

**ЕМЕЛЬЯНОВ ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ**

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Зав. кафедрой клинической фармакологии  
с курсом института последипломного образования  
Ярославского Государственного медицинского университета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Хохлов Александр Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Журавлёва Марина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России

**Магницкая Ольга Валерьевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.008.02 по защитах диссертаций при ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России(400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д.1).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г.Волгоград, пл.Павших борцов, 1

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук

**Любовь Ивановна Бугаева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования.**

Сахарный диабет (СД) это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. В структуре сахарного диабета на 2 тип приходится приблизительно 95% пациентов и 5% на 1 тип, что отражается на распределении расходов в здравоохранении, где доминирующими являются затраты именно на 2 тип. Несмотря на наличие стандартов и алгоритмов лечения, сердечно-сосудистая смертность у больных СД остаётся в 3 – 4 раза выше, чем у лиц, не имеющих диабета [Дедов И.И., 2011].

Снижение, качества жизни, необходимость увеличения финансирования реабилитации пациентов, профилактическая доминанта в системе современного здравоохранения направляют клинициста на поиск маркеров, указывающих как группы повышенного сердечно-сосудистого риска, так и пути рациональной фармакотерапии в максимально ранние сроки с момента установления диагноза [ВОЗ/Международная Федерация Диабета, 2012]. Комплексный подход к лечению, учитывающий индивидуальные особенности больных, наличие сопутствующих заболеваний может помочь эффективнее влиять на основные механизмы развития сосудистой патологии и в частности – нарушения липидного обмена.

Существенный вклад в развитие СД 2 типа и атеросклероза вносит инсулинорезистентность, реализуемая на уровне печёночной, мышечной и жировой ткани. Дисфункция печени и её клинически определяемые признаки в виде повышения специфических ферментов, дислипидемии и диффузного накопления жировой ткани ассоциируются с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H., 2011], наиболее часто встречающимся патологическим состоянием этого органа при сахарном диабете.

Дислипидемия и гиперхолестеринемия способствуют повышенному накоплению жировой ткани в печени с одной стороны и прогрессированию атеросклеротического процесса – основы макрососудистых осложнений, с другой [Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация, 2002, Johnson L.A., Maeda N., 2010]. Обмен липидов во многом зависит от их связи с белками аполипопротеинами (АЛП), определяющими свойства липопротеидного комплекса: способствовать или препятствовать развитию атеросклероза, в частности за счёт возможности связываться со специфическими рецепторами. В свою очередь характеристика структуры этих белков может меняться из-за точечных мутаций, влияющих на их третичную конфигурацию, последующее взаимодействие лиганд-рецептор и как следствие – обмен холестерина. Таким образом, к ранним способам прогнозирования течения заболеваний может быть ещё недостаточно широко вошедшее в повседневную клиническую работу исследование генов, опосредованное воздействие которых позволяет предполагать выраженность нарушений липидного обмена и ответную реакцию на терапевтическое воздействие [Daly A.K., Ballestri S., Carruli L. et al. 2011].

Одним из наиболее метаболически активных аполипопротеинов является АЛП-Е, обнаруженный в составе липопротеинов высокой, промежуточной, очень низкой плотности и хиломикронов. Аполипопротеин Е обычно присутствует в плазме в количестве 5 мг/дл, однако часто его концентрация может отличаться от приводимого значения, кроме того определяющее важным является свойство белка, зависящее от третичной структуры. Полиморфизм гена АРОЕ определяет наличие трёх изоформ, отличающихся степенью аффинности к апоЕ-рецепторам [Творогова М.Г., 2005]. Чаще встречается изоформа Е3, которая определяется более чем у половины населения и в целом рассматривается как не располагающая к сосудистой патологии. Изоформы Е2 и Е4 отличаются нарушением в связывании с рецептором и как следствие – нарушением обмена липидов, что в свою очередь повышает риск развития атеросклероза.

Клиническое значение самой НАЖБП заключается в том, что она способна у части пациентов трансформироваться в фиброз и цирроз, требуя дополнительных медицинских и экономических ресурсов. Кроме того, нарушение функции печени может значительно ограничивать проведение адекватной терапии сахарного диабета, его осложнений, сопутствующих заболеваний. Возможность длительного бессимптомного течения диабета и неалкогольной жировой болезни печени, низкий уровень приверженности пациентов к лечению уменьшают вероятность раннего вмешательства, когда отсутствуют необратимые изменения, характерные как для каждого заболевания в отдельности, так и взаимно утяжеляющие осложнения, и когда ожидается наиболее значительный органопротективный эффект [Грищенко Е.Б., Щекина М.И., 2011]. С течением времени, изменяются информированность пациента об имеющихся заболеваниях, комплаентность, однако проведение фармакотерапии может быть ограничено тяжёлым общим соматическим состоянием, в том числе функциональным состоянием печени, клинической и экономической рациональностью [Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al., 2012].

**Степень разработанности проблемы.** Лечение НАЖБП в настоящее время продолжает активно разрабатываться. Отечественные и зарубежные авторы для этого предлагают разные лекарственные средства [Петров В.И., Сабанов А.В., Фролов М.Ю., 2009, Ивашкин В.Т. 2010, Lavine J.E., 2011]. Всегда необходимо сопоставлять степень полезности применения препарата и потенциальную опасность его побочного действия, учитывать весь спектр имеющейся патологии [Вялов С.С., 2013]. В русскоязычных изданиях уделяется большое внимание использованию эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), показана клиническая эффективность данной группы препаратов и пути их возможного влияния на патогенез неалкогольной жировой болезни печени [Драпкина О.М. 2010]. Однако, данных, оценивающих экономическую эффективность такого лечения недостаточно, что и послужило основой для проведения настоящей работы.

