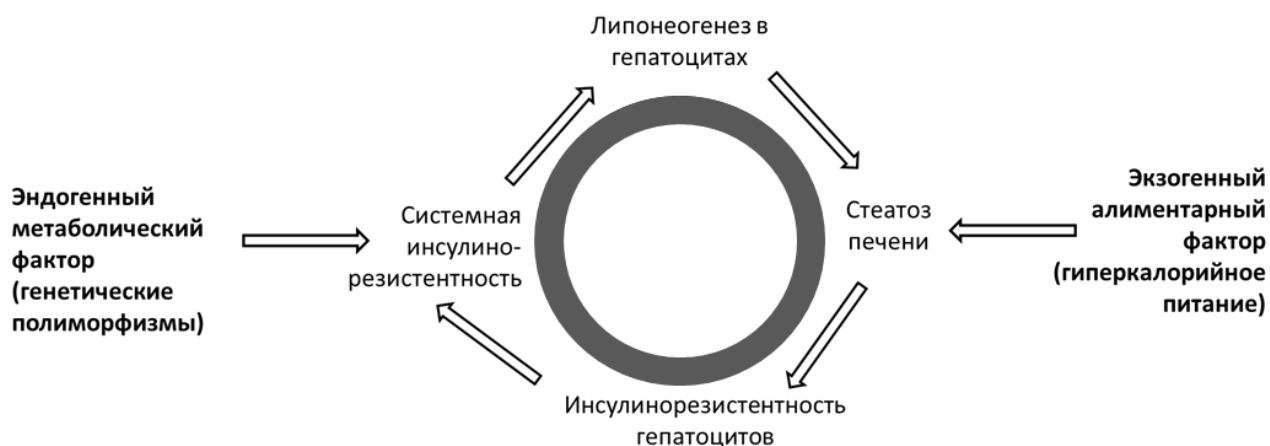


Рисунок 4 - Порочный круг патогенеза стеатоза печени и инсулинорезистентности

О том, что между инсулинорезистентностью и неалкогольной жировой болезнью печени имеется порочный круг, упоминали и ранее [25], однако, модель, представленная выше, представляется лаконичным синтетическим обобщением накопленных данных относительно патогенеза стеатоза.

Таким образом, можно говорить о следующих сценариях развития стеатоза печени:

1) Метаболический путь патогенеза стеатоза печени

Инсулинорезистентность периферических тканей → транзиторная гипергликемия → захват избытка глюкозы печенью → липонеогенез → накопление триглицеридов в печени в форме жировых капель в гепатоцитах [33, 93, 118, 205]. В таком случае предиабет можно рассматривать как причину развития НАЖБП.

2) Алиментарный путь патогенеза стеатоза печени

Перегрузка калориями → трансформация избытка калорий в жиры и в печени в форме триглицеридов, образующих жировые капли в гепатоцитах (стеатоз печени) → инсулинорезистентность гепатоцитов [128]. В этом случае НАЖБП может рассматриваться в качестве первичного звена нарушения обмена, представляя собой печеночную манифестацию метаболического синдрома, ведущего к предиабету.

3) Смешанный путь патогенеза стеатоза печени

В рутинной клинической практике, следует полагать, как экзогенный фактор (перегрузка калориями), так и эндогенный (инсулинорезистентность) могут иметь место и сосуществовать параллельно, и в этом случае клиническую манифестацию предиабета и НАЖБП следует ожидать одновременно. В то же время, в зависимости от доминирующего пути патогенеза, в той или иной выборке пациентов, исследователи могут обнаружить, что НАЖБП привела к предиабету или предиабет привел к НАЖБП – это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, что отражает реципрокную взаимосвязь данных патологий [215].

Вне зависимости от конкретного пути патогенеза стеатоза печени, накопление триглицеридов в гепатоцитах может быть реализовано посредством нарушения следующих физиологических процессов:

- 1) Утилизация жирных кислот и триглицеридов в гепатоцитах (липолиз);
- 2) Синтез de novo жирных кислот и триглицеридов в гепатоцитах (липонеогенез);
- 3) Секреция (эвакуация) жирных кислот и триглицеридов из гепатоцитов;
- 4) Объем усвоенных с пищей жирных кислот и триглицеридов.

Таким образом, подходы к терапии, направленные на регресс стеатоза, тем или иным образом должны повлиять на один или несколько из приведенных выше процессов.

### **Клинические проявления и фармакоэкономическое значение**

Клинически НАЖБП охватывает широкий спектр гистологических изменений, начиная от простого стеатоза («собственно стеатоза») и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), характеризующимся воспалением и фиброзом [23]. НАСГ составляет примерно 2-12,2 % случаев НАЖБП, точная эпидемиологическая оценка затруднительна, поскольку для диагноза НАСГ обычно требуется биопсия [181]. НАСГ может вызывать развитие фиброза печени, который, в свою очередь, может привести к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [36, 38]. Таким образом, НАЖБП может напрямую прогрессировать до

таких осложнений, таких как цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и связанная с заболеваниями печени смертность [212]. Отмечается всё возрастающая значимость НАЖБП для общественного здравоохранения. Так, согласно данным исследования глобального бремени болезней (Global burden of disease), за период с 2007 по 2017 год отмечен рост такого популяционного показателя как человек-лет нетрудоспособности в связи с раком печени, вызванном НАСГ на 37,4% [92].

Также известно, что НАЖБП существенно повышает риск фатальных сердечно-сосудистых событий и, следовательно, может ухудшить показатели общей смертности [106, 195]. Причем, даже простой стеатоз, который можно диагностировать с помощью УЗИ, связан с трехкратным увеличением частоты сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без НАЖБП [135]. Данных, доступных на сегодняшний день, достаточно, для того, чтобы утверждать, что НАЖБП имеет существенное фармакоэкономическое значение, повышает затраты и нагрузку на систему здравоохранения, ухудшает прогноз больных и снижает их качество жизни [91, 95, 138, 139, 171].

### **От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени – новая концепция для жирового гепатоза**

НАЖБП все чаще рассматривают как печеночное проявление метаболического синдрома, включающего в себя группу таких метаболических нарушений, как гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение и системная артериальная гипертензия [84, 133]. Показано, что риск развития и степень тяжести НАЖБП возрастают по мере увеличения количества присутствующих компонентов метаболического синдрома [84, 90]. Ожирение считается главным фактором риска развития НАЖБП: среди людей с ожирением частота выявления НАЖБП составляет до 74 % [30, 34, 80].

Более того, все большее количество данных свидетельствует о том, что НАЖБП также может рассматриваться как независимый фактор риска развития метаболического синдрома [34]. Было показано, что НАЖБП повышает риск

развития сахарного диабета 2-го типа (СД2Т), атерогенной дислипидемии и усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также повышает риск сердечно-сосудистой смерти [47, 88, 135].

Было обнаружено, что степень тяжести НАЖБП, определяемая по данным ультразвукового исследования, связана с отклонениями в метаболических профилях пациентов [200]. Действительно, НАЖБП рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома, который включает гиперлипидемию, непереносимость глюкозы, ожирение и артериальную гипертензию [84, 106, 139, 196].

В этой связи было предложено пересмотреть нозологическую единицу НАЖБП как метаболически ассоциированную жировую болезнь печени. В числе наиболее важных изменений отметим:

1. Переход от диагноза исключения с негативными критериями к диагнозу с конкретными позитивными критериями
2. Отказ от дихотомии НАЖБП/НАСГ (простого стеатоза и стеатогепатита)
3. Стеатоз – ключевой критерий патологии (в сочетании с признаками метаболических нарушений)
4. Рассмотрение нозологической единицы в рамках нескольких фенотипов
5. Выделение подгрупп пациентов согласно фенотипу для выработки новых терапевтических подходов [19, 125, 126, 203].

Критерии МАЖБП помогают более эффективно выявлять пациентов с высоким риском [55]. Представляется, что концепция МАЖБП поможет выработать новые подходы к эффективному скринингу, диагностике и терапии больных. В данной работе мы учитываем концептуальные предложения МАЖБП, однако, продолжаем использовать термин НАЖБП, поскольку именно он соответствует общепринятым стандартам диагноза «жировой гепатоз» K76.0 (МКБ 10), DV92 (МКБ 11).

## 1.2. Диагностика и скрининг жирового гепатоза

Простой стеатоз и стеатогепатит, как уже было упомянуто, клинически, практически никак не проявляются, пациент может не проявлять никакого беспокойства, а симптомы, которые можно выявить, как правило, неспецифичны и не выражены. В этой связи диагностика заболевания вызывает трудности и чаще всего становится случайной находкой при проведении тех или иных лабораторных или инструментальных диагностических тестов по другим причинам. В связи с этим, НАЖБП обычно выявляется с помощью биохимических и инструментальных (визуализирующих) методов диагностики [56, 68].

Биопсия печени является золотым стандартом диагностики заболеваний печени. В то же время это инвазивный и дорогостоящий метод, он нецелесообразен для скрининга больших популяций [101, 124, 156]. Методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются дорогостоящими и могут быть труднодоступны; компьютерная томография и УЗИ имеют свои ограничения, связанные с техническими особенностями метода [54, 101].

На УЗИ для оценки стеатоза обращают внимание на относительную эхогенность паренхимы печени и коркового слоя правой почки, а также на прослеживаемость сосудистого рисунка. На КТ плотность паренхимы может быть оценена в единицах Хаунсфилда, МРТ выполняется в режиме оценки фракции жира, взвешенной по протонной плотности (PDFF, Proton density fat fraction) [119].

Следует подчеркнуть, что отличить стеатоз от стеатогепатита из всех визуализирующих методов диагностики может помочь только МР-эластография [60]. Помимо нее только гистологическое исследование пункционного материала печени может рассматриваться как надежный метод диагностики НАСГ. Оба метода имеют ограниченное применение в практической медицине, именно поэтому ценность дихотомии НАЖБП/НАСГ подвергнута сомнению в концепции МАЖБП.

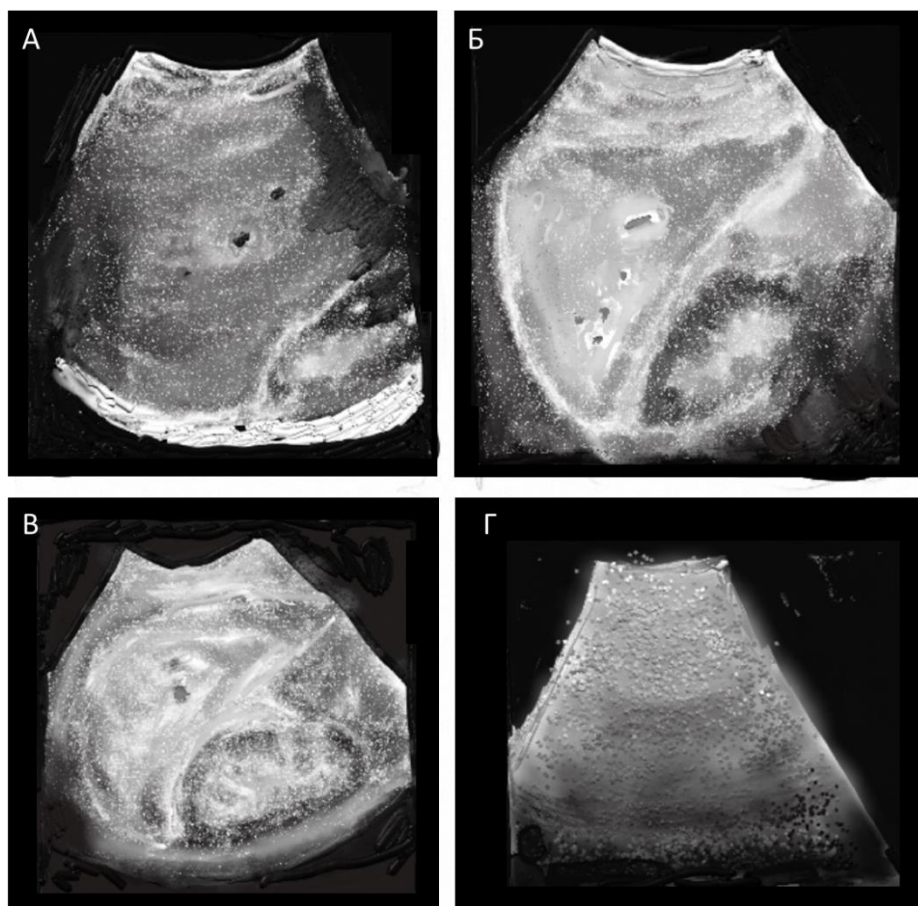
Говоря о неинвазивных методах диагностики НАЖБП, такие суррогатные маркеры как FLI [201], HIS [97], и NAFLD-LFS [165] не обладают достаточной

валидацией и не могут количественно точно оценить стеатоз [54, 143, 153, 165]. В то же время, данные методы имеют ценность для эпидемиологического анализа популяций. Так, было установлено, что измерение окружности талии (ОТ) может быть также надежно, как и индекс FLI [87, 134], а отношение окружности талии к росту (ООТР) показало большую надежность, чем ОТ, хотя это положение оспаривается [32, 134].

Распространенность НАЖБП в разных популяциях варьирует, однако, совершенно точно то, что в последние десятилетия она растет [40, 149]. Рассмотрим далее наиболее широко применяемые методы диагностики НАЖБП, рекомендованные клиническими руководствами в разных странах, а именно, УЗИ и «печеночные» пробы.

### **Ультразвуковое исследование в диагностике жирового гепатоза**

На рисунке 5 ниже представлен жировой гепатоз разных степеней по данным УЗИ [174].



Примечание: в норме эхогенность ниже коркового вещества правой почки (А). При стеатозе 1 степени (мягкий стеатоз) эхогенность печени выше эхогенности коркового вещества правой почки (Б). При стеатозе 2 степени (умеренный стеатоз) эхогенность печени еще более выражена, сосудистый рисунок прослеживается с трудом (В). При стеатозе 3 (выраженный стеатоз) степени печень и сосудистый рисунок не визуализируется вследствие выраженной эхогенности (Г). Рисунок выполнен автором согласно [174], классификация согласно [13].

Рисунок 5 – УЗИ-картина печени (схема) в норме и при стеатоза печени 1-ой, 2-ой и 3-ей степеней

УЗИ в настоящий момент наиболее доступный и наиболее часто используемый инструмент диагностики НАЖБП [101], хотя некоторые ограничения, связанные со страхованием в РФ, затрудняют его использование для скрининга патологии [181].

Имеющиеся данные убедительно демонстрируют высокую диагностическую ценность метода [60]. Чувствительность и специфичность УЗИ в оценке стеатоза составляет 79,7% и 86,2% соответственно и сопоставима с чувствительностью и специфичностью МРТ (76,7-90,0%, 87,1-91% соответственно) [60]. Чувствительность КТ также имеет значение, сопоставимое с УЗИ (82%) [60]. Метаанализ 34 исследований показал, что диагностическая ценность УЗИ

сопоставима с гистологическим исследованием пункционного материала печени в отношении стеатоза 2-ой и 3-ей степени [68]. Таким образом, УЗИ рассматривается как оптимальный инструмент рутинной диагностики жирового гепатоза на сегодняшний день [4]. Необходимо отметить, что наиболее точным вариантом УЗИ для диагностики стеатоза является количественная стеатометрия по коэффициенту затухания (САР) ультразвукового сигнала [8], однако, этот подход не был доступен для анализа, поскольку на данный момент недостаточно распространен в клинической практике.

### **Биохимический анализ крови в диагностике жирового гепатоза**

Принято считать, что аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ) являются полезными суррогатными параметрами оценки НАЖБП [173, 214]. На сегодняшний день НАЖБП является наиболее частой причиной отклонений от нормы показателей функции печени, что связано с растущей распространенностью ожирения во всем мире [51, 71, 167]. Обычно наблюдаемой биохимической картиной при стеатозе печени на фоне НАЖБП является повышение уровней трансаминаз, при котором уровни АЛТ превышают уровни АСТ [190]. При прогрессировании стеатоза печени с развитием НАСГ и сопутствующего фиброза печени уровни АСТ могут повышаться, в результате чего растет отношение АСТ к АЛТ [79, 107, 190]. Возможно также умеренное выраженное повышение уровней ГГТ [190]. В то же время было показано, что уровни печеночных ферментов не всегда коррелируют с гистологической тяжестью поражения при НАЖБП [193]. Может наблюдаться НАСГ при нормальных уровнях трансаминаз, и повышение уровня трансаминаз в отсутствие НАСГ [142]. Стоит отметить, что до 80 % пациентов с НАЖБП не имеют отклонений от нормы уровней печеночных ферментов. Нормальные уровни трансаминаз не означают отсутствие стеатоза или стеатогепатита [112, 170]. При двухлетнем наблюдении за больными с гистологически подтвержденным НАСГ и повышением уровня трансаминаз

оказалось, что у части больных трансаминазы спонтанно приходили в норму, а у другой части больных – они колебались [49]. Все это затрудняет возможность отслеживать динамику течения НАЖБП, ориентируясь на уровень трансаминаз. В связи с этим роли аминотрансфераз в концепции МАЖБП уделяется меньше внимания, чем, собственно, стеатозу как диагностическому критерию [19, 125, 207]. Тем не менее уровни АЛТ, АСТ и ГГТ, а также отношение АСТ/АЛТ включены в различные панели биомаркеров, предназначенные для оптимизации точности диагностики НАЖБП [144]. Нормальное отношение АСТ к АЛТ составляет приблизительно 0,8 и при НАЖБП, как правило, не превышает 1,0, хотя при развитии цирроза это отношение может составлять  $> 1,0$  [120, 147]. Таким образом, уровни АСТ и АЛТ, а также их отношение традиционно служат клинической настороженности практического врача и подсказывают программу дальнейшего диагностического поиска.

### **Неинвазивные методы диагностического скрининга жирового гепатоза**

Среди неинвазивных диагностических методов скрининга выявления стеатоза принято указывать FLI, HSI, SteatoTest, LAP, ION, NAFLD-LFS, однако, все эти методы требуют как минимум лабораторных данных (чаще всего печеночные пробы, глюкоза крови, тромбоциты или липидный профиль) 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) – см. таблицу 1 [48].

Таблица 1 – Существующие диагностические биомаркеры диагностики стеатоза при НАЖБП

Индекс оценки стеатоза	Ч п-ов	В-т	Пол	ИМТ	СД 2	Сист давл	ГПН	АЛТ	АСТ /АЛТ	ГГТ	ТГ	Др. п-ли
FLI	4			X						X	X	
HSI	3			X	X				X			
SteatoTest	12	X	X	X				X		X	X	X
K-NAFLD	7	X	X			X	X	X			X	X
LAP	3		X								X	
ION	3/4		X					X			X	X
NAFLD-LFS	4				X				X			X

Примечание: Ч П-ов – число расчетных параметров, в-т – возраст, ИМТ – индекс массы тела, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, Ч. Тр – число тромбоцитов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ/АЛТ – отношение уровня аспартатаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе, ГГТ - Гамма-глутамилтрансфераза, ТГ – триглицериды, Сист давл – систолическое давление, ГПН – уровень глюкозы плазмы натощак, Др. лаб. п-ли – другие лабораторные показатели. Приведено из [48, 67].

Как это видно из таблицы, ни один из этих методов диагностического скрининга не является полностью неинвазивным, а значит не может применяться в рамках первичного амбулаторного приема. Далее, в таблице 2, приведены сравнительные данные о точности и применении некоторых из упомянутых выше тестов.

Таблица 2 - Диагностическая точность некоторых расчетных индексов стеатоза печени

Метод	Точность	Применение
SteatoTest	Площадь под кривой ошибок (AUROC) 0.72–0.86 Чувствительность 85%–100%, Специфичность 83%–100%	Значение <0.3 –стеатоз исключен; >0.72 наличие стеатоза
FLI*	Площадь под кривой ошибок (AUROC) 0.84 Чувствительность 87%, Специфичность 86%	Значение <30 – жировой гепатоз, >60 – отсутствует жировой гепатоз
HSI*	Площадь под кривой ошибок (AUROC) 0.82 Чувствительность 93.1%, Специфичность 93.1%	Значение <30 – жировой гепатоз отсутствует, >36 – наличие жирового гепатоза.
K-NAFLD score**	Площадь под кривой ошибок (AUROC) 0.93 Чувствительность 97%, Специфичность 94,8%	Значение <-3.285 – НАЖБП исключен, >0.884 наличие НАЖБП.

Примечание: \* - УЗИ референс, \*\* - NAFLD liver fat score – референс. Приведено из [143].

С одной стороны, данные методы позволяют добиться удовлетворительного уровня точности (высокие значения чувствительности и специфичности, высокие

значения площади под кривой ошибок (AUROC), удовлетворительная прогностическая ценность методов). С другой стороны, для расчета необходимы данные, которые на первичном приеме могут быть недоступны.

Таким образом, учитывая отсутствие полностью неинвазивных методов диагностического скрининга НАЖБП, с одной стороны, и проблему клинической диагностики и маршрутизации больных НАЖБП в условиях клинической практики и ограниченных временных и материальных ресурсов, одним из направлений данного исследования стала разработка полностью неинвазивного метода скрининга НАЖБП.

### **1.3. Фармакотерапия**

Лечение НАЖБП, как правило, предусматривает модификацию образа жизни, в том числе изменение рациона питания и увеличение физической нагрузки для снижения массы тела [47, 186, 194]. В ряде исследований показано, что снижение массы тела и физические нагрузки обеспечивают регресс стеатоза и снижение активности НАЖБП по шкале “Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score” (NAS) [94, 104]. Также имеются данные, что диета, снижение массы тела и физические упражнения способны помочь достичь регресса стеатоза и снизить интенсивность воспаления [94]. Это находит свое отражение в национальных клинических рекомендациях разных стран, где модификация образа жизни рекомендована всем пациентам НАЖБП [4, 6, 72, 136, 198]. Однако общепризнанного «золотого стандарта» медикаментозного лечения НАЖБП не существует [133]. Для медикаментозного лечения НАЖБП и сопутствующих нарушений обычно используются препараты, прицельно воздействующие на сопутствующие заболевания, например, препараты для повышения чувствительности к инсулину и гиполипидемические средства, а также препараты, действие которых направлено на улучшение функции печени [89, 133, 194]. Такая терапия, в частности, направлена на лечение компонентов метаболического синдрома и включает коррекцию ожирения при помощи таких препаратов как

орлистат, сибутрамин, лираглутид, а также контроль гипергликемии с помощью инсулина или пероральных гипогликемических средств [85]. Такие изменения образа жизни, как снижение массы тела и физическая активность, могут купировать стеатоз, снизить уровень ферментов печени и несколько уменьшить выраженность фиброза [77, 186, 202]. Однако лишь небольшая часть пациентов соблюдает строгие требования к образу жизни, включая регулярные физические упражнения и длительное здоровое питание [27]. По данным масштабного анализа амбулаторных карт базы данных исследований клинической практики Великобритании – Clinical Practice Research Datalink (CPRD), в котором наблюдали 176 495 участников (76 704 мужчин, 99 791 женщин) с наблюдением до 9 лет, лишь 2% лиц (1,7%, мужчин (n=1283) и 2,2% женщин (n=2245)) смогли достичь нормальной массы тела в течение 9 лет наблюдения [172]. Среди наиболее часто упоминаемых препятствий похудению согласно опросу лиц с кардио-метаболическими коморбидностями, называют:

- нежелание (48.6%);
- другие члены семьи, не соблюдающие диету (30.2%);
- Частые встречи с друзьями и коллегами (13.7%).

Согласно тому же опросу среди факторов, мешающих физической активности, чаще всего называют:

- Жаркая погода (27.8%) (опрос проводился в Кувейте)
- Все время занят (39.0%)
- Остеоартроз, др. заболевания опорно-двигательного аппарата и астма (35.6%) [58].

Помимо сложностей, стоящих перед пациентом, которому необходимо изменить образ жизни, необходимо также принять во внимание трудности сохранить сниженную массу тела. Согласно метаанализу 29 исследований в США по долгосрочному сохранению результатов похудения, спустя 5 лет наблюдения после снижения массы тела, вне зависимости от типа диеты, среднее снижение массы тела, достигнутое участниками стремительно снижается [123]. Данные недавнего систематического обзора и нетворк-метаанализа показали, что

интервенции в отношении изменения образа жизни при НАЖБП при наблюдении до 2 лет пока не продемонстрировали убедительных результатов, которые дали бы основания считать немедикаментозный подход к терапии НАЖБП достаточным [116]. В этой связи целесообразно дополнять немедикаментозный подход к терапии фармакологическими интервенциями.

### **Фармакологические интервенции при жировом гепатозе**

Прежде чем рассматривать профиль риск/польза тех или иных молекул в терапии НАЖБП, необходимо определить прозрачные критерии оценки эффективности терапии. «Твердыми» конечными точками могли бы служить общая смертность, смертность от заболеваний печени и сердечно-сосудистая смертность, однако, на сегодняшний день ни одно из существующих лекарственных средств качественными данными о продлении жизни у больных НАЖБП не располагает. С точки зрения патогенеза НАЖБП клиническими значимыми точками могут быть:

- Регресс степени стеатоза (УЗИ, КТ, МРТ, гистология),
- Снижение интенсивности воспалительного процесса (гистология, лабораторные маркеры),
- Регресс степени фиброза (эластография или МР-эластография, гистология).

Ориентируясь на указанные выше конечные точки, в настоящее время для лечения НАЖБП и НАСГ используется и изучается в клинических исследованиях множество различных лекарственных препаратов. Однако, далеко не все исследования заканчиваются успешно. Например, в ряде масштабных плацебо-контролируемых исследований не удалось продемонстрировать значимого влияния урсодезоксихолевой кислоты, метформина и витамина E на результаты гистологического исследования печени или на показатели функции печени [74, 99, 210]. Пиоглитазон, напротив, способствовал значимому уменьшению проявлений стеатоза печени, воспаления, инсулинорезистентности и снижению уровней

печеночных ферментов в плацебо-контролируемом исследовании фазы III (PIVENS) [157]. Однако применение пиоглитазона сопряжено с некоторыми проблемами безопасности, в том числе потерей костной массы в постменопаузальном периоде и повышенным риском злокачественного новообразования мочевого пузыря. Аналогично, хотя в исследовании PIVENS было обнаружено, что витамин Е превосходит плацебо [157], в ряде исследований было показано, что длительное применение витамина Е в высокой дозе может повышать риски геморрагического инсульта и рака предстательной железы [78, 213]. Среди появляющихся вариантов медикаментозного лечения обетихоловая кислота и селонсертиб оказались недостаточно эффективными в отношении достижения первичных конечных точек (регресс фиброза и снижение уровня активности воспаления при НАСГ), что было показано в исследованиях фазы III. Так, FDA отказало в регистрации показания НАСГ для обетихоловой кислоты в 2020 [132], сочтя имеющиеся данные по гистопатологической конечной точке недостаточными для ускоренной регистрации. На профиль риск/польза повлияли значимый зуд и повышение ЛПОНП. В настоящий момент исследование REGENERATE (NCT02548351) продолжается, согласно промежуточным результатам в отношении разрешения НАСГ обетихоловая кислота в дозе 25 мг удовлетворительно переносится и демонстрирует антифибротическое действие [145, 185]. Селонсертиб – в исследованиях STELLAR-3,4 не продемонстрировал эффективности в отношении фиброза у больных с НАСГ [150, 191]. Элафибранор и ценикривирок также не показали эффективности в исследованиях 3 фазы – программы RESOLVE-IT (NCT02704403) и AURORA (NCT03028740), соответственно. Эти исследования были остановлены, первичные конечные точки по эффективности не были достигнуты. Для арамола, ресметирома и белапектина по данным ресурса [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (доступ от 05.01.2022) проводятся исследования 3 фазы. Сохраняется оптимизм и в отношении семаглутида, поскольку в исследовании 2 фазы NCT02970942 показана значимая разница в разрешении НАСГ, хотя и не продемонстрировано эффективности в отношении регресса фиброза.[22].