**Цель исследования.** На основании комплексного фармакоэкономического, фармакогенетического исследования определить пути оптимизации медикаментозного лечения эссенциальными фосфолипидами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени.

**Задачи исследования.**

1. Определить распространённость неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа в типичной поликлинической практике.
2. Оценить структуру фармакотерапии сахарного диабета 2 типа и лекарственных назначений при неалкогольной жировой болезни печени у больных диабетом.
3. Исследовать полиморфизм гена APOE у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени.
4. Установить эффективность и безопасность применения эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа (на примере Глицирризиновая кислота + фосфолипиды) в зависимости от полиморфизма гена APOE и компенсации углеводного обмена.
5. Оценить приверженность к лечению и фармакоэкономические аспекты терапии неалкогольной жировой болезни печени эссенциальными фосфолипидами у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Научная новизна исследования.** Впервые с помощью методов комплексного клинико-экономического, генетического анализа дана оценка затрат и эффективности терапии эссенциальными фосфолипидами пациентов с СД 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Определено значение внедрения исследования отдельных генов для лечения пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа. Впервые в динамике оценено значение применения ЭФЛ с учетом аллелей гена APOE, влияющих на липидный обмен. Выделены группы больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью

печени, которым клинически и экономически наиболее обосновано назначение эссенциальных фосфолипидов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты работы выявили наиболее частые недостатки в типичной поликлинической практике ведения больных с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа: недооценку результатов проведённого комплексного клинического обследования, безопасности проводимого лечения. Определены клиническая и экономическая эффективность использования эссенциальных фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и СД 2 типа, показаны распространённость и значение определения полиморфизма гена APOE у таких больных. Изучена приверженность к лечению больных сахарным диабетом 2 типа.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Не смотря на рациональный подбор фармакотерапии сахарного диабета 2 типа, у большого числа пациентов имеются неудовлетворительные показатели компенсации заболевания: липидного и углеводного обмена.

2. С целью оптимизации обследования и лечения больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени целесообразно исследование полиморфизма гена APOE, а в качестве комплексной терапии применять препараты эссенциальных фосфолипидов.

3. Наиболее эффективно использование эссенциальных фосфолипидов у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени при наличии аллелей гена APOE, располагающих к развитию нарушений липидного обмена и имеющих неудовлетворительные показатели углеводного обмена на момент начала лечения.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Основные положения работы представлены на конференциях врачей Ярославской области в 2014 году.

### **Личный вклад автора.**

Диссертация представляет самостоятельный труд автора. Имеет внутреннее единство и содержит совокупность новых научных результатов, выдвигаемых автором. Материалы работы являются результатом собственных исследований. Автор лично занимался сбором материала: курировал больных, оценивал динамику параметров липидного спектра, гликированного гемоглобина, функционирования печени, соотносил полученные данные с полиморфизмом гена APOE. Собранные данные заносились в анкеты и электронную базу данных, включавшую 420 наблюдений, которые статистически обработаны с использованием компьютерной программы по медицинской статистике (Primer of Biostatistics, Version 4.03, by Stanton A. Glantz), использованы парный критерий Стьюдента, Уилкоксона, Манна-Уитни, критерий z. При статистической обработке полученных результатов вычисляли средние показатели (M), медиану, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Идейная структура диссертации полностью принадлежит автору.

### **Апробация работы**

Основные положения работы представлены на конференциях врачей Ярославской области в 2014 году.

### **Структура и объём диссертации.**

Диссертация изложена на 152 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 4 главы с изложением результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 63 отечественных и 247 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 10 рисунками, 45 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В первой главе** представлен анализ отечественной и зарубежной литературы посвящённой проблеме неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа. В первом разделе рассматриваются

вопросы диагностики, классификации, распространённости, патогенеза НАЖБП, её связи с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Второй раздел обзора литературы посвящён генетическим аспектам СД 2 типа, атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени. Показан вклад апополипротеинов в развитие дислипидемии, обоснован выбор исследования гена АЛП E – связующего субстрата нарушения обмена холестерина. В третьем и четвёртом разделах описаны современные подходы и фармако-экономические особенности лечения НАЖБП.

**Вторая глава** диссертации содержит описание материалов и методов исследования. Диагноз неалкогольной жировой болезни печени устанавливался на основании комплексного обследования: анамнез, ультразвуковая картина печени, характерная для повышенного диффузного содержания жировой ткани, наличие гиперхолестеринемии и (или) дислипидемии, повышение АСТ, АЛТ. Прямая морфологическая диагностика не проводилась. Диагноз сахарного диабета устанавливался по классификации и критериям ВОЗ, 1999 – 2006. В открытое параллельное проспективное сравнительное исследование эссенциальных фосфолипидов, проходившее с 20.12.2010 по 05.12.2011 включались пациенты от 18 лет и старше, с установленными диагнозами сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени. Общая численность – 133 человека. На основании анализа первичной медицинской документации 420 амбулаторных пациентов, определены рандомизацией методом последовательных номеров группы для изучения клинических эффектов ЭФЛ: опытная – 66 человек и сравнения – 67 человек. Опытная группа получала помимо сахароснижающей терапии препарат эссенциальных фосфолипидов Фосфоглив (Глицирризиновая кислота + фосфолипиды, Фармстандарт-Лексредства) в дозировке 1 капсула три раза в сутки в течение 12 недель. Через 12 недель проводилось повторное лабораторное обследование, кроме того, в опытной группе определялся полиморфизм гена APOE.

Критериями исключения были:

- сахарный диабет 1 типа или гестационный сахарный диабет

- отсутствие ультразвуковых изменений печени, характерных для диффузного повышенного содержания жировой ткани
- отсутствие дисфункции печени и гиперхолестеринемии или дислипидемии
- злоупотребление алкоголем
- гепатит в анамнезе, независимо от этиологии
- любая тяжёлая сопутствующая патология
- отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании
- развитие неблагоприятной реакции в связи с применением препарата
- решение пациента о прекращении участия в исследовании
- приём препаратов, способных оказывать гепатотоксическое воздействие

Методы обследования пациентов включали: общее клиническое обследование, определение липидного профиля и биохимических показателей крови. Всем пациентам, включенным в исследование эссенциальных фосфолипидов, исходно и через 12 недель проводилось исследование: динамика глюкозы крови (лабораторно и по данным самоконтроля), общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование печени. Фиксировались данные консультативных приёмов эндокринологом, гастроэнтерологом, терапевтом. Биохимический анализ крови проводился на аппарате Сапфир 400, наборы фирмы Diasys (Германия), Витал (Санкт-Петербург). Определение гликированного гемоглобина – на аппарате NycoCard. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Philips EnVisor C. Для определения полиморфизма гена APOE использованы наборы производства ООО «Центр Молекулярной генетики». Амплификатор «Терцик» - «ДНК-технология». Камера для вертикального фореа производства «Хеликон». Гельдокументирующая система «Gel Doc», производства BioRad. Количественная оценка полученных результатов проведена соответственно положению закона Харди-Вайнберга для множественных аллелей.

Определение приверженности лечению больных проходило с помощью специально разработанного опросника, в котором к шкале комплаентности Мориски – Грин, добавлено исследование отношения больного к долгосрочному применению инъекционных форм препаратов. Анкетирование пациентов проведено с использованием шкалы, минимальным значением которой было 0, максимальным 100.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием статистической программы Primer of Biostatistics, Version 4.03, by Stanton A. Glantz, использованы критерии Уилкоксона, Манна-Уитни, критерий z, парный критерий Стьюдента, средние показатели (M), стандартное отклонение ( $\pm\sigma$ ), стандартная ошибка среднего (m), медиана. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Клинико-экономические расчеты проводились с использованием электронных таблиц Excel в Windows XP.

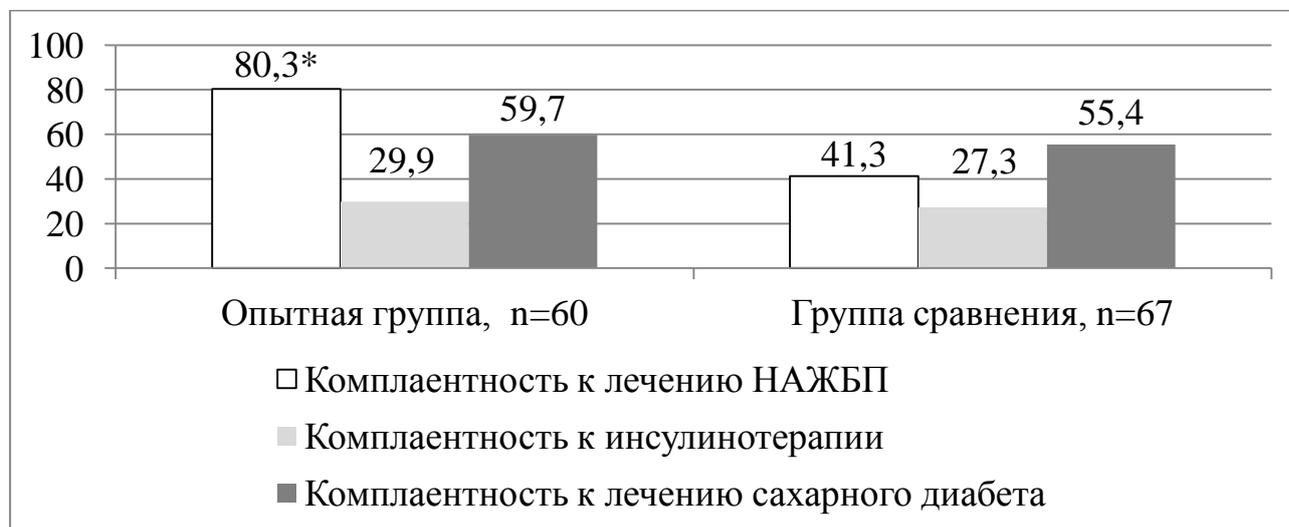
Клинико-экономическая оценка использования эссенциальных фосфолипидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом проводилась как самостоятельное, проспективное наблюдение. Были учтены прямые медицинские затраты: на лекарственные препараты, обследование и консультативные приёмы. Информация о ценах на лекарственные средства получена из открытого источника «Аптечная справка Ярославль», по состоянию на 24.06.2011.

Анализ «затраты-эффективность» в нашем исследовании состоял из 2 этапов: клинический анализ результатов медицинского вмешательства; расчет затрат. В качестве критериев эффективности и безопасности использовали динамику суррогатных критериев: динамика гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, функции печени. Оценка нежелательных реакций при лечении эссенциальными фосфолипидами – на основании динамики лабораторных, ультразвуковых показателей, появления жалоб, возникающих в связи с началом или продолжением приёма эссенциальных фосфолипидов. Два пациента (в обоих случаях это были женщины) не смогли

продолжить лечение в полном объёме по причине развития аллергической реакции в связи с приёмом препарата. Четыре пациента, исходно получавшие эссенциальные фосфолипиды, завершили приём до истечения 12 недель, что расценивалось как снижение комплаентности. Полученные результаты этих шести больных, в конечный анализ не входили.

**Третья глава. Фармакоэпидемиологическое исследование пациентов с сахарным диабетом.** Сочетание данных анамнеза и клинических данных, таких как характерная ультразвуковая картина, гиперхолестеринемия или дислипидемия, показатели функции печени, характерные для НАЖБП среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлены у 32 (7,6%) мужчин и у 151 (36,0%) женщины, что определяет возможность клинической диагностики данного заболевания в 183 (43,6%) из 420 случаев.