Обобщенные данные по типу фармакодинамической активности наиболее активно изучаемых в настоящий момент молекул приведены далее, в таблице 3. Критериями эффективности терапии НАЖБП и НАСГ согласно конечным точкам в исследованиях данных молекул, являются регресс стеатоза, фиброза, разрешение НАСГ, реже такие суррогатные точки как снижение уровня активности АЛТ, АСТ, нормализация липидного профиля, снижение массы тела, снижение инсулинорезистентности. Лишь в некоторых исследованиях изучаются твердые конечные точки, такие как осложнения цирроза и клинические исходы.

Таблица 3 – Обобщенные данные по типу фармакодинамической активности наиболее активно изучаемых в настоящий момент молекул в терапии НАЖБП и НАСГ

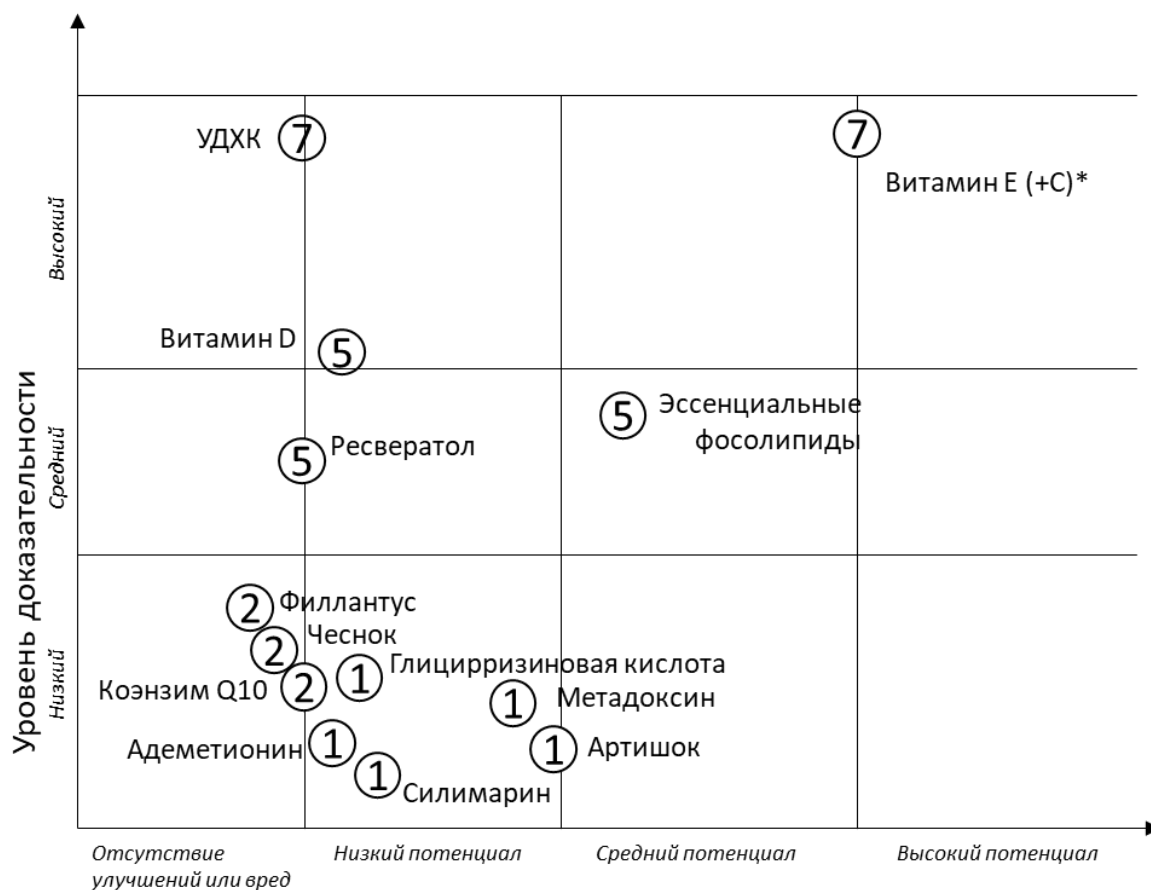
Фармакодинамическая мишень/класс	Молекулы
Агонисты фарнезоидного X-рецептора	Обетихолевая кислота, тропифексор, EDP-305
Агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, РАПП (PPAR)	Элафибранор, ланифибранор, сароглитазар
Факторы роста фибробластов (19, 21)	Эфруксифермин, пегбелфермин, Альдафермин
Антагонист С-С хемокиновых рецепторов 2 и 5 типа	Ценикривирок
Агонисты тиреоидного рецептора ( $\beta$ )	Ресметиром, VK2809
Ингибитор галектина-3	Белапектин
Антитела к бактериальному липополисахариду	ИММ-124Е
Ингибитор апикального натрий-зависимого желчного транспортера	Элобиксибат
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, глюкагоновых рецепторов, рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида	Котадутид, тирзепалин, семаглутид
Агонист аденозиновых рецепторов А3 (A3AR)	Намоденозон
Ингибитор 5-липоксигеназы	Типелукаст
Ингибитор кетогексокиназы (КГК)	PF_06835919
Ингибитор диацилглицерол О-ацилтрансферазы 2 (ДГАТ2 ингибитор, DGAT2i) и ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACCi) соответственно	PF-06865571 и PF-05221304
Ингибитор киназы, регулирующей сигнал к апоптозу, типа 1 (ASK1)	Селонсертиб
Стеароил-КоА десатураза-1	Арамхол
Примечание: согласно данным <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> – доступ от 05.01.2023, если не отмечено иное.	

Несмотря на интенсивное изучение и множество проводимых клинических исследований, из приведенных выше новых молекул зарегистрированы для терапии НАЖБП на сегодняшний день только ресметиром и сароглитазар

получили регистрацию в США и Индии соответственно [158]. Это подчеркивает актуальность вопросов эффективной терапии данной патологии [140].

Примечательно, что клинические практические руководства по лечению НАЖБП Европейской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения рекомендуют проводить медикаментозное лечение только у пациентов из группы высокого риска с целью предотвращения прогрессирования заболевания [72]. Аналогично, Американская ассоциация по изучению болезней печени рекомендует использовать медикаментозное лечение только у пациентов с фиброзом или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), подтвержденными результатами биопсии [198]. При этом в данных руководствах отсутствуют конкретные методы фармакотерапии, которые могли бы широко применяться (применение витамина E и пиоглитазона ограничены из соображений безопасности). Фактически, следуя приведенным руководствам, пациенты с простым стеатозом должны покинуть кабинет врача с рекомендацией изменить образ жизни и похудеть. Таким образом, упускается возможность вмешательства на ранней стадии НАЖБП и замедления прогрессирования заболевания.

Альтернативное представление о терапии НАЖБП подразумевает, что целесообразно начинать как немедикаментозную, так и медикаментозную терапию жировой болезни печени еще на стадии стеатоза, так как для этой стадии известна полная обратимость проявлений [186, 202]. Кроме того, существуют препараты, например, на основе ЭФЛ, которые показали свою эффективность в лечении стеатоза в ряде РКИ, и являются средством, рекомендованным в терапии НАЖБП российскими клиническими руководствами [4, 136].



#### Вероятность клинически значимого улучшения для пациента

Примечание: \* - Имеются данные о возможных рисках длительного применения в терапевтических дозах витамина E. E (+C) – исследования, включавшие терапию НАЖБП с витамином E в монотерапии или витамина E в комбинации с витамином C. Схема приведена согласно [5].

Рисунок 6 – Результаты оценки эффективности и безопасности ряда лекарственных препаратов в терапии НАЖБП по данным РКИ с плацебо-контролем или контролем без терапии (хотя бы одно РКИ и n=50 в «рукаве») или хотя бы 2 РКИ

На рисунке 6 приведены сводные данные об эффективности и безопасности различных фармакотерапевтических вмешательств при НАЖБП согласно [5]. Так, для урсодезоксихолевой кислоты, витамина D, ресвератрола, филлантуса, чеснока, коэнзима Q10, адеметионина, расторопши (силимарина), глицирризиновой кислоты не удалось получить убедительные данные в отношении влияния на течение неалкогольной жировой болезни печени или обнаружены убедительные данные об отсутствии преимущества перед контрольной группой плацебо/отсутствием терапии. Для метадоксина и артишока обнаружены

ограниченные данные по лечебному эффекту, однако вероятность положительного влияния невысока. Для витамина Е и витамина С в комбинации с аскорбиновой кислотой и ЭФЛ имеются данные в отношении положительного влияния на течение неалкогольной жировой болезни. Для витамина Е, однако, отмечен потенциальный риск побочных эффектов (звездочкой \* отмечено на рисунке 6).

Применение УДХК в лечении НАСГ обосновывается наличием у этого лекарственного средства противовоспалительного и антиапоптотического потенциала. В большинстве работ УДХК применялась в дозах 23-35 мг/кг массы тела в день. По результатам недавно опубликованного метаанализа сделан вывод, что малое количество исследований с высоким риском ошибки и низким качеством доказательств, по данным которых имелся высокий профиль безопасности, не позволяет однозначно оценивать влияние препаратов УДХК на гистологические и биохимические показатели при НАЖБП [5]. В наиболее крупных и репрезентативных РКИ УДХК в НАСГ не было достигнуто разницы с контрольной группой по динамике стеатоза, интенсивности воспаления и степени фиброза [99, 210].

Имеются данные об эффективности в лечении гестационного холестаза, алкогольного цирроза, вирусного гепатита с помощью адеметионина [188]. Однако, плацебо-контролируемых РКИ молекулы в лечении НАЖБП/НАСГ не обнаружено. Доступны результаты РКИ, в котором адеметионин назначался в разных дозах и его эффекты сравнивались с группой контроля у здоровых добровольцев, где статистически значимой разницы в изменении активности АЛТ, АСТ, ГГТ не было достигнуто. В то же время следует отметить успешно проведенное отечественное открытое исследование адеметионина с контролем в форме отсутствия терапии у больных НАЖБП с длительностью приема препарата 4 месяца [3].

Имеется одно плацебо-контролируемое РКИ глицирризиновой кислоты в составе комбинированного препарата «Гепард» для лечения НАЖБП/НАСГ [11]. В данном исследовании оценивалось влияние препарата на косвенные маркеры

воспаления и динамику фиброза, но, к сожалению, не изучалась динамика стеатоза печени.

Назначение витамина Е по результатам двух РКИ с хорошим качеством проведения приводило к снижению активности ферментов печени (АЛТ, АСТ) и других маркеров воспалительного процесса при НАСГ у детей и взрослых – применялись высокие дозы – 800 МЕ/сут. Значимого влияния на стадию фиброза в обоих исследованиях не зафиксировано [74, 157].

В период наблюдения (исследование PIVENS, лечение в течение 96 недель) авторами отмечено, что через 24 недель после прекращения терапии уровень ферментов АЛТ, АСТ снова повышался.

Согласно анализу эффективности и безопасности лекарственных препаратов в терапии неалкогольной жировой болезни печени (рисунок 6), ЭФЛ могут представлять наибольший потенциал в отношении регресса стеатоза среди проанализированных молекул [5].

### **Фармакодинамика и клиническая эффективность эссенциальных фосфолипидов**

ЭФЛ представляют собой существующие в природе соединения с гепатопротекторными свойствами, которые используются для лечения НАЖБП [73, 85]. ЭФЛ получают из соевых бобов, и их основным действующим веществом является фосфатидилхолин [26]. В исследованиях на животных фосфатидилхолин оказывал защитное действие против негативного воздействия перекисного окисления липидов и окислительного стресса, а также предотвращал развитие фиброза печени [115, 154, 159]. Говоря о фармакодинамике ЭФЛ, описано несколько потенциальных механизмов индуцирования с помощью ЭФЛ регресса стеатоза (рисунок 7):

4) Стимулирование бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах (посредством воздействия на РАПП $\alpha$  и РАПП-зависимые ферменты: ацил-КоА оксидаза и карнитин-палмитоилтрансфераза 1)

Известно, что пероксисомные пролифератор-активированные рецепторы (РАПП) играют важную роль в регуляции энергетической гомеостаза и метаболических функций, включая метаболизм липидов [204]. Эти ядерные транскрипционные факторы существуют в виде трех изоформ (РАПП $\alpha$ , РАПП $\beta/\delta$  и РАПП). РАПП $\alpha$  широко распространен в разных тканях, наибольшая концентрация обнаружена в печени [117]. Его основная функция – регулировать метаболизм жирных кислот и триглицеридов, бета-оксидацию и кетогенез [65]. Именно поэтому РАПП $\alpha$  вызывает высокий интерес в научных исследованиях с точки зрения возможностей коррекции метаболизма липидов [161, 162].

Показано, что удаление гепатоцитарного РАПП $\alpha$  у мышей нарушает катаболизм жирных кислот, приводя к накоплению жиров в печени даже в состоянии голодания в двух моделях стеатоза [121]. С другой стороны, недостаток холина приводит к уменьшению экспрессии РАПП $\alpha$  и, следовательно, к уменьшению экспрессии ферментов, зависимых от РАПП $\alpha$ : адипофилин (ADRP), ДГАТ-2 (DGAT2), карнитин-пальмитоилтрансфераза 1а (КПТ1а, СРТ1а) и белок, связывающий жирные кислоты 4 (БСЖК-4, FАВР4) [130]. Эти ферменты известны своей ролью в метаболизме жирных кислот, хранении, синтезе и выделении ЛПОНП. РАПП $\alpha$  также регулирует бета-оксидацию жирных кислот, воздействуя на транскрипцию КПТ [129]. В свою очередь, питание, богатое холином, в модели жировой печени привело к увеличению активности КПТ у крыс [69]. Учитывая это и зная, что ФХ может быть потенциальным эндогенным лигандом для РАПП $\alpha$  [114], его можно считать молекулой, которая прямо воздействует на РАПП $\alpha$ .

Следующие исследования предоставили дополнительные данные, подтверждающие эту гипотезу. Было показано, что эндогенно синтезированный фосфолипид может связываться с РАПП $\alpha$ , изолированным из печени мыши, и активировать его. Такая связь увеличивалась при условиях, которые индуцировали активность FAS и отменялась системным введением агониста РАПП $\alpha$ . Масс-спектрометрия определила этот вид как 1-пальмитоил-2-олеоил-сн-глицеро-3-фосфохолин (16:0/18:1-ГФХ). Взаимодействие 16:0/18:1-ГФХ с доменом связывания лиганда РАПП $\alpha$  и мотивами коактиваторного пептида было сравнимо

с агонистами РАПП $\alpha$ . Внутривенное введение 16:0/18:1-ГФХ в портальную вену стимулировало экспрессию генов, зависящих от РАПП $\alpha$ , и уменьшило жировую дегенерацию печени [102]. Таким образом, восполнение недостатка холина в жировой печени с помощью ЭФЛ может стимулировать синтез эндогенных лигандов для активации РАПП $\alpha$  и, следовательно, бета-оксидацию жирных кислот в печени, что приводит к регрессии стеатоза.

Еще одним интересным наблюдением было то, что при анализе воздействия ФХ на мышечные трубки наблюдалось увеличение захвата жирных кислот и экспрессии белка, связывающего жирные кислоты 3 (БСЖК3). Интересно, что эффект ФХ по стимуляции использования жирных кислот в мышцах был аннулирован у мышей без РАПП $\alpha$  и на мышечных трубках с уменьшенным содержанием РАПП $\alpha$  [160].

Таким образом, улучшение профиля липидов в крови пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, лечащихся ЭФЛ, можно объяснить воздействием ФХ не только на РАПП $\alpha$  в печени, но также на РАПП $\alpha$  в мышцах.

2) Ингибирование липогенеза в гепатоцитах (посредством влияния на белок, связывающий регуляторный элемент стерола-1 (БСРЭС-1, SREBP-1) и БСРЭС-зависимые ферменты, главным образом глицерол-3-фосфат ацилтрансферазу-ГФАТ)

БСРЭС (SREBP) – это транскрипционные факторы, регулирующие метаболизм липидов [44]. Изоформы БСРЭС-1a и -1c главным образом регулируют гены, ответственные за биосинтез жирных кислот, фосфолипидов и триацилглицерола (ТАГ), в то время как БСРЭС-2 контролирует метаболизм холестерина [197]. БСРЭС регулируются пищевыми веществами: активная форма БСРЭС-2 зависит от уровня холестерина в эндоплазматическом ретикулуме [100], в то время как активность БСРЭС-1 регулируется уровнем инсулина [45]. Активация изоформы БСРЭС-1c приводит к синтезу ферментов, участвующих в липогенезе. Гиперэкспрессия БСРЭС-1c вызывает синтез жирных кислот, четырехкратное увеличение экспрессии фермента синтазы жирных кислот (СЖК, FAS) и десятикратное увеличение экспрессии митохондриального глицерол-3-

фосфатацилтрансферазы (мГФАТ) [100, 110]. Таким образом, БСРЭС активируют синтез ТАГ через регуляцию фермента ГФАТ.

Следует отметить, что фосфолипиды также играют важную роль в регуляции БСРЭС-1 [17, 155, 184, 206]. В 2011 году было обнаружено, что блокировка синтеза фосфатидилхолина в *C. Elegans*, печени мыши и человеческих клетках приводит к увеличению транскрипции ферментов, зависящих от БСРЭС-1, и накоплению жировых капель, то есть активность БСРЭС-1 зависела от уровня ФХ [17]. Поскольку модели с недостатком ФХ широко используются для вызывания жировой дегенерации печени, это один из возможных молекулярных путей развития стеатоза в условиях дефицита ФХ [211, 216].

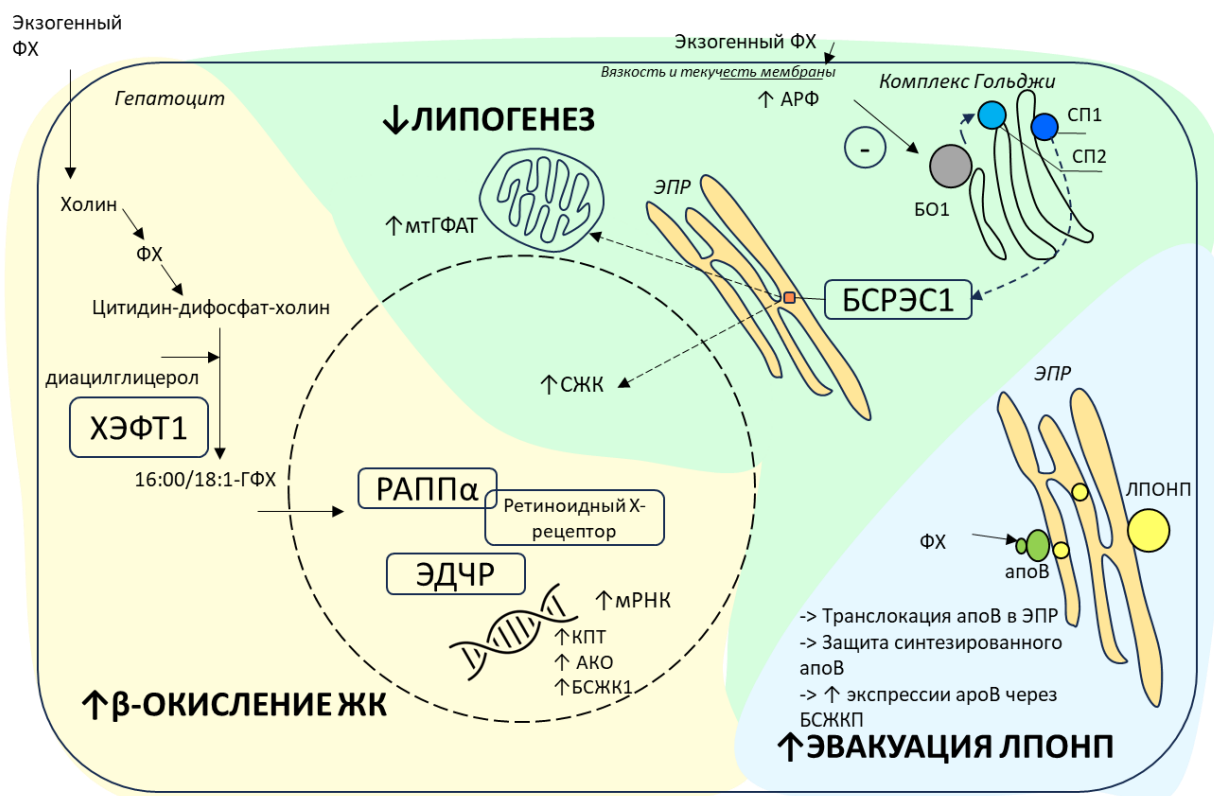
Соотношение ФХ/ФЭ в клеточных мембранах (фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин) влияет на вязкость, текучесть и кривизну мембран и играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма, поэтому снижение доли ФХ может влиять на белковый транспорт [17, 64]. Активация БСРЭС-1 происходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и зависит от сериновых протеаз 1 и 2 (СП1 и СП2) в мембранах комплекса Гольджи. СП1 и СП2 для активации БСРЭС-1 должны быть перемещены ретроградным транспортом из мембран Гольджи в ЭР для активации БСРЭС-1. Ретроградная транслокация СП1 и СП2 регулируется с помощью белков оболочки I – БО1 (белок коаномер I, COPI). БО1-покрытые транспортных везикул, активность которых ограничивается аденозиндифосфат-рибозилирующим фактором (АРФ1, ARF1). АРФ1 является ГТФ-азой [111], и ее активность может подавляться АРФ-ГТФ-азным ингибитором в случае увеличения кривизны мембраны, вызванной низким уровнем ФХ в мембране [184, 206]. В нескольких моделях было показано, что блокировка АРФ1 приводит к активной аккумуляции БСРЭС-1 в ядре. Таким образом, активная аккумуляция БСРЭС-1 в ядре происходит в случае низкого уровня ФХ через следующий механизм: низкий уровень ФХ приводит к искривлению мембраны, торможению ARF-сигналикации, повышению транспорта СП1 или СП2 посредством БО1 в ЭПР, где происходит активация БСРЭС-1 [17]. При этом механизм регуляции активации БСРЭС посредством ФХ не влияет на

активацию БСРЭС-2 [17]. Это означает, что ФХ не влияет на метаболизм холестерина.

Учитывая всё вышеперечисленное, можно сделать вывод, что восполнение дефицита ФХ может нормализовать соотношение ФХ/ФЭ, активировать АРФ, ограничивать активность БСРЭС-1 и, следовательно, ингибировать синтез жирных кислот и предотвращать или ограничивать накопление жира в печени.

5) Нормализация эвакуации жирных кислот с последующим их захватом и утилизацией в мышцах (через участие ЭФЛ в формировании и экскреции ЛПОНП, а также благодаря активации РАПП $\alpha$  в мышцах) [183].

Представляется, что ФХ участвует в переносе апоВ (аполипопротеина В) из цитозоля в просвет эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Это имеет критическое значение на ранних этапах сборки ЛПОНП. Адекватный уровень холина защищает недавно синтезированный апоВ во время миграции апоВ из ЭПР в комплекс Гольджи. ФХ, будучи лигандом PPAR $\alpha$ , увеличивает экспрессию и биосинтез белка, связывающего жирные кислоты печени (БСЖК). Высокая экспрессия изоформы БСЖК1 увеличивает экспрессию апоВ-100, тем самым обеспечивая правильную сборку ЛПОНП в просвете ЭПР [148, 208]. В то же время этот механизм действия ФХ не может рассматриваться как основной, поскольку введение ЭФЛ сопровождается не только регрессом стеатоза печени, но и, одновременно, улучшением профиля липидов крови со снижением уровня ТГ, общего холестерина, ЛПОНП и ЛПНП, и увеличением концентрации ЛПВП как в моделях на животных, так и в клинических исследованиях [39, 63, 75, 76, 177, 180, 182]. Учитывая влияние ЭФЛ на РАПП, рассмотренное выше, эвакуация ЛПОНП может сопровождаться активацией РАПП $\alpha$  в мышцах с последующим захватом ЛПОНП и утилизацией жирных кислот в периферических тканях.



Примечание: РАПП $\alpha$  – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами. Элементы ДНК, чувствительные к РАПП – ЭДЧР (PPRE), 1-пальмитойл-2-олеил-sn-глицерол-3-фосфохолин – 16:00/18:1-ГФХ, ХЭФТ1 – Холин-этанолламин фосфотрансфераза-1 (СЕРТ1), ↑карнитин пальмитойл трансфераза (КПТ, СРТ), ↑ацил-коА оксидаза (АКО), ↑БСЖКП-1 – белок связывающий жирные кислоты в печени (FABP1), БО1 – белок оболочки 1 (СОР1), ЖК – жирные кислоты, ЭПР – эндоплазматический ретикулум, ФХ – фосфатидилхолин, СЖК – синтаза жирных кислот, мтГФАТ – митохондриальная глицеролфосфатацилтрансфераза. Схема согласно [183].

Рисунок 7 – Схематическое изображения трех основных фармакодинамических путей регресса стеатоза в печени при введении ЭФЛ: через усиление бета-окисления жирных кислот, ингибирование липогенеза и усиление эвакуации ЛПОНП

В клинических исследованиях эффективность ЭФЛ в отношении регресса стеатоза была продемонстрирована в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях по данным УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и гистологического исследования печени [39, 53, 63, 85, 136, 177]. В данных исследований удалось продемонстрировать эффект ЭФЛ на стеатоз. Также недавно были опубликованы результаты обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований ЭФЛ, подтверждающие значимый регресс или разрешение стеатоза [62, 63]. Эффект в отношении стеатоза печени зафиксирован по данным УЗИ, КТ и пункционной биопсии печени. Имелось положительное

влияние на показатели дислипидемии (уровень холестерина) и воспалительного процесса (активность АЛТ, АСТ), а также замедление прогрессирования фиброза по данным неинвазивных методов. Отмечается, что ЭФЛ имеют благоприятный профиль безопасности с отсутствием серьезных нежелательных явлений [26, 85]. Безусловно, упомянутые исследования не лишены методологических недостатков, которые призвано разрешить заслепленное плацебо-контролируемое исследование фазы IV с количественной оценкой динамики стеатоза печени по коэффициенту затухания сигнала (CAP) методом УЗИ (EudraCT: 2021-006069-39).