Нами изучалась приверженность лечению СД 2 типа, ассоциированных с ним заболеваний и отношение больных к инсулинотерапии, как варианту лечения диабета (рис. 1).



Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении контрольной и опытной группы после лечения (критерий Манна-Уитни)

### Рисунок 1. Приверженность лечению больных сахарным диабетом 2 типа

Для тестирования применялся опросник на основании шкалы комплаентности Мориски-Грин, используемой в отечественных публикациях, с минимальным значением 0 и максимальным 100. Добавленный вопрос о

комплаенсе к инсулинотерапии носил более узкий характер, чем в шкале медикаментозного комплаенса, разработанной в НИПНИ им. Бехтерева.

**Четвёртая глава. Эффективность использования эссенциальных фосфолипидов у больных сахарным диабетом и неалкогольной жировой болезнью печени.** Динамика биохимических показателей представлена в таблице (табл.1).

Таблица 1

Биохимические показатели в опытной и контрольной группах исследования эффективности эссенциальных фосфолипидов

Показатель	Группа лечения, n = 60 (M ± m)		Группа контроля, n = 67 (M ± m)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХ	6,0±0,1	5,0±0,1*	6,1±0,1	5,9±0,1
Триглицериды	2,5±0,2	2,2±0,1*	2,5±0,1	2,5±0,1
ЛПВП	1,0±0,02	1,2±0,02*	1,1±0,02	1,0±0,01
ЛПНП	3,5±0,1	3,0±0,1*	3,9±0,1	3,8±0,1
ЛПОНП	1,2±0,06	1,2±0,08	1,1±0,03	1,2±0,03
КА	4,9±0,3	3,6±0,1*	5,2±0,2	4,9±0,1
НbA <sub>1c</sub>	8,1±0,3	7,1±0,2*	8,3±0,2	8,3±0,1
БО	18,2±1,0	15,7±0,7*	18,5±0,7	18,6±0,4
БП	4,9±0,3	3,6±0,2*	5,1±0,2	5,2±0,1
АСТ	33,0±2,6	25,2±1,3*	33,4±2,1	33,2±1,5
АЛТ	36,6±3,8	25,5±1,9*	38,5±2,5	36,9±1,9
ЩФ	212,5±8,7	210,5±6,9	220,2±4,7	212,3±3,8
Мочевина	5,6±0,2	4,5±0,3	6,0±0,1	5,4±0,1

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении контрольной и опытной группы после лечения (критерий Манна-Уитни)

До начала приёма эссенциальных фосфолипидов отличия группы лечения и контроля определены по уровню АЛТ (4,9%), ЩФ (3,5%), мочевины (6,7%) – показатели выше в группе сравнения (критерий Манна-Уитни). Расчёт проводился по формуле:

Динамика биохимических показателей (%) = (средний результат в группе лечения \*100/результат контрольной группы)-100%

После лечения, в опытной группе отмечена положительная динамика показателей: ЛПВП (20,0%), общего холестерина (16,7%), ЛПНП (14,3%), КА (26,5%),  $HbA_{1c}$  (12,3%), общего билирубина (13,7%), прямого билирубина (26,5%), АСТ (23,6%) и АЛТ (30,3%). В группе контроля через 12 недель наблюдения снизился уровень мочевины (10,0%), остальные изменения недостоверны. В сравнении с группой контроля, у лиц, получавших эссенциальные фосфолипиды, достоверно более высокими становились значения ЛПВП (20,0%) и достоверно более низкими - значения общего холестерина (15,3%), ТГ (12,0%), ЛПНП (21,1%), КА (26,5%),  $HbA_{1c}$  (14,5%), билирубина общего (15,6%) и прямого (30,8%), АСТ (24,1%), АЛТ (30,9%). Отличий по уровням ЛПОНП, ЩФ, мочевины между группами не выявлено.

Пациенты опытной группы были разделены по степени компенсации углеводного обмена. С исходным  $HbA_{1c}$  менее 8% – 32 (53,3%) человека объединены в подгруппу удовлетворительной компенсации, с показателями 8% и больше – в подгруппу неудовлетворительной компенсации гликемии – 28 (46,7%) человек. Больные с гликированным гемоглобином 8% и выше от группы сравнения до начала лечения отличались только степенью компенсации углеводного обмена:  $HbA_{1c}$  на 13,3% превышал значения контрольной. Пациенты с  $HbA_{1c}$  менее 8% исходно имели более низкие по сравнению с контрольной группой значения холестерина (8,2%), ЛПНП (12,8%), КА (13,5%), гликированного гемоглобина (18,1%), АЛТ (13,8%), мочевины (10,0%). После лечения неудовлетворительно компенсированных больных определено повышение ЛПВП (20,0%), снижение холестерина (15,3%), ЛПНП (18,4%),

общего (18,8%) и прямого (34,6%) билирубина, АСТ (24,4%), АЛТ (27,9%). Гликированный гемоглобин этой группы достоверных отличий с контрольными пациентами не имел, разница составила 4,8% (табл.2).

Биохимические показатели больных опытной группы с исходно различными показателями компенсации обмена углеводов

Таблица 2

Показатель	Удовлетворительная компенсация, n=32 (M ± m)		Неудовлетворительная компенсация, n=28 (M ± m)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХ	5,6±0,1	5,0±0,2	6,3±0,2	5,0±0,2
ТГ	2,4±0,1	2,2±0,2	2,6±0,3	2,2±0,3
ЛПВП	1,1±0,03	1,2±0,04*	0,9±0,03	1,2±0,03*
ЛПНП	3,4±0,2	2,9±0,2*	3,6±0,2	3,1±0,2*
ЛПОНП	1,1±0,07	1,1±0,5	1,2±0,5	1,3±0,1
КА	4,5±0,3	3,5±0,2*	5,3±0,3	3,7±0,2*
НbA1c	6,8±0,2	6,3±0,2*	9,4±0,2	7,9±0,3*
БО	18,4±1,3	16,3±1,2	17,9±1,5	15,1±0,8*
БП	4,6±0,4	3,7±0,3*	5,5±0,6	3,4±0,2*
АСТ	31,8±3,4	25,2±2,1*	34,2±4,9	25,0±1,5*
АЛТ	33,2±2,9	24,4±2,6*	39,9±7,5	26,6±3,0*
ЩФ	214,6±14,8	210±9,9	210,3±8,5	210,9±10,0
Мочевина	5,4±0,2	4,2±0,2	5,8±0,4	4,9±0,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении групп до и после лечения (критерий Уилкоксона)

Удовлетворительно компенсированные после лечения улучшили показатели, при сравнении с контрольными: холестерина (15,3%), ЛПВП (20,0%), ЛПНП (23,7%), ЛПОНП (8,3%), КА (28,6%), НbA1c (24,1%), билирубина общего (12,4%) и прямого (28,8%), АСТ (24,1%), АЛТ (33,9%).

**Пятая глава. Фармакогенетическое исследование эффективности эссенциальных фосфолипидов у больных сахарным диабетом и неалкогольной жировой болезнью печени.** В опытной группе больных с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени определено носительство изоформ гена APOE (табл.3).

Таблица 3

Полиморфизм гена APOE у больных с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Изоформа	Женщины, n=52 (86,6%)	Мужчины, n=8 (13,4%)	Всего, n=60 (100%)
E2/E2, n (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,7)
E2/E3, n (%)	10 (16,6)	0 (0,0)	10 (16,6)
E2/E4, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,7)
E3/E3, n (%)	33 (55,0)	6 (10,0)	39 (65,0)
E3/E4, n (%)	7 (11,6)	1 (1,7)	8 (13,3)
E4/E4, n (%)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)

Количество и доля аллелей представлены в таблице (табл.4)

Таблица 4

Частоты аллелей APOE у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Аллель	Количество	Частоты аллелей
E2	13	0,108
E3	96	0,8
E4	11	0,092

Оценка полученных результатов проведена соответственно положению закона Харди-Вайнберга для множественных аллелей (E2/E3/E4):  $E2^2 + E3^2 + E4^2 + 2*E2*E3 + 2*E2*E4 + 2*E3*E4 = 1$

Уравнение имеет тождественные части при постановке полученных в нашем исследовании результатов:

$$(0,108)^2+(0,8)^2+(0,092)^2+2*0,108*0,8+2*0,108*0,092+2*0,8*0,092=1$$

При дальнейшем анализе результатов исследования больные имеющие аллели АРОЕ гена, располагающие к нарушению липидного обмена (Е2, Е4) объединены в подгруппу лечения «АРОЕ 1», численностью 21 (35,0%) человек. Пациенты с изоформой гена АРОЕ не располагающей к нарушению липидного обмена (Е3/Е3) – в подгруппу «АРОЕ 2», численностью 39 (65,0%) человек (табл.5).

Таблица 5

Биохимические показатели больных опытной группы расположенных (АРОЕ 1) и нерасположенных (АРОЕ 2) к атеросклерозу по аллелям АРОЕ

Показатель	АРОЕ 1, n=21 (M ± m)		АРОЕ 2, n=39 (M ± m)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХ	6,1±0,2	5,0±0,2	5,9±0,2	5,1±0,2
ТГ	2,8±0,3	2,5±0,3	2,1±0,2	1,9±0,2
ЛПВП	0,9±0,04	1,2±0,03*	1,0±0,03	1,2±0,03*
ЛПНП	3,5±0,2	2,8±0,2*	3,5±0,2	3,1±0,1*
ЛПОНП	1,4 ±0,1	1,4±1,3	1,0±0,07	1,1±0,1
КА	5,2±0,5	3,8±0,2*	4,6±0,2	3,4±0,2*
НbА1с	8,0±0,4	6,9±0,3*	8,2±0,3	7,2±0,2*
БО	17,6 ±1,8	14,8±1,2	18,7±12	16,5±0,9*
БП	4,8±0,6	3,4±0,3*	5,0±0,4	3,7±0,2*
АСТ	30,0±3,2	22,2±1,1*	36,0±4,1	28,2±1,9*
АЛТ	32,7±3,6	21,1±1,4	40,5±5,6	29,9±2,9*
ЩФ	205,1±14,48	192±10,5	219,9±11,0	228,8±8,8
Мочевина	5,7±0,4	4,6±0,7	5,5±0,2	4,6±0,2*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении результатов до и после лечения (критерий Уилкоксона)

До лечения статистически достоверные отличия группы контроля и группы АРОЕ 1 определены по показателям АСТ (10,2%), АЛТ (15,1%), ЩФ (6,9%) – выше в группе контроля. Отличие группы АРОЕ 2 и группы контроля определено по уровню мочевины: в группе контроля выше на 8,3%. После лечения в группе АРОЕ 1 улучшение показателей при сравнении с контрольной группой составило: холестерина (15,3%), ЛПВП (20,0%), ЛПНП (26,3%), КА (22,4%), HbA1c (16,9%), билирубина общего (20,4%), билирубина прямого (34,6%), АСТ (33,1%), АЛТ (42,8%), ЩФ (9,6%). В группе АРОЕ 2 изменения показателей при сравнении с контрольной группой: ЛПВП(20,0%),– выше, холестерин (13,6%), ТГ (24,0%), ЛПНП (18,4%), ЛПОНП (16,7%), КА (30,6%), гликированный гемоглобин (13,3%), общий билирубин (11,3%), прямой билирубин (28,8%), АСТ (15,1%), АЛТ (19,0%), мочевины (14,8%) – ниже у пациентов получавших эссенциальные фосфолипиды.