В то же время, до сих пор не было проведено комплексной оценки ЭФЛ в условиях неинтервенционного исследования с включением коморбидных больных для проверки гипотезы о достижимости результатов контролируемых исследований в условиях рутинной клинической практики. Это обстоятельство определило одно из направлений данной работы – оценку клинической эффективности ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП.

#### **1.4. Связь субъективных и объективных параметров**

НАЖБП обычно не сопровождается специфическими симптомами и, как правило, протекает практически незаметно для пациента. Чаще всего у больных с жировым гепатозом отмечается повышенная утомляемость. Реже описываются чувство тяжести в правой верхней части живота [37]. Также могут встречаться такие неспецифические симптомы как чувство тревоги, нарушение сна [52]. Согласно специальному опроснику качества жизни у больных с жировым гепатозом (CLDQ-NAFLD), у больных НАЖБП могут отмечаться следующие изменения самочувствия:

- Абдоминальные симптомы (вздутие, боль, дискомфорт),
- Изменения физической активности,
- Изменения эмоционального состояния (радость жизни, раздражительность, тревога, эмоциональные «качели», трудности с концентрацией внимания),

- Признаки повышенной утомляемости (включая сонливость),
- Системные симптомы (боль, мышечные спазмы, боль в суставах, зуд),
- Проявления тревоги и беспокойства [18, 189].

Кроме того, НАЖБП может протекать параллельно с другими частыми гастроэнтерологическими патологиями, такими как желчекаменная болезнь и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в связи с чем у больного НАЖБП могут наблюдаться симптомы, характерные для этих заболеваний [50, 137].

Хотя клиницистов интересуют в первую очередь не субъективные, а объективные свидетельства улучшения состояния пациента, известно, что последние десятилетия проводятся исследования, в которых оценивается и субъективная удовлетворенность терапией пациента и исследователя [163]. Стало известно, что за некоторыми субъективными показателями могут скрываться объективные основания. Например, выбывание пациентов из исследования, которое называют «голосованием ногами» («voting with their feet») – сравнение с объективными критериями эффективности в исследованиях месалазина у пациентов с неспецифическим язвенным колитом показало, что пациенты, сами того не осознавая, имеют склонность выбывать из исследования, если терапия неэффективна, в буквальном переводе «голосование ногами» [178].

Возникает вопрос – можно ли обнаружить связь между объективными изменениями структуры печени при жировом гепатозе (практически бессимптомном заболевании) и субъективным восприятием течения заболевания и эффективности терапии. Актуальность данного вопроса становится еще выше, учитывая, что последние десятилетия все больше внимания уделяется исходами с точки зрения пациента (patient reported outcomes) и качеству жизни как одному из важнейших аспектов эффективности терапии [81, 86].

Показано, что применение ЭФЛ сопровождалось субъективным улучшением состояния, удовлетворенностью лечением и высокой степенью приверженности [12, 15]. Однако к настоящему моменту не проводилось исследований, в которых был бы выполнен анализ, связаны ли между собой субъективное улучшение, удовлетворенность лечением объективными изменениями структуры и функции

печени. Поэтому еще одним направлением данного исследования стал поиск взаимосвязи между субъективной удовлетворенностью терапией пациентами и объективными изменениями структуры и функции печени.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. План исследования**

Исследование выполнялось в три этапа:

первый этап – ретроспективный анализ эпидемиологических данных исследования 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 кардио-метаболическими 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.

### **2.2. Общие принципы проведения 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.

### **Этические аспекты проведения исследования**

Поскольку настоящее исследование представляло собой вторичный анализ анонимизированных данных пациентов, участвовавших в двух ранее проведенных исследованиях, получение информированного согласия от пациентов и

специальное этическое утверждение не потребовалось. Оба исследования были одобрены Независимым междисциплинарным этическим комитетом Этического совета по клиническим исследованиям, который является этическим комитетом, функционирующим в Российской Федерации (DIREG\_L\_06725: протокол №13 от 26.07.2013, MANPOWER: протокол №13 от 28 августа 2015 г.).

### **2.3. Дизайн исследования**

#### **Разработки скринингового метода диагностики жирового гепатоза**

##### Дизайн исследования

В отчете представлены результаты вторичного анализа данных исследования DIREG\_L\_06725. DIREG\_L\_06725 – эпидемиологическое, наблюдательное, поперечное, многоцентровое исследование, целью которого была оценка распространенности НАЖБП у 50 145 амбулаторных пациентов из 16 городов РФ.

##### Критерии включения

В исследование DIREG\_L\_06725 были включены амбулаторные больные в возрасте  $\geq 12$  и  $\leq 80$  лет, обратившихся первично или повторно к врачам поликлиник, вне зависимости от цели визита, включая пациентов с подозрением на НАЖБП. НАЖБП была заподозрена на основании наличия: ожирения, СД2, дислипидемии, метаболического синдрома, гипертензии, и (или) повышенного уровня холестерина (на основании диагноза терапевта или эндокринолога или отклонения лабораторных показателей от нормы в первичной медицинской документации).

##### Критерии исключения

Критериями исключения из исследования DIREG\_L\_06725 были: невозможность участия в исследовании по любой причине, беременность, вторичный характер заболевания печени (подтвержденный диагноз алкогольной болезни печени или ежедневное употребление алкоголя в дозе  $> 40$  г в пересчете на чистый этанол для мужчин или  $> 20$  г для женщин; вирусный гепатит В или С в

анамнезе; аутоиммунный гепатит; токсическое поражение печени; наследственные болезни печени). Из группы пациентов с НАЖБП исключались пациенты с циррозом печени по данным анамнеза в ИРК, поскольку имеющиеся данные не позволяли отличить цирроз, ассоциированный с НАЖБП, от цирроза по другим причинам.

Также из настоящего анализа были исключены пациенты с отсутствующими или противоречивыми данными в отношении интересующих переменных, также были исключены пациенты с выпадающими значениями по оцениваемым параметрам (для каждого анализа по отдельности).

### Цели исследования

Целью исследования было оценить и сравнить диагностическую ценность существующих неинвазивных методов диагностики, ориентируясь на ультразвуковую диагностику как на референс, и разработать полностью неинвазивный скрининговый метод для диагностики и факторы риска наличия НАЖБП (стеатоза). Изучаемыми показателями диагностической точности в исследовании являлись чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой (кривой рабочей характеристики приемника, кривой ошибок).

Также целью исследования было оценить была идентификация факторов риска НАЖБП посредством анализа частоты НАЖБП у пациентов в исследовании DIREG\_L\_06725 в разных половозрастных и антропометрических подгруппах, в зависимости от значений клинических и лабораторных показателей. Так, был осуществлен анализ частоты НАЖБП и разных форм НАЖБП (стеатоз, НАСГ) в зависимости от пола, возраста ( $\geq 12$  и  $< 18$ ,  $\geq 18$  и  $< 35$ ,  $\geq 35$  и  $< 60$ ,  $\geq 60$  и  $\leq 80$  лет), индекса массы тела (ИМТ;  $< 25$ ,  $\geq 25$  и  $< 30$ ,  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), ООТР. НАСГ определялся как НАЖБП в сочетании с повышением значения активности АЛТ, АСТ и (или) ГГТ  $> 1,5$  раза верхней границы нормального диапазона по результатам двух последовательных лабораторных измерений с интервалом в 1 месяц. Критерий был выбран на основании данных исследования [141].

Еще одной задачей было определить, есть ли статистически значимые различия в клинико-лабораторных параметрах между пациентами со стеатозом и

НАСГ. Для этого были проанализированы демографические, антропометрические переменные, клинические и лабораторные показатели; сделана попытка идентифицировать факторы риска ассоциированные с НАЖБП для подгрупп пациентов с разным значением ИМТ (ИМТ < 25,  $\geq 25$  и < 30,  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), и идентифицировать факторы, ассоциированные с риском НАЖБП у пациентов в возрасте  $\geq 12$  и < 18 лет.

### **Оценка эффективности терапии жирового гепатоза с включением эссенциальных фосфолипидов**

Первичные данные для анализа включали проспективное открытое наблюдательное исследование клинической эффективности ЭФЛ в составе комплексной терапии НАЖБП у пациентов с кардио-метаболическими коморбидностями в условиях рутинной клинической практики. В данном наблюдательном исследовании участвовали пациенты из 174 медицинских учреждений в 6 федеральных округах Российской Федерации в период с сентября 2015 года по сентябрь 2016 года. Пациентам, соответствовавшим критериям, предлагалось участие в наблюдательной программе, производилось информирование пациентов, в рамках которого им разъяснялась суть и детали исследования. После ознакомления с деталями исследования, в случае согласия, пациенты подписывали письменное согласие, включались в исследование и в дальнейшем наблюдались терапевтами и гастроэнтерологами.

Критерии включения пациентов в исследование:

В исследовании участвовали амбулаторные пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с недавно диагностированной НАЖБП (в течение 30 дней до включения в исследование). Кроме того, для соответствия критериям включения пациенты должны были иметь по крайней мере одно из следующих сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, диагностированная кардиологом, сахарный диабет 2-го типа, диагностированный эндокринологом, гиперхолестеринемия в сыворотке крови (определяемая как уровень общего

холестерина  $> 5,0$  ммоль/л), избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела  $> 27$  кг/м<sup>2</sup>). В исследование включались пациенты, которым лечащим врачом были назначены ЭФЛ 1800 мг/сут в качестве дополнения к стандартному лечению в повседневной клинической практике. Поскольку данное исследование носило наблюдательный характер, никаких обязательных диагностических или терапевтических вмешательств помимо критериев включения в рамках протокола исследования не было предусмотрено.

#### Критерии исключения пациентов в исследование

Критериями исключения были наличие других тяжелых острых или хронических заболеваний (включая другие болезни печени и новообразования) и лечение другими препаратами по поводу НАЖБП, включая внутривенное введение ЭФЛ или прием внутрь ЭФЛ в течение 30 дней до включения в исследование.

#### Конечные точки исследования

Конечными точками в настоящем исследовании были:

- Описание схем терапии и распределение сопутствующей кардио-метаболической патологии у пациентов с НАЖБП (артериальная гипертензия и (или) избыточная масса тела / ожирение и (или) гиперхолестеринемия и (или) СД 2-го типа), которые получали ЭФЛ в качестве дополнения к стандартному лечению.
- Оценка эффективности включения ЭФЛ в терапию НАЖБП в отношении структуры (по результатам ультразвукового исследования) и функции печени (динамики уровня трансаминаз через 12 и 24 недели исследования).
- Оценка эффективности включения ЭФЛ в терапию НАЖБП в подгруппах от количества сопутствующих НАЖБП метаболических заболеваний.
- Анализ оценки изменений липидного профиля (а именно ОХ, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПОНП и ТГ) от исходных значений к неделе 12 и к неделе 24 исследования в двух подгруппах:
  - Пациентов, получавших только ЭФЛ
  - Пациентов, получавших ЭФЛ в дополнение к гиполипидемическим препаратам (преимущественно широко использующимся в клинической практике

в РФ, то есть ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы и/или производным фиброевой кислоты).

- Оценка изменения выраженности симптомов по изменению частоты жалоб на отдельные симптомы (потеря аппетита, дискомфорт и ощущение тяжести в правом верхнем квадранте живота, тошнота, метеоризм, утомляемость, зуд, раздражительность, головная боль и мышечная боль, повышенная утомляемость) в подгруппах на визите, анализировали за период от исходного этапа до 12 или до 24 недель

- Анализ подгрупп пациентов, у которых наблюдался лучший ответ на лечение после 12 ( $\pm 1$ ) недель и 24 ( $\pm 1$ ) недель терапии НАЖБП с включением ЭФЛ на основании абсолютного изменения значений трансаминаз и доли пациентов с улучшением характеристик структуры печени по данным ультразвукового исследования.

- Анализ эффективности терапии НАЖБП с включением ЭФЛ в подгруппах пациентов в зависимости от пола, наличия ожирения, наличия сопутствующих кардио-метаболических нарушений (сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии), употребления алкоголя и содержания жиров, белков и простых углеводов в рационе.

#### Сбор данных

Первичный сбор данных происходил с использованием индивидуальных регистрационных карт троекратно: исходно, через 12 недель и 24 недели. Исходно была собрана информация о клинических проявлениях НАЖБП / болезни печени, характере и количестве сопутствующих заболеваний, вызванных НАЖБП, предыдущем фармакологическом лечении пациентов, а также о назначенной дозе и продолжительности приема ЭФЛ. У всех пациентов во время каждого визита в рамках исследования оценивали УЗИ картину печени собирали (при наличии) следующие лабораторные данные: показатели функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), альбумин, протромбиновое время по международному нормализованному отношению (МНО), активность протромбина по Квику, гамма-глобулин и содержание железа в сыворотке крови),

уровень глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) и липидный профиль [ОХ, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ)].

Интервалы референтных значений показателей функции печени, использованные в этом исследовании, были основаны на данных пациентов, полученных из разных лабораторий в РФ, и были следующими: АЛТ, до 41 Ед/л для мужчин и 33 Ед/л для женщин; АСТ, до 50 Ед/л для мужчин и 35 Ед/л для женщин; ГГТ, до 49 Ед/л для мужчин и 32 Ед/л для женщин; ЩФ, 40–150 Ед/л; общий билирубин, 3–17 мкмоль/л; альбумин, 35–50 г/л.

Кроме того, на исходном этапе были проанализированы результаты дополнительных исследований, в том числе серологических исследований на гепатит В, антитела к вирусу гепатита С, определения уровней креатинина, ферритина и мочевины в крови. Анализировали также протромбиновое время по МНО, активность протромбина по Квику (%).

На 24-й неделе исследования пациентов и врачей попросили оценить удовлетворенность терапией с применением ЭФЛ, используя четырехбалльную шкалу Ликерта (где 1 – отчасти не удовлетворен, или низкий уровень удовлетворенности; 2 – отчасти удовлетворен, или умеренный уровень удовлетворенности; 3 – очень удовлетворен, или высокий уровень удовлетворенности; 4 – чрезвычайно удовлетворен, или очень высокий уровень удовлетворенности). Шкала Ликерта использована, поскольку является валидированным инструментом оценки удовлетворенности в клинической практике, применяемым в исследовательских целях [24, 187].

### **Оценка связи субъективных и объективных характеристик**

Для определения связи между субъективными оценками (субъективное улучшение, удовлетворенность лечением) и объективными параметрами оценки тяжести/клинического течения НАЖБП (динамика результатов ультразвукового

исследования печени и лабораторных показателей), использованы данные наблюдательного проспективного исследования MANPOWER (2015-2016).

MANPOWER представляло собой 24-недельное проспективное продольное исследование в рамках регистрации лекарственного препарата для оценки лечения пациентов с НАЖБП с применением ЭФЛ (1800 мг/сут) в дополнение к стандартной терапии в условиях рутинной клинической практики [75, 76, 180];

Поскольку данное исследование представляло собой вторичный анализ анонимизированных данных пациентов, участвовавших в ранее проведенном исследовании, получение информированного согласия от пациентов и специальное этическое утверждение не потребовалось. Исследование MANPOWER было одобрено Независимым междисциплинарным этическим комитетом Этического совета по клиническим исследованиям, который является этическим комитетом, функционирующим в Российской Федерации (MANPOWER: протокол №13 от 28 августа 2015 г.

Были проанализированы следующие конечные точки:

- связь между удовлетворенностью пациентов и врачей лечением и изменениями лабораторных показателей
- связь между удовлетворенностью пациентов и врачей лечением и динамикой структуры печени по данным УЗИ

## **2.4. Статистическая обработка результатов исследования**

### **Разработка скринингового метода диагностики жирового гепатоза**

Статистический анализ и представление результатов были выполнены с использованием программ 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). Определение характеристик изучаемых групп было осуществлено с помощью описательной статистики, включая расчет среднего значения, стандартного отклонения, моды,

медианы, нижнего и верхнего квартиля, минимального и максимального значения, пропорций или процентов (при необходимости).

Для сравнения анализируемых групп использовался непарный t-критерий (для количественных переменных с нормальным распределением), и непараметрические критерии (включая хи-квадрат, U-критерий Манна-Уитни и знаковый ранговый критерий Уилкоксона). Также был проведен однофакторный регрессионный логистический анализ, посчитаны отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Порог статистической значимости был задан на уровне  $p < 0,05$ . Независимые факторы риска были выявлены с помощью множественного регрессионного анализа и построения модели с использованием переменных, статистически значимых в однофакторном анализе.

Многофакторный регрессионный анализ был использован для разработки неинвазивного метода диагностики НАЖБП на основании результатов настоящего исследования. Для создания неинвазивного метода диагностики, выборка пациентов из исследования DIREG\_L\_06725 была разделена случайным образом на деривационную (90 % выборки) и контрольную (10 % выборки) когорты. Первая когорта была использована для получения уравнения прогнозирования риска НАЖБП (с помощью множественного регрессионного анализа). Были исследованы доступные в базе данных неинвазивные показатели, которые потенциально могли помочь оценить вероятность наличия стеатоза печени в множественной регрессионной модели, а именно пол, возраст, трудовой статус, инвалидность, рост, вес, ИМТ, обхват талии, отношение талии к росту, АГ, СД2Т, ожирение.

Были выбраны параметры с наибольшим весом для получения уравнения неинвазивного диагностического индекса, который был получил название индекс стеатоза (St-index). Вторая когорта была использована для валидации диагностической эффективности индекса стеатоза (St-index) (с расчетом значения площади под кривой рабочей характеристики приемника [AUROC], чувствительности и специфичности метода). Та же когорта пациентов была использована для оценки и сравнения диагностической точности индекса стеатоза

(St-index) по сравнению с другими скрининговыми методами оценки риска стеатоза печени.

### **Оценка эффективности терапии жирового гепатоза с включением эссенциальных фосфолипидов**

Поскольку проспективное наблюдательное исследование было направлено на описание рутинных схем лечения в подгруппах пациентов с НАЖБП и сопутствующими заболеваниями, большинство результатов было представлено в виде пропорций. При проведении проспективного исследования был рассчитан размер выборки ( $n = 701$ ) для любой из четырех подгрупп пациентов с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими заболеваниями для выявления пропорции  $50,0 \pm 3,7\%$  при двустороннем уровне значимости 5% и статистической мощности 90%. С учетом предполагаемой частоты выбывания (менее 3%) в каждую подгруппу было необходимо включить 720 пациентов. Следовательно, общий размер выборки, необходимый для проведения проспективного исследования, составил 2880 пациентов. Для проведения вторичного анализа в рамках данного исследования оценка необходимой выборки не выполнялась в силу post-hoc природы исследования и его эксплораторного характера.

Для проведения статистического анализа была выбрана популяция всех зарегистрированных пациентов, которые соответствовали критериям включения и предоставляли достаточный объем оцениваемых данных на каждом визите исследования. С целью оценки статистической значимости различий в подгруппах к непрерывным переменным применяли U-критерий Манна—Уитни, t-критерий Стьюдента или дисперсионный анализ. Связь между категориальными переменными изучали в случае необходимости с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного двустороннего критерия Фишера. В целом для категориальных переменных результаты были представлены в виде процентного распределения, а для непрерывных переменных — в виде среднего арифметического, СО, медианы и межквартильного размаха (МКР). Все статистические критерии были

двусторонними и характеризовались уровнем значимости 0,05. Поскольку во время апостериорного анализа были выполнены множественные сравнения, значения  $p$  были скорректированы с использованием процедуры Беньямини-Хохберга. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS («САС Инститьют») (SAS Institute).

### **Оценки связи субъективных и объективных характеристик**

Статистический анализ был выполнен с использованием программы SAS. Помимо описательных статистик, применялся ряд тестов для оценки связи субъективных и объективных параметров. Связь между удовлетворенностью пациентов/врачей лечением ЭФЛ и изменениями лабораторных/клинических показателей, а также изменениями количества симптомов, отмеченных пациентами, были проанализированы с использованием критерия хи-квадрат для категориальных переменных, непарного  $t$ -критерия для количественных переменных с нормальным распределением и непараметрических критериев ( $U$ -критерия Манна–Уитни, критерия знаковых рангов Уилкоксона) для данных с ненормальным распределением. Для изменений показателей функции печени пороговым значением, указывающим на статистическую значимость, было  $p < 0,05$ . Однако для анализа пациентов, лучше (или хуже) ответивших на лечение, пороговое значение статистической значимости было установлено на уровне  $p < 0,001$ , что было связано с большим количеством проведенных сравнений (применена поправка Бонферрони для 50 сравнений). Эксплораторный характер анализа учитывался при интерпретации результатов.

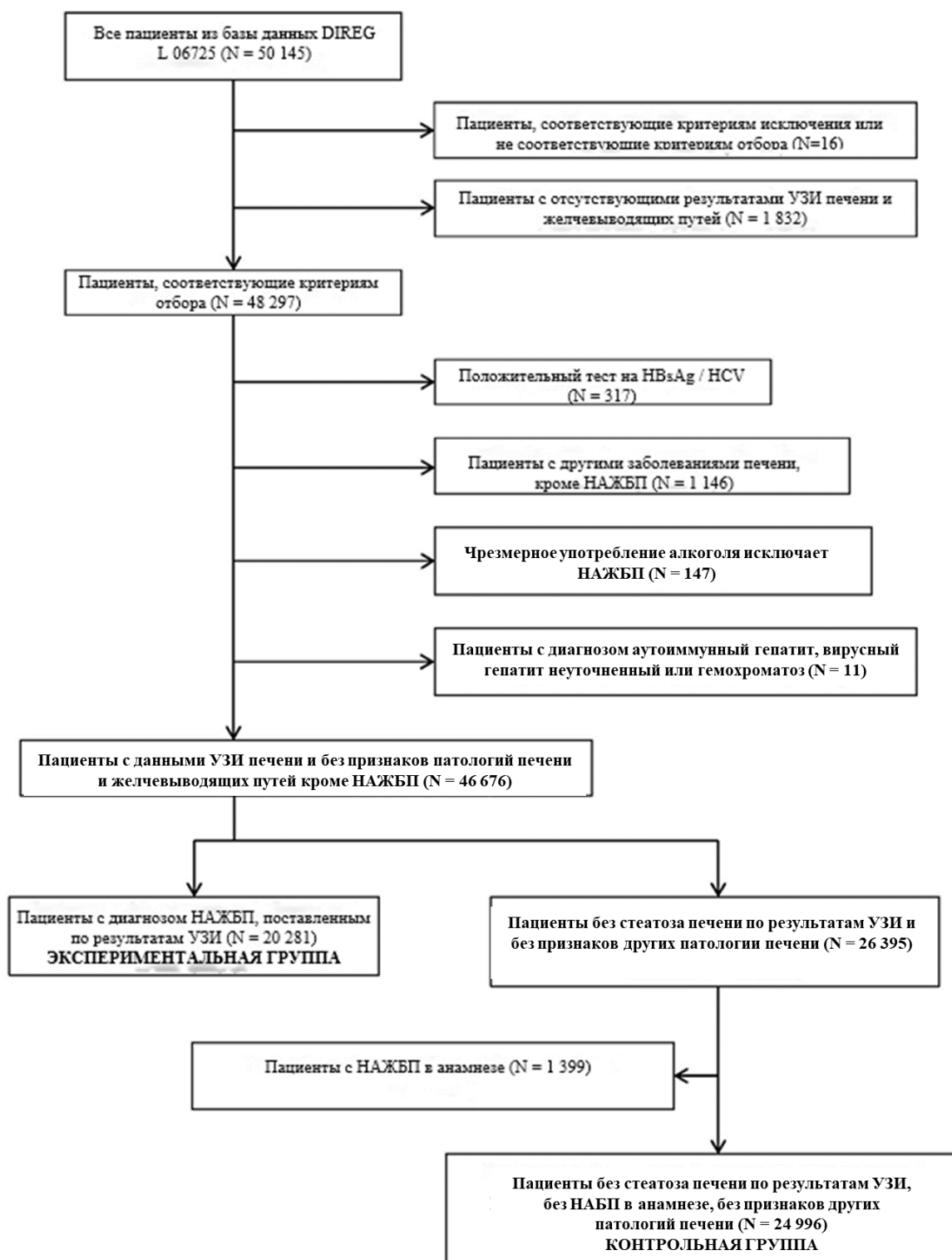
## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Разработка скринингового метода диагностики жирового гепатоза

#### 3.1.1. Описательные характеристики эпидемиологической выборки

Из всех пациентов, включенных в базу данных DIREG2 (N=50 145) во вторичный анализ данного исследования было включено 46 676 пациентов. Данные 1832 пациентов из изначальной выборки были исключены, поскольку у них отсутствовали результаты УЗИ, 16 пациентов не удовлетворяли критериям отбора, также исключены 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).

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. 75,1 % женщин находились в периоде менопаузы (80,3 % из них в периоде постменопаузы и 25,2 % имели климактерический синдром). Среднее значение ИМТ 31,7 кг/м<sup>2</sup>, 87 % пациентов имели ИМТ > 27,0 кг/м<sup>2</sup>. УЗИ показало увеличение печени у 58,1 % пациентов. Согласно шкале фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score, NFS) 93,8 % пациентов (n = 5 991), имели низкий риск наличия фиброза печени и 2,0 % имели высокий риск наличия фиброза печени; в соответствии с индексом фиброза FIB-4 (n = 13 391), 98,6 % пациентов имели низкий риск и 0,2 % имели высокий риск фиброза печени.



Примечание: HBsAg – тест антител к поверхностному антигену вируса гепатита В, HCV – тест антител к вирусу гепатита С, НАЖБП неалкогольная жировая болезнь печени.

Рисунок 8 - Распределение пациентов исследования DIREG\_L\_06725

Частота случаев НАЖБП в зависимости от возраста, пола и ИМТ представлена на рисунке 9.