**Шестая глава. Клинико-экономическая эффективность использования эссенциальных фосфолипидов у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени.** При экономическом анализе производился расчёт стоимости препарата: средняя стоимость одной упаковки и средняя стоимость одной капсулы. Используются следующие формулы:  $C_{(уп)} = \Sigma C_1 + C_2 + \dots + C_n / n$ ;  $C_{(капс)} = C_{(уп)} / N$

Средняя стоимость одной упаковки на основании данных 113 позиций в 79 аптеках составила – 456,43 руб., средняя стоимость одной капсулы – 9,12 руб. (табл.6).

Таблица 6

Стоимость эссенциальных фосфолипидов

Стоимость	Рубли
Средняя, 1 капсулы	9,12
Средняя, 1 упаковки	456,43
Курс лечения 1 пациента (1 капс. 3 раза в сутки – 12 нед.)	2298,24
Курс лечения 60 человек	137894,4

Учтены расходы на проведение обследования пациентов, визиты к врачу, сопутствующую терапию сердечно-сосудистой патологии. Обследование групп контроля и лечения отличалось определением полиморфизма гена APOE, у получавших эссенциальные фосфолипиды (табл. 7).

Таблица 7

## Медицинские расходы опытной и контрольной групп

Количество больных	Опытная группа, n=60		Контрольная группа, n=67	
	Стоимость препаратов (рублей)	Стоимость медицинских услуг (рублей)	Стоимость препаратов (рублей)	Стоимость медицинских услуг (рублей)
1 человек	3798,06	6910,0	1657,35	5910,0
Группа	227883,6	414600,0	111042,45	395970,0

Стоимость обследования и лечения пациентов, принимавших эссенциальные фосфолипиды, составила 642483,6 рубля или 10708,06 рубля на 1 человека. В контрольной группе расходы определялись стоимостью обследований – 395970,0 рублей и лечением, рекомендованным на этапе, предшествовавшем включению в исследование – 111042,45 рубля или 7567,35 рубля на 1 человека. На следующем этапе проведён анализ «затраты – эффективность», где в качестве критерия эффективности выбраны прямые клинические эффекты в виде динамики биологических маркеров до и после лечения.

В таблице для группы лечения приведены случаи положительной динамики лабораторных показателей. Положительная динамика всех лабораторных показателей (глюкозы крови, холестерина, функции печени) у пациента, позволяла констатировать эффективность применения ЭФЛ. Среди получавших лечение достоверных отличий в числе больных с клиническим улучшением и отсутствием улучшения нет ( $p > 0,05$ ) (табл.8).

Расчёты проводились по формуле:  $CER = Cost/Ef$ .

Для опытной группы коэффициент «затраты – эффективность» составил:

$$642483,6 / 34 = 18896,58$$

Таблица 8

Эффективность лечения эссенциальными фосфолипидами больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Группа лечения, n=60 (100%)	
	улучшение	нет улучшения
Динамика гликемии, n (%)	49 (81,7) *	11 (18,3)
Динамика холестерина, n (%)	36 (60,0)	24 (40,0)
Динамика функции печени, n (%)	43 (71,7) *	17 (28,3)
Динамика по трём показателям, n (%)	34 (56,7)	26 (43,3)

Примечание: \*-  $p < 0,05$  при сравнении больных по наличию улучшения (критерий z)

В группе лечения пациенты рассмотрены по подгруппам АРОЕ 1 и АРОЕ 2 (табл.9).

Таблица 9

Генетически ассоциированная эффективность и стоимость лечения эссенциальными фосфолипидами больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Количество, n=60 (100%)	АРОЕ 1, n=21 (35,0%)	АРОЕ 2, n=39 (65,0%)
Динамика гликемии, n (%)		17 (28,3)	32 (53,3)
Динамика холестерина, n (%)		17 (28,3)	19 (31,7)
Динамика функции печени, n (%)		15 (25,0)	28(46,7)
Стоимость лечения группы (руб.)		193373,04	359121,36

Отличия в количестве больных с эффективным применением ЭФЛ и не имеющих положительной динамики отсутствовали в обеих подгруппах ( $p > 0,05$ ). Расчёт «стоимость/эффект» также проводился на основании наименьшего количества случаев положительной динамики.

Для группы АРОЕ 1 коэффициент «затраты – эффективность» ( $CER_{\text{АРОЕ 1}}$ ):

$$10708,06 * 21 / 15 = 14991,28$$

Для группы АРОЕ 2 коэффициент «затраты – эффективность» ( $CER_{\text{АРОЕ 2}}$ ):

$$10708,06 * 39 / 19 = 21979,7$$

По данным скрининга группа лечения была разделена на некомпенсированных пациентов с  $HbA_{1c}$  8% и более, численностью 28 (46,7%) человек и удовлетворительно компенсированных с показателями  $HbA_{1c}$  менее 8%, численностью 32 (53,3%) человека. Динамика гликированного гемоглобина некомпенсированных пациентов составила в среднем 1,5%, удовлетворительно компенсированных – 0,5% (IFCC – DCCT). Количество случаев положительной динамики у пациентов с  $HbA_{1c} < 8\%$  достоверно не отличается от динамики группы плохо компенсированных пациентов ( $p > 0,05$ ).

Проведены расчёты:

Стоимость курса лечения для группы = Курса лечения для 1 пациента \* n,

$HbA_{1c} \Delta 1\% = \text{Стоимость курса лечения для группы} / \text{количество случаев положительной динамики гликемии} / \text{средняя динамика } HbA_{1c}$

Данные суммированы в таблицу (табл.10).

Таблица 10

Эффективность лечения эссенциальными фосфолипидами больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени с различными исходными показателями углеводного обмена

Показатель	Количество, n=60 (100%)	Группа $HbA_{1c} \geq 8\%$ , n=28 (46,7%)	Группа $HbA_{1c} < 8\%$ , n=32 (53,3%)
Динамика гликемии, n (%)		23 (38,3)	26 (43,3)
Динамика холестерина, n (%)		21 (35,0)	15 (25,0)
Динамика функции печени, n (%)		19 (31,7)	24 (40,0)
Стоимость лечения группы (руб.)		299825,68	342657,92
$HbA_{1c}, \Delta = 1\%$ (руб.) на 1 пациента		8690,6	26358,3

Для группы  $HbA_{1c} > 8\%$  коэффициент «затраты – эффективность»

$$CER_{HbA_{1c} > 8\%}: 10708,06 * 28 / 19 = 15780,3$$

Для группы HbA1c<8% коэффициент «затраты – эффективность»

$$CER_{HbA1c<8\%}: 10708,06*32/15=22843,86$$

При рассмотрении клинической эффективности, динамика гликемии в опытной группе не уменьшала числа больных, успешно использовавших ЭФЛ. Ограничивали число пациентов с положительным результатом лечения: динамика холестерина, функциональных показателей печени. Суммированные итоги лечения представлены в таблице (табл. 11).

Таблица 11

### Эффективность использования эссенциальных фосфолипидов

Показатель	APOE 1, n=21 (35,0%)		APOE 2, n=39 (65,0%)	
	HbA1c <8%	HbA1c >8%	HbA1c <8%	HbA1c >8%
Улучшение, n (%)	5 (8,3)	10 (16,7)	10 (16,7)	9 (15,0)
Нет улучшения, n (%)	3 (5,0)	3 (5,0)	14 (23,3)	6 (10,0)

Примечание:\* -  $p<0,05$  при сравнении больных по состоянию углеводного обмена и аллелям APOE (критерий z)

Проведён анализ стоимости случаев улучшения, с учётом исходных показателей углеводного обмена и носительства аллелей гена APOE. Распределение средств с учётом их эффективного использования отражено в таблице (табл.12).

Таблица 12

### Суммарная экономическая эффективность эссенциальных фосфолипидов

Показатель	APOE 1		APOE 2	
	HbA1c <8, n=8	HbA1c >8%, n=13	HbA1c <8, n=24	HbA1c >8%, n=15
Прямые расходы (руб.)	85664,48	139204,78	256993,44	160620,9
CER	17132,9	13920,48	25699,34	17846,77

Расчёт проводился по формуле:

$$CER = Cost * n / \text{количество случаев улучшения}$$

Максимальная экономическая эффективность лечения определена у пациентов имеющих аллели гена APOE располагающие к нарушению липидного обмена, с исходно некомпенсированным углеводным обменом. Минимальная экономическая эффективность лечения – у нерасположенных к атеросклерозу по аллелям гена APOE и имеющих удовлетворительные показатели гликированного гемоглобина.

По итогам лечения полученные данные индивидуализированы. Учитывалось количество случаев положительной динамики каждого из определяемых биохимических показателей. Применительно к пациенту должно было выполняться хотя бы одно из условий: гликированный гемоглобин, каждый показатель липидограммы, показатели функционального состояния печени после лечения находились в целевом диапазоне или пределах референсных значений или положительная динамика была не меньше чем средняя в группе лечения. Такой подход оставил в группе использовавшей ЭФЛ минимальное количество больных, завершивших лечение (табл. 13).

Таблица 13

## Индивидуализация эффективности ЭФЛ

Показатель	Группа лечения n=60 (47,2%)	Группа сравнения n=67 (52,8%)	Итого n=127 (100%)
Улучшение, n (%)	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (2,4)
Нет улучшения, n (%)	57 (44,8)	67 (52,8)	124 (97,6)
Стоимость лечения и обследования	642483,6	507012,45	1149496,05

Рассчитаны показатели

группы лечения: CER = 214161,2

всего исследования: CER = 383165,35

## ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа установлено, что в амбулаторной практике диагноз неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа может быть установлен в 43,6% случаев. В типичной поликлинической практике диагноз НАЖБП устанавливается в 5,7% случаев. Таким образом, 37,9% обследованных больных с неалкогольной жировой болезнью печени, не попадают в поле терапевтического воздействия.
2. Не выявлено связи проводимой сахароснижающей терапии с развитием неалкогольной жировой болезни печени. Пациенты, с установленным на основании ретроспективного анализа диагнозом НАЖБП получали лечение инсулинами короткого действия 12 (2,9%) человек, инсулинами пролонгированного действия 42 (10,0%), препаратами сульфонилмочевины 121 (28,8%), метформином 31 (7,4%). Больные без НАЖБП: инсулинами короткого действия 16 (3,8%), инсулинами пролонгированного действия 52 (12,4%), препаратами сульфонилмочевины – 153 (36,4%), метформином – 33 (7,9%).
3. В типичной клинической практике эссенциальные фосфолипиды назначались 11,0% больным сахарным диабетом 2 типа, что значительно чаще (в 1,9 раза), чем устанавливался диагноз НАЖБП. Основным показанием для назначения ЭФЛ являлось наличие цитолитического синдрома, который наблюдался при неалкогольной жировой болезни печени, алкогольных и лекарственных поражениях печени, вирусных гепатитах. Частота назначений других лекарственных препаратов, влияющих на функцию печени, сопоставима в группах с НАЖБП и без таковой: статины – в 21 (5,0%) и 24 (5,7%) случаев соответственно,  $\alpha$ -липоевая кислота – в 11 (2,6%) и 14 (3,3%) наблюдений.
4. Распространённость аллелей гена APOE у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа составляет, в соответствии с положением закона Харди-Вайнберга для множественных аллелей: E2 – 0,108; E3 – 0,8; E4 – 0,092. Полиморфизмы гена APOE наблюдаются со следующей частотой: E2/E2 – 1,7%; E2/E3 – 16,6%; E2/E4 – 1,7%; E3/E3 – 65,0%; E3/E4 – 13,3%; E4/E4 – 1,7%. Данные результаты

сопоставимы с распространённостью аллелей и изоформ гена APOE в популяции.