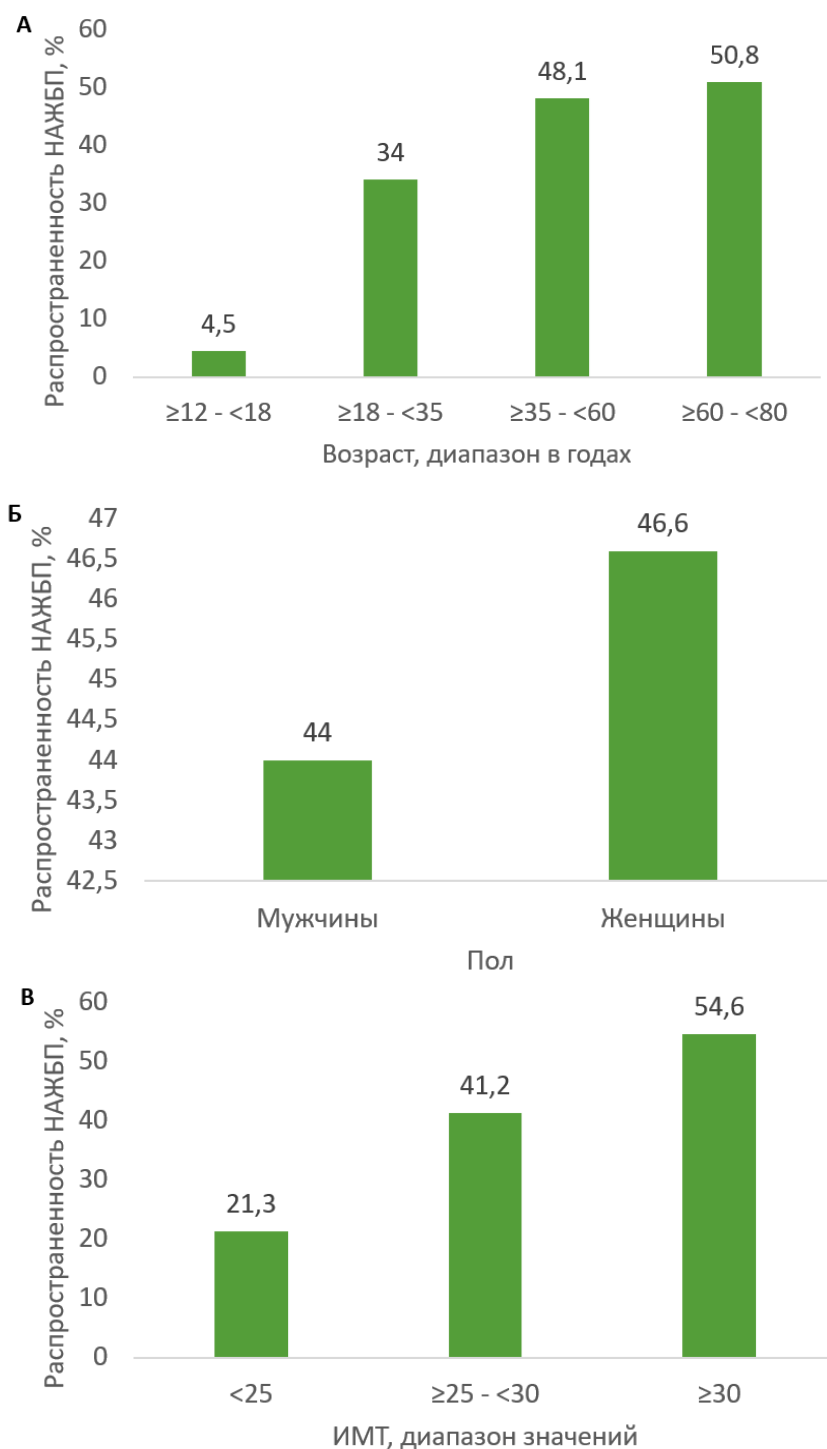


Рисунок 9 - Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от (А) возраста, (Б) пола и (В) индекса массы тела (ИМТ)

Соотношение АСТ/АЛТ ( $n = 17\ 383$ ) и шкала BARD ( $n = 17\ 318$ ), учитывающая ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ и наличие СД2, определили 28,6 % и 22,2 % пациентов, соответственно, как имеющих низкий риск фиброза печени, и 71,4 % и 77,8 % пациентов соответственно, как имеющих высокий риск фиброза печени.

Большая доля пациентов имели сопутствующие кардио-метаболические 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 (медиана 33,00 Ед/л; Q1, Q3 21,00, 50,00 Ед/л), увеличение уровня АСТ у 46,5 % (медиана 30,00 Ед/л; Q1, Q3 20,40, 44,00 Ед/л), и увеличение уровня ГГТ у 52,3 % (медиана 40,00 Ед/л; Q1, Q3 27,00, 62,00 Ед/л), Q1 и Q3 – нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили.

### **3.1.2. Факторы, ассоциированные с жировым гепатозом**

Следующие факторы продемонстрировали положительную связь с НАЖБП: возраст, трудовой статус, массу, ИМТ (включая ИМТ  $\geq 27,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>), окружность талии, ООТР, инвалидность, менопауза и климактерический синдром (перименопауза) у женщин, артериальная гипертензия, другие сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, ожирение, СД2, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, протромбиновое время по МНО, активность протромбина по Квику (%), уровень общего холестерина, АЛТ, АСТ и ГГТ. Факторы, демонстрировавшие обратную зависимость: количество тромбоцитов, отношение АЛТ/АСТ, трудовой статус «учащийся» (связь с возрастом приводила к систематической ошибке), и женский пол (частота НАЖБП 64,1 % по сравнению с 62,0 %, однофакторная логистическая регрессия: отношение шансов, ОШ = 1,096,  $p < 0,001$ ; таблицы 4,5).

Таблица 4 - Однофакторный логистический регрессионный анализ связи между демографическими, антропометрическими факторами, клиническими показателями и наличием НАЖБП

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	Значение р
Учащийся	0,076	0,066–0,087	< 0,001
Работающий	1,183	1,138–1,229	< 0,001
Безработный	1,129	1,007–1,267	0,038
Пенсионер	1,406	1,352–1,463	< 0,001
Женщины	1,096	1,055–1,139	< 0,001
Женщины, с коррекцией по возрасту	0,938	0,902–0,977	< 0,001
Женщины, с коррекцией по возрасту, ИМТ и ООТР	0,862	0,824–0,901	< 0,001
Возраст (лет)	1,025	1,024–1,026	< 0,001
Инвалидность: да	1,335	1,266–1,407	< 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 <sup>2</sup> )	1,108	1,103–1,112	< 0,001
Окружность талии (см)	1,035	1,034–1,037	< 0,001
ООТР	155,779	123,231– 196,924	< 0,001
Менопауза: да	1,721	1,626–1,821	< 0,001
≥27 кг/м <sup>2</sup>	2,946	2,806–3,094	< 0,001
≥30 кг/м <sup>2</sup>	2,240	2,157–2,327	< 0,001
Примечание: ДИ – доверительный интервал			

Таблица 5 - Однофакторный логистический регрессионный анализ связи между лабораторными показателями, клиническими параметрами и наличием НАЖБП

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	Значение р
Лабораторные показатели			
Протромбиновое время по МНО	1,007	1,004–1,009	< 0,001
Общий холестерин (ммоль/л)	1,235	1,214–1,256	< 0,001
Уровень альбумина (г/л)	0,998	0,995–1,002	0,309
Количество тромбоцитов (x 10 <sup>9</sup> /л)	0,999	0,999–1,000	0,001
Уровень АЛТ (Ед/л)	1,012	1,011–1,013	< 0,001
Уровень АСТ (Ед/л)	1,011	1,010–1,012	< 0,001
Соотношение АСТ/АЛТ	0,820	0,780–0,863	< 0,001
ГГТ (Ед/л)	1,005	1,004–1,006	< 0,001
Сопутствующие заболевания			
Артериальная гипертензия	1,670	1,573–1,773	< 0,001
Другие сердечно-сосудистые заболевания	1,646	1,499–1,808	< 0,001
Метаболический синдром	1,527	1,399–1,666	< 0,001
Климактерический синдром	1,500	1,335–1,686	< 0,001
Ожирение	1,785	1,681–1,895	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	1,914	1,735–2,112	< 0,001
Гипертриглицеридемия	1,675	1,544–1,818	< 0,001
Гиперхолестеринемия	1,645	1,542–1,754	< 0,001
Гиперлипидемия	1,570	1,477–1,670	< 0,001
Примечание: ДИ доверительный интервал, ООТР отношение окружности талии к росту			

Однако, после коррекции по возрасту, женщины оказались в группе меньшего риска развития НАЖБП (ОШ 0,938,  $p < 0,001$ ). После коррекции по возрасту, ИМТ и ООТР, ОШ развития НАЖБП у женщин составило 0,862 ( $p < 0,001$ ). Наиболее значимые факторы риска (возраст  $> 35$  лет, наличие СД2 и ООТР  $> 0,54$ ) были использованы для создания дихотомического дерева рисков НАЖБП (Таблица 6). НАЖБП широко распространена у пациентов с сопутствующими кардио-метаболическими заболеваниями ( $> 54,0$  %) и достигает максимальной распространенности у пациентов с СД2 (59,0 %).

Таблица 6 – 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								

### 3.1.3. Разработка неинвазивного метода диагностики стеатоза

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 7.

Таблица 7 – Оценка связи НАЖБП и компонентов, отобранных для использования в скрининговом неинвазивном тесте (St-индекс) с помощью однофакторного и множественного логистического регрессионного анализа

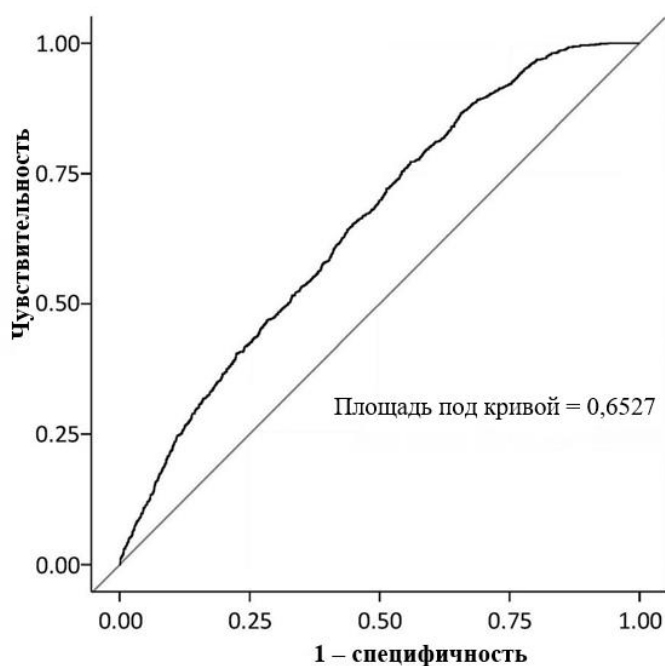
Однофакторный логистический анализ			
Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	Значение р
Возраст (лет)	1,025	1,024–1,026	< 0,001
ООТР	155,779	123,231–196,924	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	1,914	1,735–2,112	< 0,001
Множественная логистическая регрессионная модель			
Показатель	Значение/ коэффициент	Значение р (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.			

Таким образом, 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 10) [20].



ROC рабочая характеристика приемника, St – стеатоз.

Рисунок 10 - ROC-кривая индекса стеатоза (St-index) согласно многофакторному анализу

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 8).

Таблица 8 – 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
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
ОП+	1,22	2,17	1,04	1,16	1,62	1,58
ОП-	0,27	0,89	0,25	0,54	0,79	0,80
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.						

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

### 3.1.4. Распределение простого стеатоза и стеатогепатита в выборке

Повышение показателей АСТ, АЛТ и ГГТ было отмечено у 17,8 % больных НАЖБП и расценено как НАСГ лечащими врачами. Результаты биопсии печени были в наличии только у 35 пациентов. Сравнение формы НАЖБП, выставленной на основе клинико-лабораторных данных с данными биопсии показало, что стеатогепатит по данным биопсии был у 50 % пациентов с простым стеатозом и нормальными уровнями ферментов и у 56,5 % пациентов, у которых по активности ферментов был выставлен НАСГ. Таким образом, предполагать о наличии или отсутствии НАСГ по активности трансаминаз не представляется возможным.

Дальнейший подгрупповой анализ выявил статистически значимые различия между подгруппами простого стеатоза и НАСГ, разделенных на основании оценки уровня печеночных ферментов. В группе НАСГ были статистически более высокие

следующие показатели: ИМТ, масса тела, окружность талии, ООТР, наличие климактерического синдрома для женщин, СД2, метаболического синдрома, ожирения, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, уровень общего холестерина, глюкозы натощак, триглицеридов, билирубина (общий, прямой, непрямой) и гамма-глобулина. В группе НАСГ были статистически более низкие: медиана возраста, количество пациентов женского пола в периоде постменопаузы, количество пациентов с инвалидностью и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявленные отличия также не позволили выявить параметры, надежно указывающие на течение НАЖБП с или без стеатогепатита.

## **3.2. Оценка эффективности терапии жирового гепатоза**

### **3.2.1. Характеристики выборки в наблюдательном исследовании**

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 (Северо-Западный федеральный округ, Приволжский федеральный округ, Южный федеральный округ, Уральский федеральный округ, Сибирский федеральный округ, и Центральный федеральный округ). Всего из-за проблем логистики в ходе исследования выбыло 16 участников (0,56 %) [180].

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 ( $47,2 \pm 9,0$ ). Демографические данные и исходные характеристики пациентов представлены в таблицах 9 и 10. 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 9 – Демографические данные и исходные характеристики исследуемой популяции (N = 2843)

Параметры	Значение
Возраст, среднее возраст $\pm$ СО (медиана; МКР), лет	48,7 $\pm$ 8,6 (50,7; 43,6–55,6)
Мужчины/женщины, n (%)	1076 (37,8)/1767 (62,2)
Масса тела, среднее $\pm$ СО (медиана; МКР), кг	91,0 $\pm$ 14,1 (90,0; 82,0–99,5)
ИМТ, среднее $\pm$ СО (медиана; МКР), кг/м <sup>2</sup>	32,0 $\pm$ 4,6 (31,8; 29,2–34,6)
Окружность талии, среднее $\pm$ СО (медиана; МКР), см	98,4 $\pm$ 12,4 (98,0; 90,0–105,0)
Примечание: * ИМТ – индекс массы тела; МКР – межквартильный размах; СО – стандартное отклонение.	

Таблица 10 – Распределение сопутствующих кардио-метаболических 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 <sup>†</sup>	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. <sup>†</sup> В настоящем исследовании средняя концентрация гемоглобина А1с $\pm$ СО на исходном уровне составляла 6,1 $\pm$ 1,4 % (данные по этому параметру были доступны у 843 участников).	

Результаты определения липидного и гликемического профилей показали, что у большинства пациентов регистрировали повышенный уровень общего холестерина. Некоторые лабораторные показатели и данные о характере течения неалкогольной жировой болезни печени участников исследования обобщены в таблице 11.

Таблица 11 – Ключевые лабораторные показатели и данные о характере течения неалкогольной жировой болезни печени участников исследования (n=2843)

Исходные характеристики	Популяция участников исследования (n=2843)
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак — ммоль/л*	5,6 ± 1,4 (5,4; 4,8–6,0)
Общий холестерин — ммоль/л	6,3 ± 1,2 (6,2; 5,5–7,1)
Триглицериды сыворотки — ммоль/л	2,1 ± 0,9 (1,9; 1,5–2,6)
Аланинаминотрансфераза — Ед/л	50,2 ± 33,2 (42,6; 29,0–64,0)
Аспартатаминотрансфераза — Ед/л	43,6 ± 25,7 (39,0; 27,0–54,3)
Гамма-глутамилтрансфераза — Ед/л	51,7 ± 37,6 (42,0; 30,0–61,0)
Результаты ультразвукового исследования печени — n (%)	
Стеатоз печени – n (%)	2747 (96,6)
Гепатомегалия – n (%)	1774 (62,4)
Увеличение диаметра воротной вены и/или селезеночной вены – n (%)	120 (4,2)
Фиброз печени – n (%)	71 (2,5)
Цирроз печени – n (%)	0 (0)
Примечание: * - Значения представлены как среднее ± СО (медиана; межквартильный диапазон), если не указано иное. Доли рассчитываются как n/N.	

### 3.2.2. Диагностика и характеристики жирового гепатоза

Почти у всех участников исследования по данным УЗИ наблюдался стеатоз печени (2747/2843; 96,6%). При этом у 1813 из 2843 пациентов (63,8%) была увеличена печень. Транзиентная эластография была выполнена у 125 пациентов (4,4%), а биопсия печени – у двух пациентов (0,07%).

Проводилась оценка клинической формы НАЖБП, по результатам которой выявлено, что простой стеатоз является наиболее часто встречающейся клинической формой НАЖБП, диагностированной у 2128 пациентов (74,9 %).

НАСГ был обнаружен у 712 пациентов (25,0 %), и только у трех пациентов (0,1 %) выявлен фиброз. Цирроз не был обнаружен ни у одного из пациентов (таблица 12).

Таблица 12 – Распределение клинических форм неалкогольной жировой болезни печени в выборке проспективного исследования

Форма неалкогольной жировой болезни печени	% (количество) пациентов
Стеатоз	74,9 (2128)
НАСГ	25,0 (712)
Фиброз	3 (0,1)
Цирроз	0 (0)

Исходные данные результатов УЗИ НАЖБП у участников исследования представлены в таблице 13. Наиболее часто выявляемыми изменениями при ультразвуковом исследовании были гиперэхогенность печени (определили у 84,0 % пациентов) и неоднородная структура печени в отсутствие очаговых образований (у 62,9 %). Нечеткий сосудистый рисунок был выявлен у 32,9 %, а дистальное затухание эхо-сигнала — у 28,2 % пациентов.

Таблица 13 – Частота выявления характерных для неалкогольной жировой болезни печени изменений ультразвуковой картины печени в пациентов, включенных в проспективное исследование исходно (n=2827)

Гиперэхогенность сигнала паренхимы (по сравнению с корковым веществом правой почки)	Гетерогенная структура паренхимы	Нечеткий и/или подчеркнутый сосудистый рисунок	Дистальное затухание эхо-сигнала
84% (2375)	62,9% (1778)	32,9% (931)	28,2% (796)

### 3.2.3. Сопутствующая терапия в наблюдательном исследовании

Сводные данные о наиболее часто применяемых лекарственных препаратах в начале исследования по поводу сопутствующих кардио-метаболических патологий представлены в таблице 14. Ингибиторы ангиотензин-превращающего

фермента были наиболее часто получали пациенты с НАЖБП и артериальной гипертензией (получали 588/1642 (35,8 %) пациентов на момент начала наблюдательного исследования). Пациенты с СД2 наиболее часто получали препараты группы бигуанидов, они применялись у 241/477 (50,5 %) пациентов на момент начала наблюдения. У пациентов с НАЖБП и гиперхолестеринемией обычно применялись ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы - 698/2122 (32,9 %) пациентов с гиперхолестеринемией и 601/2298 (26,2 %) пациент с ИМТ > 27 получали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При этом 898/2298 (39,1 %) и 756/2122 (35,6 %) пациентов с избыточной массой тела/ожирением и гиперхолестеринемией соответственно не получали никаких лекарственных препаратов по поводу этих заболеваний. Всем пациентам под наблюдением (2837/2843; 99,8 %) были рекомендованы ЭФЛ по поводу НАЖБП.

Через 24 недели наблюдения у пациентов, отягощенных четырьмя видами сопутствующих метаболических нарушений (АГ, СД2Т, гиперхолестеринемия, ИМТ > 27) наиболее часто назначаемыми сопутствующими препаратами были бигуаниды (126/282 (44,7%) на исходном уровне по сравнению с 137/281 (48,8 %) через 24 недели), за которыми следовали ингибиторы АПФ (95/282 (33,7 %) на исходном уровне по сравнению с 96/281 (34,2 %) через 24 недели) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (85/282 (30,1 %) на исходном уровне по сравнению с 88/281 (31,3 %) через 24 недели). Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы были практически единственным классом назначенных гиполипидемических средств; кроме данного класса препаратов, только два пациента с гиперхолестеринемией получали лечение фенофибратом.

В среднем 62% пациентов с одной сопутствующей патологией не получали никакой сопутствующей терапии (357/580 (61,6 %) пациентов на исходном уровне по сравнению с 363/570 (63,7 %) пациентов через 24 недели). Количество пациентов с четырьмя сопутствующими кардио-метаболическими патологиями, которые не получали никакой сопутствующей терапии, составило 37/282 (13,1%) и 33/281 (11,7%) на исходном уровне и через 24 недели исследования соответственно.

Таблица 14 – Классы лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых по поводу сопутствующих метаболических патологий исходно и через 24 недели

	АГ (N=1642)	АГ (N=1635)	Ожирение* (N=2298)	Ожирение* (N=2285)	СД 2 (N=477)	СД 2 (N=475)	ГХ (N=2122)	ГХ (N=2119)
Фарм группа, n (%)	Исходный уровень	Через 24 недели	Исходный уровень	Через 24 недели	Исходный уровень	Через 24 недели	Исходный уровень	Через 24 недели
Бета-блокаторы	234 (14,3)	228 (13,9)	186 (8,1)	179 (7,8)	51 (10,7)	50 (10,5)	195 (9,2)	192 (9,1)
Диуретики	181 (11,0)	185 (11,3)	152 (6,6)	160 (7,0)	26 (5,5)	31 (6,5)	141 (6,6)	146 (6,9)
ИАПФ	588 (35,8)	585 (35,8)	467 (20,3)	465 (20,4)	105 (22,0)	105 (22,1)	445 (21,0)	452 (21,3)
Сартаны	368 (22,4)	364 (22,3)	307 (13,4)	304 (13,3)	81 (17,0)	77 (16,2)	291 (13,7)	294 (13,9)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	466 (28,4)	468 (28,6)	601 (26,2)	583 (25,5)	111 (23,3)	115 (24,2)	698 (32,9)	677 (32,0)
Бигуаниды	162 (9,9)	173 (10,6)	239 (10,4)	246 (10,8)	241 (50,5)	247 (52,0)	208 (9,8)	218 (10,3)
Отсутствие лечения	343 (20,9)	371 (22,7)	898 (39,1)	954 (41,8)	71 (14,9)	77 (16,2)	756 (35,6)	810 (38,2)

Примечание: Проценты рассчитываются в виде n/N. Данные некоторых пациентов (%) с множественными сопутствующими заболеваниями были включены в несколько столбцов.

\*Или избыточная масса тела.

† Включая производные сульфонилмочевины (гликлазид, гликвидон, глимепирид и глибенкламид), инсулин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин), репаглинид и акарбозу.

АГ – артериальная гипертензия; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ГХ – гиперхолестеринемия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

### 3.2.4. Терапия жирового гепатоза

#### Немедикаментозная терапия

Говоря о немедикаментозной терапии НАЖБП, среди всей выборки 86,2% пациентов сообщили, что не соблюдали рекомендации лечащих врачей в отношении диеты или голодания. Данная информация была получена через опросники, при этом стандартизированных рекомендаций централизованно не предоставлялось, поскольку первичное исследование было исследованием рутинной практики.

По данным анкетирования почти все пациенты (2837/2843; 99,8%) получали ЭФЛ в дозе 600 мг три раза в сутки. Большинство (81,7%) лечащих врачей были либо чрезвычайно удовлетворены (616/2827; 21,8 %), либо очень удовлетворены (1693/2827; 59,9 %) результатами полученной пациентами терапии ЭФЛ. Удовлетворенность пациентов терапией ЭФЛ была также очень высокой (82%). В течение периода наблюдения о НЯ/СНЯ на фоне приема ЭФЛ не сообщалось, что подтвердило благоприятный профиль безопасности.

### **Динамика данных ультразвукового исследования печени**

Ультразвуковое исследование на исходном уровне выявило диффузную гиперэхогенность печени у 86,0 % пациентов с НАЖБП с СД2 (410/477), 84,7 % пациентов с высоким уровнем холестерина в сыворотке крови (1798/2122), 84,5 % пациентов с гипертензией (1388/1642) и 83,3 % пациентов с избыточной массой тела/ожирением (1915/2298). Аналогично, неоднородная структура печени также была выявлена у 58,3 % – 64,2 % пациентов в каждой подгруппе сопутствующего заболевания. Рисунок 11 иллюстрирует исходную частоту выявления изменений структуры печени по данным УЗИ при НАЖБП в зависимости от характера сопутствующего заболевания. Наиболее часто отмечается диффузная гиперэхогенность (у 83-86% больных), изменение сосудистого рисунка и затухание эхо-сигнала отмечается значительно реже (26,9-33,3%).

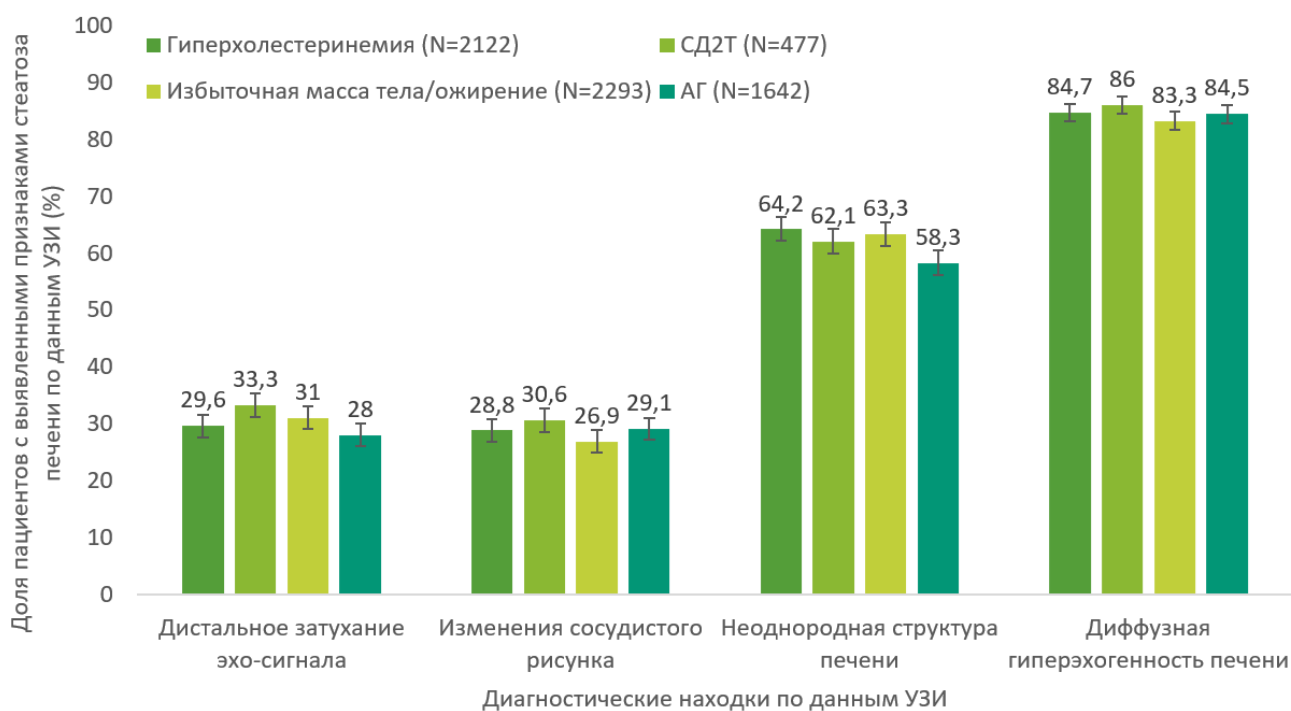


Рисунок 11 - Диагностические находки при выполнении УЗИ печени исходно, в зависимости от характера сопутствующего заболевания (данные выражены в процентах от числа пациентов (N) с ДИ 95%)

Через 24 недели исследования положительная динамика в отношении выявления диффузной гиперэхогенности печени по оценке специалистов лучевой диагностики у 1932/2827 (68,3 %) пациентов (95 % ДИ 66,6 % – 70,1 %;  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем) и у 67,7 % – 68,8 % пациентов в четырех подгруппах сопутствующего заболевания. Аналогичное значимое положительное изменение наблюдалось в отношении диффузной неоднородности структуры печени. По этому показателю наблюдались значительные улучшения у 1207/2827 (42,7 %) пациентов (95 % ДИ 40,9 % – 44,5 %;  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем) и у 40,6 % – 43,7 % пациентов в подгруппах сопутствующего заболевания. В таблице 13 обобщены изменения результатов ультразвукового исследования в течение 24-недельного периода исследования в зависимости от характера сопутствующего заболевания. Что касается других ультразвуковых характеристик, сосудистый рисунок печени был улучшен у 620/2827 (21,9 %) пациентов (95 % ДИ 20,4 % – 23,5 %); затухание эхо-сигнала у 582/2827 (20,6 %) пациентов (95 % ДИ 19,1 % – 22,1 %).

Таблица 15 – Доля (%) пациентов с улучшенными или неизменными результатами ультразвукового исследования после 24 недель терапии НАЖБП с включением ЭФЛ, в зависимости от характера сопутствующего заболевания

Характеристики, %	Гипертензия (N=1635)		Избыточная масса тела/ожирение (n=2285)		Сахарный диабет 2 типа (n=475)		Гиперхолестеринемия (n=2119)	
	+	Б/И	+	Б/И	+	Б/И	+	Б/И
Диффузная гиперэхогенность печени	67,7	32,3	68,8	31,2	68,2	31,8	67,8	32,2
Неоднородная структура печени*	43,6	56,4	43,3	56,6	40,6	59,3	43,7	56,2
Нечеткий и/или подчеркнутый сосудистый рисунок	24,8	75,2	23,1	76,9	24,8	75,2	24,4	75,6
Дистальное затухание эхо-сигнала	21,7	78,3	22,5	77,5	22,7	77,3	21,5	78,5
Примечание: * Ухудшение характеристики «неоднородная структура печени» произошло у 0,1 % пациентов в каждой подгруппе сопутствующего заболевания. «+» - улучшение, Б/И – без изменений.								

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, при этом максимальное улучшение наблюдалось у 81,4 % пациентов на 24-й неделе в виде уменьшения эхогенности печени (рисунок 12, рисунок 13). Через 12 недель терапии наблюдались статистически значимое ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем) улучшение следующих показателей:

- 1) эхогенность печени (у 69,6 % пациентов),
- 2) гомогенность структуры печени (44,8 %),
- 3) визуализация сосудистого рисунка (43,9 %)
- 4) интенсивность затухания эхо-сигнала (40,6 %).



Примечание: оценивались такие параметры, как диффузная гиперэхогенность печени, дистальное затухание эхо-сигнала, гетерогенность паренхимы печени, нарушения сосудистого рисунка. Планки погрешностей отражают ДИ 95%.

Рисунок 12 - Доля пациентов с улучшением ультразвуковой картины печени исходно, через 12 и 24 недели исследования

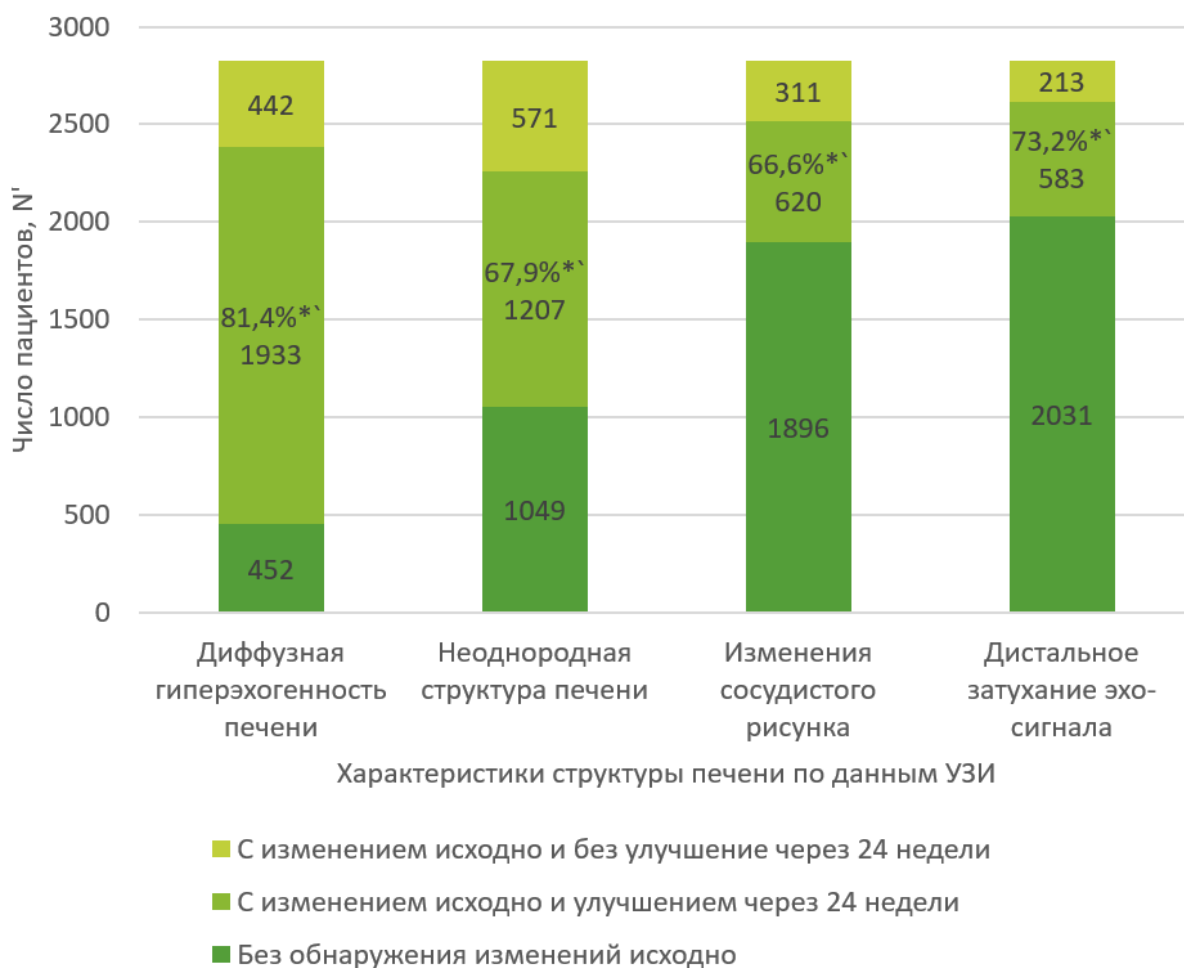


Рисунок 13 - Изменения, выявленные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени, выявленные в исходной точке исследования, и их динамическое изменение через 24 недели исследования (\* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем)

Анализ характеристик ультразвукового исследования в зависимости от количества сопутствующих заболеваний выявил аналогичные результаты. Исходно в подгруппах пациентов с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими заболеваниями диффузная гиперэхогенность печени отмечалась у 80,4 % – 89,7 % пациентов, тогда как неоднородная структура печени наблюдалась у 53,3 % – 65,7 % участников исследования. Результаты ультразвукового исследования печени на исходном уровне в зависимости от количества сопутствующих заболеваний показаны на рисунке 14.

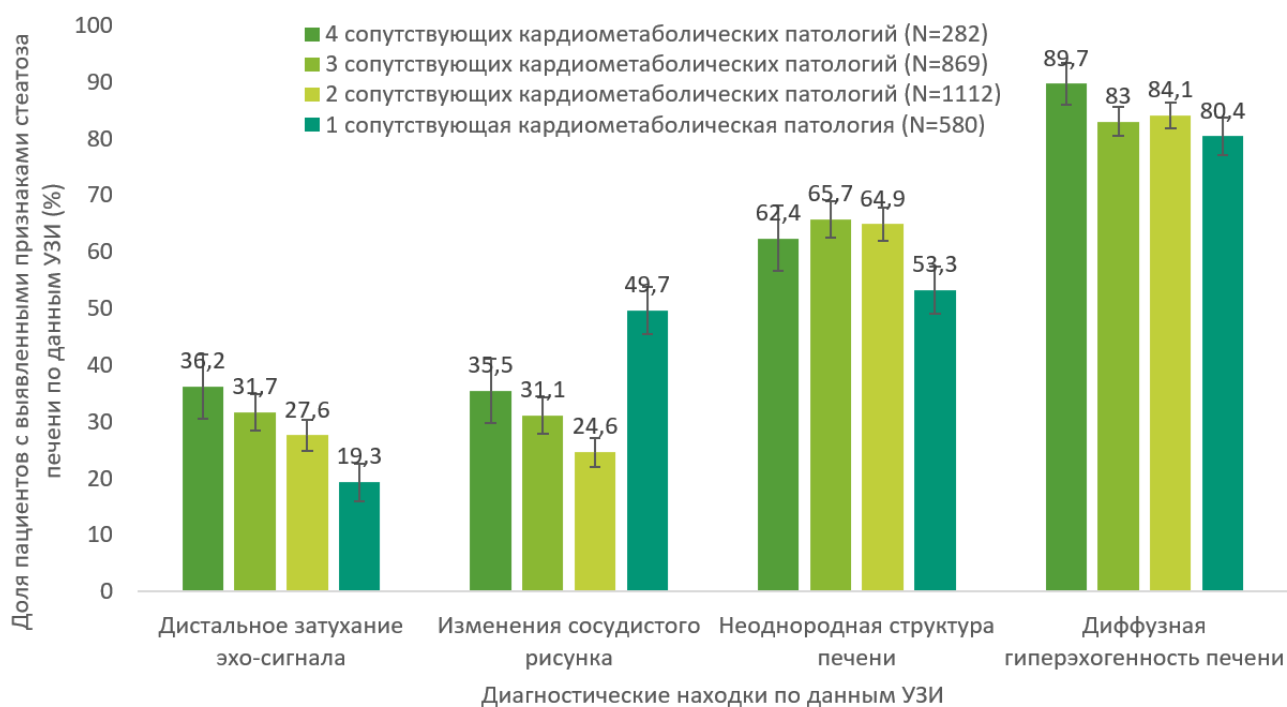


Рисунок 14 - Диагностические находки при выполнении УЗИ печени исходно, в зависимости от количества сопутствующих кардио-метаболических патологий (данные выражены в процентах от числа пациентов (N) с ДИ 95%)

Через 24 недели исследования было отмечено заметное улучшение эхогенности и структуры печени у 67,2 % – 69,3 % и у 35,6 % – 45,3 % пациентов в подгруппах с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими заболеваниями соответственно. В целом, у 73,5 % – 85,4 % пациентов не наблюдалось изменений в сосудистом рисунке печени и ослаблении эхо-сигнала. В таблице 16 представлена доля пациентов с улучшенными или неизменными результатами ультразвукового исследования на 24-й неделе исследования в зависимости от количества сопутствующих заболеваний.

Таблица 16 – 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.								

### **Результаты лабораторных анализов в общей популяции участников исследования**

Исходные значения биохимических показателей у пациентов в популяции исследования показаны в таблицах 17, 18.

Таблица 17 – Исходные данные лабораторных анализов – показатели обмена углеводов и липидный профиль

Лабораторные анализы	N	Среднее значение $\pm$ CO (диапазон значений) нормальных значений
Метаболизм углеводов		
Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)	2827	5,6 $\pm$ 1,4 (< 5,5)
Постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч (ммоль/л)	383	7,3 $\pm$ 2,2 (< 7,8)
Гемоглобин A1c (%)	843	6,1 $\pm$ 1,4 (4,0–5,6)
Мочевина (ммоль/л)	1915	7,0 $\pm$ 7,7 (2,5–7,1)
Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	1095	78,9 $\pm$ 23,3 (60–110)
Липидный профиль		
Общий холестерин (ммоль/л)	2786	6,3 $\pm$ 1,2 (3,5–5,0)
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ммоль/л)	1780	1,4 $\pm$ 0,7 (0,9–1,5)
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ммоль/л)	1795	3,7 $\pm$ 1,1 (< 3,4)
Холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ммоль/л)	499	1,2 $\pm$ 0,9 (0,1–1,7)
Триглицериды в сыворотке крови (ммоль/л)	2080	2,1 $\pm$ 0,9 (< 1,7)
Примечание: N относится к количеству пациентов с достаточными данными лабораторных анализов. ж: женщины; м: мужчины.		

Таблица 18 – Исходные данные лабораторных анализов – показатели функции печени

Показатели функции печени		
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	2843	50,2 $\pm$ 33,2 (м < 41, ж < 33)
Аспартатаминотрансфераза (Ед/л)	2843	43,6 $\pm$ 25,7 (м < 50, ж < 35)
Гамма-глутамилтрансфераза (Ед/л)	2076	51,7 $\pm$ 37,6 (м < 49, ж < 32)
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	2076	137,4 $\pm$ 80,7 (40–150)
Общий билирубин (мкмоль/л)	2588	17,5 $\pm$ 9,0 (3–17)
Альбумин (г/л)	990	47,3 $\pm$ 12,8 (35–50)
Активность протромбина по Квику (%)	1001	87,9 $\pm$ 25,9 (70–100)
Гамма-глобулин (г/л)	361	17,1 $\pm$ 9,9 (7–16)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	939	18,5 $\pm$ 5,8 (10–30)
Альбумин в моче (мг/л)	130	9,8 $\pm$ 11,9 (< 20)
Примечание: N относится к количеству пациентов с достаточными данными лабораторных анализов. ж: женщины; м: мужчины.		

Как и ожидалось, средние значения уровней трансаминаз на исходном этапе превышали верхнюю границу нормы. Средние уровни ГГТ и общего билирубина в сыворотке крови на исходном этапе также были умеренно повышены. Однако другие показатели функции печени, в том числе уровни альбумина, ЩФ были в

пределах диапазона референтных значений, определенного для данного исследования. Результаты оценки липидного и гликемического профилей на исходном уровне продемонстрировали повышенные средние уровни ОХ и ТГ, измененные уровни ГПН и повышенные уровни гликированного (A1c) гемоглобина.

В целом у 36,2 %, 52,3 % и 39,8 % пациентов на исходном этапе были выявлены нормальные уровни АЛТ, АСТ и ГГТ в сыворотке крови соответственно (таблица 19).

Таблица 19 – Доля пациентов с нормальными и отклоняющимися от нормы уровнями печеночных ферментов на каждом визите

Лабораторное значение	Исходно <sup>а</sup>	Через 12 недель <sup>б</sup>	Через 24 недели <sup>в</sup>
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	n = 2843	n = 2697	n = 2764
Нормальное значение (м < 41, ж < 33)	1028 (36,2)	1427 (52,9)	2095 (75,8)
Отклонение от нормы (в 1–2 раза выше верхней границы нормы)	1286 (45,2)	1127 (41,8)	622 (22,5)
> 2 раза выше верхней границы нормы	529 (18,6)	143 (5,3)	47 (1,7)
Аспаратаминотрансфераза (Ед/л)	n = 2843	n = 2696	n = 2761
Нормальное значение (м < 50, ж < 35)	1487 (52,3)	1907 (70,7)	2464 (89,2)
Отклонение от нормы (в 1–2 раза выше верхней границы нормы)	1162 (40,9)	754 (28,0)	278 (10,1)
> 2 раза выше верхней границы нормы	194 (6,8)	35 (1,3)	19 (0,7)
Гамма-глутамилтрансфераза (Ед/л)	n = 2076	n = 1936	n = 1964
Нормальное значение (м < 49, ж < 32)	827 (39,8)	1017 (52,5)	1228 (62,5)
Отклонение от нормы (в 1–2 раза выше верхней границы нормы)	928 (44,7)	759 (39,2)	666 (33,9)
> 2 раза выше верхней границы нормы	321 (15,5)	160 (8,3)	70 (3,6)

Примечание: Данные выражены в виде n (%). Процентные значения рассчитаны как n/N. Значение p (критерий  $\chi^2$  с поправкой Бенъямини-Хохберга для множественных сравнений): б по сравнению с а,  $p < 0,001$ , в по сравнению с а,  $p < 0,001$ , в по сравнению с б,  $p < 0,001$ . ж: женщины; м: мужчины.

Через 24 недели наблюдения наблюдалось статистически значимое снижение уровней АЛТ, АСТ и ГГТ в сыворотке крови (рисунок 15). По сравнению с

исходным уровнем за 24 недели исследования 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%  $\pm 1,5$ ).

Эти изменения были статистически значимыми уже через 12 недель (во всех случаях  $p < 0,001$  на основании парного t-критерия для обоих моментов оценки). К концу исследования уровни АЛТ, АСТ и ГГТ нормализовались у 75,8 %, 89,2 % и 62,5 % пациентов соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями). Уровни печеночных ферментов в сыворотке крови превышали более чем в два раза верхнюю границу нормы у 3,6 % пациентов через 24 недели терапии.

#### **Анализ результатов лабораторного обследования у пациентов в зависимости от характера и количества сопутствующих нарушений**

На исходном этапе высокие уровни АЛТ, АСТ и ГГТ, были отмечены во всех четырех подгруппах пациентов: с артериальной гипертензией, избыточной массой тела/ожирением, СД2Т и гиперхолестеринемией. Исходные уровни печеночных ферментов были сопоставимыми в этих подгруппах; при этом наиболее высокие средние значения АЛТ, АСТ и ГГТ были выявлены у пациентов с НАЖБП и СД2Т (таблицы 20 и 21).

Таблица 20 – Изменения показателей функции печени в исследовании через 24 недели в зависимости от характера сопутствующих нарушений

		Артериальная гипертензия	Избыточная масса тела/ожирение	СД2Т	Гиперхолестеринемия
АЛТ (Ед/л)	Исходно	50,3 $\pm$ 32,8	52,3 $\pm$ 34,7	53,9 $\pm$ 31,0	51,4 $\pm$ 33,4
	Изменение *	-19,7 $\pm$ 26,5	-21,6 $\pm$ 29,4	-22,0 $\pm$ 22,7	-20,8 $\pm$ 27,3
АСТ (Ед/л)	Исходно	44,3 $\pm$ 27,3	45,1 $\pm$ 26,6	46,4 $\pm$ 24,9	44,8 $\pm$ 26,8
	Изменение *	-16,9 $\pm$ 21,8	-17,7 $\pm$ 21,6	-18,4 $\pm$ 19,9	-17,1 $\pm$ 21,6
ГГТ (Ед/л)	Исходно	53,7 $\pm$ 39,3	52,6 $\pm$ 38,0	57,7 $\pm$ 38,2	52,3 $\pm$ 37,4
	Изменение *	-17,6 $\pm$ 31,6	-17,9 $\pm$ 31,6	-18,7 $\pm$ 31,2	-17,2 $\pm$ 30,6

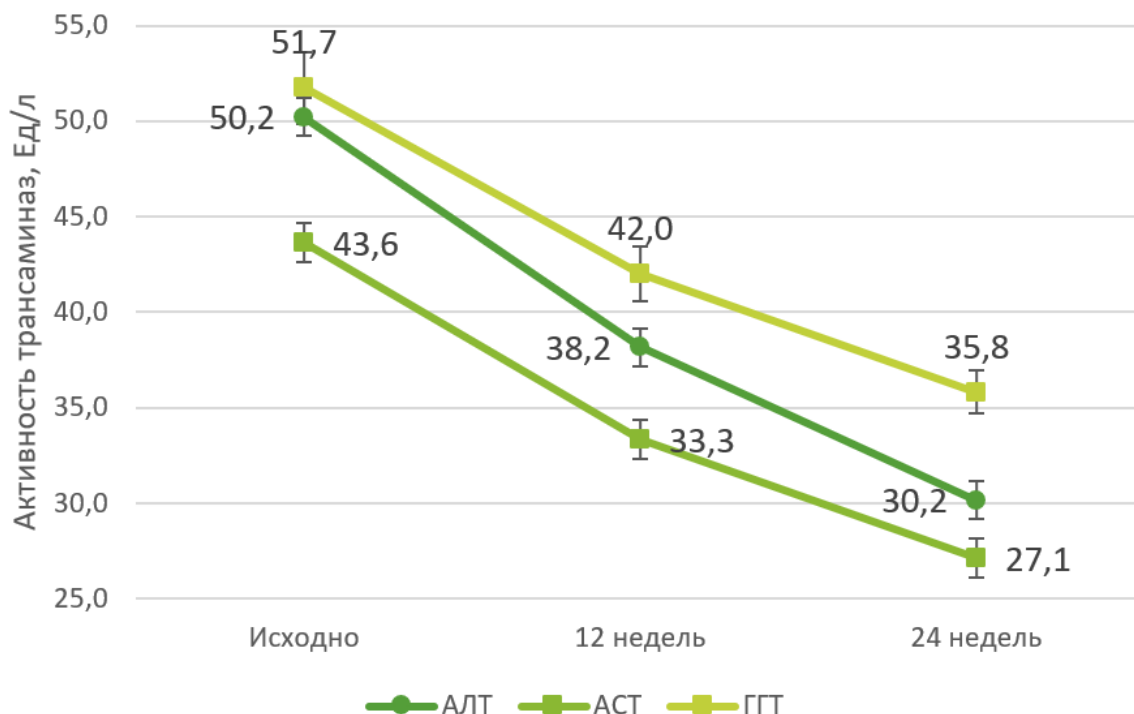
Примечание: данные представлены в виде средних значений  $\pm$  СО. \*Наблюдалось значимое снижение средних значений показателей функции печени ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными уровнями, парный t-критерий). СД2Т, сахарный диабет 2 типа.

Таблица 21 – Изменения показателей функции печени в исследовании через 24 недели в зависимости от количества сопутствующих кардио-метаболических патологий

		Одно сопутствующее заболевание	Два сопутствующих заболевания	Три сопутствующих заболевания	Четыре сопутствующих заболевания
АЛТ (Ед/л)	Исходно	44,5 ± 30,9	49,7 ± 33,0	52,8 ± 34,2	56,3 ± 33,5
	Изменение*	-18,4 ± 28,1	-20,4 ± 28,2	-21,2 ± 28,3	-22,4 ± 23,9
АСТ (Ед/л)	Исходно	38,2 ± 20,5	42,8 ± 23,3	47,1 ± 30,5	47,5 ± 25,6
	Изменение*	-14,8 ± 18,2	-16,2 ± 19,3	-18,7 ± 24,3	-17,9 ± 20,3
ГГТ (Ед/л)	Исходно	47,8 ± 39,0	48,8 ± 33,6	56,5 ± 40,7	57,2 ± 39,7
	Изменение*	-15,7 ± 33,5	-15,5 ± 28,4	-19,5 ± 32,4	-18,6 ± 32,9

Примечание: данные представлены в виде средних значений ± СО. \*Наблюдалось значимое снижение средних значений показателей функции печени ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными уровнями, парный t-критерий). АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза; СД2Т, сахарный диабет 2 типа.

Через 24 недели было выявлено значимое снижение уровней печеночных ферментов в подгруппах (во всех подгруппах  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями), и среднее снижение уровней АЛТ составило 19,7–22,0 Ед/л, АСТ – 16,9–18,4 Ед/л и ГГТ – 17,2–18,7 Ед/л (рисунок 15, таблица 20).



Примечание: АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза.

Рисунок 15 - Средние значения ± 95% ДИ показателей функции печени (Ед/л) на исходном этапе и на неделях 12 и 24 в общей популяции участников исследования

Таблица 22 – Средние значения  $\pm$  СО показателей функции печени (Ед/л) на исходном этапе и на неделях 12 и 24 в общей популяции участников исследования. АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза

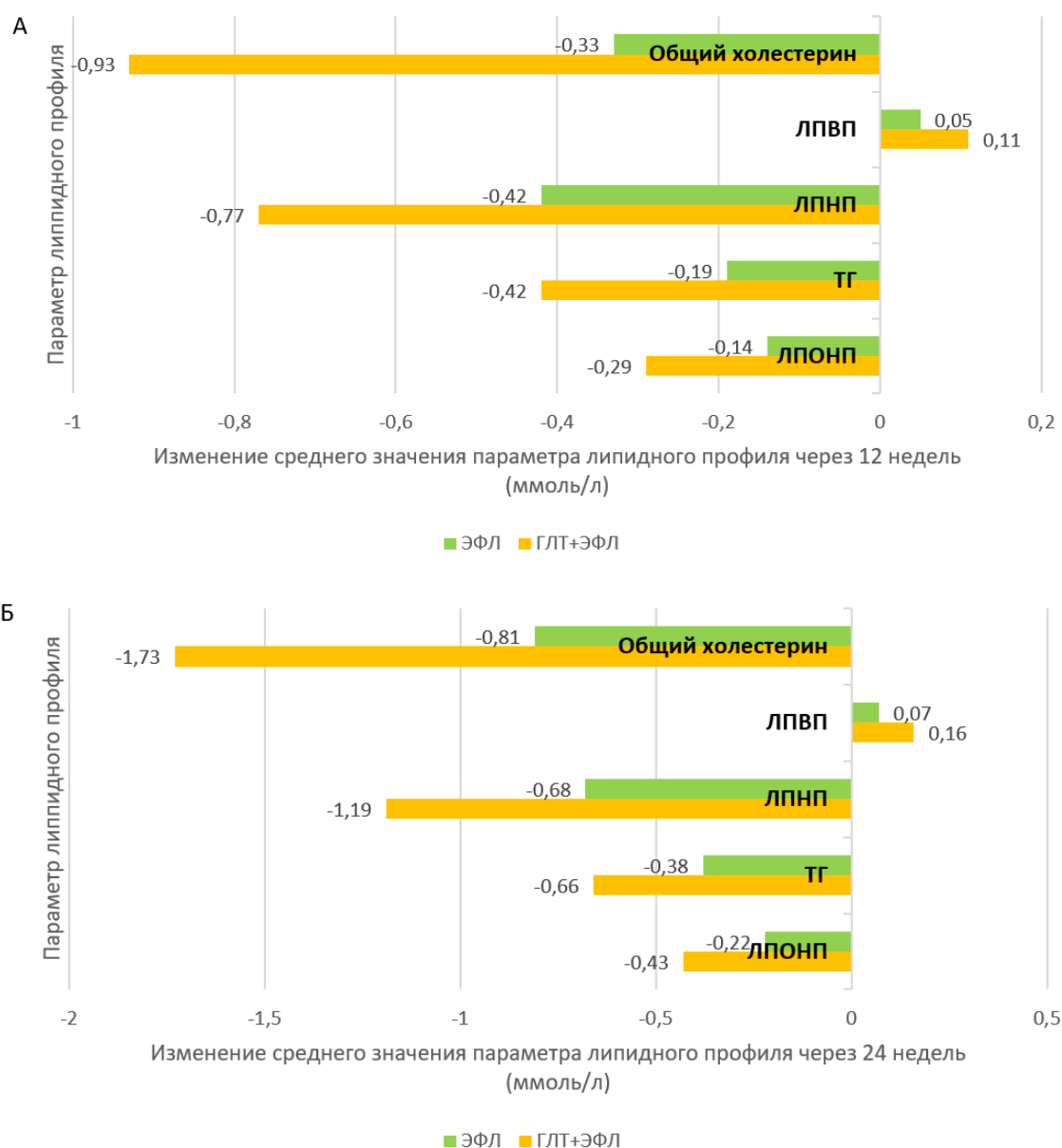
Показатель	Исходный уровень среднее (стандартное отклонение)	3 месяца среднее (стандартное отклонение)	6 месяцев среднее (стандартное отклонение)
АЛТ	50,22 (33,2)	38,18 (21,5)	30,17 (15,7)
АСТ	43,64 (25,6)	33,34 (16,9)	27,14 (12,7)
ГГТ	51,74 (37,6)	41,98 (28,6)	35,82 (18,9)

В подгруппах пациентов с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими патологиями также были отмечены повышенные исходные уровни АЛТ, АСТ и ГГТ (таблица 19). Кроме того, количество сопутствующих кардио-метаболических патологий на исходном этапе ассоциировалось с повышенными печеночными ферментами. Через 24 недели было выявлено значимое снижение уровней печеночных ферментов (во всех случаях  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями) в подгруппах пациентов с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими нарушениями.

### **Результаты анализа изменений липидного профиля в сыворотке крови**

Из 2843 включенных в исследование пациентов 2077 (73,1 %) не получали никакой гиполипидемической терапии, а 766 (26,9 %) сообщили о приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (764 пациента) или фенофибрата (2 пациента). На исходном этапе у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию (по сравнению с не получавшими такого лечения пациентами), были выявлены более высокие уровни холестерина ЛПНП ( $4,0 \pm 1,1$  по сравнению с  $3,5 \pm 1,1$  ммоль/л соответственно), холестерина ЛПОНП ( $1,2 \pm 0,8$  по сравнению с  $1,1 \pm 0,9$  ммоль/л), ОХ ( $6,9 \pm 1,1$  по сравнению с  $6,1 \pm 1,2$  ммоль/л) и ТГ ( $2,3 \pm 0,9$  по сравнению с  $2,0 \pm 0,9$  ммоль/л), и почти такие же уровни холестерина ЛПВП ( $1,4 \pm 0,7$  по сравнению с  $1,4 \pm 0,6$  ммоль/л соответственно).

По сравнению с исходными значениями уровни всех липидных показателей значительно улучшились через 12 и 24 недели в обеих подгруппах (во всех случаях  $p < 0,05$ ). При апостериорном сравнении средних различий между подгруппами по липидным профилям (рисунок 16) было отмечено, что у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, улучшения всех липидных показателей были более выраженными как через 12, так и через 24 недели (во всех случаях  $p < 0,05$ ).



Примечание: ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Рисунок 16 - Средние изменения липидного профиля в сыворотке крови от исходного уровня к неделе 12 (А) и к неделе 24 (Б)

Среди пациентов, которые получали гиполипидемическую терапию (ГЛТ) в любой форме в дополнение к ЭФЛ, превышающие норму уровни ОХ на исходном этапе, были выявлены у 96,6 % пациентов, а в конце исследования – у 62,7 % пациентов. Аналогично, среди пациентов, не получавших гиполипидемические препараты, повышенные уровни ОХ на исходном этапе и в конце исследования определялись у 79,6 % и 59,7 % пациентов соответственно. Доли пациентов с нормальными уровнями ОХ после 24 недель исследования в обеих подгруппах были сравнимыми (таблица 23).

Таблица 23 – Доля пациентов с контролируруемыми (<5,0) и неконтролируемыми (> 5,0) уровнями ОХ (ммоль/л) в ходе исследования в подгруппах с гиполипидемической терапией и без таковой: апостериорный анализ

Гиполипидемическая терапия (n = 766)	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели
ОХ < 5,0 ммоль/л	23 (3,0)	86 (11,2)	279 (36,4)
ОХ ≥ 5,0 ммоль/л	740 (96,6)	660 (86,2)	480 (62,7)
Данные отсутствуют	3 (0,4)	20 (2,6)	7 (0,9)
Без гиполипидемической терапии (n = 2077)	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели
ОХ < 5,0 ммоль/л	370 (17,8)	482 (23,2)	691 (33,3)
ОХ ≥ 5,0 ммоль/л	1653 (79,6)	1387 (66,8)	1240 (59,7)
Данные отсутствуют	54 (2,6)	208 (10,0)	146 (7,0)
Примечание: Данные выражены в виде n (%). Процентные значения рассчитаны как n/N. ОХ, общий холестерин.			

### Подгруппы пациентов с более выраженным ответом на терапию жирового гепатоза

По результатам оценки лабораторных показателей было выявлено, что лучший ответ на терапию НАЖБП через 24 ( $\pm 1$ ) недель в условиях рутинной клинической практики наблюдался в ряде подгрупп пациентов:

- у курящих/куривших ранее по снижению активности трансаминаз - АЛТ, АСТ, ГГТ (Таблица 24)
- у чаще употребляющих алкоголь по снижению активности ГГТ и снижению концентрации ОХ (Таблица 25)

- 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],  $p < 0.001$ .

- у пациентов, которые в рамках анкетирования отметили частый прием жирной пищи [57].

Так, медиана снижения ОБ, ОХ, ЛПНП у пациентов, употреблявших жирную пищу ежедневно/несколько раз в неделю, через 24 недели была значимо ниже по сравнению с употреблявшими жирную пищу реже/несколько раз в месяц:  $p \leq 0.001$ ).

У пациентов, часто употреблявших жирную пищу, также наблюдалась значимо более высокая частота улучшения при оценке эхогенности печени по данным ультразвукового исследования после  $24 \pm 1$  недель лечения ЭФЛ, по сравнению с пациентами, употреблявшими меньше жиров (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. Однако у пациентов, употреблявших большое количество жирной пищи, также наблюдалась значимо более высокая частота улучшения при оценке эхогенности печени по данным ультразвукового исследования после  $24 \pm 1$  недель лечения ЭФЛ, по сравнению с пациентами, употреблявшими жирную пищу реже (улучшение отмечено у 77 % по сравнению с 66 %;  $p = 0,001$ ) (Таблицы 24-29).

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.

Таблица 24 – Динамика значений трансаминаз у пациентов через 24 недели терапии НАЖБП в зависимости от статуса курения по данным анкетирования больных

Изменение в сравнении с началом исследования	24 ± 1 недель терапии			<i>p</i> <sup>a</sup>
	<i>N</i>	Медиана изменения	95% ДИ	
АЛТ, Ед/л				
Не курят	1734	-13.00	-13.70, -12.00	
Ранее курили	556	-17.00	-19.00, -14.00	
Сейчас курят	384	-14.00	-15.90, -12.00	0.007
АСТ, Ед/л				
Не курят	1733	-11.80	-12.20, -10.30	
Ранее курили	556	-15.00	-16.00, -12.80	
Сейчас курят	382	-12.00	-13.00, -10.00	0.007
ГГТ, Ед/л				
Не курят	1125	-8.00	-8.90, -7.00	
Ранее курили	401	-11.00	-12.50, 8.60	
Сейчас курят	255	-11.00	-14.00, 9.00	0.001

Примечание: <sup>a</sup> - критерий знаковых рангов Уилкоксона

По результатам оценки лабораторных показателей (Таблица 24) было выявлено значимо более высокое снижение АЛТ на фоне терапии НАЖБП с включением ЭФЛ через 24 недели у курящих (медиана снижения -14.00 [-15.90; -12.00]), у ранее куривших пациентов: -17.00 [-19.00; -14.00]) по сравнению с некурящими: -13.00 [-13.70; -12.00]),  $p=0,007$ . Подобные различия обнаружены и для других трансаминаз. Так, у некурящих снижение АСТ и ГГТ было менее выраженным, чем у курящих/куривших ранее ( $p=0.007$  и  $p=0.001$  соответственно).

Таблица 25 – Динамика значений лабораторных показателей у пациентов через 24 недели терапии НАЖБП в зависимости от частоты употребления алкоголя по данным анкетирования больных

	<i>N</i>	Медиана изменения	95% ДИ	<i>p</i> <sup>a</sup>
ГГТ, Ед/л				
Никогда/1-4 раза в год	989	-8.00	-8.90, -7.00	
1-2 раза/месяц	661	-9.80	-11.00, -8.00	
1-3 раз/неделю	131	-15.00	-19.00, -11.00	<0.001
ОХ, мм/л				
Никогда/1-4 раза в год	1478	-1.00	-1.00, -0.90	
1-2 раза/месяц	919	-0.80	-0.82, -0.70	
1-3 раз/неделю	186	-1.35	-1.50, -1.10	<0.001

Примечание: <sup>a</sup> - критерий знаковых рангов Уилкоксона

Медиана снижения уровня ГГТ на фоне терапии НАЖБП с включением ЭФЛ через 24 недели у пациентов, употреблявших алкоголь один–три раза в неделю в течение > 6 месяцев до исследования составила -15 [-19,0;-11,0] по сравнению с никогда не употреблявшими алкоголь: -8,0 [-8,9;-7,0] и употреблявшими алкоголь один–четыре раза в год: -9,8 [-11,0;-8,0],  $p < 0.001$ . Также наблюдалось более выраженное снижение общего холестерина у лиц употреблявших алкоголь 1-3 раза в неделю – -1.35 [-1.50, -1.10] по сравнению с теми, кто употреблял алкоголь не чаще 4 раз в год -1.00 [-1.00, -0.90] - ( $p < 0.001$ ).

Таблица 26 – Динамика значений лабораторных и инструментальных показателей у пациентов через 24 недели терапии НАЖБП в зависимости от частоты употребления жирной пищи по данным анкетирования больных

	<i>N</i>	Медиана изменения	95% ДИ	<i>p</i> <sup>a</sup>
ОБ, $\mu$ М/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	1628	-2.00	-2.00, -1.60	
Реже/нес-ко раз в месяц	650	-1.00	-1.00, -0.50	<0.001
АЛТ, Ед/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	1913	-12.60	-13.60, -12.00	
Реже/нес-ко раз в месяц	758	-11.20	-12.20, -10.00	0.003
Глюкоза натощак, мМ/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	918	-0.30	-0.40, -0.20	
Реже/нес-ко раз в месяц	374	-0.10	-0.20, 0.00	0.001
ППГ, мМ/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	1271	0.00	0.00, 0.22	
Реже/нес-ко раз в месяц	481	0.00	0.00, 0.22	0.001
ОХ, мМ/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	1859	-1.00	-1.00, -0.90	
Реже/нес-ко раз в месяц	724	-0.90	-1.00, -0.80	0.001
ЛПВП, мМ/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	1050	0.10	0.10, 0.20	
Реже/нес-ко раз в месяц	400	0.00	0.00, 0.10	<0.001
ЛПНП, мМ/л				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	1033	-0.80	-0.80, -0.70	
Реже/нес-ко раз в месяц	425	-0.60	-0.70, -0.50	<0.001
Улучшение показателя затухание эхосигнала (УЗИ печени), % пациентов				
Ежедневно/нес-ко раз в неделю	550	77%	–	
Реже/нес-ко раз в месяц	217	66%	–	0.001
Примечание: <sup>a</sup> - критерий знаковых рангов Уилкоксона				

У пациентов, отметивших в анкетах частое употребление жирной пищи (каждый день или несколько раз в неделю – Таблица 26) по сравнению с теми, кто отметил, что употребляет жирную пищу реже, отмечалось более выраженное улучшение показателей липидного профиля, трансаминаз, стеатоза по данным УЗИ.

Таблица 27 – Динамика значений лабораторных и инструментальных показателей у пациентов через 24 недели терапии НАЖБП в зависимости от количества сопутствующих кардио-метаболических патологий

	<i>N</i>	Медиана	95% ДИ	<i>p</i> <sup>а</sup>
АЛТ, Ед/л				
1 коморбидность	538	-12.00	-13.20, -10.00	
4 коморбидности	216	-16.00	-18.00, -13.00	<0.001
АСТ, Ед/л				
1 коморбидность	537	-9.70	-11.20, -8.30	
4 коморбидности	215	-14.00	-17.00, -12.00	<0.001
ППГ, мм/л				
1 коморбидность	341	0.00	0.00, 0.22	
4 коморбидности	142	-0.28	-0.44, 0.00	<0.001
ОХ, мм/л				
1 коморбидность	485	-0.60	-0.70, -0.50	
4 коморбидности	215	-1.00	-1.00, -0.70	<0.001
ЛПВП, мм/л				
1 коморбидность	215	0.00	0.00, 0.10	
4 коморбидности	134	0.10	0.06, 0.20	<0.001
ЛПНП, мм/л				
1 коморбидность	205	-0.40	-0.50, -0.30	
4 коморбидности	135	-0.80	-0.90, -0.70	<0.001
ТГ, мм/л				
1 коморбидность	247	-0.20	-0.20, -0.10	
4 коморбидности	169	-0.50	-0.50, -0.30	<0.001
ЩФ, Ед/л				
1 коморбидность	305	-10.00	-12.50, -6.00	
4 коморбидности	135	-11.00	-18.00, -7.40	0.001
ГГТ, Ед/л				
1 коморбидность	326	-9.00	-10.00, -6.50	
4 коморбидности	130	-11.25	-14.10, -8.00	0.004

Примечание: <sup>а</sup> - Критерий знаковых рангов Уилкоксона

У пациентов, с 4 сопутствующими кардио-метаболическими патологиями (СД2Т, АГ, гиперхолестеринемия, повышение ИМТ/ожирение) по сравнению с пациентами с 1 сопутствующей кардио-метаболической патологией (СД2Т или АГ или гиперхолестеринемия или повышение ИМТ/ожирение) отмечалось более выраженное улучшение показателей липидного профиля, трансаминаз, ЩФ, а также постпрандиальной глюкозы (Таблица 27) .

Таблица 28 – Динамика значений лабораторных показателей у пациентов через 24 недели терапии НАЖБП в зависимости от наличия ожирения

	<i>N</i>	Медиана изменения	95% ДИ	<i>p</i> <sup>a</sup>
АЛТ, Ед/л				
Нет ожирения	515	-10.00	-11.00, -8.00	
Ожирение	2159	-15.00	-16.00, -14.00	<0.001
АСТ, Ед/л				
Нет ожирения	514	-9.30	-11.00, -8.00	
Ожирение	2157	-12.90	-13.80, -12.00	<0.001
ГГТ, Ед/л				
Нет ожирения	306	-7.00	-8.00, -5.00	
Ожирение	1475	-10.00	-11.00, -9.00	0.010
ЛПВП, мм/л				
Нет ожирения	263	0.00	0.00, 0.10	
Ожирение	1187	0.10	0.10, 0.20	<0.001
ЛПНП, мм/л				
Нет ожирения	255	-0.60	-0.70, -0.50	
Ожирение	1203	-0.79	-0.80, -0.70	0.001

Примечание: <sup>a</sup> - Критерий знаковых рангов Уилкоксона

У пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения также на фоне терапии НАЖБП с включением ЭФЛ отмечено более выраженное улучшение активности трансаминаз - АЛТ, АСТ, ГГТ (Таблица 28). Так, снижение АЛТ в группе без ожирения составило -10.00 [-11.00, -8.00], в группе с ожирением -15.00 [-16.00, -14.00]. Также в группе пациентов с ожирением наблюдалось более выраженное улучшение показателей липидного профиля – снижение ЛПНП -0.79 [-0.80, -0.70] по сравнению с группой без ожирения -0.60 [-0.70, -0.50]. В отличие от группы без ожирения, где ЛПВП в среднем не изменился 0.0 [0.0, 0.1], в группе с ожирением наблюдалось повышение ЛПВП на 0.1 [0.1, 0.2] –  $p < 0.001$ .

Таблица 29 – Динамика значений лабораторных показателей у пациентов через 24 недели терапии НАЖБП в зависимости от наличия СД2Т

	N	Медиана	95% ДИ	$p^a$
АЛТ, Ед/л				
Нет СД 2	2223	-13.20	-14.00, -12.00	
Есть СД 2	451	-17.00	-18.00, -14.60	0.001
АСТ, Ед/л				
Нет СД 2	2222	-11.70	-14.00, -12.00	
Есть СД 2	449	-15.00	-16.30, -13.00	0.005
ГГТ, Ед/л				
Нет СД 2	1501	-9.00	-9.10, -8.00	
Есть СД 2	280	-12.00	-14.00, -9.90	0.010
ОХ, мм/л				
Нет СД 2	2146	-1.00	-1.00, -0.90	
Есть СД 2	437	-0.70	-0.80, -0.60	<0.001
Примечание: <sup>a</sup> - Критерий знаковых рангов Уилкоксона				

У пациентов с СД2Т по сравнению с пациентами без СД2Т на фоне терапии НАЖБП с включением ЭФЛ отмечено более выраженное улучшение активности АЛТ и ОХ (Таблица 29).

### Клинический случай

Приводим далее в качестве иллюстративного примера клинический случай. Больной М. 31 год, ИМТ – 35 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 2 степени), рост 180 см, вес 113 кг, талия 110 см, обратившийся с жалобами на общую слабость и повышенную утомляемость. Употребление алкоголя больной отрицал (не более 2 стандартных доз алкоголя в неделю). По данным общего и биохимического анализов крови: Эритроциты – 4.8 млн, Гемоглобин – 132 г\л, Лейкоциты –  $5.6 \cdot 10^9$ , Тромбоциты – 215 тыс, АЛТ – 105 ед/мл, АСТ – 80 ед/л, Об. билирубин – 0.8 мг/дл, общий белок 75 г/л, Альбумин - 44 г/л, альфа-1-антитрипсин – 1,5 г/л, ПИ – 98 %, НВVDNA – отр, HCVRNA – отр, альфа-фетопротеин – 1,5 МЕ/мл. При перкуссии обнаружено увеличение печени (размеры печени по Курлову 13 см x 10 см x 9 см). Обращает на себя внимание умеренное повышение уровня трансаминаз в отсутствие указаний на вирусные гепатиты В и С, что в сочетании с ожирением может указывать на

неалкогольную жировую болезнь печени (метаболически ассоциированную) или жировой гепатоз смешанного генеза, однако схожая клиническая картина может наблюдаться, например, при болезни Вильсона, гемохроматозе, аутоиммунном гепатите. Для исключения болезни Вильсона и гемохроматоза выполнена оценка церулоплазмينا и ферритина сыворотки соответственно: показатели в норме, церулоплазмин 1,31 ммоль/л (референтные значения 1,3-1,33 мМ, ферритин 155 мкг/л (референтные значения 20-250 мкг/л). Доля гамма-глобулина 12% при нормальном уровне общего белка не указывала на аутоиммунную природу заболевания. Для больного рассчитан St-index (см. раздел 3.2), составивший -0,4 (>-0,847), что указывает на необходимость инструментальной диагностики стеатоза печени. Пациенту назначено УЗИ органов брюшной полости и выявлены гепатомегалия (КВР 170 мм, толщина правой доли 135 мм (при норме <150 мм и <125 мм соответственно), ККР левой доли 90 мм, толщина левой доли 80 мм(при норме <60 мм и <100 мм соответственно), выраженный стеатоз 3 степени печени по данным УЗИ (выраженная диффузная гиперэхогенность паренхимы, непрослеживаемость сосудистого рисунка, отсутствие возможности сравнить эхогенность паренхимы печени с корковым слоем правой почки), селезенка 136x50 мм, воротная вена 14 мм. В рамках дифференциальной диагностики и исключения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта выполнена ЭГДС – варикозного расширения вен пищевода не выявлено. Для дальнейшей диагностики заболевания печени выполнена эластометрия и выявлены признаки выраженного фиброза F4 (рисунок 17). С учетом выраженного стеатоза и фиброза, ожирения и гипертрансаминаземии для установления стадии НАЖБП и стратификации риска рекомендовано выполнение биопсии печени.

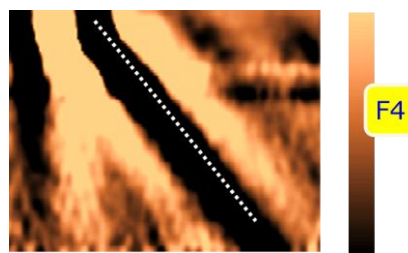


Рисунок 17 - Эластометрия печени больного М. 31 год. Признаки фиброза F4. E = 14 кПа (диапазон 10,3; 20,5), оценка затруднена высоким индексом массы тела

По данным биопсии выявлены признаки НАСГ и фиброза 2 степени. Клинический диагноз: НАЖБП: неалкогольный стеатогепатит, фиброз 4 степени. Ожирение 2 степени. Пациент рекомендовано изменение образа жизни, а именно диета и физическая нагрузка для постепенного снижения массы тела, дальнейшая диагностика и терапия сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических нарушений и в составе комплексной терапии рекомендовано применение ЭФЛ на 3 месяца с последующим продолжением курса еще на 3 месяца. Спустя 6 месяцев терапии отмечено снижение массы тела на 11 кг (9%), положительная динамика АЛТ и АСТ (АЛТ – 50 ЕД/мл, АСТ – 70 ЕД/л), снижение степени стеатоза по данным УЗИ до 1-2 степени. От повторного проведения биопсии больной отказался. Вследствие сохранения повышения ИМТ на уровне ожирения 1 степени (31,5), сохранения незначительного повышения активности трансаминаз рекомендованы продолжение физической активности и гипокалорийная диета.

### **3.3. Оценка связи субъективных и объективных характеристик**

#### **3.3.1. Анализируемая когорта пациентов**

В настоящий анализ были включены 2744 пациента из исследования MANPOWER. Медиана возраста больных в исследовании MANPOWER составила 51 год, характеристики когорты представлены в таблицах 30-32.

Таблица 30 – Исходные антропометрические характеристики пациентов, включенных в анализ и данные о сопутствующих кардио-метаболических патологиях

Параметр	Значение
Мужчины	1037 (37,8)
Возраст, годы	51,00 (44,00–56,00)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,79 (29,20–34,63)
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия	1582 (57,7)
Сахарный диабет	456 (16,6)
Повышение массы тела/Ожирение	2219 (80,9)
Гиперхолестеринемия	2002 (73,0)
Примечание: Данные представлены в виде n (%) или медианы (межквартильного диапазона). ИМТ, индекс массы тела.	

Большинство пациентов имели сопутствующие кардио-метаболические патологии и страдали ожирением (средний ИМТ выше 30, доля пациентов с повышением ИМТ>27/ожирением 80,9%). У большинства также наблюдалась дислипидемия (у 73%). Данные лабораторных показателей и риска фиброза по шкале BARD в анализируемой выборке исходно приведены в таблицах 31 и 32 соответственно.

Таблица 31 – Исходные лабораторные характеристики пациентов, включенных в анализ

Параметр	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	6,20 (5,50–7,10)
АЛТ, Ед/л	42,00 (29,00–64,00)
АСТ, Ед/л	39,00 (27,00–54,00)
ГГТ, Ед/л	42,00 (30,00–61,00)
Концентрация глюкозы натощак, ммоль/л	5,30 (4,80–6,00)
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,00–1,70)
Триглицериды, ммоль/л	1,96 (1,50–2,60)
ЩФ, Ед/л	116,20 (80,00–189,00)
Общий билирубин, мкмоль/л	17,30 (12,40–20,10)
Отношение АСТ/АЛТ	0,91 (0,77–1,06)

Таблица 32 – Исходная оценка фиброза по шкале BARD пациентов, включенных в анализ

Оценка по шкале BARD <sup>a</sup>	N, (%)
0	121 (4,4)
1	541 (19,7)
2	428 (15,6)
3	1382 (50,4)
4	272 (9,9)

Примечание: Данные представлены в виде n (%) или медианы (межквартильного диапазона), если не указано другое. а Оценку по шкале BARD в баллах рассчитывали следующим образом: 1 балл = ИМТ > 28 кг/м<sup>2</sup>, 2 балла = отношение АСТ/АЛТ > 0,8 и 1 балл при наличии у пациента сахарного диабета. ЩФ, щелочная фосфатаза, АЛТ, аланинаминотрансфераза, АСТ, аспаратаминотрансфераза, ИМТ, индекс массы тела, ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза, ЛПВП липопротеины высокой плотности.

Хотя средние значения трансаминаз находились в районе верхних границ нормы, у большинства больных наблюдалось повышение референтных границ - АЛТ были повышены у 63,8%, АСТ – 47,7%, ГГТ- у 61,2% пациентов исходно (см. таблицу 19).

### 3.3.2. Связь субъективной оценки и объективных параметров

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 (таблица 33).

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. Сводные данные об

оценке связи между удовлетворенностью врача и пациента терапией и динамикой лабораторных параметров представлены в таблице 33 и 34 соответственно.

Таблица 33 – Оценка связи между удовлетворенностью врача терапией НАЖБП по данным анкетирования и лабораторными показателями после 24 ( $\pm 1$ ) недель лечения

Удовлетворенность врача (уд-ть) <sup>б</sup>	Низкая + очень низкая уд-ть	Медиана разницы значений через 24 недели и исходно	Высокая + очень высокая уд-ть	Медиана разницы значений через 24 недели и исходно	p <sup>а</sup>
АЛТ, Ед/л	498	-8,00	2128	-15,00	< 0,001
АСТ, Ед/л	498	-7,00	2127	-13,00	< 0,001
Концентрация глюкозы натощак, ммоль/л	493	-0,90	2100	-0,80	0,101
ППГ, ммоль/л	46	-1,00	291	-1,00	0,213
НbA1c, %	118	-0,10	521	-0,15	0,029
Общий холестерин, ммоль/л	477	-0,60	2088	-1,10	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	295	0,10	1272	0,10	0,028
ЛПНП, ммоль/л	287	-0,40	1296	-0,80	< 0,001
ЛПОНП, ммоль/л	88	0,00	365	-0,20	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	338	-0,20	1435	-0,40	< 0,001
ГГТ, Ед/л	408	-6,00	1479	-10,00	< 0,001
ЩФ, Ед/л	373	-8,50	1434	-13,60	< 0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	455	-1,00	1839	-2,00	< 0,001

Примечание: ЩФ, щелочная фосфатаза, АЛТ, аланинаминотрансфераза, АСТ, аспаратаминотрансфераза, ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза, НbA1c, гликированный гемоглобин, ЛПВП, липопротеины высокой плотности, ЛПНП, липопротеины низкой плотности, ППГ, постпрандиальная концентрация глюкозы, ЛПОНП, липопротеины очень низкой плотности, уд-ть - удовлетворенность. а Критерий знаковых рангов Уилкоксона. б Удовлетворенность врача лечением ЭФЛ оценивали по 4-бальной шкале Ликерта

Таблица 34 – Оценка связи между удовлетворенностью пациента терапией НАЖБП по данным анкетирования и лабораторными показателями после 24 ( $\pm$  1) недель лечения

Удовлетворенность пациента <sup>б</sup>	Низкая + очень низкая уд-ть	Медиана разницы значений через 24 недели и исходно	Высокая + очень высокая уд-ть	Медиана разницы значений через 24 недели и исходно	p <sup>а</sup>
АЛТ, Ед/л	449	-10,00	2152	-15,00	< 0,001
АСТ, Ед/л	449	-8,00	2151	-13,00	0,006
Концентрация глюкозы натощак, ммоль/л	436	-0,90	2113	-0,81	0,098
ППГ, ммоль/л	40	-1,00	301	-1,00	0,208
НbA1c, %	94	-0,11	524	-0,13	0,276
Общий холестерин, ммоль/л	411	-0,60	2112	-1,10	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	249	0,10	1293	0,10	0,372
ЛПНП, ммоль/л	249	-0,50	1313	-0,80	< 0,001
ЛПОНП, ммоль/л	72	0,00	376	-0,20	0,002
Триглицериды, ммоль/л	300	-0,20	1448	-0,40	< 0,001
ГГТ, Ед/л	351	-7,90	1552	-10,00	0,006
ЩФ, Ед/л	312	-9,95	1470	-13,00	0,075
Общий билирубин, мкмоль/л	388	-1,50	1853	-2,00	0,514

Примечание: ЩФ, щелочная фосфатаза, АЛТ, аланинаминотрансфераза, АСТ, аспаратаминотрансфераза, ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза, НbA1c, гликированный гемоглобин, ЛПВП, липопротеины высокой плотности, ЛПНП, липопротеины низкой плотности, ППГ, постпрандиальная концентрация глюкозы, ЛПОНП, липопротеины очень низкой плотности, уд-ть - удовлетворенность. а Критерий знаковых рангов Уилкоксона. б Удовлетворенность пациента лечением ЭФЛ оценивали по 4-бальной шкале Ликерта

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 (таблица 35):

- Снижение гиперэхогенности наблюдалось на 20,4% чаще у пациентов, врачи которых были удовлетворены терапией ( $p < 0,001$ )

- Улучшение параметра «диффузная гетерогенность структуры паренхимы» - на 26,7% чаще среди пациентов, чьи врачи были удовлетворены терапией ( $p < 0,001$ )
- Улучшение картины сосудистого рисунка на 22,4% чаще среди пациентов, чьи врачи были удовлетворены терапией ( $p < 0,001$ )
- Улучшение параметра «дистальное затухание эхо-сигнала» на 31,7% чаще среди пациентов, чьи врачи были удовлетворены терапией ( $p < 0,001$ ).

Сводные данные о динамике структуры печени по данным УЗИ в зависимости от субъективной удовлетворенности врачей терапией приведены в таблице 35.

Таблица 35 – Оценка динамики данных УЗИ печени после 24 ( $\pm 1$ ) недель терапии НАЖБП в зависимости от удовлетворенности врачей лечением

	Улучшение		Без изменений		Ухудшение		p <sup>a</sup>
	Низкая + очень низкая	Высокая + очень высокая	Низкая + очень низкая	Высокая + очень высокая	Низкая + очень низкая	Высокая + очень высокая	
Удовлетворенность врача <sup>б</sup>							
Диффузная гиперэхогенность паренхимы печени	249/417 (59,7)	1613/1874 (80,1)	168/417 (40,3)	261/1874 (19,9)	0/417 (0,0)	0/1874 (0,0)	< 0,001
Неоднородность структуры печени	155/277 (56,0)	1009/1220 (82,7)	120/277 (43,3)	210/1220 (17,2)	2/277 (0,7)	1/1220 (0,1)	< 0,001
Размытость сосудов и/или подчеркнутый сосудистый рисунок	69/104 (66,3)	533/601 (88,7)	35/104 (33,7)	68/601 (11,3)	0/104 (0,0)	0/601 (0,0)	< 0,001
Дистальное ослабление эхосигнала	60/126 (47,6)	508/641 (79,3)	66/126 (52,4)	133/641 (20,7)	0/126 (0,0)	0/641 (0,0)	< 0,001

Примечание: Все значения представлены в виде n/N (%), где N – это число пациентов с отклонениями от нормы результатов исследований на исходном этапе. а Критерий хи-квадрат. б Удовлетворенность врача оценивали по 4-бальной шкале Ликерта

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:

- Снижение гиперэхогенности наблюдалось у 84,6% удовлетворенных против 65,3% неудовлетворенных пациентов ( $p < 0,001$ ),

- Улучшение параметра «диффузная гетерогенность структуры паренхимы» - в 81,2% случаев среди удовлетворенных пациентов против 61,8% неудовлетворенных ( $p < 0,001$ ),
- Улучшение картины сосудистого рисунка в 87,9% случаев удовлетворенных пациентов по сравнению с 67,4% среди неудовлетворенных пациентов ( $p < 0,001$ )
- Улучшение параметра «дистальное затухание эхо-сигнала» – у 77,8% удовлетворенных пациентов по сравнению с 51,8% среди неудовлетворенных ( $p < 0,001$ ).

Сводные данные о динамике структуры печени по данным УЗИ в зависимости от субъективной удовлетворенности пациента терапией приведены в таблице 36.

Таблица 36 – Оценка динамики данных УЗИ печени после 24 ( $\pm 1$ ) недель терапии НАЖБП в зависимости от удовлетворенности пациентов лечением

	Улучшение		Без изменений		Ухудшение		p <sup>a</sup>
	Низкая + очень низкая	Высокая + очень высокая	Низкая + очень низкая	Высокая + очень высокая	Низкая + очень низкая	Высокая + очень высокая	
Удовлетворенность пациента <sup>б</sup>							
Диффузная гиперэхогенность паренхимы печени	260/398 (65,3)	1602/1893 (84,6)	138/398 (34,7)	291/1893 (15,4)	0/398 (0,0)	0/1893 (0,0)	< 0,001
Неоднородность структуры печени	165/267 (61,8)	999/1230 (81,2)	99/267 (30,1)	23/1230 (18,8)	3/267 (8,1)	0/1230 (0,0)	< 0,001
Размытость сосудов и/или подчеркнутый сосудистый рисунок	58/86 (67,4)	544/619 (87,9)	28/86 (32,6)	75/619 (12,1)	0/86 (0,0)	0/619 (0,0)	< 0,001
Дистальное ослабление эхосигнала	57/110 (51,8)	511/657 (77,8)	53/110 (48,2)	146/657 (22,2)	0/110 (0,0)	0/657 (0,0)	< 0,001

Примечание: Все значения представлены в виде n/N (%), где N – это число пациентов с отклонениями от нормы результатов исследований на исходном этапе. а Критерий хи-квадрат. б Удовлетворенность пациента оценивали по 4-бальной шкале Ликерта

### 3.3.3. Связь между удовлетворенностью лечением и числом жалоб

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 [98].

В таблице 37 отражена частота указанных симптомов исходно и через 24 недели терапии и наблюдения. Отмечено значимое снижение частоты каждого из упомянутых симптомов. 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.

Таблица 37 – Частота возникновения симптомов на исходном этапе и после 24 недель лечения

Симптом/жалоба	Количество (%) пациентов, у которых возникал каждый симптом		Значение <i>p</i> (критерий хи-квадрат)
	До начала лечения	Через 24 недели	
Вздутие живота	1475 (53,8)	365 (13,3)	< 0,0001
Головная боль и мышечная боль	555 (20,2)	77 (2,8)	< 0,0001
Дискомфорт в эпигастральной области	2254 (82,1)	268 (9,8)	< 0,0001
Зуд	173 (6,3)	9 (0,3)	< 0,0001
Общая слабость	1306 (47,6)	257 (9,4)	< 0,0001
Потеря аппетита	460 (16,8)	40 (1,5)	< 0,0001
Повышенная утомляемость	1480 (53,9)	398 (14,5)	< 0,0001
Раздражительность	693 (25,3)	98 (3,6)	< 0,0001
Тошнота	1067 (38,9)	50 (1,8)	< 0,0001

По результатам 24 недель терапии НАЖБП у пациентов, чьи врачи отметили в анкетах удовлетворенность терапией как высокую и очень высокую, отмечалось также и меньшее число симптомов по сравнению с теми пациентами, чьи врачи отметили удовлетворенность терапией как низкую и очень низкую:

- 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%;  $p < 0,0001$  (рисунок 18)

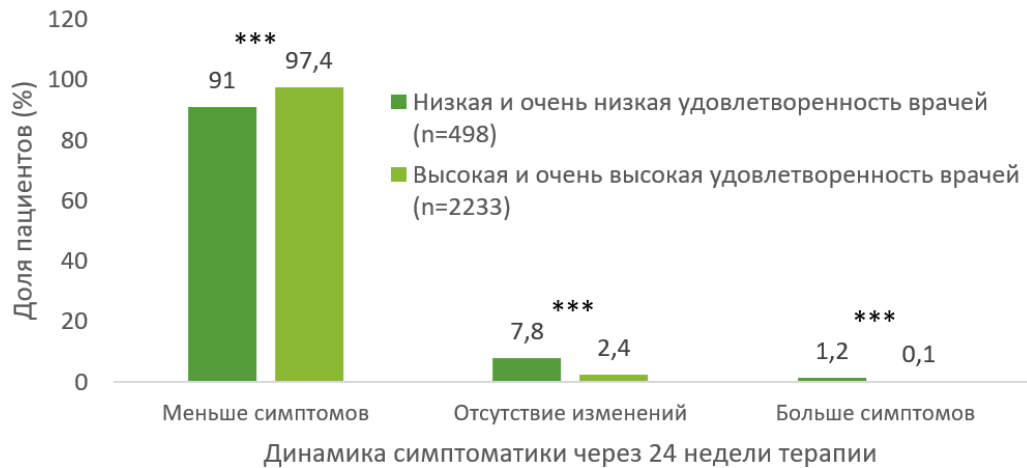


Рисунок 18 – Изменения симптоматики у пациентов в течение 24 ( $\pm$  1) недель терапии НАЖБП с включением ЭФЛ в зависимости от удовлетворенности врача

По результатам 24 недель терапии НАЖБП у пациентов, которые отметили в анкетах удовлетворенность терапией как высокую и очень высокую, отмечалось также и меньшее число симптомов по сравнению с теми пациентами, которые отметили свою удовлетворенность терапией как низкую и очень низкую:

- Уменьшение числа симптомов отмечено у 97,2% удовлетворенных пациентов по сравнению с 92,1% среди неудовлетворенных пациентов,  $p < 0,0001$  (рисунок 19).

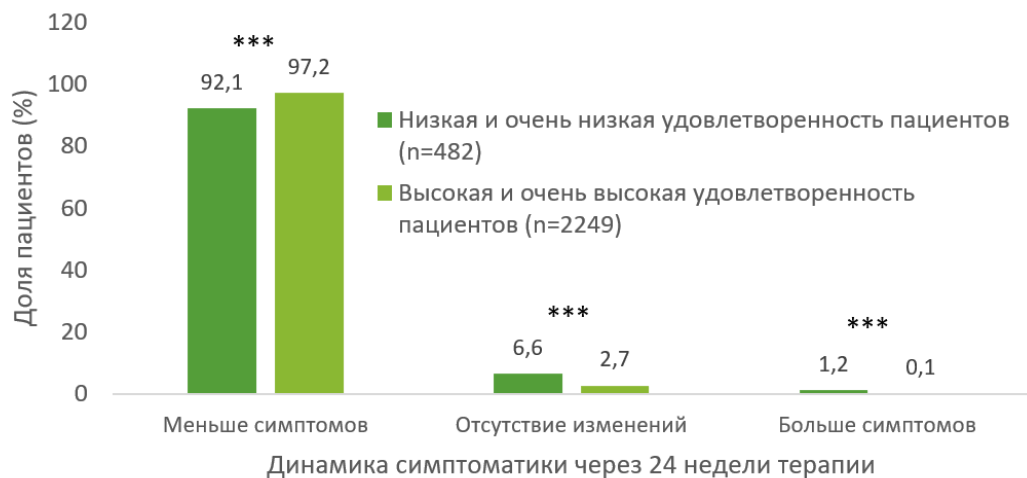


Рисунок 19 – Изменения симптоматики у пациентов в течение 24 ( $\pm$  1) недель терапии НАЖБП с включением ЭФЛ в зависимости от удовлетворенности пациента

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и терапия НАЖБП представляет важную клиническую задачу для гастроэнтеролога, врача-терапевта и врача общей практики. Ее связь с кардиологической и метаболической коморбидностью превращает ведение больного с НАЖБП в задачу мультидисциплинарного характера, что отражает недавно предложенное новое название нозологии – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени. Стеатоз, представляющий собой жировые капли в гепатоцитах, является ключевым фенотипическим признаком заболевания. Стеатоз, строго говоря, является обратимой манифестацией заболевания, но он становится патологическим базисом дальнейшей альтерации и гибели гепатоцитов, развития воспаления (гепатита) и ремоделирования печеночной дольки и паренхимы органа в целом (фиброза).

НАЖБП, сама по себе, как будто не вызывает серьезных опасений в отношении прогноза пациента, но по праву может считаться печеночной манифестацией метаболического синдрома и вносить аддитивный эффект в общие сердечно-сосудистые риски для пациента, что делает важным вопросы надлежащего выявления ведения патологии. Именно поэтому максимально рано выявить стеатоз, заподозрить его, иметь настороженность в отношении данной проблемы – важная задача, которая, как и многие другие, ложится на плечи врача общей практики.

Неинвазивный метод скрининга, St-индекс, разработанный в рамках данного исследования, призван облегчить эту задачу клиническому специалисту, у которого нет возможности сиюминутно провести весь комплекс диагностических мероприятий.

Говоря о терапии заболевания, безусловно, наиболее важным и, одновременно, наитруднейшим терапевтическим мероприятием должны оставаться немедикаментозные методы лечения, а именно физическая активность и пищевой режим, которые позволяют снизить избыточную массу тела и ожирение, которые в большинстве случаев сопровождают НАЖБП. Фармакотерапия призвана

облегчить движение пациента на пути к улучшению метаболического статуса, регрессу стеатоза и избавлению от неалкогольной жировой болезни печени.

Включение эссенциальных фосфолипидов в комплексную терапию НАЖБП, может внести вклад в достижение регресса стеатоза и нормализации печеночных трансаминаз. Причем данный эффект достигается как в общей популяции больных НАЖБП, так и в подгруппах пациентов с сопутствующими кардио-метаболическими патологиями.

Несмотря на отсутствие значимых, патогномоничных клинических симптомов, сопровождаемых заболеванием, общая удовлетворенность терапией коррелирует с объективными изменениями структуры и функции печени, что требует дальнейшего изучения.

## 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 кардио-метаболической 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 кардио-метаболических 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 кардио-метаболической 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.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время проблема терапии неалкогольной жировой болезни печени остается одной из важнейших в практическом здравоохранении. Данное исследование выявило, что разработанный St-индекс позволяет проводить диагностический поиск данной патологии в амбулаторных условиях, а в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени могут с успехом применяться в комплексе с рекомендациями по изменению образа жизни ЭФЛ для достижения регресса стеатоза и улучшения лабораторных показателей, отражающих функцию печени. В то же время, остаются открытыми следующие вопросы:

1. Методы повышения приверженности немедикаментозным средствам терапии НАЖБП
2. Ценность дихотомии НАЖБП и НАСГ в практическом здравоохранении
3. Надежные средства малоинвазивного выявления НАСГ
4. Дальнейшее изучение механизма действия ЭФЛ, реализующего их фармакодинамическое действие в отношении регресса стеатоза
5. Эффективная фармакотерапия НАСГ, фиброза и цирроза вследствие неалкогольной жировой болезни печени

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АКО - ацил-коА оксидаза (АКО)

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

БО1 - Белок оболочки 1 (СОР1)

БСЖКП-1 - Белок связывающий жирные кислоты в печени (FABP1)

ГГТ - Гаммаглутамилтрансфераза

ДГАТ2и - Ингибитор диацилглицерол О-ацилтрансферазы 2 (DGAT2i)

ДИ - Доверительный интервал

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК - Жирные кислоты

ИМТ - Индекс массы тела

КГК - Ингибитор кетогексокиназы

КПТ - карнитин пальмитоил трансфераза (СРТ)

КТ - Компьютерная томография

ЛПВП - Липопротеины высокой плотности

ЛПНП - Липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - Липопротеины очень низкой плотности

МАЗБП - Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МРТ - Магнитно-резонансная томография

мтГФАТ - Митохондриальная глицеролфосфатацилтрансфераза

НАЖБП - Неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ - Неалкогольный стеатогепатит

ОБ - Общий билирубин

ОП+ - Отношение правдоподобия положительного результата

ОП- - Отношение правдоподобия отрицательного результата

ОХ - Общий холестерин

ОШ - Отношение шансов

ППГ - Постпрандиальная глюкоза

РАПП $\alpha$  - Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR $\alpha$ )  
СД2Т - Сахарный диабет второго типа  
СЖК - Синтаза жирных кислот (FAS)  
СО - Стандартное отклонение  
СПКЯ - Синдром поликистозных яичников  
ССЗ - Сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ - Триглицериды  
УЗИ - Ультразвуковое исследование  
ФХ - фосфатидилхолин  
ХЭФТ1 - Холин-этаноламин фосфотрансфераза-1 (CEPT1)  
ЩФ - Щелочная фосфатаза  
ЭГДС - Эзофагогастродуоденоскопия  
ЭДЧР - Элементы ДНК, чувствительные к РАПП (PPRE)  
ЭПР - Эндоплазматический ретикулум  
ЭФЛ - Эссенциальные фосфолипиды  
16:00/18:1-ГФХ - 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицерол-3-фосфохолин  
A3AR - Агонист аденозиновых рецепторов A3  
ACSi - Ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы  
AUROC - Площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC)  
HBsAg - Поверхностный антиген вируса гепатита В  
HCV - Вирус гепатита С  
HSI - Индекса стеатоза печени  
NF- $\kappa$ B - Ядерный фактор-каппа-В  
Q1, Q3 – Нижняя (25%) и верхняя (75%) квартиль  
ROC-кривая - Кривая рабочей характеристики приемника, кривая ошибок

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антюхин, М. А. Применение неинвазивных методов диагностики неалкогольной жировой болезни печени / М. А. Антюхин, В. Г. Кузьмич // Известия Российской Военно-медицинской Академии. – 2019. – Т. 38. – № S-1. – С. 12-16.
2. Балукова, Е. В. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е. В. Балукова, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 1-1. – С. 35-40.
3. Барановский, А. Ю. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом / А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон, Н. В. Марченко // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – Т. 1. – С. 3-10.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 2. – С. 24-42.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени / Ч. С. Павлов, Е. А. Кузнецова, Ю. О. Шульпекова, М. Ч. Семенистая // Неалкогольная жировая болезнь печени. – ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 46-57.
6. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, Е. В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 0. – № 2. – С. 22-37.
7. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. В. Туркина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 4-52.

8. Применение современных методов оценки фиброза и стеатоза в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений / Е. В. Винницкая, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян [и др.] // Методические рекомендации под редакцией Д.С. Бордина. – 2019. – С. 27-28.
9. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени / В. Тирикова О., Н. М. Козлова, С. М. Елисеев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 138. – № 7. – С. 33-39.
10. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25. – № 6. – С. 31-41.
11. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфогли в) при неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, И. Г. Бакулин, П. О. Богомолов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 2. – С. 34-43.
12. Сас, Е. И. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики / Е. И. Сас, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 1. – С. 9-17.
13. Стаценко, М. Е. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Т. 2. – № 70. – С. 134-139.
14. Токтогулова Н., А. Сравнительный анализ и систематический обзор рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени / А.

Токтогулова Н. // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 107-112.

15. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики / А. В. Нерсесов, К. С. Калиаскарова, А. М. Раисова [и др.] // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – Т. 9. – № 171. – С. 35-50.

16. A comparison of methods for measuring patient satisfaction with consultations in primary care / P. Kinnersley, N. Stott, T. Peters [et al.] // *Family Practice*. – 1996. – Vol. 13. – № 1. – P. 42-51.

17. A conserved SREBP-1/phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans / A. K. Walker, R. L. Jacobs, J. L. Watts [et al.] // *Cell*. – 2011. – Vol. 147. – № 4. – P. 840-852.

18. A disease-specific quality of life instrument for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: CLDQ-NAFLD / Z. M. Younossi, M. Stepanova, L. Henry [et al.] // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 8. – P. 1209-1218.

19. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, P. N. Newsome, S. K. Sarin, [et al.] // *J Hepatol*. – 2020. – Vol. 73. – №11. – P. 202-209.

20. 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 / I. V. Maev, A. A. Samsonov, L. B. Lazebnik [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37. – № 11. – P. 4627-4640.

21. A Noninvasive Score Model for Prediction of NASH in Patients with Chronic Hepatitis B and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / J. Liang, F. Liu, F. Wang [et al.] // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 8793278.

22. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis / P. N. Newsome, K. Buchholtz, K. Cusi [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 12. – P. 1113-1124.

23. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients

with non-alcoholic fatty liver. / R. Pais, F. Charlotte, L. Fedchuk, [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 59. – №3. – P.550-556.

24. A Systematic Review of Patient Satisfaction Scales and Their Applicability to Covid-19 Hospitalized Patients: Gaps and Emerging Needs / S. Satpathy, L. T. Wundaville, S. Satapathy [et al.] // *Journal of Patient Experience*. – 2022. – Vol. 9. – P. 23743735221079132.

25. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Chen, R. Yu, Y. Xiong, [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2017. – Vol. 16. – №1. – P.203.

26. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases / K. J. Gundermann, A. Kuenker, E. Kuntz, M. Drożdżik // *Pharmacological reports*. – 2011. – Vol. 63. – №3. – P. 643-659.

27. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance / F. Baratta, D. Pastori, L. Polimeni [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 112. – № 12. – P. 1832-1839.

28. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme, J. V. Virbasius, V. Puri, M. P. Czech // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2008. – Vol. 9. – № 5. – P. 367-377.

29. Andronescu, C. I. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications / C. I. Andronescu, M. R. Purcarea, P. A. Babes // *Journal of medicine and life*. – 2018. – Vol. 11. – №1. – P. 20-23.

30. Angulo, P. Non-alcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. D. Lindor // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2002. – Vol. 17 Suppl. – № S1. – P. S186-S190.

31. Application of Machine Learning Methods to Predict Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL) Patients / S. Fialoke, A. Malarstig, M. R. Miller, A. Dumitriu // *AMIA Annual Symposium Proceedings*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 430-439.

32. Ashwell, M. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis / M. Ashwell, P. Gunn, S. Gibson // *Obesity reviews : an official journal of*

the International Association for the Study of Obesity. – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 275-286.

33. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate / G. A. Kim, H. C. Lee, J. Choe [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 68. – № 1. – P. 140-146.

34. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance / K. C. Yang, H. F. Hung, C. W. Lu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 27034.

35. Augustyn, M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease / M. Augustyn, I. Grys, M. Kukla // *Clinical and Experimental Hepatology*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 1.

36. Baffy, G. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace / G. Baffy, E. M. Brunt, S. H. Caldwell // *Journal of hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – №6. – P. 1384–1391.

37. Basaranoglu, M. Nonalcoholic fatty liver disease: Clinical features and pathogenesis / M. Basaranoglu, B. A. Neuschwander-Tetri // *Gastroenterology & hepatology*. – 2006. – Vol. 2. – №4. – P. 282–291.

38. Benedict, M. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review / M. Benedict, X. Zhang // *World journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 9. – № 16. – P. 715-732.

39. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study / E. Sas, V. Grinevich, O. Efimov, N. Shcherbina // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – P. S549.

40. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study / Y. Li, J. Wang, Y. Tang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. e0174291.

41. Birkenfeld, A. L. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes / A. L. Birkenfeld, G. I. Shulman // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2014. – Vol. 59. – № 2. – P. 713-723.

42. Brandl, K. The intestinal microbiota and NASH / K. Brandl, B. Schnabl // *Current*

opinion in gastroenterology. – 2017. – Vol. 33. – № 3. – P. 128.

43. Brown, A. E. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome / A. E. Brown, M. Walker // Current cardiology reports. – 2016. – Vol. 18. – №8. – P. 75

44. Brown, M. S. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor / M. S. Brown, J. L. Goldstein // Cell. – 1997. – Vol. 89. – № 3. – P. 331-340.

45. Browning, J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // The Journal of clinical investigation. – 2004. – Vol. 114. – № 2. – P. 147-152.

46. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // Metabolism. – 2016. – Vol. 65. – № 8. – P. 1038-1048.

47. Byrne, C. D. NAFLD: A multisystem disease / C. D. Byrne, G. Targher // Journal of hepatology. – 2015. – Vol. 62. – №1 Suppl. – P. S47–S64.

48. Castera, L. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / L. Castera, M. Friedrich-Rust, R. Loomba // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156. – №5. – P. 1264–1281.

49. Charatcharoenwitthaya, P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease / P. Charatcharoenwitthaya, K. D. Lindor, P. Angulo // Digestive Diseases and Sciences. – 2012. – Vol. 57. – № 7. – P. 1925–1931.

50. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors / T. Koller, J. Kollerova, T. Hlavaty [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 47. – № 2. – P. 197–203.

51. Clark, J. M. Nonalcoholic fatty liver disease / J. M. Clark, F. L. Brancati, A. M. Diehl // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – № 6. – P. 1649-1657.

52. Clinical manifestations and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / M. Khoonsari, M. M. H. Azar, R. Ghavam [et al.] // Iranian Journal of Pathology. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. 99–105.

53. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease / S. Cunxu,

- Z. Xianling, T. Zenghuan, [et al.] // *Clinical Focus*. – 2008. – Vol. 23. – №2. – P. 99-105.
54. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance / S. Kahl, K. Straßburger, B. Nowotny [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – № 4. – P. e94059.
55. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world / S. Lin, J. Huang, M. Wang [et al.] // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 2082–2089
56. Correlation of Body Mass Index and Serum Parameters With Ultrasonographic Grade of Fatty Change in Non-alcoholic Fatty Liver Disease / G. Abangah, A. Yousef, R. Asadollahi [et al.] // *Iranian Red Crescent Medical Journal*. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 12669.
57. 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 / V. T. Ivashkin, M. V. Maevskaya, E. N. Shirokova [et al.] // *Drugs - Real World Outcomes*. – 2021. – Vol. 8. – № 3. – P. 369–382.
58. Cultural factors and patients' adherence to lifestyle measures. / M. Serour, H. Alqhenaei, S. Al-Saqabi [et al.] // *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. – 2007. – Vol.57. – №537. – P. 291–295.
59. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis / S. Leoni, F. Tovoli, L. Napoli [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – № 30. – P. 3361-3373.
60. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease / Q. Li, M. Dhyani, J. R. Grajo [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 10. – № 8. – P. 530.
61. Dajani, A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview / A. Dajani, A. Abuhammour // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 91.
62. Dajani, A. I. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids / A. I. Dajani, A. Abuhammour // *Drugs & Therapy Perspectives*. – 2021. – Vol. 37. – P. 249–264.
63. Dajani, A. I. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated

- with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis / A. I. Dajani, B. Popovic // *World Journal of Clinical Cases*. – 2020. – Vol. 8. – № 21. – P. 5235–5249.
64. Depletion of phosphatidylcholine affects endoplasmic reticulum morphology and protein traffic at the Golgi complex / N. Testerink, M. H. M. van der Sanden, M. Houweling [et al.] // *Journal of lipid research*. – 2009. – Vol. 50. – № 11. – P. 2182-2192.
65. Desvergne, B. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism / B. Desvergne, W. Wahli // *Endocrine reviews*. – 1999. – Vol. 20. – №5. – P. 649–688.
66. Development of a novel machine learning model to predict presence of nonalcoholic steatohepatitis / M. Docherty, S. A. Regnier, G. Capkun [et al.] // *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. – 2021. – Vol. 28. – № 6. – P. 1235.
67. Development of a simple nonalcoholic fatty liver disease scoring system indicative of metabolic risks and insulin resistance / S. Jeong, K. Kim, J. Chang [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 21. – P. 1414.
68. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis / R. Hernaez, M. Lazo, S. Bonekamp, [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2011. – Vol. 54. – №3. – P. 1082–1090.
69. Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid / Y. Buang, Y. M. Wang, J. Y. Cha [et al.] // *Nutrition*. – 2005. – Vol. 21. – № 7-8. – P. 867–873.
70. Dowman, J. K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J. K. Dowman, J. W. Tomlinson, P. N. Newsome // *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. – 2009. – Vol. 103. – №2. – P. 71–83.
71. Dyson, J. K. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging / J. K. Dyson, Q. M. Anstee, S. McPherson // *Frontline gastroenterology*. – 2014. – Vol. 5. – № 3. – P. 211-218.
72. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C. P. Day, J. F. Dufour [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 6. – P. 1388-1402.
73. Effect of essential in diabetic subjects with Non - Alcoholic fatty liver / S.

Poongothai, K. Karkuzhali, Gs. Prakash [et al.] // International Journal of Diabetes in Developing Countries. – 2005. – Vol. 25. – № 1. – P. 12-19.

74. Effect of Vitamin e or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents the tonic randomized controlled trial / J. E. Lavine, J. B. Schwimmer, M. L. V. Natta [et al.] // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2011. – Vol. 305. – № 16. – P. 1659–1668.

75. 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 / I. V. Maev, A. A. Samsonov, L. K. Palgova [et al.] // BMJ Open Gastroenterology. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – e000368

76. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study) / I. V. Maev, A. A. Samsonov, L. K. Palgova [et al.] // BMJ Open Gastroenterology. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. e000341.

77. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial / H. J. Zhang, J. He, L. L. Pan [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2016. – Vol. 176. – № 8. – P. 1074–1082.

78. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials / M. Schürks, R. J. Glynn, P. M. Rist [et al.] // BMJ (Online). – 2010. – Vol. 341. – P. c5702.

79. Elevated liver enzymes in asymptomatic patients – what should i do? / M. Malakouti, A. Kataria, S. K. Ali, S. Schenker // Journal of clinical and translational hepatology. – 2017. – Vol. 5. – №4. – P. 394-403.

80. El-Kader, S. M. A. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management / S. M. A. El-Kader, E. M. S. E.-D. Ashmawy // World journal of hepatology. – 2015. – Vol. 7. – № 6. – P. 846-858.

81. Embedding patient-reported outcomes at the heart of artificial intelligence health-care technologies / S. C. Rivera, X. Liu, S. E. Hughes, [et al.] // The Lancet. Digital health. – 2023. – Vol. 5. – №3. –P. e168–e173.

82. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic

- Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World / M. Sayiner, A. Koenig, L. Henry, Z. M. Younossi // *Clinics in liver disease*. – 2016. – Vol. 20. – №2. – P. 205–214.
83. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in europe: A systematic review and meta-analysis / E. Cholongitas, I. Pavlopoulou, M. Papatheodoridi [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 34. – № 3. – P. 404-414.
84. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD / A. I. M. Dajani, A. M. A. Hammour, M. A. Zakaria [et al.] // *Arab Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 16. – № 3-4. – P. 99–104.
85. Essential phospholipids in fatty liver: A scientific update / K. J. Gundermann, S. Gundermann, M. Drozdzik, V. G. M. Prasad // *Clinical and experimental gastroenterology*. – 2016. – Vol. 9. – P. 105–117.
86. Facilitators and barriers to implementing electronic patient-reported outcome and experience measures in a health care setting: a systematic review / B. G. Glenwright, J. Simmich, M. Cottrell, [et al.] // *Journal of patient-reported outcomes*. – 2023. – Vol. 7. – №1. – P. 13.
87. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease / N. Motamed, M. Sohrabi, H. Ajdarkosh [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22. – № 10. – P. 3023–3030.
88. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: A population-based cohort study / P. Pisto, M. Santaniemi, R. Bloigu [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – № 3. – P. e004973.
89. Francque, S. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease / S. Francque, L. Vonghia // *Advances in therapy*. – 2019. – Vol. 36. – №5. – P. 1052–1074
90. Gill, H. K. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: Effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? Vol. 12 / H. K. Gill, G. Y. Wu // *World journal of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12. – №3. – P. 345–353.
91. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D.

- Abdelatif [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 73–84.
92. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / H. H. Kyu, D. Abate, K. H. Abate [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2018. – Vol. 392. – №10159. – P. 1859–1922.
93. GLUT4 glucose transporter deficiency increases hepatic lipid production and peripheral lipid utilization / K. Kotani, O. D. Peroni, Y. Minokoshi [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 114. – № 11. – P. 1666-1675.
94. Hallsworth, K. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures / K. Hallsworth, L. A. Adams // *HEP reports : innovation in hepatology*. – 2019. – Vol. 1. – №6. – P. 468–479.
95. Healthcare Cost and Utilization in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Data from a Large US Claims Database / A. M. Allen, H. K. V. Houten, L. R. Sangaralingham [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 2230.
96. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet / I. P. Pogribny, V. P. Tryndyak, T. V. Bagnyukova [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 51. – № 1. – P. 176–186
97. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J. H. Lee, D. Kim, H. J. Kim [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – Vol. 42. – № 7. – P. 503-508.
98. High compliance and treatment satisfaction with essential phospholipid treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease / L. Lazebnik, C. Pavlov, K. M. Starostin, B. Popovic // *Evidence for Self-Medication*. – 2022. – Vol. 2. – №220082. – P. efsm.22.0082.
99. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U. F. H. Leuschner, B. Lindenthal, G. Herrmann [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – № 2. – P. 472-479.
100. Horton, J. D. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty

acid synthesis in the liver / J. D. Horton, J. L. Goldstein, M. S. Brown // *The Journal of clinical investigation*. – 2002. – Vol. 109. – № 9. – P. 1125-1131.

101. Hussain, H. K. Imaging methods for screening of hepatic steatosis / H. K. Hussain // *Clinical Dilemmas in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. – 2016. – P. 138-151.

102. Identification of a Physiologically Relevant Endogenous Ligand for PPAR $\alpha$  in Liver / M. V. Chakravarthy, I. J. Lodhi, L. Yin [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 138. – № 3. – P. 476–488.

103. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study / A. D. Baldrige, A. R. Perez-Atayde, F. Graeme-Cook [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 1995. – Vol. 127. – № 5. – P. 700-704.

104. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials / G. Musso, M. Cassader, F. Rosina, R. Gambino // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – №4. – P. 885–904.

105. Impact of Fatty Liver on Acute Pancreatitis Severity / S. B. Yoon, I. S. Lee, M. H. Choi [et al.] // *Gastroenterology research and practice*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4532320.

106. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes / H. Yamazaki, T. Tsuboya, K. Tsuji [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 9. – P. 1673-1679.

107. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / P. Angulo, J. C. Keach, K. P. Batts, K. D. Lindor // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – № 6. – P. 1356-1362.

108. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / E. Bugianesi, S. Moscatiello, M. F. Ciaravella, G. Marchesini // *Current pharmaceutical design*. – 2010. – Vol. 16. – № 17. – P. 16-30.

109. Integrated care delivery and health care seeking by chronically-ill patients – a case-control study of rural Henan province, China / L. Shi, M. Makinen, D.-C. Lee [et al.] // *International Journal for Equity in Health*. – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 98.

110. Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers of transgenic mice and in cultured cells / H. Shimano, J. D. Horton, I.

Shimomura [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1997. – Vol. 99. – № 5. – P. 846-854.

111. Kahn, R. A. Purification of a Protein Cofactor Required for ADP-ribosylation of the Stimulatory Regulatory Component of Adenylate Cyclase by Cholera Toxin\* / R. A. Kahn, A. G. Gilman // Journal of Biological Chemistry. – 1984. – Vol. 259. – № 10. – P. 6228-6234.

112. Kotronen, A. Fatty liver: A novel component of the metabolic syndrome / A. Kotronen, H. Yki-Järvinen // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2008. – Vol. 28. – №1. – P. 27-38.

113. Krot, K. Is patient satisfaction key to promote compliance in the health care sector? / K. Krot, I. Rudawska // Economics and Sociology. – 2019. – Vol. 12. – № 3. – P. 291-300.

114. Lamaziere, A. Phosphatidylcholine et PPAR $\alpha$ : une connexion appropriée dans une maladie du foie ? / A. Lamaziere, C. Wolf // Gastroenterologie Clinique et Biologique. – 2010. – Vol. 34. – № 4-5. – P. 250-251.

115. Lieber, C. S. New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments / C. S. Lieber // Current gastroenterology reports. – 2004. – Vol. 6. – №1. – P. 60-65.

116. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis / E. Buzzetti, A. Linden, L. M. J. Best [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 2021. – № 6. – P. CD013156.

117. Liss, K. H. H. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease / K. H. H. Liss, B. N. Finck // Biochimie. – 2017. – Vol. 136. – P. 65-74.

118. Liu, Q. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / Q. Liu, S. Bengmark, S. Qu // Lipids in health and disease. – 2010. – Vol. 9. – №42. – P. 1-9.

119. Liver fat imaging—a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging / Y. Zhang, K. J. Fowler, G. Hamilton [et al.] // The British Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 91. – № 20170959. – P. 1-12.

120. Liver fibrosis: A compilation on the biomarkers status and their significance during

disease progression / K. S. Nallagangula, S. K. Nagaraj, L. Venkataswamy, M. Chandrappa // *Future science OA*. – 2018. – Vol. 4. – №FSO25.

121. Liver PPAR $\alpha$  is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD / A. Montagner, A. Polizzi, E. Fouché [et al.] // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – № 7. – P. 1202-1214.

122. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B / D. Cai, M. Yuan, D. F. Frantz [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 11. – № 2. – P. 183-90.

123. Long-term weight-loss maintenance: A meta-analysis of US studies / J. W. Anderson, E. C. Konz, R. C. Frederich, C. L. Wood // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol. 74. – № 5. – P. 579-584.

124. Machado, M. V. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. Vol. 58 / M. V. Machado, H. Cortez-Pinto // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – №5. – P. 1007-1019.

125. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – № 7. – P. 1999-2014.e1.

126. MAFLD Criteria Guide the Subtyping of Patients with Fatty Liver Disease / J. Huang, W. Ou, M. Wang [et al.] // *Risk management and healthcare policy*. – 2021. – Vol. 14. – P. 491-501.

127. Mavrogiannaki, A. N. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: Newer data. Vol. 2013 / A. N. Mavrogiannaki, I. N. Migdalis // *International journal of endocrinology*. – 2013. – Vol. 2013. – №450639.

128. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease / V. T. Samuel, Z. X. Liu, X. Qu [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – № 31. – P. 32345-32353.

129. Mello, T. PPARs and mitochondrial metabolism: From NAFLD to HCC / T. Mello, M. Materozzi, A. Galli // *PPAR research*. – 2016. – Vol. 2016. – №7403230.

130. MicroRNA-155 deficiency attenuates liver steatosis and fibrosis without reducing inflammation in a mouse model of steatohepatitis / T. Csak, S. Bala, D. Lippai [et al.] //

PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 6. – P. e0129251.

131. Modeling Diet-Induced NAFLD and NASH in Rats: A Comprehensive Review / L. Carreres, Z. M. Jílková, G. Vial [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – 378.

132. Mullard, A. FDA rejects NASH drug / A. Mullard // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2020. – Vol. 19. – № 8. – P. 501.

133. Munteanu, M. A. Current Management of NAFLD / M. A. Munteanu, G. A. Nagy, P. A. Mircea // *Clujul medical (1957)*. – 2016. – Vol. 89. – № 1. – P. 19-23.

134. NAFLD in clinical practice: Can simple blood and anthropometric markers be used to detect change in liver fat measured by <sup>1</sup>H-MRS? / S. E. Keating, H. M. Parker, I. J. Hickman [et al.] // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 12. – 1907-1915.

135. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study / Y. J. Zhou, Y. Y. Li, Y. Q. Nie [et al.] // *Journal of digestive diseases*. – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 153-160.

136. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Vol. 185 / L. B. Lazebnik, E. V. Golovanova, S. V. Turkina, [et al.] // *Global Media Tekhnologii*, 2021. – Vol. 1. – №1. – P. 4-52

137. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms / R. Catanzaro, F. Calabrese, S. Occhipinti [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2014. – Vol. 59. – № 8. – P. 1939-1945.

138. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study / L. A. Adams, S. Harmsen, J. L. S. Sauver [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105. – № 7. – P. 1567-1573.

139. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, S. Rodella [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – № 3. – P. 444-450.

140. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in Development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval

- Pathway / C. Filozof, B. J. Goldstein, R. N. Williams, A. Sanyal // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75. – № 12. – P. 1373-1392.
141. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Risk factors in morbidly obese patients / A. Losekann, A. C. Weston, A. A. D. Mattos [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16. – № 10. – P. 25552-25559.
142. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values / H. S. Uslusoy, S. G. Nak, M. Gülten, Z. Biyikli // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2009. – Vol. 15. – № 15. – P. 1863.
143. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease / G. Li, X. Zhang, H. Lin, [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2022. – Vol. 135. – №5. – P. 532-546.
144. Nouredin, M. Nonalcoholic fatty liver disease: Indications for liver biopsy and noninvasive biomarkers / M. Nouredin, R. Loomba // *Clinical Liver Disease*. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – 104-107.
145. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / Z. M. Younossi, V. Ratziu, R. Loomba [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2019. – Vol. 394. – № 10215. – P. 2184-2196.
146. Obeticholic Acid Impact on Quality of Life in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: REGENERATE 18-Month Interim Analysis / Z. M. Younossi, M. Stepanova, F. Nader [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 20. – №9. – P. 2050-2058.e12.
147. Obika, M. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease / M. Obika, H. Noguchi // *Experimental diabetes research*. – 2012. – Vol. – 2012. – №145754.
148. Olofsson, S. O. Apolipoprotein B secretory regulation by degradation / S. O. Olofsson, J. Borén // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 1334-1338.
149. Original research: Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990–2017: a population-based observational study / X. Ge, L. Zheng, M. Wang [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – № 8. – P. e036663.
150. OTU-14 Positive results from REGENERATE: a phase 3 international,

randomized, placebo-controlled study evaluating obeticholic acid treatment for NASH / Z. Younossi, V. Ratziu, R. Loomba [et al.] // *Gut*. – 2019. – Vol. 68. – № Suppl 2. – P. A108.2-A108.

151. Padma, L. An Observational Study of Essentiale-L in the Treatment of Patients with Fatty Liver Disease. / L. Padma, Q. Mukaddam, A. Trailokya // *Indian J Clin Pract.* – 2013. – № 23. – P. 735-739.

152. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From «two hit theory» to «multiple hit model» / Y. L. Fang, H. Chen, C. L. Wang, L. Liang // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – №27. – №2974-2983.

153. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Fedchuk, F. Nascimbeni, R. Pais [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 40. – № 10. – P. 1209-1222.

154. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon / C. S. Lieber, S. J. Robins, L. Jianjun [et al.] // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106. – № 1. – P. 152-159.

155. Phospholipid homeostasis regulates lipid metabolism and cardiac function through SREBP signaling in *Drosophila* / H. Y. Lim, W. Wang, R. J. Wessells [et al.] // *Genes & development*. – 2011. – Vol. 25. – № 2. – P. 189-200.

156. Physicians' practices for diagnosing liver fibrosis in chronic liver diseases: A nationwide, Canadian survey / G. Sebastiani, P. Ghali, P. Wong [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 28. – № 1. – P. 23-30.

157. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis / A. J. Sanyal, N. Chalasani, K. V. Kowdley [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – № 18. – P. 1675-1685.

158. Pipeline of New Drug Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease / Y. Hu, C. Sun, Y. Chen [et al.] // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2024. – Vol. 12. – № 9. – P. 802-814.

159. Polyenylphosphatidylcholine decreases alcohol-induced oxidative stress in the baboon / C. S. Lieber, M. A. Leo, S. I. Aleynik [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 1997. – Vol. 21. – № 2. – P. 375-379.

160. PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice / Y. Wang, T. Nakajima, F. J. Gonzalez, N. Tanaka // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21. – №6. – P. 2061.
161. PPARs: Regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- $\alpha$  / L. Han, W. J. Shen, S. Bittner [et al.] // Future cardiology. – 2017. – Vol.13. – №3. – P. 259-278.
162. PPARs: Regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta/\delta$  and PPAR- $\gamma$  / L. Han, W. J. Shen, S. Bittner [et al.] // Future cardiology. – 2017. – Vol.13. – №3. – P. 279-296.
163. Prakash, B. Patient satisfaction / B. Prakash // Journal of cutaneous and aesthetic surgery. – 2010. – Vol. 3. – № 3. – P. 151.
164. Prasun, P. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease / P. Prasun, I. Ginevic, K. Oishi // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Vol. 6. – №4.
165. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen, M. Peltonen, A. Hakkarainen [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137. – № 3. – P. 865-872.
166. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Stepanova, N. Rafiq, H. Makhlof [et al.] // Digestive diseases and sciences. – 2013. – Vol. 58. – № 10. – P. 3017-3023.
167. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort / M. J. Armstrong, D. D. Houlihan, L. Bentham [et al.] // Journal of hepatology. – 2012. – Vol. 56. – № 1. – P. 234-240.
168. Prevalence and Risk Factors of Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Without Steatohepatitis / S. Pelusi, A. Cespiati, R. Rametta [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2019. – Vol. 17. – № 11. – P. 2310-2319.e6.
169. Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J. B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – № 4. – P. 1388-1393.
170. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact

of ethnicity / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – № 6. – P. 1387-1395.

171. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes care*. – 2007. – Vol. 30. – № 5. – P. 1212-1218.

172. Probability of an Obese Person Attaining Normal Body Weight: Cohort Study Using Electronic Health Records / A. Fildes, J. Charlton, C. Rudisill [et al.] // *American journal of public health*. – 2015. – Vol. 105. – № 9. – P. e54-e59.

173. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes / D. Sanyal, P. Mukherjee, M. Raychaudhuri [et al.] // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 19. – № 5. – P. 597-601.

174. Proton magnetic resonance spectroscopy and ultrasound for hepatic fat quantification / S. R. Mehta, E. L. Thomas, N. Patel [et al.] // *Hepatology Research*. – 2010. – Vol. 40. – № 4. – P. 399-406.

175. Puri, P. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup / P. Puri, A. J. Sanyal // *Clinical Liver Disease*. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – P. 99-103.

176. Qin, J.-J. Nonalcoholic fatty liver disease and its relevant factors increased the risk of gallstone disease: a systematic review and meta-analysis / J.-J. Qin, W.-J. Ding // *Int J Clin Exp Med*. – 2016. – Vol. 9. – № 2. – P. 3009-3016.

177. Randomised placebo-controlled double blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes / Z. Gonciarz, P. Besser, E. Lelek [et al.] // *Médecine et chirurgie digestives (Paris)*. – 1988. – Vol. 17. – № 1. – P. 61-65.

178. Rangwalla, S. C. Voting With their Feet (VWF) endpoint: a meta-analysis of an alternative endpoint in clinical trials, using 5-ASA induction studies in ulcerative colitis / S. C. Rangwalla, A. K. Waljee, P. D. R. Higgins // *Inflammatory bowel diseases*. – 2009. – Vol. 15. – № 3. – P. 422-428.

179. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal, M. R. Siddiqui, K. Tran [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2014. – Vol. 20. – № 7. – P. 1126-1167.

180. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia / I. V. Maev, A. A. Samsonov, L. K. Palgova [et al.] // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. e000307.
181. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease / M. Alexander, A. K. Loomis, J. Fairburn-Beech [et al.] // *BMC Medicine*. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 130.
182. Real-world evidence for beneficial effects of essential phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease / I. Maev, C. Pavlov, K. M. Starostin, B. Popovic // *Evidence for Self-Medication*. – 2022. – Vol. 2. – P. 220080.
183. Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved / D. Osipova, K. Kokoreva, L. Lazebnik, [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – №. 797923.
184. Regulation of SREBP processing and membrane lipid production by phospholipids in *Drosophila* / I. Y. Dobrosotskaya, A. C. Seegmiller, M. S. Brown [et al.] // *Science (New York, N.Y.)*. – 2002. – Vol. 296. – № 5569. – P. 879-883.
185. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal, V. Ratziu, R. Loomba [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 79. – №5. – P. 1110-1120.
186. Romero-Gómez, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise / M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, M. Trenell // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 67. – №4. – P. 829-846.
187. Ross, C. K. A Comparative Study of Seven Measures of Patient Satisfaction / C. K. Ross, C. A. Steward, J. M. Sinacore // *Medical Care*. – 1995. – Vol. 33. – № 4. – P. 392-406.
188. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis / T. Guo, L. Chang, Y. Xiao, Q. Liu // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. e0122124.
189. Safety and effectiveness of essential phospholipids paste in patients with non-

- alcoholic fatty liver disease or viral hepatitis / V. T. Ivashkin, I. V. Maev, C. S. Pavlov [et al.] // Turkish Journal of Gastroenterology. – 2021. – Vol. 32. – № 9. – P. 750-757.
190. Sattar, N. Non-alcoholic fatty liver disease / N. Sattar, E. Forrester, D. Preiss // BMJ (Clinical research ed.). – 2014. – Vol. 349. – №g4596.
191. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials / S. A. Harrison, V. W. S. Wong, T. Okanoue [et al.] // Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 73. – № 1. – P. 26-39
192. Shetty, A. Health and Economic Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States and Its Impact on Veterans. / A. Shetty, W.-K. Syn // Federal practitioner: for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS. – 2019. – Vol. 36. – № 1. – P. 14-19.
193. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson, S. F. Stewart, E. Henderson [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59. – № 9. – P. 1265-1269.
194. Singh, S. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review / S. Singh, N. A. Osna, K. K. Kharbanda // World journal of gastroenterology. – 2017. – Vol. 23. – №36. – P. 6549-6570.
195. Sumida, Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / Y. Sumida, A. Nakajima, Y. Itoh // World Journal of Gastroenterology : WJG. – 2014. – Vol. 20. – № 2. – P. 475.
196. Targher, G. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: Clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. Vol. 69 / G. Targher, C. D. Byrne, H. Tilg // Gut. – 2020. – Vol. 69. – №9. – P. 1691-1705.
197. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease / J. N. van der Veen, J. P. Kennelly, S. Wan [et al.] // Biochimica et biophysica acta. Biomembranes. – 2017. – Vol. 1859. – № 9 Pt B. – P. 1558-1572.
198. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67. – № 1. – P. 328-357.

199. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe / Z. M. Younossi, D. Blissett, R. Blissett [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 5. – P. 1577-1586.
200. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / D. Pastori, L. Polimeni, F. Baratta, [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2015. – Vol. 47. – №1. –P. 4-11.
201. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 6. – №33.
202. The impact of weight changes on nonalcoholic fatty liver disease in adult men with normal weight / J. Y. Cho, T. H. Chung, K. M. Lim [et al.] // *Korean Journal of Family Medicine*. – 2014. – Vol. 35. – № 5. –P. 243-250.
203. The NAFLD-MAFLD debate: Eminence vs evidence / Y. Fouad, R. Elwakil, M. Elsayhar, [et al.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2021. – Vol. 41. – №2. – P, 255-260.
204. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases / S. Tyagi, P. Gupta, A. Saini, [et al.] // *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. – 2011. – Vol. 2. – №4. – P. 236-240.
205. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome / K. F. Petersen, S. Dufour, D. B. Savage [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 104. – № 31. –P. 12587-12594.
206. The SREBP pathway in *Drosophila*: regulation by palmitate, not sterols / A. C. Seegmiller, I. Dobrosotskaya, J. L. Goldstein [et al.] // *Developmental cell*. – 2002. – Vol. 2. – № 2. – P. 229-238.
207. Tilg, H. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds / H. Tilg, M. Effenberger // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 17. – № 7.
208. Tiwari, S. Intracellular trafficking and secretion of VLDL / S. Tiwari, S. A. Siddiqi

- // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2012. – Vol. 32. – № 5. – P. 1079-1086.
209. Unalp-Arida, A. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population / A. Unalp-Arida, C. E. Ruhl // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2016. – Vol. 63. – № 4. – P. 1170-1183.
210. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial / K. D. Lindor, K. V. Kowdley, E. J. Heathcote [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – № 3. – P. 770-778.
211. Vance, D. E. Hepatic phosphatidylethanolamine N-methyltransferase, unexpected roles in animal biochemistry and physiology / D. E. Vance, Z. Li, R. L. Jacobs // *The Journal of biological chemistry*. – 2007. – Vol. 282. – № 46. – P. 33237-33241.
212. Vernon, G. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. – №3. – P. 274-285.
213. Vitamin E and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) / E. A. Klein, I. M. Thompson, C. M. Tangen [et al.] // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2011. – Vol. 306. – № 14. – P.1549-1556.
214. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / D. R. Labrecque, Z. Abbas, F. Anania [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2014. – Vol. 48. – № 6. – P. 467-473.
215. Xia, M. F. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment / M. F. Xia, H. Bian, X. Gao // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – №877.
216. Zeisel, S. H. Genetic polymorphisms in methyl-group metabolism and epigenetics: lessons from humans and mouse models / S. H. Zeisel // *Brain research*. – 2008. – Vol. 1237. – P. 5-11.