5. Лечение эссенциальными фосфолипидами (глицирризиновая кислота + фосфолипиды) в дозировке 1 капсула 3 раза в сутки длительностью 12 недель на фоне проводимой терапии сахарного диабета 2 типа безопасно. У больных, имеющих исходно неудовлетворительные показатели углеводного обмена ( $HbA1c \geq 8\%$ ), способствует положительной динамике гликированного гемоглобина – 1,5% (IFCC – DCCT). Пациенты с удовлетворительными показателями углеводного обмена ( $HbA1c < 8\%$ ) имеют менее выраженную тенденцию к снижению гликированного гемоглобина – 0,5% (IFCC – DCCT).

6. Больные сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени с аллелями гена APOE, располагающими к нарушению липидного обмена (E2, E4), при лечении эссенциальными фосфолипидами (глицирризиновая кислота + фосфолипиды) в дозировке 1 капсула 3 раза в сутки, имеют более выраженную положительную динамику показателей: ЛПНП в 1,1, АСТ - 1,3, АЛТ - 1,4, общего билирубина - 1,1, прямого билирубина - 1,1 раза при сравнении с пациентами, не расположенными к нарушению обмена липидов по данному гену.

7. Назначение эссенциальных фосфолипидов больным с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени увеличивает комплаентность к лечению сахарного диабета. Наиболее экономически эффективным является использование эссенциальных фосфолипидов у больных, расположенных к нарушению липидного обмена по гену APOE (наличие аллелей E2, E4) и имеющих неудовлетворительные показатели углеводного обмена: в 1,9 раза по сравнению с удовлетворительно компенсированными больными, не расположенными к нарушению обмена холестерина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени для повышения эффективности лечения рекомендовано определение полиморфизма гена APOE.
2. Назначение эссенциальных фосфолипидов (Глицирризиновая кислота + фосфолипиды) наиболее показано при наличии аллелей E2 и E4 гена APOE для коррекции показателей ЛПНП, общего билирубина, прямого билирубина, АСТ, АЛТ.
3. При неудовлетворительных показателях компенсации углеводного и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени в качестве дополнительного лечения показаны эссенциальные фосфолипиды (Глицирризиновая кислота + фосфолипиды) на протяжении 12 недель, в дозировке 3 капсулы в сутки.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

*Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ:*

1. Использование эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сахарным диабетом и жировым гепатозом / Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., **Емельянов Е.С.** // Проблемы женского здоровья. -2013, №3(8) – С.26-30.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с острой сердечно-сосудистой патологией /Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., **Емельянов Е.С.** // Архивъ внутренней медицины.- 2014; №3(17). – С.32-35.
3. Фармакоэпидемиологическая характеристика сахарного диабета 2 типа амбулаторного контингента и госпитализированных с острой сосудистой патологией / **Емельянов Е.С.**, Хохлов А.Л., Побединцева М.В. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2013, №9-10. – С.38-42.
4. Эффективность использования эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сочетанием жирового гепатоза и сахарного диабета в зависимости от носительства варианта генотипа APOE / Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., **Емельянов Е.С.** // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2013, №9-10. – С.28-32.

### Публикации в научных сборниках и журналах

1. Выявление жирового гепатоза у пациентов с гипергликемией в старшей возрастной группе / **Емельянов Е.С.** // Ремедиум. – 2011, №4(170) – С. 158.
2. Приверженность лечению в терапии сахарного диабета 2 типа / **Емельянов Е.С.**, Хохлов А.Л., Побединцева М.В., Туркина М.В. // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2013. – N 4 (21) [Электронный ресурс]. – URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 24.06.2014).

3. Распространённость гипергликемий в популяции как факторов риска сердечно-сосудистой патологии / **Емельянов Е.С.**, Хохлов А.Л., Кузьмичёва С.Л. // Региональные особенности системы обязательного медицинского страхования: Материалы межрегиональной научно-практической конференции Под редакцией М.А.Пушкова. – Ярославль, 2013. – С.21-27.
4. Распространённость гипергликемий у пациентов с острым коронарным синдромом и нарушением мозгового кровообращения / **Емельянов Е.С.**, Хохлов А.Л., Кирпичёва С.В. // Научная дискуссия: вопросы медицины материалы X международной заочной научно-практической конференции. – М.: «Международный центр науки и образования», 2013. – С. 97-102.
5. Сердечно-сосудистая патология и гипергликемия / **Емельянов Е.С.**, Хохлов А.Л., Побединцева М.В. // Научная дискуссия: вопросы медицины материалы XII международной заочной научно-практической конференции. – М.: «Международный центр науки и образования», 2013. – С. 112-117.
6. Фармакоэкономические аспекты использования эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сочетанием жирового гепатоза и сахарного диабета / **Емельянов Е.С.**, Хохлов А.Л., Побединцева М.В. // Научная дискуссия: вопросы медицины материалы XIV международной заочной научно-практической конференции. – М.: «Международный центр науки и образования», 2013. – С. 67-74.

### **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АРОЕ – ген аполипопротеина Е  
 НbA<sub>1с</sub> – гликированный гемоглобин  
 АЛП – аполипопротеин  
 АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспартатаминотрансфераза  
 БО – билирубин общий  
 БП – билирубин прямой  
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
 КА – коэффициент атерогенности  
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
 ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
 ОХ – общий холестерин  
 СД 2 тип – сахарный диабет 2 тип  
 ТГ – триглицериды  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды