

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Ярославская государственная
медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

На правах рукописи

Емельянов Евгений Сергеевич

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

14.03.06 – «ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ»

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор А.Л. Хохлов

Волгоград – 2014

Оглавление	2
Перечень используемых сокращений	5
Введение	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете	13
1.2. Генетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени	17
1.3. Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени	22
1.4. Фармакоэкономические особенности лечения неалкогольной жировой болезни печени	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1. Критерии диагностики неалкогольной жировой болезни печени	33
2.2. Критерии диагностики сахарного диабета	33
2.3. Клиническая характеристика больных	33
2.4. Методы обследования пациентов	36
2.4.1. Анализ медицинской документации	36
2.4.2. Общее клиническое обследование больных	37
2.4.3. Определение биохимических показателей крови	37
2.4.4. Лучевая диагностика	38
2.4.5. Определение полиморфизма гена APOE	38
2.4.6. Определение приверженности лечению больных	38
2.4.7. Методы статистической обработки данных	39
2.4.8. Клиникоэкономическая оценка использования эссенциальных фосфолипидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа	39
2.4.9. Оценка нежелательных реакций при лечении эссенциальными фосфолипидами	40
2.5. Фармакоэпидемиологическая характеристика лечения больных	40

ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	41
3.1. Изучение приверженности к лечению больных сахарным диабетом	41
3.2. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа	48
3.3. Сравнение фармакотерапии больных сахарным диабетом на амбулаторном и стационарном этапах	52
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	
ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ	
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ	
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	66
4.1. Оценка эффективности использования эссенциальных фосфолипидов у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени	66
4.2. Оценка эффективности использования эссенциальных фосфолипидов в зависимости от исходных показателей углеводного обмена	68
ГЛАВА 5. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ	
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И	
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	72
5.1. Определение частоты носительства аллелей гена APOE у больных сахарным диабетом и неалкогольной жировой болезнью печени	72
5.2. Ассоциация эффективности использования эссенциальных фосфолипидов с полиморфизмом гена APOE	73
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У	
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И	

НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	76
6.1. Экономическая оценка клинического исследования	76
6.2. Экономическая эффективность эссенциальных фосфолипидов, ассоциированная с полиморфизмом гена APOE	85
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
Выводы	112
Практические рекомендации	114
Список литературы	115

Перечень используемых сокращений

АРОЕ – ген аполипопротеина Е

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

АЖБП – алкогольная жировая болезнь печени

АЛП – аполипопротеин

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БО – билирубин общий

БП – билирубин прямой

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГМГ-КоА-редуктаза – гидрокси-метилглутарил коэнзим-А-редуктаза

ГУЗ ЯО КБ – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области клиническая больница

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МВ – модифицированного высвобождения

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ПГГ – пограничная гипергликемия

СД 2 тип – сахарный диабет 2 тип

СЖК – свободные жирные кислоты

ССЗ – сердечнососудистые заболевания

СЦ – сосудистый центр

ТГ – триглицериды

ТССП – таблетированные сахароснижающие препараты

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

ВВЕДЕНИЕ

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. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. 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 [Дедов И.И., 2013].

Диабет ассоциируется с сокращением продолжительности жизни, специфическими для него микроваскулярными и макроваскулярными осложнениями (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических сосудов). Снижение, качества жизни, необходимость увеличения финансирования реабилитации лиц перенёсших макрососудистые события, профилактическая доминанта в системе современного здравоохранения направляют клинициста на поиск маркеров, указывающих как группы повышенного сосудистого риска, так и пути рациональной фармакотерапии в максимально ранние сроки с момента установления диагноза [ВОЗ/Международная Федерация Диабета, 2012].

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 отнесено 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. Белок апоЕ человека состоит из 299 аминокислот, молекулярная масса — 34 кДа. 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 склонность к дислипидемии.

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 [Chalasanı N., Younossi Z., Lavine J.E. [et al.], 2012]. Таким образом, каждое назначение лекарственных средств необходимо осуществлять, учитывая актуальные научные данные и чётко представлять цель вмешательства по отношению к текущей клинической ситуации и отдалённым последствиям заболевания, а разъяснение в доступной для больного форме, необходимости терапии создаёт основу взаимовыгодного долгосрочного сотрудничества «врач-пациент».

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. [et al.] 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.

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.

Ожидаемые результаты. Проведение данного исследования позволит усовершенствовать тактику ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени в поликлинических условиях, что повысит экономическую эффективность лечения таких больных.

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

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.

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 АРОЕ. 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.

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; проиллюстрирована 10 рисунками, 45 таблицами.

ГЛАВА 1

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете

Первоначально повышенное накопление жировой ткани в печени было замечено при секционном исследовании людей, злоупотреблявших алкоголем. Синонимы: алкогольная жировая болезнь печени, алкогольная жировая дистрофия печени, жирная печень [6].

Под неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) принято понимать гетерогенную группу патологических изменений, характеризующихся жировой дистрофией гепатоцитов с элементами воспалительной инфильтрации у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах. В 1980 г. J.Ludwig опубликовал данные исследования биоптатов печени 20 пациентов с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, не употреблявших алкоголь в чрезмерных количествах, и предложил для таких случаев термин НАЖБП [204]. Особая роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени отводится таким первичным заболеваниям, как ожирение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена [111,233]. В настоящее время в исследованиях также могут учитываться возраст пациентов и полиморфизм отдельных генов [259,260,272]. НАЖБП не редко является первопричиной различных серьезных гепатобилиарных осложнений, сходных с таковыми при алкогольном поражении. В большинстве случаев это состояние полностью обратимо при условии ликвидации причин, его сформировавших [66]. Таким образом, своевременное распознавание НАЖБП позволяет предотвращать прогрессирование воспалительных процессов и развивающихся вслед за ними фиброза и цирроза печени [62,63]. Согласно классификации, предложенной Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Американской гастроэнтерологической ассоциацией [12,74], выделяют следующие стадии патологического процесса:

- стеатоз печени
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с воспалительнонекротической активностью

- НАСГ с фиброзом
- фиброз печени

В научной медицинской литературе последних лет накопилось большое количество публикаций, рассматривающих патогенетические аспекты, факторы риска, клиническое течение и лечение неалкогольной жировой болезни печени [109,223,238,239]. Это является следствием высокой распространенности данной нозологической формы [35]. Частота НАЖБП при гистологическом исследовании составляет 7–9% в странах Европы и лишь 1,2% в Японии [222], что подчеркивает важность факторов питания и наследственности в развитии заболевания [100,168]. При отсутствии адекватного лечения стеатогепатит в 5–10% случаев трансформируется в выраженный фиброз, в 13% – непосредственно в цирроз печени. Однако, в связи со скудностью симптоматики неалкогольной жировой болезни печени в подавляющем большинстве случаев, реальная распространенность заболевания в популяции неизвестна. По данным разных авторов, у пациентов с величиной индекса массы тела 30 кг/м^2 и более в 100% случаев выявляется стеатоз печени, а в 16–47% - НАСГ. При наличии СД 2 типа, распространённость НАЖБП оценивается от 30 до 100% [123,178]. Основываясь на этиологических факторах, приводящих к развитию заболевания, выделяют первичную и вторичную неалкогольную жировую болезнь печени.

Первичная НАЖБП формируется у пациентов, страдающих висцеральным ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе [192,193,194]. В основе патогенеза лежит резистентность к действию инсулина, характеризующаяся снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальных или даже повышенных количествах [176,199,275].

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина, проявляясь в регуляции метаболизма углеводов, белков, жиров, процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов. Поэтому современное понятие ИР не сводится к

параметрам, характеризующим исключительно обмен глюкозы. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину жировой, печёночной и мышечной тканей [65,134,265]. ИР ткани печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией процессов его распада до глюкозы, синтеза глюкозы из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина. Нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани является важным патогенетическим звеном, ведущим к усилению липолиза, повышенному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ), поступающих в печень, которые становятся основным источником формирования атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и повышенного отложения жировой ткани в самой печени [89,128,200]. Это усиливает печёночную инсулинорезистентность. В печени происходит увеличение утилизации СЖК, приводящее к компенсаторной гиперинсулинемии и началу каскада реакций по трансформации липидов крови. Таким образом, развитие жировой дистрофии печени является следствием повышенного поступления, избыточного синтеза и снижения скорости β -окисления в митохондриях СЖК, повышенного образования и секреции ЛПОНП [92,191].

Гомеостаз глюкозы осуществляется за счёт баланса между продукцией глюкозы печенью и утилизацией периферическими тканями, который регулируется инсулином. При сахарном диабете у больных с выраженной гипергликемией чрезмерная продукция глюкозы печенью становится важнейшим фактором, определяющим уровень гликемии натощак. Поскольку гиперинсулинемия является главным ингибитором продукции глюкозы печенью, становится ясным, что именно печёночная ИР отвечает за избыточную продукцию глюкозы [94,180].

Сердечно-сосудистая смертность у больных СД в 3 – 4 раза выше, чем у лиц, не имеющих диабета [171,220]. Предполагается, что в основе ускоренного атерогенеза и высокой летальности больных ишемической болезнью сердца с диабетом может лежать также ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия. Существуют клинические доказательства тому, что гиперинсулинемия является

независимым фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих сахарного диабета. Инсулин способен оказывать прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них, пролиферацию фибробластов, активацию свёртывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Таким образом, гиперинсулинемия вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза у больных СД [175,180,278].

Возможность длительного бессимптомного существования инсулинорезистентности, последующего развития пограничного нарушения углеводного обмена и ещё позднее сахарного диабета указывает на наличие патогенетических механизмов, ведущих к прогрессированию атеросклероза – морфологического признака поражения сердечнососудистой системы, задолго до попадания пациента в поле зрения клинициста [140,273]. При уже диагностированном сахарном диабете эпизоды медикаментозной гипогликемии становятся пусковым фактором развития острых форм коронарной патологии и нарушения мозгового кровообращения на фоне текущего атеросклеротического поражения сосудов [121,292,309].

Вторичная НАЖБП может сформироваться при голодании, быстром снижении массы тела, синдроме мальабсорбции, парентеральном питании, наложении межкишечных анастомозов, воздействии лекарств (антибиотиков, амиодарона, метатрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена), при таких врожденных метаболических заболеваниях как абеталипопротеинемия, семейный гепатостеатоз, болезни накопления гликогена, болезнь Вильсона–Коновалова, галактоземия [74,133].

Основной причиной выявления НАЖБП часто становится скрининговая инструментально-лабораторная диагностика у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), патологией желчевыводящей системы (желчнокаменная болезнь) и больных, страдающих экзогенно-

конституциональным ожирением [27]. Только при исходе в цирроз печени отмечаются нарастающие жалобы на диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, признаки портальной гипертензии, малые печеночные знаки. Очень важными для установления верной этиологии заболевания являются анамнестические данные [70,263].

При клинико-лабораторном исследовании пациентов с НАЖБП выявляют повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) не более чем в 3 раза по сравнению с нормальными значениями, могут отмечаться гипербилирубинемия, повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), как правило, не превышающее нормальные значения в 2 раза. Высокая активность трансаминаз предполагает необходимость исключить вирусное, токсическое, аутоиммунное поражение печени. Выраженный синдром холестаза может развиваться в результате токсического гепатита, а также первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного цирроза печени [29,119]. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь на поздних стадиях заболевания при формировании цирроза печени [173]. Ультразвуковое исследование оценивает выраженность гепатомегалии, наличие диффузной неоднородности паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, наличие затухания ультразвукового луча [299]. Важную роль при оценке сонографических данных отводят выявлению признаков портальной гипертензии. Таким образом, диагноз НАЖБП возможно установить лишь с учетом всего спектра клинико-лабораторных и инструментальных находок [193]. Гистологическое исследование занимает место «золотого стандарта» диагностики неалкогольной жировой болезни печени, однако следует констатировать, что в рутинной практике оно выполняется нечасто [188,211].

1.2. Генетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время выявлено большое количество генов ассоциированных с развитием атеросклероза [97,110,127,137,243]. Атеросклероз представляет собой прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся утолщением

стенки артерий, в основном за счет отложения липидов и соединительнотканых элементов, приводящее к формированию атеросклеротических бляшек [156,202,254,293]. Он является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – ведущих в мире причин смерти от неинфекционных болезней. Для того чтобы выявить гены, связанные с прогрессированием атеросклероза, используются различные методы исследований. В частности изучение на моделях животных, имеющих экспрессии генов сходные с человеческими [114,174,209]. В то время как изучаемый ген важен для общего понимания отношения к болезни, следует отличать гены, которые могут быть причинными от тех, которые просто реагируют на начало и прогрессирование заболевания [161,278]. Экспериментально показано существование 292 генов, имеющих отношение к развитию атеросклероза. Примерами могут быть ACE, AGT, NOS3, MTHFR, ApoC III, PON1, CETP, PND, что предполагает вклад большого количества наследуемых факторов на разных этапах формирования склероза сосудистой стенки [98,146,293,303]. Полученные знания позволяют не только детализировать сам процесс, но и открывают путь к разработке новых способов диагностики, профилактики и лечения [304,308].

Также хорошо известным фактом является наследственная предрасположенность к развитию СД 2 типа. В пользу чего говорит тот факт, что ближайшие родственники лиц с сахарным диабетом 2 типа имеют примерно в 3 раза больше шансов на развитие болезни, чем лица без семейного анамнеза данного заболевания [131,132,145,155]. Кроме того, у монозиготных близнецов было показано развитие СД 2 типа в 60-90 % случаев, что значительно чаще, чем у гетерозиготных. Таким образом, становится ясно, что имеется сильное влияние генетического компонента. Один из подходов, который используется, чтобы определить гены восприимчивости болезни, основан на идентификации генов-кандидатов [87,107].

Зарубежные публикации последних лет посвящаются изучению изменений происходящих в головном мозге при старении, болезни Альцгеймера, сахарном диабете и связи этих изменений с инсулинорезистентностью как центральных

отделов нервной системы так и периферических тканей, в частности ткани печени [241,260,268,276,307]. Делаются попытки терапевтического вмешательства препаратами, исходно предназначенными для лечения СД, воздействовать на течение болезни Альцгеймера [150,153,163,164,215], проследить работу печени и развитие НАЖБП в зависимости от носительства вариантов отдельных генов, то есть определить генетическую расположенность к нарушению эффектов инсулина [69,96,115,135]. Обсуждаются рядом авторов и другие наследственные особенности, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени [167,249,285].

Из большого числа генов, в нашей работе рассматривается ген APOE, белка аполипопротеина E, который патогенетически связывает сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность и изменения мозга характерные для болезни Альцгеймера [81,82,120,116,307]. Проведение исследований, отражающих зависимость терапевтического ответа от носительства определённых вариантов генов привлекательно с экономической позиции: однократный анализ неизменяемого на протяжении жизни человека фактора и ассоциация с ним эффективности лечения [203].

Аполипопротеины (АЛП) – белки-носители, соединяющиеся с липидами и формирующие липопротеины, которые в свою очередь имеют гидрофобные липиды в сердцевине и гидрофильные боковые цепи, состоящие из аминокислот. Есть несколько классов липопротеинов и АЛП, которые находятся в плазме крови человека [84]. Аполипопротеин A1 входит в состав ЛПВП, мутации его гена встречаются редко и определяются в крупных эпидемиологических исследованиях [52]. Данные о связи аллелей гена АЛП A2 с обменом холестерина носят выборочный характер [166]. АЛП A4 имеет три изоформы, частота аллелей составляет A4-1=0,95, A4-2=0,039 и A4-3=0,002, ассоциируется преимущественно с концентрацией ЛПВП [224]. Значение полиморфизма АЛП A5, чаще рассматривается совместно с ролью аполипопротеинов A1, C3, A4, в отношении влияния на уровень триглицеридов [187,262]. АЛП В присутствует в виде двух форм В-100 и В-48, соответственно печёночного и кишечного происхождения,

определяется восемь изоформ. Клиническая роль в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний отводится соотношению аполипопротеинов В/А1. АЛП С (I,II,III) имеют низкую молекулярную массу, в ряде случаев их рассматривают как пептиды, но не как протеины. С изменением их активности соотносят уровень триглицеридов. Данные о полиморфизме АЛП D ограничены. АРО D1 и АРО D2 были обнаружены с соответствующей частотой аллелей 0,987 и 0,013 [289]. Полиморфизм АЛП L1 обсуждается преимущественно в контексте сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек. Несомненно, что роль патологии почек и в частности определение микроальбуминурии может также ассоциироваться с повышенным риском сосудистой патологии, однако связь НАЖБП и данного АЛП предстоит уточнить [227].

Аполипопротеин Е (АпоЕ, англ. apolipoprotein E) — один из наиболее метаболически активных АЛП, входит в состав хиломикронов, ЛПВП и липопротеинов очень низкой плотности. Является важным апобелком, участвующим независимо в обмене липидов в крови с одной стороны и в обмене холестерина в мозге с другой [136], что не исключает его участия в реализации эффекта ИР в периферических тканях и через центральные механизмы [220]. Примерно три четверти плазмы апоЕ синтезируется в печени, паренхиматозных клетках, становясь компонентом ЛПОНП. Около трети от печеночного уровня апоЕ вырабатывается астроцитами и микроглией, которые находятся в головном мозге, а рецепторы к нему экспрессируются нейронами. Таким образом, апоЕ осуществляет доставку холестерина к месту миелинизации. Эти два пула апоЕ совершенно не зависимы друг от друга, так как апоЕ не способен преодолеть гематоэнцефалический барьер [48,243]. Кроме того апоЕ синтезируется в селезенке, легких, надпочечниках, яичниках, почках, мышечных клетках и в макрофагах. АпоЕ синтезированный в макрофагах участвует в обратном транспорте и местном перераспределении холестерина, а также обладает анти атеросклеротическими свойствами. Белок апоЕ человека состоит из 299 аминокислот, молекулярная масса — 34 кДа. Аполипопротеин Е обычно

присутствует в плазме в количестве 5 мг/дл, однако часто его концентрация может отличаться от приводимого значения [177].

Ген апоЕ человека состоит из 4 экзонов, 3 интронов находится в кластере с генами других аполипопротеинов (С1, С2, С4). Официальное название этого гена "ген аполипопротеина Е", обозначение АРОЕ, соответственно рекомендациям номенклатуры. Располагается на длинном (q) плече хромосомы 19. Цитогенетическое расположение 19q13.2 [80]. Характеризуется полиморфизмом, за счёт точечных мутаций, которые формируют три основных протеина: е2, е3 и е4, отличающихся аминокислотами в положениях 112 и 158 [305]. Белок АРОЕ3 характеризуется наличием аминокислоты цистеина в положении 112 и аргинина в положении 158: АРОЕ3 (cys112, arg158), АРОЕ2 имеет цистеин как в положении 112, так и 158: АРОЕ2 (cys112, cys158), АРОЕ4 – аргинин и в положении 112, и в 158: АРОЕ4 (arg112, arg158). Аминокислотные замены влияют на структуру апоЕ, его стабильность и сродство к рецепторам. В результате меняется метаболизм липопротеинов, предрасполагая к липидным нарушениям и их последствиям [181]. В зависимости от варианта изоформы, могут преобладать выраженные антиатеросклеротические или располагающие к атерогенезу процессы. Молекула содержит два домена: один связывается с липидом, а второй определяет связывание с апоЕ-рецепторами и клеточным гликокаликсом. АпоЕ обладает высоким сродством к холестерину и является лигандом для нескольких типов рецепторов, в том числе для ЛПНП-рецептора, чем определяется его ведущая роль в захвате остатков хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности клетками печени и периферических тканей [45,129,206]. Это послужило основой для изучения именно АЛП Е у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Изоформа е4 является важнейшим генетическим фактором риска болезни Альцгеймера и сердечнососудистой патологии [78]. Накопление токсичных пептидов β -амилоида, амилоидных бляшек, наличие инсулинорезистентности, может привести к гибели нейронов и проявить прогрессивные симптомы болезни [149,257]. Изоформа е2 отличается нарушением в связывании с ЛПНП-рецептором и как следствие – развитием гиперлипопротеинемии III типа,

гиперхолестеринемии, повышенным риском сердечнососудистых заболеваний. Надо отметить, что лица, гомозиготные по данному гену имеют ещё больший риск заболеваний. Чаще встречаются аллели $\epsilon 3$, которые определяются у более, чем половины населения и в целом рассматриваются как не располагающие к нарушениям обмена холестерина, протективные по отношению к сосудистой патологии и болезни Альцгеймера. Важно отметить, что люди с аллелями $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ наследуют повышенный риск развития болезни, а не само заболевание. Не все люди с болезнью Альцгеймера имеют аллель АРОЕ $\epsilon 4$, и не все люди, которые имеют этот аллель, будут иметь заболевание, то же относится к дислиппротеинемии III. Тем более что в популяции чаще встречаются лица гетерозиготные по данному гену [22,162,283]. Интересные данные в своей работе приводит С.А.Боринская. Исследования, посвящённые изучению полиморфизма гена АРОЕ в популяции России и сопредельных стран, где число обследованных лиц от 34 до 603 человек. Частота аллели $\epsilon 3$ определялась от 0,64 у саамов до 0,926 у иранцев и 0,956 у горцев Памира [7]. Отдельные работы, в том числе проведенные в этнических группах, предлагают связать наличие НАЖБП с увеличением частоты $\epsilon 3$ аллели, другие наличие сахарного диабета с аллелью $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ [79,256,306]. В связи с этим, на наш взгляд, оправдано определение полиморфизма гена АРОЕ у конкретного пациента, если это сможет улучшить тактику ведения больного или снизить стоимость лечения.

1.3. Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии включает два основных направления. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. В клинической практике данный вид терапии применяют только при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения. Второе направление соответствует патогенетической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных звеньев развития болезни [286].

При этом нужно отметить, что универсализм основных механизмов поражения печени и позволяет при всей полиэтиологичности, использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой составляют препараты с направленным действием на печеночные клетки.

Терапия НАЖБП продолжает активно разрабатываться [38]. Например, на сайте клинических исследований США по запросу «Nonalcoholic Fatty Liver Disease» показано 296 исследований, находящихся на различных этапах реализации [43].

В типичной врачебной практике при подозрении на неалкогольную жировую болезнь печени происходит:

- оценка наличия и выраженности изменений преимущественно не прямым морфологическим исследованием, а по косвенным критериям: ультразвуковая картина, биохимические признаки воспалительных процессов в печени (АСТ, АЛТ), наличие дислипидемии; диагноз устанавливается вероятностный, методом «исключения»
- устраняется или делается попытка уменьшить влияние этиотропного фактора
- используются сходные лекарственные препараты для лечения НАЖБП и АЖБП, порядок применения и клиническая эффективность которых варьируют в зависимости от исходно учитываемых особенностей [36,55,147,159]

Определяются следующие цели лечения НАЖБП: нормализация биохимических показателей, уменьшение инсулинорезистентности, улучшение гистологической картины печени [12,67,105]. Для достижения поставленных целей используются подходы, аналогичные тем, которые применимы и для лечения сахарного диабета:

1. Расширение физической активности
2. Коррекция питания
3. Медикаментозные средства

Чрезвычайно важна модификация образа жизни пациента. Прежде всего - снижение массы тела в случае ожирения, что достигается сочетанием увеличения физической активности с низкокалорийной диетой. Так потеря по крайней мере 3-5 % от исходной массы тела снижает проявления жировой инфильтрации печени. Но быстрое похудение (0,5 –1,0 кг в неделю) может приводить к усугублению проявлений НАЖБП [19].

Пациент должен быть предупрежден о нежелательности полного голодания. Целесообразно сочетание сбалансированной диетотерапии с ограничением жиров и углеводов, с адекватными физическими нагрузками [73,143]. Использование лекарств, имеющих прямыми показаниями к применению влияние на массу тела (орлистат, сибутрамин) подразумевает неременную коррекцию пищевого поведения [113]. Также желателен отказ от приема алкоголя [23,235]. С клинической точки зрения это оправдано ввиду невозможности иным способом, кроме как сбором анамнеза разделить причину повышенного накопления жировой ткани в печени. Американская гастроэнтерологическая ассоциация предостерегает от употребления именно избыточного количества алкоголя, но прямо указывает на отсутствие каких-либо рекомендаций по отношению к его умеренным количествам [105]. Однако проблема злоупотребления алкоголем давно вышла на уровень Всемирной Организации Здравоохранения, а рекомендации по приемлемым объемам его потребления часто носят декларативный характер [144, 221,288].

Неотъемлемой частью лечения сахарного диабета и НАЖБП является коррекция обмена холестерина. Гиперлипидемия с одной стороны оказывает неблагоприятное воздействие на гепатоциты и β -клетки, а с другой – при поражении печени нарушаются все ее функции, в том числе обмен жиров. Коррекция функционального состояния печени, таким образом, способствует повышению эффективности гиполипидемической терапии, а препараты, нормализующие функционирование печени играют роль патогенетической терапии дислипидемий [90,142,179,279]. В настоящее время стандартом лечения гиперлипидемии является назначение гиполипидемических препаратов [91,95].

Однако применение статинов может сопровождаться цитотоксическим воздействием на клетки печени, повышением уровня АСТ, АЛТ, содержания фибриногена в крови, активацией спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Необходимость применения статинов на протяжении длительного времени или пожизненно ставит под сомнение возможность их назначения лицам с заболеваниями печени [21,92]. Несмотря на то, что многочисленными исследованиями была показана важная роль этих препаратов в лечении дислипидемии, обусловленная их способностью достоверно снижать показатели общей и коронарной смертности, включение их в стандарт лечения сахарного диабета, смертность именно у этой группы больных продолжает превышать аналогичные показатели в группах без диабета [242,246,295]. Вместе с тем, до проведения рандомизированных контролируемых исследований с гистологическим подтверждением эффективности и безопасности статины могут быть использованы для лечения дислипидемии у пациентов с НАЖБП, но не как препарат первого ряда в отношении самой неалкогольной жировой болезни печени.

В настоящее время для лечения НАЖБП рассматриваются такие препараты как метформин, пиоглитазон, α -токоферол, Ω -3 жирные кислоты [252]. Ушли в прошлое бетаин, лецитин, β -каротин, таурин, селен, троглитазон, клофибрат [67].

В последние годы внимание привлечено к использованию инсулиносенситайзеров у данной категории больных, хотя назначение сахароснижающих препаратов в повседневной практике без установленного диагноза сахарного диабета остаётся дискуссионным [183,232]. Кроме того метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени [102,138,213], а использование глитазонов для лечения неалкогольной жировой болезни печени оставляет открытым вопрос долгосрочной безопасности и эффективности [196]. Получены результаты удачного применения лираглутида у больных с НАЖБП, но стоимость препаратов из группы глитазонов и агонистов глюкогонподобного пептида -1 остаётся высокой и пока недостаточно данных о

рисках развития сахарного диабета после отмены как метформина так и других препаратов, исходно предназначенных для коррекции углеводного обмена [151].

Несмотря на активное продвижение рядом авторов урсодезоксихолевой кислоты для лечения НАЖБП, убедительных данных за её эффективность при рассматриваемой патологии мало [7,15,27].

В качестве препарата первого ряда медикаментозной терапии рассматривается витамин Е в дозировке 800 МЕ в сутки, взрослым пациентам без сахарного диабета. Констатируется улучшение гистологической картины печени. Побочными эффектами токоферола в большой дозировке могут быть диспептические расстройства, тромбофлебиты, тромбозы, гиперхолестеринемия, повышение активности креатинкиназы [46,189].

У пациентов с сахарным диабетом и неалкогольной жировой болезнью печени могут быть рекомендованы препараты, содержащие эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты. Применение препаратов эссенциальных фосфолипидов как источников структурных элементов клеточных мембран патогенетически обосновано и подтверждено многочисленными исследованиями [2,16,31].

Главным активным веществом является 1,2 - дилинолеилфосфатидилхолин, синтез которого человеческим организмом невозможен. Наличие двух эссенциальных жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными [15,31]. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, восполнением дефектов и восстановлением барьерной функции липидного слоя. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, активации фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость мембран, что, в свою очередь, способствует улучшению детоксикационного и экскреторного потенциала печени [56].

По молекулярной структуре фосфолипиды близки к триглицеридам. Разница состоит в том, что одна из трех жирных кислот замещена сложным эфиром фосфорной кислоты. Фосфолипиды различают в зависимости от природы заместителя, связанного с фосфорнокислой группой. Основным терапевтическим эффектом фосфолипидов зависит от содержания в препарате фосфатидилхолина, молекула которого имеет неполярную (две жирно-кислотные группы) и полярную (фосфорилхолин) части. Именно такое строение обуславливает поверхностно-активные свойства фосфатидилхолина. Помимо того, являясь хорошим эмульгатором, фосфатидилхолин увеличивает биодоступность питательных веществ, с которыми он вводится, снижает депонирование холестерина в печени, способствуя ингибированию фосфолипидами холестеринацилтрансферазы. ЭФЛ обладают антиоксидантным действием, способны замедлять синтез коллагена за счет повышения активности коллагеназы [185,232,250]. Снижение уровня холестерина в крови и увеличение его экскреции с желчью связывают со способностью ЭФЛ конкурентно влиять на абсорбцию холестерина в кишечнике, уменьшать содержание холестерина в мембранах и, в комплексе с желчными кислотами, улучшать его растворимость в желчи. Эффективность полиненасыщенного фосфатидилхолина у пациентов с жировой болезнью печени разного генеза, объясняется и его способностью индуцировать триглицеридлипазу гепатоцитов, способствуя высвобождению жирных кислот в кровоток. Специфическая природа эссенциальных фосфолипидов позволяет им замещать фосфолипиды липопротеинов крови – хиломикронов (варьирует до 80%), липопротеидов очень низкой и низкой (до 15%), но главным образом липопротеинов высокой плотности (80%) и, таким образом, транспортироваться с током крови и лимфы [31].

В состав ряда препаратов эссенциальных фосфолипидов входят и другие компоненты (лечебные дозы витаминов В1, В2, В6, В12, токоферол и никотинамид), что обеспечивает более широкий спектр терапевтических свойств. Примером может быть Фосфоглив, состоящий из 0,065 г фосфолипидов и 0,035 г тринатриевой соли глицирризиновой кислоты [29,46,56]. За счет входящих в

состав препарата ЭФЛ ускоряется нормализация лабораторных показателей. Также снижается выраженность воспалительных реакций, некроз печеночных клеток, жировая инфильтрация. Глицирризиновая кислота обладает иммуностимулирующим, противовирусным действием (определяет стимуляцию фагоцитоза, блокирует проникновение вирусов в клетки), проявляет антиоксидантные свойства. Применяется при острых гепатитах, при купировании алкогольного абстинентного синдрома, в пред- и послеоперационный период холецистэктомии, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Следует отметить, что улучшение состояния печени и снижение симптомов интоксикации отмечается не у всех больных, кроме того, при применении эссенциальных фосфолипидов необходим тщательный контроль за больными с явлениями аутоиммунной агрессии [15].

Другим классом представителей ЭФЛ являются Ω -3 жирные кислоты, их использованию отдаётся предпочтение при гипертриглицеридемии, а НАЖБП в таком случае рассматривается как одно из возможных сопутствующих заболеваний, с оговоркой на осторожное применение при нарушении функции печени [105].

В нашей стране успешно применялись препараты содержащие в своем составе смесь флавоноидов расторопши пятнистой или флаваноиды других растений [68,126]. Препараты животного происхождения сирепар, гепатосан и прогепариспользуются реже [20,28,57].

Детоксицирующим действием обладают L-орнитин-L-аспартат, Дюфалак, Нормазе, Гепасол А [42]. По этому речь о использовании данной группы препаратов идёт у больных с выраженными нарушениями функции печени и определяется динамикой концентрации аммиака в крови больного [37,219,253]. Адеметионин участвует в трансметилировании, транссульфировании, аминопропилировании, где служит либо модулятором ферментов, либо донором групп благодаря наличию положительного заряда на атоме серы и возможностью разрыва углеродных связей [62]. Кислота альфа-липоевая является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты

и альфа-кетокислот, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. Применяют альфа-липоевую кислоту при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и циррозе печени [9]. Метилурацил и пентоксил являются аналогами пиримидиновых нуклеотидов. Действие этих препаратов заключается в стимуляции митогенеза в чувствительных клетках. По выраженности гепатопротекторного эффекта метилурацил превосходит пентоксил [15]. Убедительных доказательств высокой эффективности таких препаратов как Тыквеол, Галстена пока не получено [46,56].

В клинической практике прежних лет в качестве средств патогенетической терапии применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. При возможности проведения этиотропной терапии, следует отдавать предпочтение именно такому воздействию, а гепатопротекторное лечение рассматривать как дополнительное. Вместе с тем, широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии с использованием дополнительных препаратов. Могут рекомендоваться относительно новые методики лечения, в том числе у детей [71,75,130,201]. Разнообразие подходов к лечению как НАЖБП, так и сахарного диабета 2 типа диктует необходимость учитывать с одной стороны огромный выбор препаратов, предоставляемый производителями фармацевтической продукции и с другой – ограниченность доказано эффективных и безопасных медикаментов [31,46,56,298]. В такой ситуации представляется интересным назначение препаратов метаболического действия с антиоксидантной активностью – гепатопротекторов. К числу последних относятся эссенциальные фосфолипиды. Несмотря на относительную доброкачественность течения неалкогольной жировой болезни печени, отсутствие адекватной терапии данного заболевания, особенно на фоне сахарного диабета может ухудшать прогноз пациентов как в отношении функции печени, так и малигнизации процесса [128,274,296].

1.4. Фармакоэкономические особенности лечения неалкогольной жировой болезни печени

Лекарственная терапия больных с патологией печени всегда должна быть адекватной. В каждом случае необходимо сопоставлять степень необходимости назначения препарата и потенциальную опасность его побочного действия, учитывать наличие сопутствующей патологии [10]. Продолжающаяся разработка клинических подходов к лечению НАЖБП указывает на отсутствие строгой аргументированной позиции по отношению к большинству используемых препаратов [43]. В доступной нам русскоязычной литературе присутствуют ограниченные сведения о проведении экономического анализа использования лекарственных средств [40]. Проводились сравнительные исследования препаратов, способных оказать влияние на течение алкогольной жировой болезни печени, имеющей сходную морфологическую картину, но отличающуюся этиологическим фактором [6,20,23].

В англоязычной литературе упоминаются экономические потери в целом, при заболеваниях печени. Например, в Австралии, расходы, связанные с заболеванием этого органа в 2012 году оценены в 5,44 миллиарда долларов, из которых 54% приходится на потерю дохода вследствие болезни, 31% - снижение поступления налогов, расходы на здравоохранение и социальные выплаты [282]. В странах Европейского Союза стоимость лечения хронических заболеваний печени (включая вирусные гепатиты В и С, неалкогольную жировую болезнь печени, рак печени и другие) определена в 644,77 евро на одного человека в месяц [88]. Распространённость самой неалкогольной жировой болезни печени в Европе по разным данным составляет от 20 до 69,5 % [93], а расходы связанные со здоровьем у лиц имеющих ультразвуковые признаки НАЖБП и повышение АЛТ в течение пятилетнего наблюдения были выше на 26% по сравнению с лицами, не имеющими таких отклонений [88].

В нашей работе делается акцент на проведении лечения по прямым клиническим показаниям, способном оказать влияние не только на состояние печени, но и на течение сахарного диабета. Высокая стоимость лечения СД как

самостоятельного заболевания, так и его осложнений, в том числе сердечно-сосудистых многократно обсуждалась на самых высоких уровнях и признана в большинстве стран мира [143,148,170,225].

Использование препаратов, безопасно оказывающих положительный клинический эффект одновременно на несколько заболеваний, является клинически и экономически привлекательным. Вопросы безопасности при лечении сахарного диабета, в частности коррекции гликемии, стоят особенно остро в свете повышенного риска гипогликемии, как пускового фактора острой макрососудистой патологии [4,44,240]. Большая распространённость вновь диагностируемых случаев заболеваний имеющих в своей основе инсулинорезистентность нацеливает на анализ возможных вариантов обследования и лечения, способных снижать стоимость болезни [26,230,261]. Интерес к экономической оценке доступных диагностических и терапевтических методик в условиях современного здравоохранения может быть у отдельных граждан, самостоятельно оплачивающих медицинские услуги, страховых компаний несущих расходы при обследовании и лечении большей части населения и в целом на этапе определения объёма медицинской помощи, гарантированной законодательно [50].

Резюме

В литературе достаточно полно представлены вопросы распространённости, этиологии, патогенеза, диагностики, лечения неалкогольной жировой болезни печени, атеросклероза и СД 2 типа. В развитии каждого из этих заболеваний существенная роль отводится непосредственно резистентности к инсулину и генетическим факторам. 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. 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. Клиническое значение самой НАЖБП заключается в том, что она способна у части пациентов

трансформироваться в фиброз и цирроз, требуя дополнительных медицинских и экономических ресурсов. Одной из групп препаратов, применение которых показано при неалкогольной жировой болезни печени являются эссенциальные фосфолипиды. Гипохолестеринемический эффект и увеличение экскреции холестерина с желчью, связывают со способностью ЭФЛ конкурентно влиять на его абсорбцию в кишечнике, уменьшать его содержание мембранах и, в комплексе с желчными кислотами, улучшать растворимость в желчи. В свою очередь поступление холестерина в печень зависит от свойств компонентов липопротеидного комплекса, транспортирующего липиды: его стабильности и сродства к рецепторам. АЛП Е обладает высоким сродством к холестерину и является лигандом для нескольких типов рецепторов, в том числе для ЛПНП-рецептора, чем определяется его ведущая роль в захвате остатков хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности клетками печени и периферических тканей. В зависимости от полиморфизма гена АЛП Е, могут преобладать выраженные антиатеросклеротические или располагающие к атерогенезу процессы. Представляется важной задачей внедрение исследований, выделяющих пациентов с наиболее удачным воздействием уже имеющимися на фармацевтическом рынке лекарственными средствами. Однако, эффективность любых как традиционно использовавшихся так и новых методик, в клинической практике всегда нуждается в дополнительной оценке, соотносящей затраты с ожидаемой пользой. Доступные источники литературы представляют преимущественно клиническое значение различных способов диагностики и лечения НАЖБП, тогда как затратам в таких исследованиях уделяется недостаточное внимание, что послужило основой для проведения нашей работы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Критерии диагностики неалкогольной жировой болезни печени

Диагноз устанавливался на основании комплексного обследования: анамнез, ультразвуковая картина печени, характерная для повышенного диффузного содержания жировой ткани, наличие гиперхолестеринемии и (или) дислипидемии, повышение АСТ, АЛТ. Все пациенты консультированы гастроэнтерологом, для подтверждения диагноза и согласования тактики лечения. Прямая морфологическая диагностика не проводилась [12,105].

2.2. Критерии диагностики сахарного диабета

Диагноз сахарный диабет устанавливался по классификации и критериям ВОЗ, 1999 – 2006 [1,72]. Все пациенты консультированы эндокринологом, для согласования тактики лечения.

2.3. Клиническая характеристика больных

На основании анализа первичной медицинской документации 420 амбулаторных пациентов, 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. Определены рандомизацией методом последовательных номеров группы для изучения клинических эффектов ЭФЛ: опытная – 66 человек и сравнения – 67 человек. Общая численность – 133 человека. Опытная группа дополнительно к ранее проводимому лечению препарат эссенциальных фосфолипидов Фосфоглив, глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Glycyrrhizic acid + Phospholipides), Фармстандарт-лексредства, в дозировке 1 капсула три раза в сутки в течение 12 недель. Использовались ЭФЛ отечественного производства, по прямому показанию, с учётом доступности препарата на фармацевтическом рынке региона и наличия открытых источников для анализа цен.

Через 12 недель проводилось повторное лабораторное обследование, кроме того, в опытной группе определялся полиморфизм гена APOE. Из исследования

исключены 6 человек, получавших эссенциальные фосфолипиды: 2 с аллергической реакцией, 4 из-за снижения комплаентности. Полученные результаты этих шести больных, в конечный анализ не вошли.

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

Количественная и возрастно-половая оценка пациентов дана в таблице (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Возрастно-половая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Группа лечения, n=60 (%)	Группа сравнения, n=67 (%)	Анализ документации, n=420 (%)
Пол: мужчины	8 (13,3)	10 (14,9)	67 (16,0)
Пол: женщины	52 (86,7)	57 (85,1)	353 (84,0)
Средний возраст (лет)	58,2 ± 6,8	57,5 ± 7,3	63,0±10,8
Средний возраст: мужчины (лет) ± σ	53,3 ± 3,9	55,1 ± 4,6	59±10,1
Средний возраст: женщины (лет) ± σ	59,4 ± 6,6	57,8 ± 8,3	65,3±11,5

Пропорция мужчин и женщин в группах сохранена, возраст участников исследования меньше, чем в изучаемой совокупности, что обусловлено критериями исключения. Исходная сахароснижающая терапия оставалась без изменения весь период наблюдения опытной и контрольной групп. Сведения о сопутствующих заболеваниях представлены ниже (табл.2.2).

Таблица 2.2

Сопутствующие заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Группа лечения, n=60 (%)	Группа сравнения, n=67 (%)	Анализ документации, n=420 (%)
Последствия острых форм сосудистых заболеваний	3 (5)	1 (1,5)	8 (1,9)
Хронические формы сосудистых заболеваний	11 (18,3)	12 (17,9)	660 (157,1)
Гипертоническая болезнь	54 (90)	66 (98,5)	376 (89,5)
Заболевания щитовидной железы	31 (51,7)	37 (55,2)	186 (44,3)
Бронхиальная астма	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)
Хронический панкреатит	2 (3,3)	2 (3,0)	9 (2,1)
Хронический пиелонефрит	7 (11,7)	9 (13,4)	27 (6,4)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатипёрстной кишки	2 (3,3)	2 (3,0)	9 (2,1)
Глаукома	7 (11,7)	7 (10,5)	31 (7,4)
Атеросклероз сосудов ног	8 (13,3)	10 (14,9)	19 (4,5)

На момент включения пациентов в исследование, препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, способных оказать существенное влияние на результаты обследования и лечения больные не использовали, за исключением приёма статинов.

Отдельно рассматривались пациенты сосудистого центра (СЦ), госпитализированные с острой сердечно-сосудистой патологией: длительность, степень компенсации и проводимая терапия сахарного диабета,

распространённость НАЖБП. Численность госпитальной группы 4392 человека, мужчин – 2229 (50,8%), женщин – 2163 (49,2%). Пациентов с СД 2 типа – 679 (15,5%), из которых данные о проведении фармакологической терапии диабета, получены у 502 человек (11,4%) с пограничными нарушениями углеводного обмена – 312 (7,1%). Выборка для ретроспективной оценки распространённости НАЖБП (за пять календарных месяцев) – 1125 (25,6%) человек, из которых с сахарным диабетом – 194 (4,4 %) человека, с пограничными гипергликемическими состояниями – 87 (2,0%) человек ультразвуковое исследование выполнено 115 (2,6%) больным.

Перспективно у амбулаторных и госпитальных больных оценивался комплаенс к лечению:

- сахарного диабета 2 типа
- инсулинотерапии, как варианту лечения сахарного диабета 2 типа
- сопутствующих заболеваний

2.4.Методы обследования пациентов

2.4.1.Анализ медицинской документации

Проводился для определения распространённости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, формирования опытной и контрольной групп. Оценивались типичная практика ведения амбулаторных больных, соответствие действующим алгоритмам, стандартам, клиническим рекомендациям, смертность больных. Госпитальная выборка анализировалась по отчётной документации стационара. Определялись возрастно-половые характеристики групп, летальность, проводимое обследование, лечение, показатели гликемии до поступления в стационар и лечение сахарного диабета в сосудистом центре (повторные консультации, используемые препараты, динамика дозировок, исходы лечения) [59,186,294].

2.4.2.Общее клиническое обследование больных

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 флюорографии и консультативных приёмов эндокринологом, гастроэнтерологом, неврологом, офтальмологом, кардиологом, гинекологом (для женщин).

2.4.3.Определение биохимических показателей крови

Биохимический анализ крови проводился на аппарате Салфир 400, наборы фирмы Diasys (Германия), Витал (Санкт-Петербург). Нормальными определяли значения на основании открытых источников, учитывались референсные границы, рекомендованные лабораторией ГУЗ ЯО КБ №1, на момент проведения исследования (табл.2.3).

Таблица 2.3

Референсные значения биохимических показателей

Показатель	Норма	
	Мужчины	Женщины
Холестерин	< 4,5 ммоль/л	
ТГ	< 1,7 ммоль/л	
ЛПВП	> 1,0 ммоль/л	> 1,2 ммоль/л
ЛПНП	<2,6 ммоль/л	
Билирубин общий	< 17,1 мкмоль/л	
Билирубин прямой	< 7,9 мкмоль/л	
АСТ	< 37 Ед/л	< 31Ед/л
АЛТ	< 41 Ед/л	< 31 Ед/л
ЩФ	< 240 Ед/л	
Мочевина	< 6,4 ммоль/л	

ЛПОНП – производный показатель, расчёт производился по формуле: ТГ/2,18.

КА – производный показатель, расчёт производился по формуле: (общий холестерин-ЛПВП)/ЛПВП.

Определение гликированного гемоглобина – на аппарате NycoCard, соответственно требованиям сертификации International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизации с референтными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): DCCT-HbA1c (%) = 0,092*IFCC-HbA1c (ммоль/л)+2,15 [1,154,248].

2.4.4. Лучевая диагностика

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Philips EnVisor C. Рентгеновская компьютерная томография: на мультисрезовом компьютерном томографе Toshiba Aquilion 16.

2.4.5. Определение полиморфизма гена APOE

Использованы наборы производства ООО «Центр Молекулярной генетики». Амплификатор «Терцик» производства «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 (p/q/r): $p^2+q^2+r^2+2pq+2pr+2qr=1$

2.4.6. 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 [54]. Выбор опросника обусловлен отсутствием, на момент планирования работы, приспособленных и валидизированных к нашему исследованию способов оценки комплаенса. Анкетирование пациентов проведено с использованием шкалы, минимальным значением которой было 0, максимальным 100. Альтернативные шкалы для оценки ответов не использовались [24,41]. Оценивалось количество

больных, посетивших «Школу диабета» в условиях типичной практики. Данные фиксировались автором, при личной беседе с опрашиваемыми больными.

2.4.7.Методы статистической обработки данных

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.

2.4.8.Клинико-экономическая оценка использования эссенциальных фосфолипидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа

Клинико-экономическое исследование проводилось как самостоятельное, проспективное наблюдение. Выбран метод «затраты-эффективность». 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[5].

Анализ «затраты-эффективность» в нашем исследовании состоял из 2 этапов: клинический анализ результатов медицинского вмешательства; расчет и сравнение затрат. В качестве критериев эффективности и безопасности использовали динамику суррогатных критериев: динамика гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, функции печени [58,60,61].

Расчёт производился по формулам:

Cost= Стоимость лечения/количество пациентов

CER= Стоимость лечения/количество пациентов с улучшением

2.4.9. 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.

2.5. Фармакоэпидемиологическая характеристика лечения больных

Коррекция гликемии проводилась немедикаментозно, традиционными таблетированными препаратами, инсулином (табл. 2.4). Учитывались стоимость лечения сахарного диабета, повышенного артериального давления, дислипидемии – факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рассчитывалась стоимость применения препаратов на протяжении 12 недель.

Таблица 2.4

Характеристика лечения в группе изучения эффективности эссенциальных фосфолипидов

Лечение	Группа лечения, n=60 (%)	Группа сравнения, n=67 (%)	Анализ документации, n=420 (%)
I. Инсулинотерапия	20 (33,4)	21 (31,3)	94 (22,4)
II. Таблетированные препараты	34 (56,6)	39 (58,2)	340 (81,0)
III. Изменение образа жизни	6 (10,0)	7 (10,5)	17 (4,0)
IV. Гипотензивная терапия	56 (93,3)	52 (77,6)	359 (85,4)
V. Гипохолестеринемическая терапия	6 (10,0)	7 (10,4)	39 (9,3)

Часть пациентов, из группы лечения эссенциальными фосфолипидами, 6 человек (10,0%), нуждалась в усилении лечения, в том числе начале инсулинотерапии или продолжении титрации дозировок инсулина, но низкой комплаентности больные воздерживались от оптимизации терапии.

ГЛАВА 3

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

3.1. Изучение приверженности к лечению больных сахарным диабетом

Сахарный диабет 2 типа относится к тем заболеваниям, которые могут встречаться у любого человека, независимо от пола, уровня достатка, места проживания. Возраст пациентов, на момент установления диагноза в последнее время снижается: встречаются не только трудоспособные больные, но даже ещё не реализовавшие фертильную функцию. Продолжительность и качество жизни при СД 2 типа напрямую зависят от эффективного контроля уровня глюкозы крови, при этом симптомы гипергликемии, существование которых может не вызывать у пациентов каких-либо опасений, не всегда отражают накопительный характер повреждающего действия гипергликемии. Нормализация углеводного и липидного обмена для таких больных часто носит отвлечённый от практической потребности характер, что затрудняет достижение главной цели – профилактики осложнений диабета и в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний.

В нашем исследовании проведено изучение: приверженности к лечению СД 2 типа, приверженности к лечению ассоциированных заболеваний, отношения к инсулинотерапии, как варианту лечения диабета.

Для анализа использованы госпитальная и амбулаторная группы больных. Пациенты стационара СЦ, с впервые выявленным СД 2 типа (группа I) Амбулаторная выборка разделена на группы:

СД 2 тип, впервые выявленный (группа II)

СД 2 тип, длительность менее 10 лет (группа III)

СД 2 тип, длительность более 10 лет (группа IV)

СД 2 тип, длительность менее 10 лет, наличие НАЖБП, получавшие лечение ЭФЛ (группа V)

СД 2 тип, длительность менее 10 лет, наличие НАЖБП, группа контроля эффективности лечения ЭФЛ (группа VI) (табл.3.1).

Таблица 3.1

Возрастно-половая характеристика групп исследования комплаенса

Показатель	Пациенты СЦ	Амбулаторные пациенты				
	впервые выявленный, n=36 (%)	впервые выявленный, n=178 (%)	менее 10 лет, n=1176 (%)	более 10 лет, n=420 (%)	менее 10 лет, наличие НАЖБП, лечение ЭФЛ, n=60 (%)	менее 10 лет, наличие НАЖБП, группа контроля лечения ЭФЛ, n=67 (%)
Пол: мужчины	15 (41,6%)	59 (33,1%)	339 (28,9%)	79 (18,8%)	8 (13,3%)	9 (13,4%)
Пол: женщины	21 (58,4%)	119 (66,9%)	837 (71,1%)	341 (81,2%)	52 (86,7%)	58 (86,6%)
Средний возраст (лет)	68±10,1	64±12,4	65,5±11	72±8,1	58,2±6,8	57,5±7,3
Средний возраст мужчин (лет)	63±6,4	55±13,1	61,1±9,6	70±8,4	53,3±3,9	55,1±4,6
Средний возраст женщин (лет)	72±10,5	67±10,5	67,3±10,1	72±8,0	59,4±6,6	57,8±8,3
Средняя длительность течения СД (лет)	0	0	4,3±3,2	16,1±5,0	4,0±3,3	4,2±4,1
Количество в опросе	36	40	36	40	60	67

Разделение амбулаторных пациентов по длительности течения СД 2 типа до 10 лет и более основано на ретроспективном анализе собранного материала: средняя продолжительность диабета с момента установления диагноза до госпитализации в сосудистый центр 9,6 года.

При полном охвате гликемическим контролем больных, поступавших в СЦ, количество мужчин и женщин с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа было одинаково. В амбулаторных условиях, где происходит регистрация заболеваний по обращаемости, количество мужчин с СД 2 типа снижается по мере увеличения длительности течения заболевания. Это показывает наличие «мотивационного фильтра» в зависимости от охвата лабораторным исследованием, развития угрожающего продолжительности и качеству жизни заболевания: отсутствие клинических проявлений гипергликемии отодвигает диагностику СД 2 типа и возможность профилактики осложнений, что в свою очередь определяет утяжеление соматической патологии, неудовлетворительную компенсацию гликемии и как следствие – ухудшение прогноза.

Отличие групп изучения эффектов эссенциальных фосфолипидов от остальных по количеству мужчин объясняется выбором сопутствующего заболевания – НАЖБП, которое встречается не у каждого больного СД 2 типа, кроме того у части больных повышенное накопление жировой ткани в печени было обусловлено другими причинами.

Способы коррекции гликемии – повреждающего фактора при СД 2 типа, различались при рассмотрении изучаемых групп. Лечение определяется врачом на основании многогранного анализа заболевания у конкретного пациента: терапевтическая рациональность (действующие стандарты, клинические рекомендации, алгоритмы), приверженность пациента выполнению рекомендаций, физическая возможность проведения предписанного лечения.

Лечение инсулином среди больных СЦ проводилось у 9 человек (25%), что говорит о формировании ответственности за здоровье и повышении комплаенса после серьёзного осложнения (табл.3.2).

Таблица 3.2

Характеристика терапии сахарного диабета в группах исследования комплаенса

Проводимое лечение	Пациенты СЦ	Амбулаторные пациенты				
	впервые выявленный, n=36 (%)	впервые выявленный, n=178 (%)	менее 10 лет, n=1176 (%)	более 10 лет, n=420 (%)	менее 10 лет, наличие НАЖБП, лечение ЭФЛ, n=60 (%)	менее 10 лет, наличие НАЖБП, группа контроля лечения ЭФЛ, n=67 (%)
Инсулинотерапия	9 (25%)	7 (3,9%)	86 (7,3%)	108 (25,7%)	20 (33,3%)	21 (31,3%)
Таблетированные ССП	11 (30,5%)*	161 (90,4%)*	948 (80,6%)*	227 (54,0%)	34 (56,6%)	39 (58,2%)
Комбинированное лечение	2 (5,6%)	3 (1,7%)	113 (9,6%)	83 (19,8%)	0	0
Модификация образа жизни	14 (38,9%)	7 (3,9%)	29 (2,5%)	2 (0,5%)	6 (10,0%)	7 (10,4%)
Количество больных, посетивших «Школу диабета»	36 (100%)	7 (3,9%)	43 (3,7%)	61 (14,5%)	23 (38,3%)	23 (34,3%)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении получающих таблетированные (критерий z).

Однако опасность низкого уровня глюкозы крови и усугубление имеющейся острой сосудистой патологии, в стратегическом отношении были не всегда оправданы, так как гипогликемия на фоне возрастных изменений сосудов сама способна стать фактором, увеличивающим летальность. Данный факт обуславливает на стационарном этапе лечения впервые выявленного СД 2 типа большое количество пациентов, не получавших медикаментозную терапию, что было также возможно благодаря частому контролю гликемии и своевременной коррекции лечения.

Впервые выявленный амбулаторно СД 2 типа лечился преимущественно таблетированными сахароснижающими препаратами (ТССП). Инсулинотерапия встречала негативное отношение со стороны пациентов, часть из которых (6 человек) по действующим алгоритмам имели показания к проведению такого лечения, но использовали таблетированные препараты.

Велика доля больных, получавших таблетированные препараты, в группах с длительностью СД как меньше 10 лет, так и больше 10 лет. Это указывает на необходимость дальнейшего изменения лечения: средняя длительность эффективной терапии одним ТССП – 1,5 года, сочетания препаратов – 1,3 года. В исследованной нами выборке пациентов на протяжении трёх лет только 74 (6,3%) из 1176 пациентов с диагностированным менее 10 лет СД и 30 (7,1%) из 420 больных с длительно текущим СД согласились проводить лечение инсулином.

Начало инсулинотерапии чаще обусловлено сочетанием трёх факторов:

- рекомендациями врача
- результатами самоконтроля пациента
- появлением субъективных симптомов гипергликемии

В группе получавших ЭФЛ, показатель использования глюкометров был самым большим – 49 человек (81,7%) регулярно проводили самоконтроль СД 2 типа, что при анализе лечения сказалось на процентном соотношении способов коррекции гликемии, показателях обмена углеводов и определило соотношение больных с удовлетворительно и неудовлетворительно компенсированным диабетом.

В ряде случаев начало использования глюкометра следует за стартом инсулинотерапии, что указывает на повышение комплаенса и ответственности пациента за собственное здоровье. Поводом к самоконтролю также может стать ситуация, когда лабораторное исследование в поликлинических условиях затруднено, например, при тяжёлых сопутствующих заболеваниях, ограничивающих передвижение больных.

Количество человек посетивших «Школу диабета» в амбулаторных группах впервые выявленного сахарного диабета и диагностированного менее 10 лет - не превышает 3,9%. С увеличением продолжительности существования СД 2 типа таких пациентов становилось больше – 14,5%, что видно у больных с длительно текущим диабетом. С каждым пациентом или законным представителем пациента сосудистого центра проводились индивидуальные беседы о сахарном диабете.

Часть пациентов, которым предлагалось участие в опросе – воздерживалась от исследования комплаенса.

Изучение комплаенса проводилось с помощью опросника на основании шкалы комплаентности Мориски-Грина, с минимальным значением приверженности – 0, максимальным – 100. Выбор обусловлен возможностью быстротой оценки, что очень важно в амбулаторных условиях.

Наименьший уровень комплаенса к лечению СД 2 типа и сопутствующих заболеваний – в группе, где длительность течения диабета меньше 10 лет.

Выше – в группе амбулаторного впервые диагностированного СД.

Следующая группа, с ещё большей приверженностью к лечению - пациенты со «стажем» СД 2 типа свыше 10 лет, когда лечение диабета и его осложнений как и сопутствующих заболеваний происходит скорее согласно сформированному образу жизни.

Максимальный уровень комплаенса отмечен у пациентов с острой сосудистой патологией. Группы изучения эффективности ЭФЛ показали большую, но не максимальную приверженность лечению СД 2 типа (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Приверженность лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Характеристика показателя	Пациенты СД	Амбулаторные пациенты				
	впервые выявленный, n=36	впервые выявленный, n=40	менее 10 лет, n=36	более 10 лет, n=40	менее 10 лет, наличие НАЖБП, лечение ЭФЛ, n=60	менее 10 лет, наличие НАЖБП, группа контроля лечения ЭФЛ, n=67
Комплаенс лечения СД (М±σ)	76,4±11,6	42,4±29,9	36,8±24,1	50,1±8,1	59,7±11,0	55,4±9,7
Комплаенс к инсулинотерапии (М±σ)	68,5±19,8*	21,7±9,6	23,6±9,4	21,9±10,6	29,2±11,1	27,3±13,4
Комплаенс лечения ассоциированных заболеваний (М±σ)	48,1±12,0	25,6±7,4	19,7±15,3*	52,5±24,7	80,3±12,9*	41,3±26,1

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

Комплаентность к началу инсулинотерапии в группе больных СЦ – наиболее близкая к клинической потребности. У остальных пациентов, даже получающих лечение инсулином на момент исследования, определялась как умеренная. В частности, это проявлялось нежеланием больных повышать дозировки препаратов, по медицинским показаниям.

Лечение ассоциированных заболеваний у получавших ЭФЛ было максимально приоритетным из всех исследуемых групп, в остальных – комплаентность к лечению НАЖБП оказалась ниже, что объясняется наличием другой сопутствующей патологии и соответственно смещением терапевтических акцентов от болезней печени в сторону других нозологий.

3.2. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Для оценки распространённости НАЖБП в амбулаторной практике проведён анализ 420 амбулаторных карт пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Из которых было мужчин 67 человек (16,0%), женщин – 353 человека (84,0%). 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%) случаях. УЗ-признаки регистрировались у 282 (67,1%) человек, нарушения липидного обмена у 251 (59,7%) человека ($p > 0,05$). Поликлиническая практика показывает установление диагноза неалкогольной жировой болезни печени участковыми врачами в 24 (5,7%) случаях.

Препараты для лечения заболеваний печени в амбулаторной практике, по данным тех же 420 карт применялись:

- ЭФЛ – при определении АЖБП, НАЖБП, вирусного гепатита, лекарственного поражения печени у 46 человек (11,0%)
- урсодезоксихолевая кислота – при желчнокаменной болезни печени, дискинезии желчевыводящих путей у 6 человек (1,4%)

- α -липоевая кислота рекомендована в 25 (6,0%) случаях, в том числе, на консультативном приёме невролога, в связи с установленным поражением периферических нервов (недиабетической нейропатией) или поражением нервов смешанной этиологии

Пациенты с диагностированной, на основании ретроспективного анализа медицинских карт, неалкогольной жировой болезнью печени получали препараты, способные оказать влияние на течение НАЖБП: метформин – 31 человека (7,4%), статины – 21 человек (5,0%), эссенциальные фосфолипиды – 34 человека (8,1%), α -липоевую кислоту – 11 человек (2,6%).

Оценка распространённости НАЖБП, у госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом или нарушением мозгового кровообращения проведена ретроспективно, за пять месяцев 2012 года. Общее количество пациентов – 1125, из которых с ОНМК 554 (49,2%) человек, с ОКС 571 (50,8%) человек ($p > 0,05$). В структуре пациентов с острым коронарным синдромом мужчин 303 (53,0%) женщин 268 (47,0%) ($p > 0,05$), при нарушении мозгового кровообращения – 305 (55,1%) женщин и 249 (44,9%) мужчин ($p < 0,05$) (табл.3.4).

Таблица 3.4

Возрасно-половая структура госпитализации в сосудистый центр

Диагноз, возраст		Женщины, n=573(%)	Мужчины, n=552(%)
Острый коронарный синдром	30 – 65 лет	75 (6,7)	182 (16,2)
	старше 65 лет	193 (17,2)	121(10,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	30 – 65 лет	55 (4,9)	112 (9,9)
	старше 65 лет	250 (22,2)	137 (12,2)*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Достоверных отличий между частотой пограничных гипергликемических состояний и сахарного диабета 2 типа как при сравнении мужчин с женщинами в целом, так и при рассмотрении отдельно пациентов с ОКС и отдельно с острым нарушением мозгового кровообращения не выявлено (табл.3.5).

Таблица 3.5

Распространённость нарушений углеводного обмена у больных с острой
сосудистой патологией

Диагноз	Состояние углеводного обмена	Женщины, n=573(%)	Мужчины, n=552(%)
Острый коронарный синдром	Нормогликемия	192 (17,1)	242 (21,5)
	СД типа 2	50 (4,4)	31 (2,8)
	Пограничная гипергликемия	26 (2,3)	30 (2,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	Нормогликемия	219 (19,5)	191 (16,9)
	СД типа 2	66 (5,9)	47 (4,2)
	Пограничная гипергликемия	20 (1,8)	11 (0,9)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Проведён анализ ультразвуковых исследований печени пациентов с острым коронарным синдромом и ОНМК. Исследование выполнено по показаниям во время стационарного лечения или амбулаторно (использована медицинская документация, предшествующая госпитализации в СЦ). Данные липидограммы в стационаре не учитывались, так как назначение гиполипидемических препаратов (статинов) при поступлении, могло изменить длительно существующий уровень холестерина и соотношение его фракций. Показатели АСТ, АЛТ были повышенными не у всех пациентов и снижались без специфического лечения печени у части больных.

Всего выполнено УЗИ печени 297 (26,4%) пациентам сосудистого центра. У госпитализированных с острым коронарным синдромом или нарушением мозгового кровообращения частота определения признаков НАЖБП 37 (3,3%), что достоверно меньше случаев неизменённой печени 150 (13,3%) и увеличения

печени без признаков НАЖБП 110 (9,8%) ($p < 0,05$). Неизменённая печень встречается одинаково часто при поражении артерий сердца и головного мозга ($p > 0,05$), увеличение печени – чаще при ОКС, чем при ОНМК ($p > 0,05$). Количественных отличий в частоте случаев неалкогольной жировой болезни печени при ОКС и ОНМК ($p > 0,05$) не выявлено (табл.3.6).

Таблица 3.6

Распространённость неалкогольной жировой болезни печени при острой сосудистой патологии по данным УЗИ

Диагноз	Нет изменений, n=150 (%)	Увеличение печени, n=110 (%)	НАЖБП, n=37 (%)
Острый коронарный синдром	78 (6,9)	68 (6,0)	18 (1,6)*
Острое нарушение мозгового кровообращения	72 (6,4)	42 (3,7)	19 (1,7)*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении количества наличия и отсутствия признаков НАЖБП (критерий z).

Ультразвуковое исследование печени пациентов с острым коронарным синдромом и нарушением мозгового кровообращения при установленном диагнозе сахарного диабета происходило чаще, чем при пограничных гипергликемиях (ПГГ) ($p < 0,05$). Отличий количества случаев неалкогольной жировой болезни печени при СД 2 типа и пограничных гипергликемиях не выявлено ($p > 0,05$). На рисунке представлены результаты УЗИ печени пациентов неотложной кардиологии и неврологического отделения для больных с ОНМК.

Достоверно чаще острая сосудистая патология у больных сахарным диабетом и ПГГ регистрировалась при ультразвуковой картине печени без признаков НАЖБП ($p < 0,05$).

Случаи регистрации неалкогольной жировой болезни печени без повышения уровня глюкозы крови носят одиночный характер: 2 (0,2%) при ОКС и 4 (0,4%) при остром нарушении мозгового кровообращения (рис.3.1).

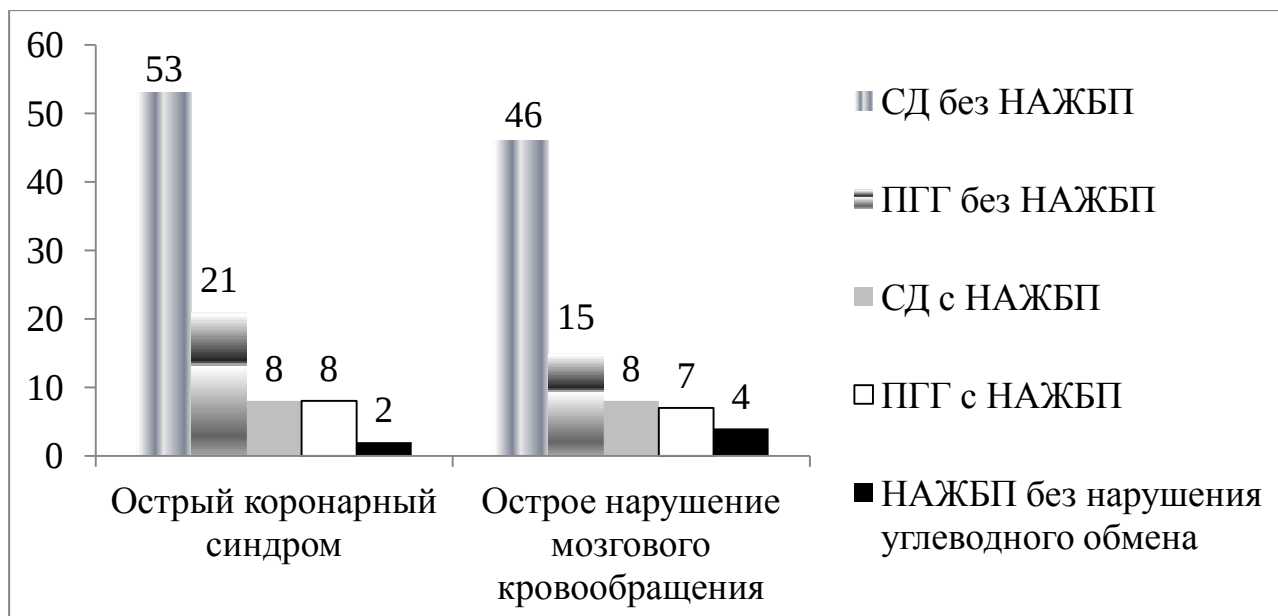


Рисунок 3.1. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией и нарушением обмена углеводов.

При регистрации острой сосудистой патологии, неалкогольная жировая болезнь печени диагностирована на основании УЗ-картины только у 16 (13,9%) из 115 обследованных пациентов с СД.

3.3. Сравнение фармакотерапии больных сахарным диабетом на амбулаторном и стационарном этапах

Изучение амбулаторного контингента проходило в поликлиниках города Ярославля, на базе Государственных учреждений Ярославской области клинических больниц №1 (ГУЗ ЯО КБ №1) и №8 (ГУЗ ЯО КБ №8), обслуживающих взрослое население. Сводная таблица показывает из 97216 человек района обслуживания, преобладание в структуре женщин 58044 (59,7%), мужчин 39172 (40,3%). Доминирующим среди нарушений углеводного обмена является СД 2 типа. Из других типов чаще регистрировался сахарный диабет 1 типа и гестационный диабет, определяемый 0,5 – 2 человека в год. После

планового родоразрешения, пациенты с гестационным сахарным диабетом имели показатели углеводного обмена в пределах нормальных значений, что отражено в приведённых данных (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Территориальная распространённость нарушений углеводного обмена

Показатель	Количество, (%)
Сахарный диабет всего	2599 (2,7)
Сахарный диабет 2 тип (всего)	2438 (2,5)
Сахарный диабет 2 тип, мужчин	607 (0,6)
Сахарный диабет 2 тип, женщин	1831 (1,9)
Сахарный диабет 1 тип (всего)	161 (0,16)
Сахарный диабет 1 тип, мужчин	89 (0,09)
Сахарный диабет 1 тип, женщин	72 (0,07)
Гестационный диабет	0 (0,0)
Пограничные гипергликемии	449 (0,5)

Отличий между лечебными учреждениями в количестве диспансерно учитываемого сахарного диабета 2 типа ГУЗ ЯО КБ №8 – 1204 человек (2,4%) и ГУЗ ЯО КБ №1 – 661 человек (2,7%) не выявлено ($p > 0,05$, критерий z).

Проведено сравнение сахароснижающей терапии в разных лечебных учреждениях. Большинство пациентов проводили лечение таблетированными препаратами. Всего получавших пероральные средства – 1865 (76,5%) человек, проводивших инсулинотерапию – 541 (22,2%) человек ($p < 0,05$, критерий z).

Для лечения чаще применялись препараты сульфонилмочевины – 61,4%, в частности – глибенкламид. Здесь и далее для сравнения терапии пациентов, получавших глибенкламид в микронизированной и немикронизированной формах, использованы литературные источники о соотношении гипогликемического эффекта обеих форм, которое составляет 1/2:1 или 2/3:1 [9]. Данные приведены в пересчёте на немикронизированный глибенкламид. Доля глибенкламида достоверно больше ($p < 0,05$, критерий z) при сравнении с любым другим таблетированным препаратом.

Метформин – следующий по частоте назначения у пациентов, получавших только ТССП – 10,2%. Однако, контроль креатинина, лактата, АСТ, АЛТ – критериев безопасности фармакотерапии проводился по данным отражённым в первичной медицинской документации не более чем у 3,6% пациентов. Реже всего определялся лактат крови – 9 человек (0,4%), остальные показатели – чаще, в силу обследования по сопутствующим заболеваниям (табл.3.8).

Таблица 3.8

Характеристика сахароснижающей терапии таблетированными препаратами амбулаторных больных сахарным диабетом 2 типа

Препарат	Количество пациентов, n=2438 (%)	Средние суточные дозировки
Бигуаниды (метформин)	249 (10,2)	1140 ± 100 мг
Сульфонилмочевина	1498 (61,4)*	
Глибенкламид	877 (36,0)	13,8±0,2 мг
Гликлазид МВ	513 (21,0)	54±12 мг
Глимепирид	62 (2,5)	2,49±0,10 мг
Гликвидон	46 (1,9)	87±20 мг
Глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг	62 (2,5)	3,1±0,5 таб.
Глимепирид 2 мг + метформин 400 мг	10 (0,4)	2±0,5 таб.
Ингибиторы ДПП – 4	14 (0,6)	2 таб.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении группы препаратов с остальными группами (критерий z).

Ингибиторы ДПП-4 применялись редко – 0,6% больных, лечившихся с помощью фармакологических средств, преимущественно при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа. Причинами, определившими ограниченное применение, являлись высокая стоимость препаратов, нараставший дефицит инсулина при длительно текущем диабете и как следствие снижение частоты

эффективного использования данной группы. Рекомендовались вилдаглиптин 50 мг, ситаглиптин 100 мг.

Варианты комбинирования ТССП использовались у 190 пациентов (7,8%), все сочетания препаратов носили рациональный характер.

Количество пациентов без фармакологической коррекции гликемии (модификация образа жизни) не велико и составляло 32 человека (1,3%), что обусловлено трудностью оптимизации питания и образа жизни. Из них двум пациентам, ранее получавшим медикаментозное лечение сахарного диабета, препараты отменены по причине развития диабетической нефропатии и регистрации (по данным самоконтроля) гипогликемических состояний.

Доля пациентов, получавших лечение инсулином, в сравниваемых поликлинических группах, существенно не отличалась и находилась на уровне 21,2 – 22,8 % в диспансерной группе. Варианты проведения инсулинотерапии отражают индивидуальные предпочтения как лечащего врача, так и пациентов. Преимущественно использовались инсулины продлённого действия в качестве монотерапии или в сочетании с инсулинами короткого действия.

Инсулины с предварительным смешиванием рекомендовались в случае необходимости упрощения лечения, например, в силу когнитивных особенностей пациентов или лиц, осуществляющих за ними уход. Средние суточные дозировки таких инсулинов соотносимы с суммарными суточными дозировками прандиальных и базальных инсулинов.

Препараты инсулинов только короткого действия применялись при вариабельности гликемии на протяжении суток и возможности регулярного самоконтроля. Таких пациентов – 1,5% от всех зарегистрированных больных с СД 2 типа.

При анализе проводимой комбинированной (инсулин и пероральные формы) терапии, определены рациональные комбинации: сочетание продлённого действия инсулина с одним или несколькими таблетированными препаратами. Пациенты, получавшие лечение одновременно инсулином и таблетированными препаратами, имели средние суточные дозировки инсулинов ниже, а

таблетированных препаратов – выше, по сравнению с группами использующими соответственно только инсулин или только таблетированные препараты (табл.3.9).

Таблица 3.9

Характеристика инсулинотерапии амбулаторных больных сахарным диабетом 2 типа

Препарат	Количество пациентов, n=2438 (%)	Средние суточные дозировки
Инсулин продлённого действия	251 (10,3)	30,8±11,3 Ед
Инсулин короткого действия	184(7,5)	26,20±15,8 Ед
Инсулин с предварительным смешиванием	27(1,1)	52,63±10,8 Ед
Комбинированная терапия:	224(9,2)	
Инсулин продлённого действия		26,84±14,7 Ед
Инсулин короткого действия		21,53±12,6 Ед
Глибенкламид		14,0±0,6 мг
Гликлазид МВ		108,6±21 мг
Метформин		1,410±650 мг

Регистрация сердечно-сосудистых заболеваний у амбулаторных больных оценивалась за восемнадцать месяцев, в группе пациентов 18 лет и старше, на базе ГУЗ ЯО КБ №1 с численностью территориально обслуживаемого населения 28556 человек, из которых женщин – 17224 (60,3%), мужчин – 11332 (39,7%). С увеличением количества случаев наблюдаемых заболеваний, доля женщин возрастает не пропорционально популяционной структуре населения (табл.3.10).

Таблица 3.10

Зарегистрированные сердечно сосудистые заболевания

Диагноз	Женщины, n =17224 (%)	Мужчины, n = 11332 (%)
Инфаркт миокарда	32(0,03%)*	21(0,02%)
Нарушение мозгового	186(0,2)	163(0,2)

кровообращения и его последствия		
Ишемическая болезнь сердца	1827(1,9)	785(0,8)
Другие цереброваскулярные болезни	2011(2,1)*	698(0,7)
Гипертоническая болезнь	4003(4,1)*	1384(1,4)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Анализ сочетания макрососудистой патологии с гипергликемией, как биологическим маркером фактора риска, показывает также доминирование женщин (табл.3.11).

Таблица 3.11

Сочетание нарушений углеводного обмена с сосудистыми нозологиями

Диагноз	ПГГ, n=191 (%)		СД, n=661(%)	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Инфаркт миокарда	1(0,001)	0(0,0)	9(0,01)	5(0,01)
Нарушение мозгового кровообращения и его последствия	11(0,01)	4(0,004)	41(0,04)	22(0,02)*
Ишемическая болезнь сердца	84(0,09)	20(0,02)*	301(0,3)	59(0,06)
Другие цереброваскулярные болезни	69(0,07)	17(0,02)*	311(0,3)	52(0,05)
Гипертоническая болезнь	121(0,1)	21(0,02)*	494(0,5)	111(0,1)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Летальные случаи пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями оценивались за восемнадцать месяцев и чаще регистрировались у женщин (табл.3.12).

Таблица 3.12

Зарегистрированные летальные случаи при сердечнососудистых заболеваниях

Диагноз	Женщины, n =17227 (%)	Мужчины, n = 11332 (%)
Инфаркт миокарда	18(0,02)	10(0,01)*
Нарушение мозгового кровообращения и его последствия	71(0,07)	37(0,04)*
Ишемическая болезнь сердца	256(0,3)	124(0,1)
Другие цереброваскулярные болезни	291(0,3)	123(0,1)
Гипертоническая болезнь	328(0,3)	131(0,1)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Для оценки распространённости реализованных рисков макрососудистых событий поведён анализ численности умерших пациентов с СД и пограничными нарушениями углеводного обмена. При малом количестве пограничных нарушений обмена углеводов – в структуре преобладают женщины. Пациенты с диабетом и теми же сосудистыми осложнениями встречаются чаще, чем с ПГГ и сохранением численного преобладания женщин. Соотношение мужчин и женщин при наличии сахарного диабета склоняется в сторону женщин ещё сильнее, чем при оценке тех же сердечно-сосудистых заболеваний, без учёта гликемии (табл.3.13).

Таблица 3.13

Случаи смерти от сердечнососудистых заболеваний в сочетании с нарушениями углеводного обмена

Диагноз	ПГГ, n=191 (%)		СД, n=661(%)	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Инфаркт миокарда	1(0,001)	0(0)	5(0,005)	0(0)
Нарушение мозгового кровообращения и его последствия	1(0,001)	0(0)	8(0,008)	4(0,001)
Ишемическая болезнь сердца	2(0,002)	2(0,002)	39(0,04)	10(0,01)*
Другие цереброваскулярные болезни	4(0,004)	2(0,002)	34(0,03)	9(0,01)*
Гипертоническая болезнь	4(0,004)	2(0,002)	51(0,05)	10(0,01)*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Для сравнения амбулаторных пациентов и пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией, проведён анализ госпитальной выборки больных первичного сосудистого центра, территориально обслуживающего население численностью 442300 человек за восемнадцать месяцев [32]. Причиной госпитализации 4392 больных, из которых мужчины составляли 2229 (50,8%), женщины 2163 (49,2%), были острый коронарный синдром (ОКС) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Всего с признаками нарушения обмена углеводов 958 (21,8%) человек: мужчин – 349 (7,9%) женщин – 609 (13,9%) (табл. 3.14, 3.15).

Таблица 3.14

Распространённость нарушений углеводного обмена у больных сосудистого центра

Показатель	Количество, n (%)
Сахарный диабет (всего)	646 (14,7)
Сахарный диабет 2 тип (всего)	643 (14,6)
Сахарный диабет 2 тип, мужчин	212 (4,8)
Сахарный диабет 2 тип, женщин	431 (9,8)*
Сахарный диабет 1 тип (всего)	3 (0,07)
Сахарный диабет 1 тип, мужчин	3 (0,07)
Пограничные гипергликемии	312 (7,1)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Таблица 3.15

Нарушения углеводного обмена у больных в сосудистом центре

Диагноз		Женщин, n=609 (%)	Мужчин, n=349 (%)
Острый коронарный синдром	СД типа 2	186 (4,2)	102 (2,3)
	Пограничная гипергликемия	82 (1,9)	81 (1,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения	СД типа 2	245(5,6)	110 (2,5)
	Пограничная гипергликемия	96 (2,2)	53 (1,2)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

В дальнейшем у 64 (20,5%) из 312 больных с пограничной гипергликемией во время стационарного лечения и обследования был установлен диагноз СД 2 типа. Средняя длительность течения диагностированного сахарного диабета 2

типа до госпитализации составила $9,6 \pm 7,8$ года, инсулинотерапии (у лечившихся инсулином) $5,8 \pm 5,6$ года.

Пациенты с сахарным диабетом имели средние значения минимальной гликемии $7,3 \pm 2,9$ ммоль/л, максимальной гликемии $12,6 \pm 4,9$ ммоль/л (ожидаемый показатель HbA1c – 7,8%), что указывало на проведение сахароснижающей терапии исключительно с целью поддержания качества жизни, тогда как профилактики сосудистых осложнений не происходило. В диапазоне гипогликемии (2,8 ммоль/л и ниже) показатели фиксировали 6 человек: 2 проводили лечение таблетированными препаратами (1 – глибенкламидом, 1-гликлазидом МВ), 3 инсулином (использовались сочетания инсулинов короткого и продлённого действия), 1 лечился глибенкламидом и инсулином продлённого действия. До госпитализации гликемию не контролировали или затруднились уточнить показатели – 264 человека (40,9%) от всех больных сахарным диабетом.

Лечение пациентов, на момент госпитализации, проводилось препаратами инсулина, сульфонилмочевины, метформином. Данные о медикаментозной коррекции гликемии, проводимой амбулаторно, приведены на примере 502 (77,7%) человек от всех больных с сахарным диабетом (рис.3.2).

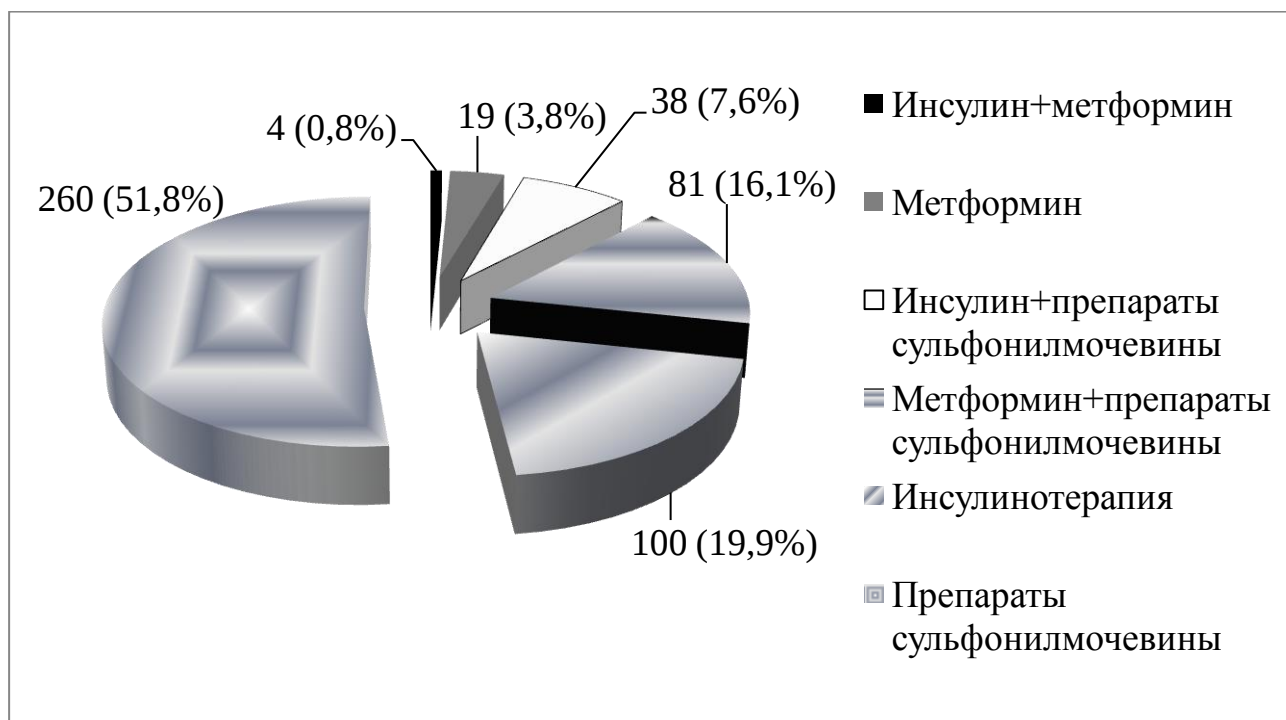


Рисунок 3.2. Лечение СД 2 типа при госпитализации в сосудистый центр.

Чаще из препаратов сульфонилмочевины применялся глибенкламид – 260 (51,8%) пациентов, у 57 (11,4%) – в комбинации с метформином, второй по частоте использования – гликлазид 86 (17,1%) пациентов. Суммарное количество, получавших глимепирид и гликвидон – 20 (4,0%) человек. Приём метформина в качестве монотерапии до развития ОКС или ОНМК – патогенетически исключает гипогликемию, как пусковой фактор у данной категории больных, это указывает на наличие других механизмов, ведущих к развитию острой сосудистой патологии [245].

Инсулинотерапия проводилась 142 (28,3%) пациентам, в том числе в комбинации с таблетированными препаратами, что учитывая среднюю длительность течения СД 2 типа и клиническую эффективность пероральных форм, является низким показателем комплаенса больных на амбулаторном этапе лечения (табл.3.16).

Таблица 3.16

Характеристика сахароснижающей терапии по данным сосудистого центра

Препарат	Средние суточные дозировки		
	Амбулаторно	При госпитализации	При Выписке
Инсулин короткого действия (ЕД/сутки)	28,9±10,2	23,6±8,2*	26,3±8,6*
Инсулин продлённого действия (ЕД/сутки)	29,6±14,5	21,9±10,9*	24,2±11,4*
Глибенкламид (мг/сутки)	10,4±4,5	10,2±4,5	10,7±4,8
Гликлазид МВ (мг/сутки)	53,3±27,3	55±28,1	55±28,1

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с лечением амбулаторно (парный критерий Стьюдента).

В стационаре лечение глимепиридом, метформином и инсулинами с предварительным смешиванием не проводилось. Данные препараты успешно заменялись на глибенкламид, гликлазид МВ или адекватные дозировки инсулинов короткого и продлённого действия соответственно. Средние суточные дозировки до развития острого коронарного синдрома или нарушения мозгового кровообращения составили: инсулинов с предварительным смешиванием $47 \pm 8,8$ Ед, метформина $1257,3 \pm 512,2$ мг, глимепирида $3,5 \pm 1,4$ мг. Лечившиеся до госпитализации таблетированными препаратами 54 (8,4%) человека, в стационаре получали инсулинотерапию, а использовавшим амбулаторно инсулин 17 (2,6%) больным, в стационаре контролировался уровень гликемии, без медикаментозного лечения. Последняя группа пациентов характеризовалась средней продолжительностью течения сахарного диабета $14,8 \pm 8,8$ лет, инсулинотерапии $6,2 \pm 3,8$ лет до госпитализации. Данный факт обусловлен изменением характера питания в стационаре, более строгим со стороны пациентов отношением к врачебным рекомендациям по соблюдению режима и допустимыми более высокими значениями удовлетворительной компенсации гликемии. Регулярной фармакологической коррекции гликемии амбулаторно не проводили 167 (26,0%) человек, из которых: 64 (10,0%) человека с впервые диагностированным за время госпитализации сахарным диабетом, 16 (2,5%) – никогда не принимали препараты в силу некомплаентности, 87 (13,5%) – названия, дозировки и кратность использования препаратов не смогли уточнить.

Исследована летальность пациентов с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 3.17, 3.18).

Таблица 3.17

Летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях

Диагноз	Женщин, n=2163 (%)	Мужчин, n=2229 (%)
Острый коронарный синдром	110 (2,5)	78 (1,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения	288 (6,6)	165 (3,8)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Таблица 3.18

Летальность больных с нарушениями углеводного обмена

Диагноз	ПГГ, n=312 (%)		СД, n=646 (%)	
	Женщин	Мужчин	Женщин	Мужчин
Острый коронарный синдром	11 (0,3)*	7 (0,2)	21 (0,5)*	15 (0,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения	36 (0,8)	16 (0,4)	53 (1,2)	22 (0,5)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении мужчин и женщин (критерий z).

Резюме

Группа пациентов с длительностью СД от одного года до десяти лет имела минимальную приверженность лечению диабета, что возможно определяет распространённость сосудистой патологии сегодня. Течение СД 2 типа на протяжении десяти лет и более показывает рутинность проводимого лечения, ставшую частью образа жизни, комплаентность таких пациентов оказалась выше. Максимальная приверженность лечению СД 2 типа со стороны пациентов отмечена при развитии состояний изменяющих качество и угрожающих продолжительности жизни, таких как например острые формы нарушения мозгового или коронарного кровообращения.

Отношение к инсулинотерапии – инъекционной форме применения лекарственных средств, со временем существенно не меняется и больше зависит от субъективных факторов. Согласие на лечение сопутствующих хронических заболеваний, диагностированных на основании клинического обследования, с неспецифическими жалобами или без жалоб возрастает с увеличением длительности их течения или утяжелением соматического статуса. Наличие сопутствующих заболеваний создаёт дополнительное бремя расходов для пациента, что с позиции врача может расцениваться как недостаточное внимание к конкретной нозологии. Приверженность лечению СД и ассоциированных заболеваний вносит вклад в изменение соотношения мужчин и женщин в популяции по мере увеличения возраста рассматриваемых групп, длительности

течения заболеваний. Даже при достаточной информированности больных, степень комплаенса ограничивает необходимую с медицинской точки зрения терапию.

Сахарный диабет 2 типа регистрируется у 14,6%, а пограничные нарушения углеводного обмена у 7,1% пациентов поступающих в стационар с острой макрососудистой патологией, т.е. чаще, чем в поликлинической практике, где СД 2 типа определяется у 2,5%, ПГГ у 0,5% населения ($p < 0,05$).

Распространённость НАЖБП составила: в поликлинической практике 183 (43,6%) из 420 больных с сахарным диабетом 2 типа. В стационаре – при регистрации острой сосудистой патологии неалкогольная жировая болезнь печени определена у 16 (13,9%) из 115 обследованных пациентов с СД 2 типа.

ГЛАВА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

4.1. Оценка эффективности использования эссенциальных фосфолипидов у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

До начала приёма эссенциальных фосфолипидов межгрупповые отличия определены по уровню АЛТ (4,9%), ЩФ (3,5%), мочевины (6,7%) – показатели выше в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Внутригрупповая положительная динамика у получавших эссенциальные фосфолипиды составила: общего холестерина (16,7%), ЛПВП (20,0%), 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%).

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%). При межгрупповом сравнении расчёт проводился по формуле:

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

При внутригрупповом сравнении – исходные показатели определялись как 100%.

Отличий по уровням ЛПОНП, ЩФ, мочевины между группами после проведённого лечения не выявлено (табл.4.1).

Таблица 4.1

Биохимические показатели в опытной и контрольной группе 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
НбА ₁ с*	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
Щелочная фосфатаза	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).

УЗИ печени в группе лечения у 1 пациента (1,6%) показало уменьшение, у 1 пациента (1,6%) увеличение линейных размеров, в остальных 58 (96,6%) случаях, изменений за период наблюдения, не выявлено. В группе контроля УЗИ признаки неалкогольной жировой болезни печени сохранялись без изменения.

Учитывая большое количество женщин по сравнению с мужчинами, участвовавшими в исследовании, отдельно выделены показатели до и после лечения у женщин. При анализе изменений показателей липидного и углеводного обмена определено увеличение ЛПВП (20%), снижение холестерина (5,3%), ТГ (4%), ЛПНП (8,8%), КА (26,5%), HbA_{1c} (15,4%) от исходных значений (рис.4.1).

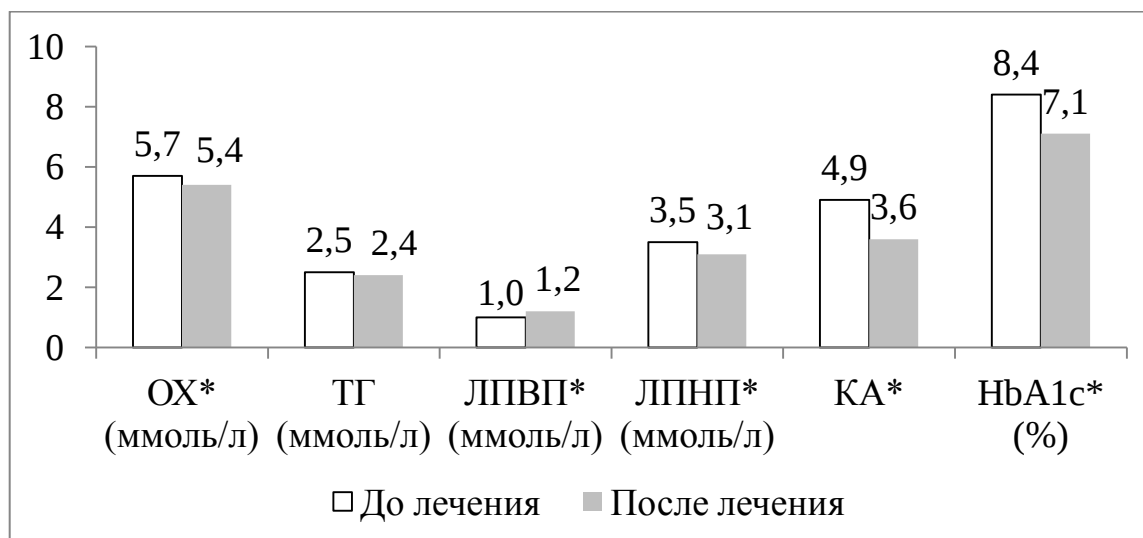


Рисунок 4.1 Динамика средних показателей липидного и углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени при лечении эссенциальными фосфолипидами (n=52).

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

4.2. Оценка эффективности использования эссенциальных фосфолипидов в зависимости от исходных показателей углеводного обмена

фосфолипидов в зависимости от исходных показателей углеводного обмена

Пациенты опытной группы были разделены по степени компенсации углеводного обмена. С показателями на момент скрининга 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.

До начала лечения, больные с гликированным гемоглобином 8% и выше от группы сравнения отличались только степенью компенсации углеводного обмена:

НbA1с у данной подгруппы опытных пациентов на 13,3% превышал значения контрольной. После лечения 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, получавших ЭФЛ, достоверных отличий с контрольными пациентами не имел, разница составила 4,8%.

Пациенты с НbA1с 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, получавшие эссенциальные фосфолипиды, улучшили показатели, при сравнении с контрольными: холестерина (15,3%), ЛПВП (20,0%), ЛПНП (23,7%), ЛПОНП (8,3%), КА (28,6%), НbA1с (24,1%), билирубина общего (12,4%) и прямого (28,8%), АСТ (24,1%), АЛТ (33,9%).

Больные обеих групп, при сравнении биохимических показателей до и после лечения продемонстрировали положительную динамику ЛПВП, ЛПНП, КА, НbA1с, АСТ, АЛТ, прямого билирубина, а имевшие гликированный гемоглобин более 8% дополнительно улучшили показатели общего билирубина (табл. 4.2).

Таблица 4.2

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

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).

Отличия групп удовлетворительной и неудовлетворительной компенсации до начала и по завершению лечения были только по уровню гликированного гемоглобина: до лечения соответственно 6,8% и 9,4%, после приёма ЭФЛ – 6,3% и 7,9% (IFCC – DCCT).

Девять пациентов, получавших эссенциальные фосфолипиды, повторили приём препарата. Фосфоглив рекомендовался уже в дозировке 6 капсул в сутки в течение 3 месяцев. На фоне сохраняющейся положительной динамики показателей АСТ, АЛТ, уменьшения линейных размеров печени у 2 человек, показатели НbA1c и холестерина не отличались от показателей после лечения в дозировке 3 капсулы в сутки.

Резюме

ЭФЛ могут быть эффективно и безопасно использованы у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, по сравнению с больными не принимавшими эссенциальные фосфолипиды, улучшая показатели НbA1c (14,5%), ЛПВП (20,0%), холестерина (15,3%), ТГ (12,0%), ЛПНП (21,1%) и функции печени АСТ (24,1%), АЛТ (30,9%), общего билирубина (15,6%), прямого билирубина (30,8%).

УЗ-признаки НАЖБ являются более стойкими критериями длительно существующей гиперхолестеринемии и дислипидемии, чем подверженные многофакторному влиянию лабораторные биохимические показатели.

ГЛАВА 5

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

5.1 Определение частоты носительства аллелей гена APOE 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. Полученные данные соотносятся с данными для общей популяции [39,49] (рис.5.1).

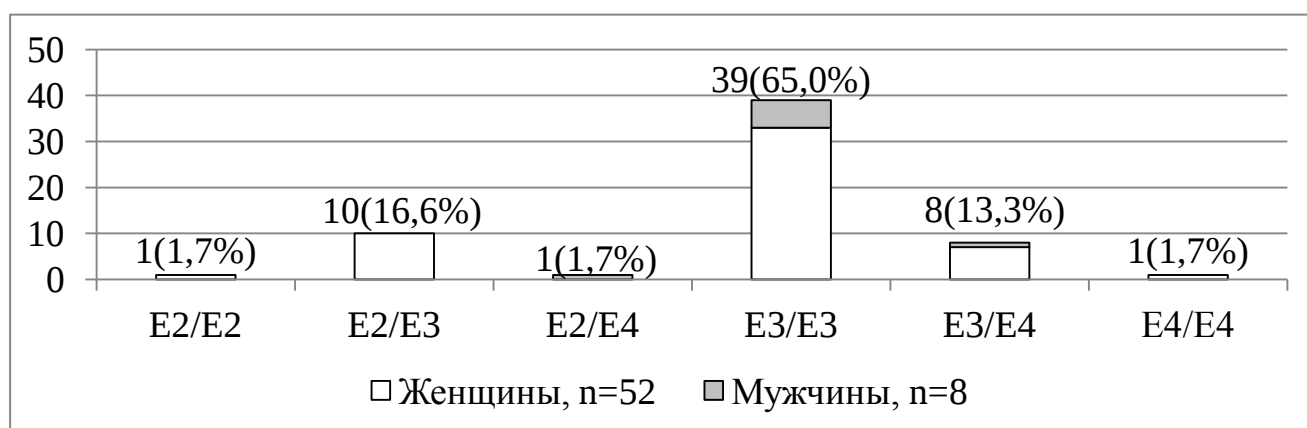


Рисунок 5.1 Полиморфизм гена APOE у больных с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени.

Диплоидный генотип характеризуется наличием двух аллелей гена, таким образом, всего у 60 обследованных больных – 120 аллелей. Количество и доля каждой представлена в таблице (табл. 5.1).

Таблица 5.1

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

Аллель	Количество	Доля
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:

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

5.2 Ассоциация эффективности использования эссенциальных фосфолипидов с полиморфизмом гена АРОЕ

В дальнейшем больные имеющие аллели АРОЕ гена, располагающие к атеросклерозу (E2, E4) объединены в подгруппу лечения «АРОЕ 1», численностью 21 (35,0%) человек. Пациенты с изоформой гена АРОЕ представленной только протективными (E3/E3) в отношении атеросклероза аллелями – в подгруппу «АРОЕ 2», численностью 39 (65,0%) человек.

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. Отличия группы АРОЕ 2 и группы контроля: показатели общего холестерина (3,3%) и мочевины (8,3%) также – выше в группе контроля.

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%), мочевины (14,8%) – 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%) – ниже у пациентов получавших эссенциальные фосфолипиды.

Подгруппы АРОЕ 1 и АРОЕ 2, между собой до начала лечения (0,7 ммоль/л) и по окончании приёма эссенциальных фосфолипидов (0,6 ммоль/л) сохраняли отличия в уровне триглицеридов ($p < 0,05$) критерий Манна-Уитни. Результаты приведены в таблице (табл.5.2).

Таблица 5.2

Средние значения биохимических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени: расположенных (APOE 1) и нерасположенных (APOE 2) к атеросклерозу по аллелям APOE

Показатель	APOE 1, n=21 (M ± m)		APOE 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*
НbA1c	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).

Резюме

Терапия ЭФЛ приводит к положительной динамике липидного и углеводного обмена: по сравнению с группой контроля повышаются показатели

ЛПВП и снижаются – холестерина, ТГ, ЛПНП, КА, HbA_{1c}, общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ.

Все целевые значения показателей липидного обмена у каждого отдельного пациента с сахарным диабетом достигнуть не удалось.

Носительство изоформ гена APOE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени не отличается от распространённости изоформ данного гена в популяции. Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированные с полиморфизмом гена APOE:

- больные, имеющие аллели гена APOE, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЩФ
- больные только с протективными аллелями (E3), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины

Снижение HbA_{1c}, билирубина общего, билирубина прямого, АСТ, АЛТ достоверно по отношению к группе контроля как при наличии располагающих к атеросклерозу аллелей, так и не располагающих к нарушению обмена липидов.

ГЛАВА 6

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

6.1. Экономическая оценка клинического исследования

На основании данных, полученных в Главах 4 и 5, определены параметры клинической эффективности ЭФЛ. Результаты лечения опытных пациентов оценивались с построением таблиц сопряжённости как для всей группы лечения, так и с её разделением по уровню гликированного гемоглобина на удовлетворительно ($HbA_{1c} < 8\%$) и неудовлетворительно ($HbA_{1c} > 8\%$) компенсированных, а также по наличию или отсутствию аллелей гена АРОЕ располагающих к атеросклерозу (E2, E4). Оценка клинической эффективности проходила по суррогатным контрольным точкам: УЗ-картина печени, динамика гликемии (HbA_{1c}), ферментов печени, изменение липидного спектра.

Выбор и обоснование видов затрат

Проведён анализ прямых затрат на курс терапии эссенциальными фосфолипидами длительностью 12 недель, при лечении 60 пациентов амбулаторно-поликлинического звена, находящихся на диспансерном учёте с диагнозом «сахарный диабет 2 тип». Использовались ЭФЛ отечественного производства, по прямому показанию, с учётом доступности препарата на фармацевтическом рынке региона и наличия открытых источников для анализа цен.

Источники данных

Клинические данные получены в собственном исследовании применения препарата эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сахарным диабетом и НАЖБП, информация о ценах – из открытого источника «Аптечная справка Ярославль» по состоянию на 24.06.2011 [5].

Результаты

На первом этапе 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.6.1).

Таблица 6.1

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 и визиты к врачу. Обследование групп контроля и лечения отличалось определением полиморфизма гена АРОЕ, в группе получавших эссенциальные фосфолипиды. Данные о стоимости обследования одного пациента представлены в таблице (табл.6.2).

Таблица 6.2

Стоимость медицинских услуг

Наименование обследования	Стоимость (рублей)	Кратность проведения	
		Опытная группа	Контрольная группа
Анализ крови общий	190,00	2	2
Анализ мочи общий	140,00	2	2
Забор крови из вены	60,00	2	2
Липидный спектр	500,00	2	2

Мочевина	100,00	2	2
ЩФ	140,00	2	2
АСТ	140,00	2	2
АЛТ	140,00	2	2
Билирубин	140,00	2	2
Гликированный гемоглобин	200,00	2	2
Определение полиморфизма гена АРОЕ	1000,00	1	0
УЗИ печени	570,00	2	2
ЭКГ	130,00	2	2
Консультация терапевтом	190,00	2	2
Консультация гастроэнтерологом	210,00	1	1
Консультация эндокринологом	210,00	2	2
Итого (рублей)		6910,00	5910,00

В оценке стоимости лечения больных, принимавших участие непосредственно в исследовании ЭФЛ и пациентов, амбулаторные карты которых анализировались при первичном обращении, учитывались затраты на гипотензивную терапию, медикаментозную коррекцию холестерина, гликемии – основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценивались средние суточные дозировки медикаментов, количество больных их получавших в качестве монотерапии или комбинированного лечения (табл. 6.3, рис. 6.1).

Таблица 6.3

Расчёт стоимости лечения больных сахарным диабетом

Препарат	Средняя стоимость (руб.) 1 мг/1 ЕД/1 капсулы	Средняя дозировка (мг/ЕД/капсул)	Стоимость лечения (руб.) 12 недель (1 пациент)
Инсулин короткого действия	0,56	26,0	1223,04
Инсулин продлённого действия	0,51	30,0	1285,2

Метформин	0,004	1140,0	383,04
Глибенкламид	0,38	13,8	440,16
Гликлазид МВ	0,12	54,0	544,32
Глимепирид	7,55	2,49	1579,2
Гликвидон	0,21	87,0	1534,68
Эналаприл	0,25	16,0	336,0
Метопролол	0,2	7,4	124,32
Бисопролол	0,43	6,8	245,28
Лизиноприл	0,63	14,5	767,76
Гипотиазид	0,13	25,0	273,0
Периндоприл	1,8	6,5	982,8
Амлодипин	0,9	6,4	483,84
Рамиприл	2,2	5,4	997,92
Индапамид	2,5	1,9	399,0
Аторвастатин	0,53	20,0	890,4
Симвастатин	0,39	28,0	917,28
α-липоевая кислота	0,07	600,0	3528,0
Ацетилсалициловая кислота	0,02	250	420,0
Эссенциальные фосфолипиды +глицирризиновая кислота	9,12	3,0	2298,24
Эссенциальные фосфолипиды	14,2	3,0	3578,4

Средняя стоимость препаратов определялась по формуле:

$$C_{(yn)} = \Sigma C_1 + C_2 + \dots + C_n / n$$

Количество позиций для препаратов, с учётом торговых наименований составляло от 1 до 282, международных непатентованных наименований – от 64 до 1390.

Средняя дозировка лекарственных средств, динамика дозировок определялись по лекарственным назначениям, отражённым в первичной медицинской документации.

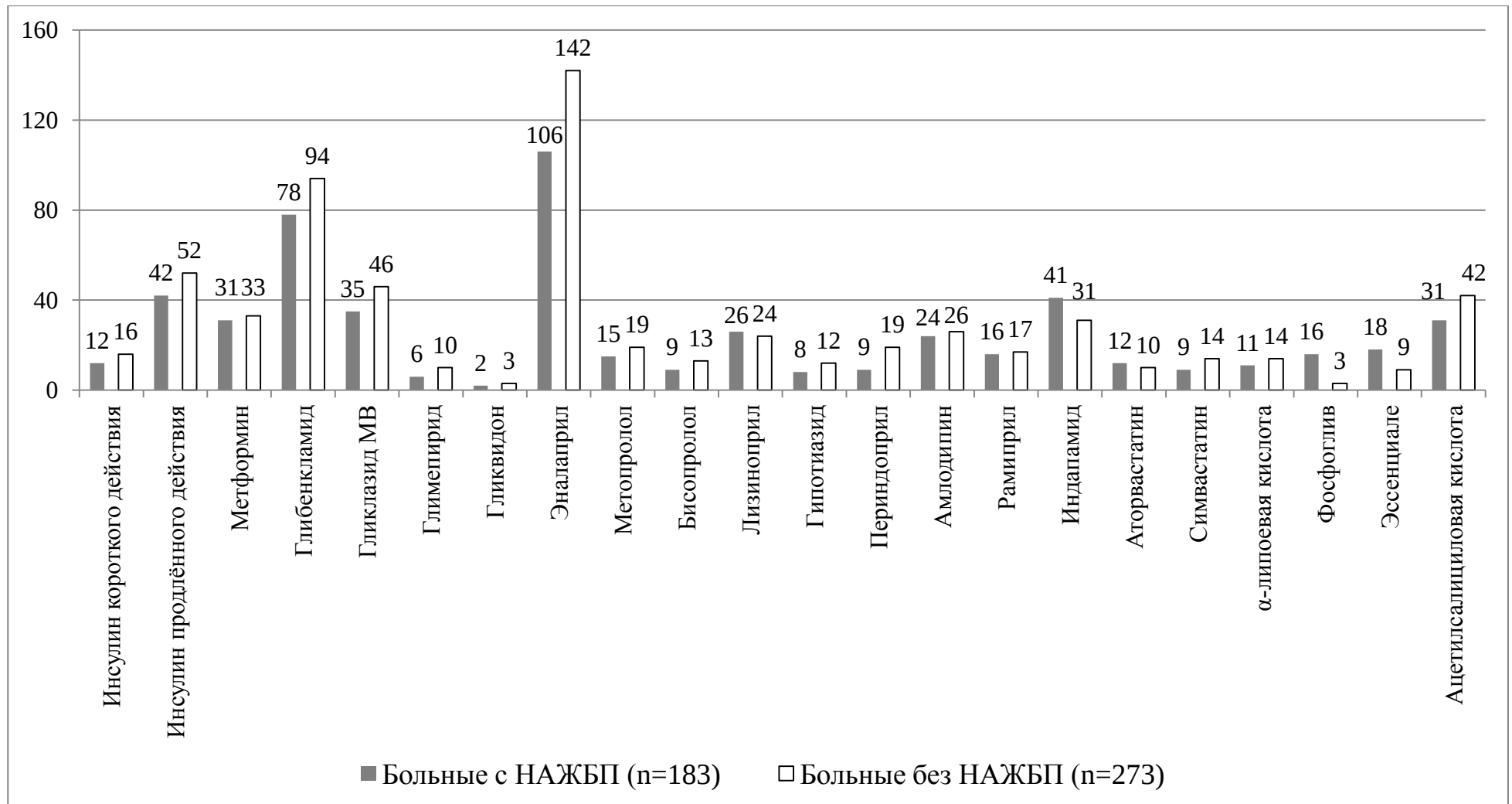


Рисунок 6.1. Структура фармакотерапии больных с сахарным диабетом 2 типа по данным ретроспективного анализа первичной медицинской документации.

Стоимость препаратов указывалась исходя из применения на протяжении 12 недель, определялась по формуле:

$$C(1 \text{ мг/1 ЕД/1 капсулы}) = \Sigma C(\text{средняя цена упаковки/количество препарата})_1 + C(\text{средняя цена упаковки/количество препарата})_2 + \dots + C(\text{средняя цена упаковки/количество препарата})_n/n.$$

Не учитывались затраты на коррекцию массы тела и отказ от курения табака, так как лекарственных назначений с соответствующими целями не было.

Таким образом, стоимость лечения 183 больных с НАЖБП на протяжении 12 недель составила 433025,88 рублей, 273 пациентов без НАЖБП - 449279,04 рублей или в пересчёте на одного больного соответственно 2366,26 и 1645,71 рубля. Больные с неалкогольной жировой болезнью печени чаще применяли препараты для коррекции артериального давления, им чаще проводилась комбинированная гипотензивная терапия.

В целом фармакотерапия участников исследования повторяла структуру лекарственных назначений всей исследованной совокупности – 420 больных сахарным диабетом 2 типа.

Следует отметить очень низкий уровень приверженности к лечению дислипидемии. В качестве антиагрегантной терапии применялась ацетилсалициловая кислота. Приём сахароснижающих и гипотензивных препаратов был более регулярный, что обусловлено более доступным контролем гликемии и артериального давления.

У пациентов исследования при межгрупповом сравнении не выявлено отличий лекарственных назначений в связи с лечением сопутствующих заболеваний, что не влияло на прогноз как в отношении течения неалкогольной жировой болезни печени, так и на риски сердечно-сосудистых заболеваний, (рис. 6.2).

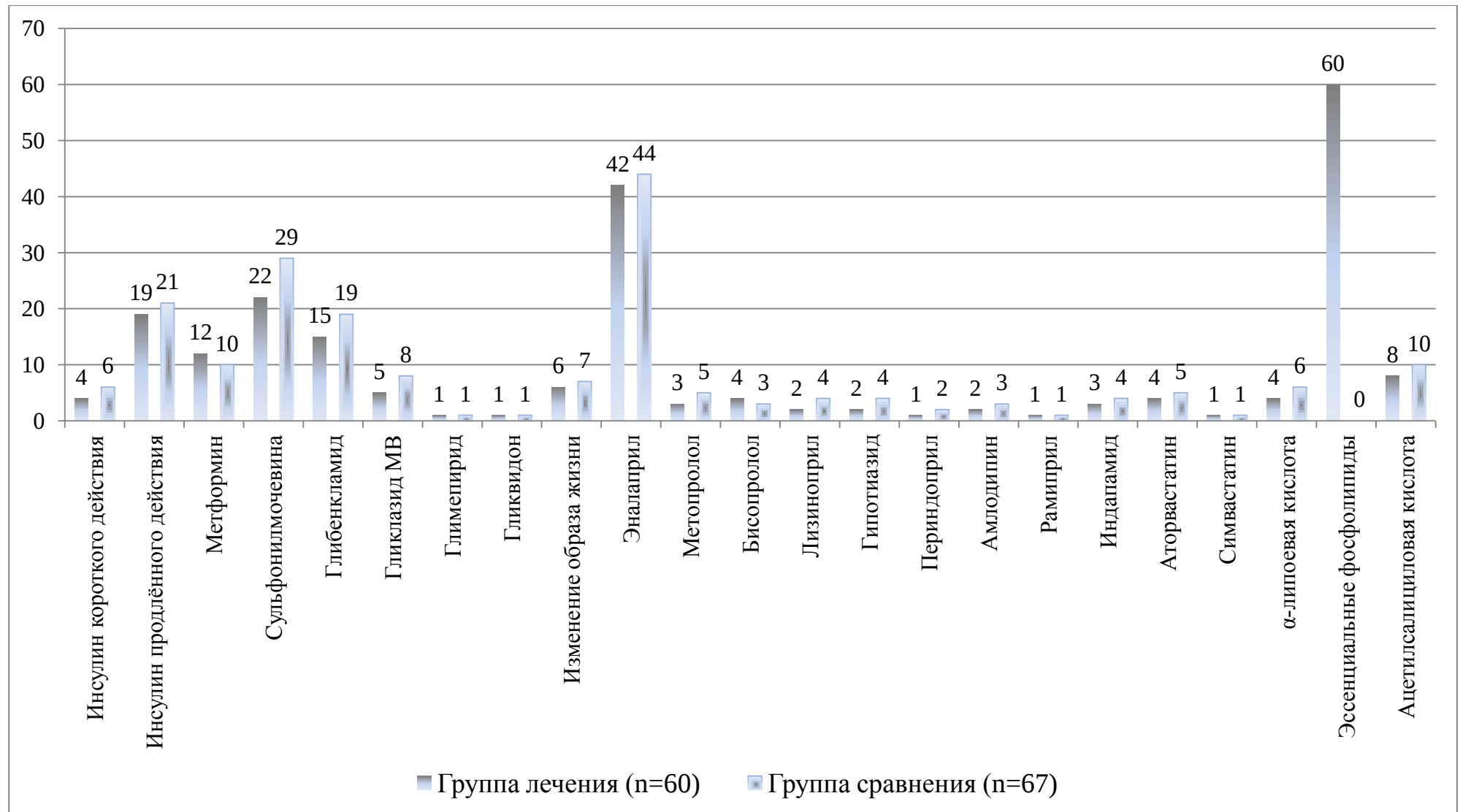


Рисунок 6.2. Структура фармакотерапии больных проспективного исследования.

В таблице приведена стоимость лечения сахарного диабета, повышенного артериального давления, дислипидемии на протяжении 12 недель (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Расчёт стоимости лечения больных сахарным диабетом

Препарат	Группа лечения (n=60), рубли	Группа сравнения (n=67), рубли
Инсулин короткого действия	4892,16	7338,24
Инсулин продлённого действия	24418,8	26989,2
Метформин	4596,48	3830,4
Глибенкламид	6602,4	8363,04
Гликлазид МВ	2721,6	4354,56
Глимепирид	1579,2	1579,2
Гликвидон	1534,68	1534,68
Эналаприл	14112	14784
Метопролол	372,96	621,6
Бисопролол	981,12	735,84
Лизиноприл	1535,52	3071,04
Гипотиазид	546,0	1092,0
Периндоприл	982,8	1965,6
Амлодипин	967,68	1451,52
Рамиприл	997,92	997,92
Индапамид	1197,0	1596,0
Аторвастатин	3561,6	4452
Симвастатин	917,28	917,28
α -липоевая кислота	14112,0	21168,0
Ацетилсалициловая кислота	3360,0	4200,0
ИТОГО	89989,2	111042,12

Средняя стоимость лечения сопутствующих заболеваний у одного пациента в группе получавшей эссенциальные фосфолипиды составила 1499,82 рубля,

контрольной – 1657,35 рубля. Полученные показатели затрат меньше, чем средняя стоимость лечения теми же препаратами пациентов, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени в изучаемой совокупности. Данный факт обусловлен наличием критериев исключения больных из проводимого исследования.

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 (табл. 6.5).

Таблица 6.5

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

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. Увеличения количества гипогликемических состояний по сравнению с периодом предшествующим приёму эссенциальных фосфолипидов не выявлено. Данные сгруппированы по количеству случаев успешного лечения или отсутствию улучшения. Среди получавших лечение достоверных отличий в числе больных с положительным эффектом и отсутствием эффекта нет ($p > 0,05$). В группе сравнения количество случаев улучшения достоверно меньше ($p < 0,05$), чем отсутствия изменений (табл.6.6).

Таблица 6.6

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

Показатель	Группа лечения, n=60 (%)		Группа сравнения, n=67 (%)	
	улучшение	нет улучшения	улучшение	нет улучшения
Динамика гликемии	49 (81,7)	11 (18,3)	7 (10,5)	6 (9,0)
Динамика холестерина	36 (60)	24 (40)	3 (4,5)	2 (3,0)
Динамика функции печени	43 (71,7)	17 (28,3)	9 (13,4)	1 (1,5)
Субъективные симптомы	51 (85)	9 (15)	29 (43,3)	38 (56,7)
Клиническое улучшение	34 (56,7)	26 (43,3)	3 (4,5)	64 (95,5)

Расчёты проводились по формуле:

$$CER = Cost/Ef.$$

Для опытной группы коэффициент «затраты – эффективность» составил:

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

6.2. Экономическая эффективность эссенциальных фосфолипидов, ассоциированная с полиморфизмом гена APOE

В группе лечения пациенты рассмотрены по подгруппам APOE 1 и APOE 2. 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 улучшения (табл.6.7).

Таблица 6.7

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

Показатель	АРОЕ 1, n=21 (%)	АРОЕ 2, n =39(%)
Динамика гликемии	17 (28,3)	32 (53,3)
Динамика холестерина	17 (28,3)	19 (31,7)
Динамика функции печени	15 (25,0)	28(46,7)
Стоимость лечения	193373,04	359121,36
Клиническое улучшение	15 (25,0)	19 (48,7)
Отсутствие положительного эффекта	6 (10,0)	20 (33,3)

Для группы АРОЕ 1 коэффициент «затраты – эффективность» ($CER_{\text{АРОЕ 1}}$):
 $10708,06 \cdot 21/15 = 14991,28$

Для группы АРОЕ 2 коэффициент «затраты – эффективность» ($CER_{\text{АРОЕ 2}}$):
 $10708,06 \cdot 39/19 = 21979,7$

Поскольку динамика гликированного гемоглобина в подгруппах АРОЕ 1 и АРОЕ 2 как до, так и после лечения не имела отличий, отдельно проведён анализ стоимости лечения с позиции степени компенсации углеводного обмена. 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 HbA_{1c} некомпенсированных пациентов составила в среднем 1,5 %, удовлетворительно компенсированных – 0,5% (IFCC – DCCT). Количество случаев положительной динамики у пациентов с $HbA_{1c} < 8\%$ 26 (81,5%) достоверно не отличается от динамики группы некомпенсированных пациентов – 23 (82,1%) ($p > 0,05$). Случаи клинического улучшения ограничивались: в группе не компенсированных пациентов показателями холестерина, компенсированных – функции печени. Отличия в динамике углеводного обмена и факторах определяющих клиническое улучшение

привели к необходимости расчета показателя характеризующего именно стоимость гликемического контроля – изменение гликированного гемоглобина на 1% (IFCC – DCCT):

Стоимость курса лечения для группы = Курса лечения для 1 пациента *n,
 $HbA1c \Delta 1\% = \text{Стоимость курса лечения для группы} / \text{количество случаев}$
 положительной динамики гликемии /средняя динамика HbA1c
 Данные суммированы в таблицу (табл.6.8).

Таблица 6.8

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

Показатель	Группа HbA1c $\geq 8\%$, n=28 (%)	Группа HbA1c $< 8\%$, n=32 (%)
Динамика гликемии	23 (38,3)	26 (43,3)
Динамика холестерина	21 (35,0)	15 (25,0)
Динамика функции печени	19 (31,7)	24 (40,0)
Стоимость лечения группы	299825,68	342657,92
Динамика HbA1c (IFCC – DCCT)	1,5%	0,5%
HbA1c, $\Delta = 1\%$ (руб.) на 1 пациента	8690,6	26358,3

Для группы HbA1c $>8\%$ коэффициент «затраты – эффективность»

$$CER_{HbA1c>8\%}: 10708,06 \cdot 28/19=15780,3$$

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

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

Резюме

Анализ эффективности использования ЭФЛ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени выявляет наименьшее количество случаев положительной динамики по показателям липидного обмена, наибольшее – по уровню гликемии. С целью рационализации расходов при терапии эссенциальными фосфолипидами может использоваться комплексный анализ, включающий оценку текущего гликированного гемоглобина

и результаты определения изоформ гена АРОЕ. Максимальный экономический эффект ожидается у пациентов имеющих аллели гена АРОЕ располагающие к атеросклерозу (E2,E4) и неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена на момент начала терапии ЭФЛ.

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 21-м веке охрана здоровья является общей обязанностью, которая включает обеспечение справедливого доступа к основным видам медико-санитарной помощи и защиту от угроз международному миру и безопасности. ВОЗ – направляющая и координирующая инстанция в области здравоохранения в рамках системы Объединенных Наций ответственная за решение проблем глобального здравоохранения [13].

Важнейшая задача по охране здоровья – профилактика и лечение неинфекционных болезней, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и его осложнений, онкологических заболеваний, рост количества которых отмечается на протяжении последних десятилетий [275]. В самых бедных странах мира, даже если в нынешнем бремени болезни пока преобладают инфекционные болезни и недостаточное или неполноценное питание, наблюдается распространённость основных факторов риска хронических заболеваний [301]. В развивающихся в экономическом отношении странах всё в большей степени наблюдаются избыточное питание и излишний вес, в том числе, в группах населения с низким уровнем доходов [208]. В экономически развитых странах, где в национальных расходах на здравоохранение превалируют неинфекционные болезни, показатели смертности и заболеваемости по конкретным возрастным группам медленно снижаются. Достигнуты успехи в сокращении показателей преждевременной смертности от ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и некоторых онкологических заболеваний, связанных с употреблением табака, что объясняется проведением разъяснительной работы для населения и пропагандой здорового образа жизни [237,255]. Однако общие затраты на лечение и число пациентов остаются высокими. Во многих из этих развитых стран наблюдается рост избыточного веса среди взрослых и детей [157], тесно связанное с ним повышение распространённости СД 2 типа и его осложнений [225]. Нездоровые рационы питания и недостаточная физическая активность [13] являются ведущими

причинами основных хронических неинфекционных болезней, включая сердечно-сосудистые болезни, СД 2 типа и определённые типы рака [269]. Именно на них приходится значительная доля расходуемых средств на диагностику, лечение, а также в связи со смертностью и инвалидностью [125,139,182,195].

ВОЗ регулярно приводит данные о распространённости и смертности от неинфекционных заболеваний в мире (рис.1).

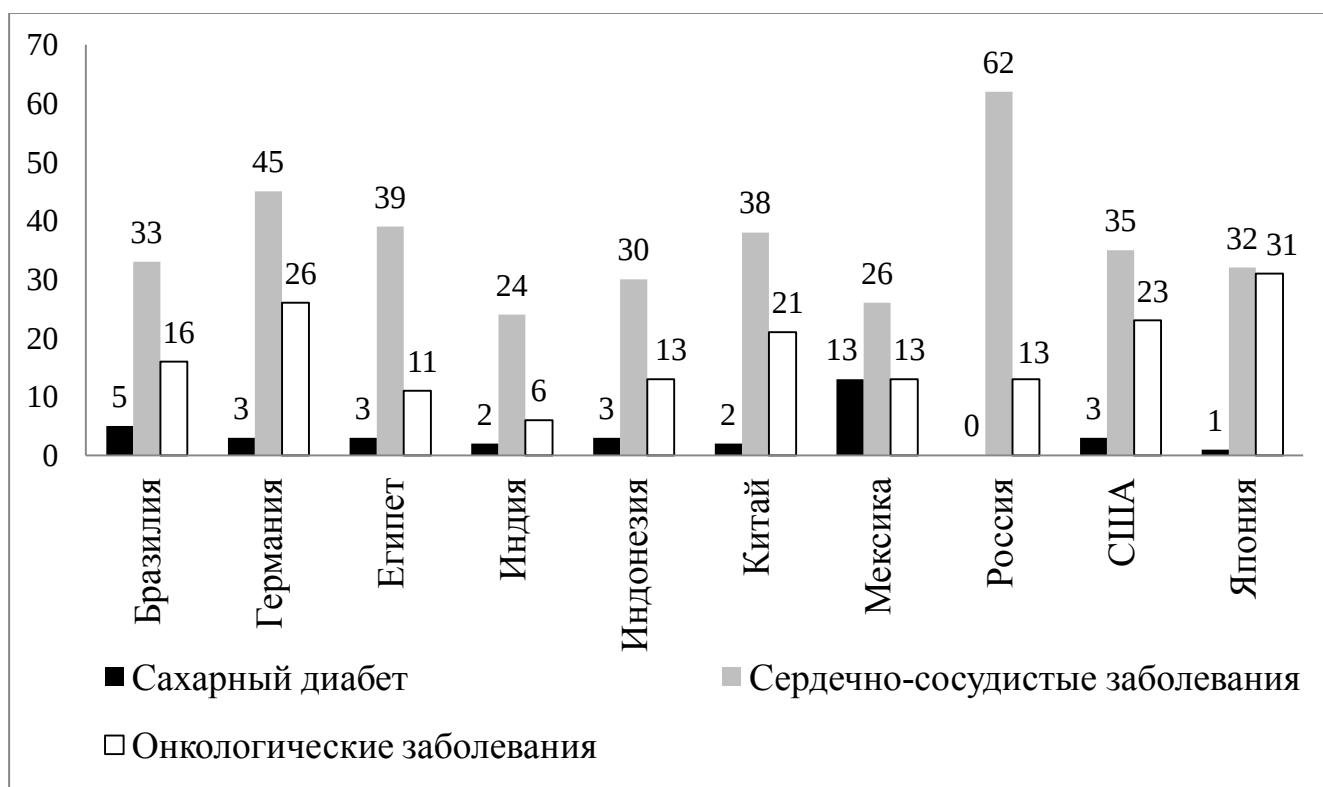


Рисунок 1. Смертность от сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (%) в общей статистике смертей, 2010 год.

В свою очередь, сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти и инвалидности среди людей с сахарным диабетом. У людей с диабетом, высоким артериальным давлением, гиперхолестеринемией и гипергликемией – повышен риск сердечно-сосудистых осложнений [117]. Рост количества пациентов с сахарным диабетом в мире ожидается с текущего показателя 382 миллиона человек до 592 миллионов к 2035 году [297].

Представленные данные отражают ситуацию в странах с наибольшим числом зарегистрированных случаев сахарного диабета. Вместе с тем

Международная Федерация Диабета выделяет регионы, где его распространённость среди взрослого населения составляет 22 – 37% [225]. Отсутствие информации о смертности по причине непосредственно сахарного диабета, компенсируется, стандартизированным по возрасту, показателем смертности от сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета (табл.1).

Таблица 1

Стандартизированная по возрасту смертность от сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета (на 100000)

Страна	Мужчины	Женщины
Бразилия	304,2	226,4
Германия	206,6	133,7
Египет	427,3	384
Индия	386,3	283
Индонезия	400,2	300,3
Китай	311,5	259,6
Мексика	257,8	216,8
Россия	771,7	414,3
США	190,5	122
Япония	118,1	65

Причиной для такого объединения, является общность патогенетических механизмов их развития, в частности наличие инсулинорезистентности [140].

Из приведённых данных видно, что качественная медицинская помощь, к сожалению, доступна не всегда как для конкретного больного, так и в отношении ряда нозологий. Например, можно отметить ограниченную эффективность и неблагоприятные реакции от фармакотерапии, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих использование всего спектра необходимых исследований и воздействий, часто недостаточный объём средств финансирования, нехватку данных об оценке эффективности разных способов вмешательств у больных с одинаковыми заболеваниями, но исходно различными показателями здоровья. Низкий уровень комплаентности пациентов является

дополнительным ограничительным фактором [104]. Например, неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет характеризуются скудной специфической симптоматикой на протяжении длительного времени и таким образом, приверженность к их лечению в типичной клинической практике остаётся низкой.

Существуют различные способы оценки состояний, не описываемых качественно или количественно с помощью биологических маркеров [25]. Так комплаентность к лечению рядом исследователей оценивалась разницей между количеством выписанных и купленных (полученных) препаратов, проведением опросов.

Приобретение препарата не может гарантировать обязательного и правильного его применения, таким образом, данная методика определения приверженности лечению не рассматривалась как достаточно надёжная. Среди доступных нам методик опроса, совершенных и идеально подходящих для проводимого нами исследования обнаружить не удалось. Опросник SF-36, имеет в своей основе шкалы от 0 до 100, применяется для оценки качества жизни при любых заболеваниях, что затрудняет выделение влияния изучаемых нозологий. Минесотский многоаспектный личностный опросник (MMPI) включает 567 утверждений, 6 контрольных и 10 основных шкал, 15 дополнительных и 15 содержательных шкал, что позволяет детально исследовать личность. Однако трудоёмкость заполнения, даже принимая во внимание простоту ответов «да» или «нет» в нашей работе не позволяли его использовать. Шкала ITAS имеет ограниченное количество возможных ответов и совместимость этих ответов с НАЖБП [41,64].

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

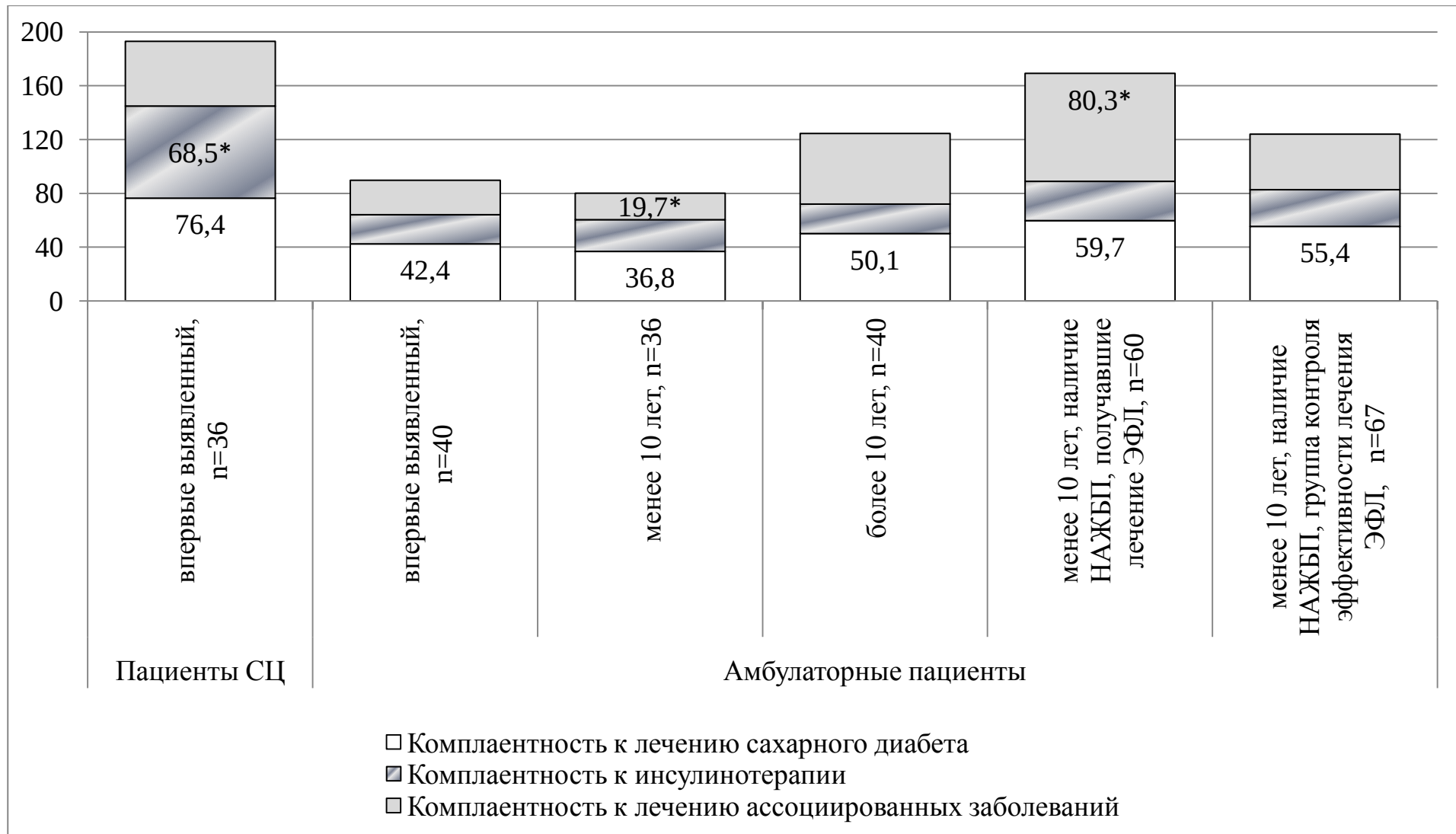


Рисунок 2. Приверженность лечению больных сахарным диабетом 2 типа.

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

Для тестирования применялся опросник на основании шкалы комплаентности Мориски-Грин, используемой в отечественных публикациях, с минимальным значением 0 и максимальным 100 [216].

Добавленный вопрос о комплаенсе к инсулинотерапии носил более узкий характер, чем в шкале медикаментозного комплаенса, разработанной в НИПНИ им. Бехтерева [54].

Заполнявшаяся врачом анкета, содержала информацию о пациенте, имеющихся у него жалобах, длительности течения СД, проводимом лечении, наличии сопутствующих заболеваний, а также вопросы относительно приверженности лечению СД 2 типа, сопутствующих заболеваний, отношения к инсулинотерапии.

В каждой исследованной группе указано числовое значение комплаентности к лечению диабета, а при достоверных отличиях в сравнении с группой контроля (критерий Манна-Уитни), к инсулинотерапии и лечению ассоциированных заболеваний.

В настоящее время проявлениями резистентности к инсулину принято считать не только нарушение углеводного обмена, но также нарушение обмена жиров, белков, процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов. Работы в области молекулярной биологии и генетики показали, что у больных СД имеются генетические дефекты, ответственные за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором. Инсулинорезистентность патогенетически объединяет неалкогольную жировую болезнь печени, сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [65,192,264].

Также не исключаются центральные механизмы развития инсулинорезистентности, о чём говорят публикации последних лет и способы коррекции гликемии препаратами агонистами дофаминовых рецепторов [46,108,184,197,236]. Большое количество работ посвящено изучению механизмов развития и терапевтического воздействия на ИР у пациентов с болезнью Альцгеймера [165,197,212].

Сахарный диабет (СД) - это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [1]. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [77].

Подходы к лечению сахарного диабета включают в себя следующие способы воздействия:

1. Диетотерапия [76,148]
2. Физическая активность [85]
3. Фармакологические препараты [17,240]
4. Обучение, психологическая поддержка и самоконтроль [247]

Медикаментозное лечение СД имеет особенности:

1. Строго индивидуально [141,240]
2. Назначается, когда диетические мероприятия и увеличение физических нагрузок на протяжении трёх месяцев не позволяют достичь цели у конкретного пациента [291]
3. Снижение секреторных свойств β -клеток прямо пропорционально длительности течения сахарного диабета типа 2, поэтому значительной части больных после 5-6 лет течения заболевания необходимо добавление инсулина [11].

В настоящее время выделяются следующие цели лечения СД:

1. Предупреждение острых осложнений диабета (диабетических ком) [51,122,268]
2. Устранение субъективных симптомов гипергликемии [44]
3. Профилактика или замедление прогрессирования диабетических микроангиопатий [280,281]
4. Лечение и профилактика сопутствующих заболеваний и факторов риска, в первую очередь, сердечно-сосудистых [86,99,310]

5. Предупреждение синдрома диабетической стопы и его осложнений [83,258].

Несмотря на большое количество таблетированных сахароснижающих препаратов и их возможных комбинаций для коррекции глюкозы крови, эффективность большинства в виде монотерапии не превышает 1-2 лет, комбинированной 3-3,5 лет [11].

Подсчитано, что существует 150 вариантов тройной терапии и 600 вариантов терапии четырьмя препаратами, и это без учета сочетаний препаратов в рамках одного класса. Очевидно, что алгоритмы лечения не могут быть по-настоящему научно обоснованными, ввиду отсутствия сравнительных исследований для всех доступных комбинаций, однако первостепенное значение при медикаментозном воздействии отдаётся средствам, снижающим инсулинорезистентность и имеющим минимальный риск гипогликемии [3,33,172].

При сахарном диабете и метаболическом синдроме наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину печёночной, жировой и мышечной ткани [207,287,300].

Одним из проявлений инсулинорезистентности печени является её жировая дистрофия, в клинической практике диагностируемая как неалкогольная жировая болезнь печени [284].

Определение диффузного повышенного накопления жировой ткани в печени проводится с помощью рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового и прямого морфологического исследования. Получаемые результаты различны и зависят от устанавливаемых исследователями критериев: процент содержания жировой ткани в печени, аппаратные характеристики, использование контрастных препаратов [106,160,226,228]. Пациенты, участвовавшие в нашем исследовании, имели установленный диагноз НАЖБП на основании ультразвукового исследования, что соответствовало максимальным показателям чувствительности и специфичности при минимальной стоимости обследования.

Диагностическая эффективность и сравнение стоимости исследований приведены в таблице (табл.2).

Таблица 2

Информативность лучевых методов диагностики жировой болезни печени

Вид исследования	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Стоимость
Ультразвуковое исследование	83- 89	93-100	Минимальная
Рентгеновская компьютерная томография	86	87-93	Средняя
Магнитно-резонансная томография	80	87	Максимальная

Биологическими маркерами НАЖБП чаще служат показатели общего холестерина и его фракций (наличие дислипидемии), АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТ. Последний из них может быть повышен и как следствие – неоднозначно интерпретирован у пациентов с сахарным диабетом. Показатели АСТ, АЛТ по одним литературным данным не расцениваются как суррогатные критерии диагностики и лечения НАЖБП, по другим – могут иметь самостоятельное прогностическое значение в качестве факторов риска атеросклероза, даже находясь на уровне верхних нормальных границ [266]. В зависимости от цели учитываются показатели углеводного обмена (гликемия, гликированный гемоглобин), уровни инсулина и лептина крови, индекс массы тела, окружности талии, артериального давления [124,152,169,205,244]. Для нашего исследования определялись общий холестерин, липидный спектр, гликированный гемоглобин, билирубин (общий и прямой) АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, мочевины.

Распространённость в популяции неалкогольной жировой болезни печени может отличаться, завися от региона исследования, этнических факторов, исследуемых выборок, методик оценки [101,267]. Так по разным данным в Японии она составляет от 1,2% до 21,8%, в общей популяции европейцев от 7%

до 30%, среди мексиканских американцев около 24,1%, неиспаноязычных белых американцев – 17,8%, не испаноязычных чернокожих американцев – 13,5%. Мужчины чаще – 20,2 % по сравнению с женщинами – 15,8% имеют данное заболевание [190, 222]. У тучных взрослых распространенность составляет 80-90 %, у больных сахарным диабетом 30-50% и до 90 % у пациентов с гиперлипидемией [229,267].

В нашем исследовании оценка распространенности неалкогольной жировой болезни печени происходила в районе с численностью взрослого населения – 97216 человек, мужчин 39172 (40,3%), женщин 58044 (59,7%). Пациентов с СД 2 типа - 2438 (2,5%) человек, из которых при последовательном обращении к эндокринологу 420 человек определялась распространенность НАЖБП. Использованы сведения о проводимом медикаментозном лечении диабета 2402 больных, 36 человек (0,04%) фармакологических препаратов не применяли.

Отдельно оценивались пациенты стационара сосудистого центра, госпитализированные с острой сердечно-сосудистой патологией: распространенность НАЖБП и лечение диабета. Численность госпитальной группы 4392 человека, мужчин – 2229 (50,8%), женщин – 2163 (49,2%). Пациентов с СД 2 типа – 679 (15,5%), из которых данные о проведении фармакологической терапии на догоспитальном этапе получены у 502 человек (11,4%). Выборка для оценки распространенности НАЖБП (за пять календарных месяцев) – 1125 (25,6%) человек, из которых с сахарным диабетом – 194 (4,4 %) человека, ультразвуковое исследование выполнено 115 (2,6%) больным. Пациентов с пограничными гипергликемическими состояниями – 87 (2,0%) человек.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени составила: в поликлинической практике 183 (43,6%) из 420 больных с СД 2 типа, 32 (7,6%) мужчины, 151 (36,0%) женщина и таким образом, укладывалась в литературно приводимые значения. Процентное соотношение мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени в проведенном исследовании отличалось от оценок популяционных данных, что было обусловлено критериями

включения и структурой изучаемой совокупности больных. В стационаре – при регистрации острой сосудистой патологии НАЖБП определена у 16 (8,2%) из 194 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 9 (4,6%) мужчин, 7 (3,6%) женщин, что достоверно реже ($p < 0,05$), чем амбулаторно. Привлѐк внимание тот факт, что при пограничных нарушениях углеводного обмена у больных с острой сердечно-сосудистой патологией, за те же пять месяцев, неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 15 (17,2%) из 87 больных, что достоверно (критерий z) не отличается от количества аналогичных больных с СД 2 типа ($p > 0,05$).

Для установления возможных отличий, в частоте диагностируемой НАЖБП амбулаторных больных и больных сосудистого центра, проведено ретроспективное исследование СД 2 типа и пограничных гипергликемий указанных групп, где сравнивались тип нарушения углеводного обмена, возраст больных, длительность существования и способы коррекции гипергликемии. В случае с пациентами СЦ, оценивалось состояние в точке реализации рисков макрососудистых осложнений.

Доля поликлинических пациентов с нарушениями углеводного обмена меньше, чем в сосудистом центре. Больных с СД 2 типа в амбулаторной и госпитальной группах больше чем с пограничными нарушениями углеводного обмена $p < 0,05$ (критерий z) (табл.3).

Таблица 3

Сравнение пациентов с нарушением обмена углеводов: амбулаторных и госпитализированных с острой сосудистой патологией

Показатель	Амбулаторное отделение (n=97216)		Стационар СЦ (n=4392)	
	СД	ПГГ	СД	ПГГ
Общее количество, n (%)	2438 (2,5)*	449 (0,5)*	643 (14,6)	312 (7,1)
Средний возраст	65,9±10,9	65,0±9,5	70,1±9,9	70,2±12,2
Средний показатель HbA1c (%)	8,3	6,1	7,8	5,8

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении амбулаторных больных с больными сосудистого центра (критерий z).

Данные о степени компенсации углеводного обмена получены на ограниченном количестве анализируемых случаев, однако при сравнении (критерий Манна-Уитни) отличий между поликлиническими больными и больными в СЦ не выявлено. Средняя длительность течения СД 2 типа у амбулаторных пациентов составила $6,9 \pm 6,0$ года, пациентов сосудистого центра - $9,6 \pm 7,8$ года. Определены отличия в возрасте пациентов и длительности течения СД 2 типа у поликлинических больных и больных сосудистого центра. Однако, при сравнении госпитального контингента имеющего диагностированный сахарный диабет и пограничную гипергликемию возрастные различия развития острого нарушения мозгового кровообращения или коронарного синдрома – отсутствуют. Становятся актуальным не столько длительность течения диабета, определяемая функциональными резервами инсулиновой секреции, сколько факт нарушения углеводного обмена, как показателя инсулинорезистентности.

Полученные данные о способах медикаментозной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа, поступающих в СЦ и наблюдающихся амбулаторно суммированы в таблицу (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение фармакотерапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа:
амбулаторных и госпитализированных с острой сосудистой патологией

Препараты	Амбулаторное отделение, n=2406, (%)	Стационар СЦ, n=502, (%)
Сульфонилмочевина	1250 (52,0)	260 (51,8)
Сульфонилмочевина и метформин	509 (21,2)	81 (16,1)
Метформин	106 (4,4)	19 (3,8)
Инсулинотерапия	317 (13,2)	100 (19,9)
Инсулин и сульфонилмочевина	203 (8,4)	38 (7,6)
Инсулин и метформин*	21 (0,9)	4 (0,8)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении амбулаторных больных с больными сосудистого центра (критерий z).

Из таблицы следует, что отличия определены в минимальных по численности группах, чем и могут быть объяснены результаты сравнения.

Несмотря на большее распространение и большую длительность течения нарушений углеводного обмена, среди пациентов СЦ, существенных отличий в лечении диабета не выявлено.

Сочетание повышенного уровня глюкозы крови с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от них у амбулаторных больных оценивалось на примере поликлинической группы, территориально обслуживающей 28556 человек (табл. 5,6).

Таблица 5

Нарушение обмена углеводов у амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Сосудистые заболевания	ПГГ, n (%)		СД, n (%)	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Острые формы	12 (0,01)	4 (0,004)	50 (0,05)	27 (0,03)
Хронические формы	274 (0,3)*	58 (0,06)*	1106 (1,1)	222 (0,2)*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении больных с острыми и хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний (критерий z).

Таблица 6

Случаи смерти амбулаторных больных с нарушением углеводного обмена от сердечно-сосудистых заболеваний

Сосудистые заболевания	ПГГ, n (%)		СД, n (%)	
	Женщин	Мужчин	Женщин	Мужчин
Острые формы	2 (0,002)	0 (0)	13 (0,01)	4 (0,004)
Хронические формы	10 (0,01)*	6 (0,006)	124 (0,1) *	29 (0,03) *

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении больных с острыми и хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний (критерий z).

Проведено сравнение частоты случаев смерти за 18 месяцев: амбулаторных пациентов, среди которых доминировали хронические формы сердечно-сосудистых заболеваний и больных СЦ с острыми формами сосудистых заболеваний. Численность населения относящегося к району обслуживания сосудистого центра – 442300 человек [32] (табл.7).

Таблица 7

Сравнение частоты случаев смерти больных с нарушением углеводного обмена: амбулаторных и госпитализированных с острой сосудистой патологией

Амбулаторное отделение, (n=28556)		Стационар СЦ, (n=4392)	
СД	ПГГ	СД	ПГГ
170 (0,2)	18 (0,02)	111 (2,5)	70 (1,6)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении амбулаторных больных с больными сосудистого центра (критерий z).

Достоверных отличий в сравниваемых группах не выявлено, несмотря на большую численность населения, относящегося к СЦ и большую долю больных с нарушениями углеводного обмена.

Из сравнения следует, что в типичной врачебной практике чаще причинами смерти больных с нарушением углеводного обмена становятся хронические формы сосудистых заболеваний.

Несмотря на отличия в частоте выявления признаков НАЖБП у больных сосудистого центра и амбулаторных пациентов, можно отметить, что оба значения соответствовали литературно приводимым показателям [190,222,229], а наличие повышенного накопления жировой ткани в печени, как маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний, не подразумевает неизбежного развития именно острой сосудистой патологии. Ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни возможно также у больных с хроническими формами сосудистых заболеваний. Полученные данные располагают к углублённому изучению и интерпретации отношений между повышенным накоплением жира в

печени и сосудистой патологией, как острой, так и хронической. Тем более, что в литературе проводится связь диагностированной неалкогольной жировой болезни печени с факторами риска атеросклероза, а не его исходами – нарушением коронарного или мозгового кровообращения [47].

Таким образом, практическое значение выявления и лечения НАЖБП в дальнейшем рассматривалось как определение фактора риска хронических форм сердечно-сосудистых заболеваний у амбулаторных больных.

Лечение НАЖБП продолжает активно разрабатываться: несмотря на благоприятное течение у большинства пациентов, заболевания печени могут ограничивать возможности рациональной фармакотерапии сопутствующих заболеваний, кроме того оставлять без медицинского вмешательства гиперхолестеринемию, дислипидемию и хроническую гипергликемию – модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, невозможно [103,231,259]. Важным, как и в случае с сахарным диабетом, является сохранение баланса между согласованным мнением экспертов и имеющимися доказательствами клинической эффективности терапии [217,251,290,302].

Нефармакологическое воздействие включает снижение массы тела за счёт повышения физической активности, оптимизации питания или хирургического вмешательства [234,270].

В зависимости от сложившейся практики лечения и доступности препаратов может быть использовано большое количество самых разных фармакологических средств, среди которых, встречаются применяющиеся по прямым показаниям только при наличии сахарного диабета (метформин, тиазолидиндионы, аналоги глюкагонподобного пептида), дислипидемии (статины) [21,218]. Рекомендуются препараты разных групп с более широким спектром показаний (токоферол, омега-3 жирные кислоты, урсодезоксихолевая кислота), эссенциальные фосфолипиды [15,31].

Непосредственно в нашей работе изучалось лечение эссенциальными фосфолипидами НАЖБП амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа. Препарат использован по прямым показаниям. Эффективность лечения

определена в группе из 60 человек, группа сравнения составила 67 человек, рандомизированных методом последовательных номеров. Исходная терапия диабета оставалась без изменения на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах. В группе лечения помимо сахароснижающей терапии назначался 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 групп, кроме того, получавшим лечение определялась изоформа гена APOE [271,308], а пациентам группы сравнения рекомендовалось лечение. В конечный анализ результатов не вошли данные шести пациентов, у двоих из которых отмечена аллергическая реакция на фоне применения эссенциальных фосфолипидов, четверо прекратили участие в исследовании в связи со снижением комплаентности.

Препараты, используемые для лечения заболеваний печени в амбулаторной практике, по данным анализа первичной медицинской документации (420 амбулаторных карт) представлены:

- эссенциальными фосфолипидами – при определении АЖБП, НАЖБП, вирусного гепатита С, лекарственного поражения печени у 46 человек (11,0%)
- урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) применявшейся при желчнокаменной болезни печени, дискинезии желчевыводящих путей у 6 человек (1,4%)
- α-липоевой кислотой, рекомендованной в 25 (6,0%) случаях, на консультативном приёме невролога, в связи с диагностированным поражением периферических нервов (недиабетической нейропатией) или поражением нервов смешанной этиологии

Использование гиполипидемических средств (статинов) по прямым показаниям, рекомендовано 134 пациентам (31,9%), приём таких препаратов, с адекватным контролем эффективности и безопасности проводился 45 больными (10,7%) из 420 обследованных.

Таким образом, влияние на механизмы ИР – основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени не было приоритетной целью терапевтического воздействия.

Состояние функции печени оценивалось по уровню АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина (общему и прямому).

Клинически оценивалось влияние проводимого лечения на компенсацию сахарного диабета и течение НАЖБП, на основе биохимических показателей общего холестерина, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, КА, HbA1c, билирубина общего и прямого, АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевины.

Степень компенсации обмена углеводов и липидов при сахарном диабете имеет значение для оценки рисков прогрессирования осложнений, в частности сердечно-сосудистых заболеваний и является модифицируемым показателем. Генетическая расположенность к дислипидемии и атеросклерозу – не модифицируемый фактор, который может только учитываться с прогностической целью для построения терапевтической тактики. Задачей лечения было безопасное для больного улучшение показателей холестерина, гликированного гемоглобина [211,228]. Показатели АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевины, общего и прямого билирубина являлись критериями выраженности дисфункции печени и динамики её состояния на фоне лечения [158].

При анализе полученных данных, опытная группа разделялась по двум признакам: компенсации углеводного обмена и аллелям АРОЕ – гена наиболее метаболически активного аполипопротеина. Компенсация определялась на основании данных гликированного гемоглобина. Мы остановились, на показателе HbA1c 8%, что соответствует данным эпидемиологических исследований [44,154]. Число пациентов, получавших ЭФЛ с HbA1c<8% - 32 (53,3%) человека, HbA1c>8% - 28 (46,7%) человек ($p>0,05$). Отличия процентного соотношения удовлетворительно компенсированных и некомпенсированных больных от литературно приводимых показателей, по нашему мнению, преимущественно обусловлены критериями исключения из исследования, а также отбором в исследование «по обращаемости», когда заведомо некомплаентные к лечению

больные с ожидаемо высокими значениями HbA1c могли не войти в изучаемую совокупность. Присутствие располагающих к нарушению липидного обмена аллелей (E2, E4) определяло пациента в подгруппу «APOE 1», численностью 21 (35,0%) человек, отсутствие этих аллелей – в подгруппу «APOE 2», численностью 39 (65,0%) человек, где были больные только с аллелями E3 [7,48]. Достоверных отличий численности подгрупп при одном определяющем признаке APOE – не выявлено (критерий z, $p > 0,05$).

Рассмотрена группа лечения с учётом компенсации СД и вариантов аллелей APOE. Доля каждой из полученных четырёх подгрупп (критерий z, $p < 0,05$), достоверно меньше, чем трёх оставшихся (табл.8).

Таблица 8

Численность подгрупп пациентов, отличающихся расположенностью к атеросклерозу (ген APOE) и компенсацией углеводного обмена

Показатель	APOE 1, n =21(%)	APOE 2, n=39 (%)
Компенсированные пациенты	8 (13,3)	24 (40,0)
Некомпенсированные пациенты	13 (21,7)	15 (25,0)

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

Приведена динамика биохимических показателей после лечения в опытной группе, ось абсцисс соответствует показателям повторного обследования группы контроля через 12 недель.

Значения вычислялись по формуле:

динамика (%) = (результат лечения в группе*100/результат повторного обследования контрольной группы)-100%.

Результаты лечения опытной группы представлены с разделением по носительству аллелей – APOE 1, APOE 2 и степени компенсации гликемии HbA1c<8%, HbA1c>8% (рис.3, рис.4).

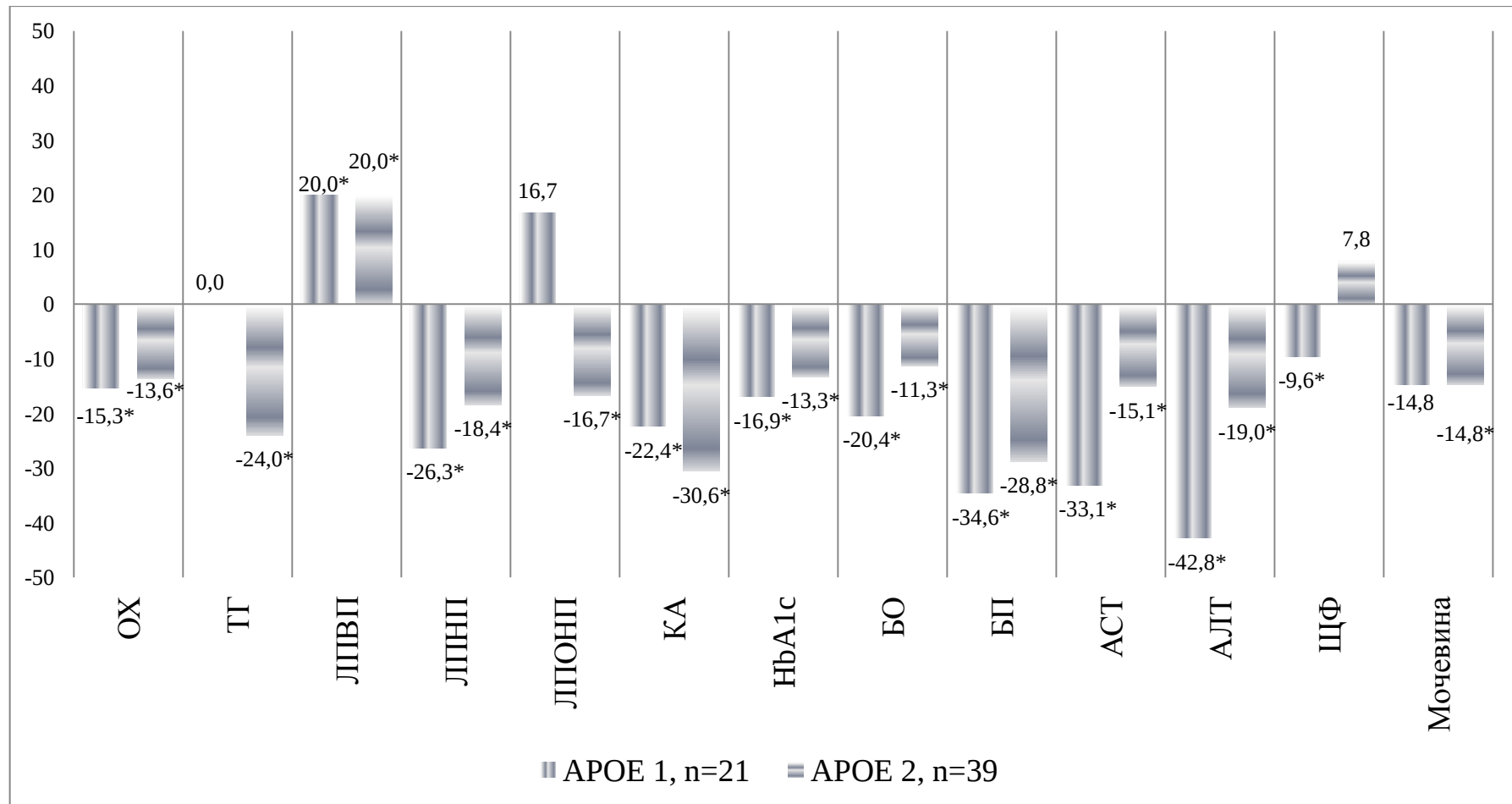


Рисунок 3. Генетически ассоциированная динамика биохимических показателей, сравнение с контролем (%), у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени, при лечении эссенциальными фосфолипидами.

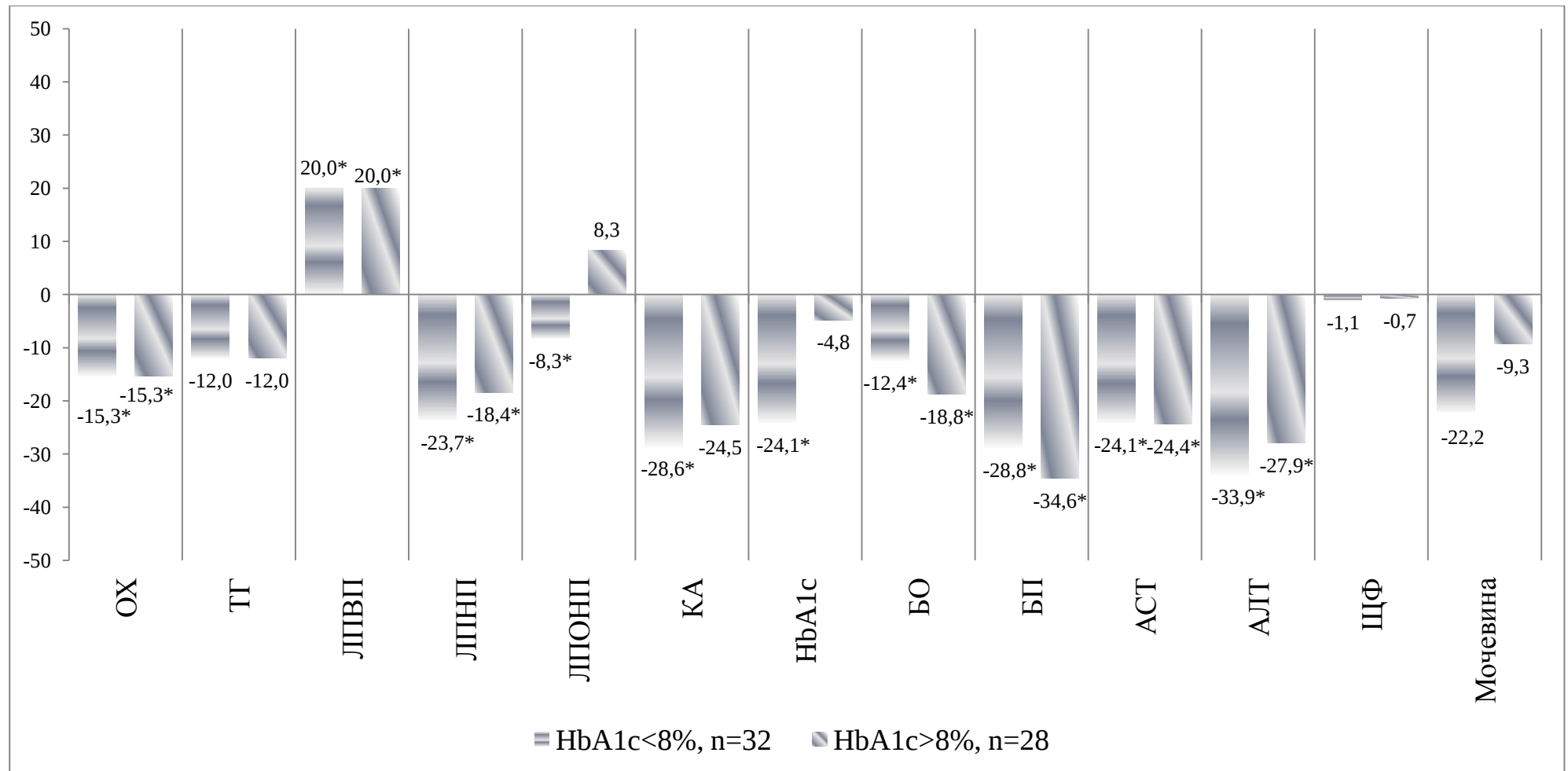


Рисунок 4. Динамика биохимических показателей, сравнение с контролем (%), у компенсированных и некомпенсированных больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени, при лечении эссенциальными фосфолипидами.

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, динамика результатов УЗИ. Два последних являлись также критериями безопасности применения ЭФЛ.

Общая экономическая эффективность использования эссенциальных фосфолипидов рассчитывалась по параметрам, характеризующим обмен углеводов и обмен холестерина – с долгосрочной, стратегической целью. Оценка тех же критериев и функционального состояния печени – определение возможности безопасного использования лекарственных препаратов, тактическая задача.

Снижение уровней общего холестерина, HbA_{1c} и изменения липидного спектра позволяют рассчитывать на уменьшение рисков хронических макрососудистых осложнений сахарного диабета в виде цереброваскулярной болезни и ишемической болезни сердца при лечении ЭФЛ.

В целом, полученные данные соотносятся с литературно приводимыми результатами исследований [31]. Суммарный эффект позитивного воздействия эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП, оценивается как превосходящий плацебо на 26,6%.

Клинические итоги лечения представлены в таблице (табл.9).

Таблица 9

Эффективность использования эссенциальных фосфолипидов

Показатель	APOE 1, n=21 (%)		APOE 2, n=39 (%)	
	A1c<8%	A1c>8%,	A1c<8%	A1c>8%,
Улучшение	5 (8,3)	10 (16,7)	10 (16,7)	9 (15,0)
Нет улучшения	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, носительства аллелей гена АРОЕ и стоимости эффекта влияния на гликированный гемоглобин:

$$\text{Cost} = 10708,06$$

$$\text{CER} = 18896,58$$

$$\text{CER}_{\text{АРОЕ 1}} = 14991,28$$

$$\text{CER}_{\text{АРОЕ 2}} = 21979,7$$

$$\text{CER} (\text{HbA1c} > 8\%) = 15780,3$$

$$\text{CER} (\text{HbA1c} < 8\%) = 22843,86$$

$$\text{CER}_{\text{HbA1c} \Delta 1\%} (\text{HbA1c} > 8\%) = 8690,6$$

$$\text{CER}_{\text{HbA1c} \Delta 1\%} (\text{HbA1c} < 8\%) = 26358,3$$

Распределение средств с учётом их эффективного использования отражено в таблице (табл.10).

Таблица 10

Суммарная экономическая эффективность эссенциальных фосфолипидов

Показатель	АРОЕ 1		АРОЕ 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:

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

Максимальная экономическая эффективность лечения получена у пациентов расположенных к нарушению липидного обмена по аллелям гена АРОЕ, с исходно некомпенсированным углеводным обменом. Минимальная экономическая эффективность лечения – у нерасположенных к атеросклерозу по аллелям АРОЕ 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
- положительная динамика была не меньше чем средняя в группе лечения

Такой подход оставил в группе использовавшей ЭФЛ минимальное количество больных, завершивших лечение (табл. 11).

Таблица 11

Индивидуализация эффективности ЭФЛ

Показатель	Группа лечения, n=60 (%)	Группа сравнения, n=67 (%)	Итого, n=127 (%)
Улучшение, n (%)	3 (5,0)	0 (0)	3 (2,4)
Нет улучшения, n (%)	57 (95,0)	67 (100)	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

Неалкогольная жировая болезнь печени является прямым показанием для использования эссенциальных фосфолипидов. Эффективность данной группы препаратов вариабельна. Она может зависеть от характера течения заболевания у конкретного пациента, сопутствующих заболеваний, генетических факторов. Предлагаются различные критерии оценки терапевтических вмешательств, в том числе расчёт интегрального коэффициента, учитывающего несколько показателей, как правило, ассоциированных с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. На сегодняшний день к факторам, способствующим развитию сосудистых заболеваний относят артериальную гипертензию,

избыточную массу тела, курение, высокие уровни глюкозы крови и холестерина, а оценка результатов лечения, носит практический характер и зависит от тактических задач: коррекции функции печени, дислипидемии, гликемии. При выборе в пользу медицинского вмешательства, для повышения экономической эффективности использования препаратов, в качестве критериев отбора целесообразен учёт наследственности, как не модифицируемого фактора прогноза болезни и ответа на лечение. Также важен правильный выбор и модифицируемых показателей, являющихся непосредственно терапевтической мишенью воздействия, поскольку стратегическим направлением является профилактика атеросклеротического поражения сосудов и снижение рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Это необходимо понимать врачам различных специальностей, сталкивающимся по роду своей деятельности с НАЖБП, для построения перспективного и преемственного лечения, основанного на комплаентности больных и получаемых научных данных.

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 продлённого действия 42 (10,0%), препаратами сульфонилмочевины 121 (28,8%), метформином 31 (7,4%). Больные без НАЖБП: инсулинами короткого действия 16 (3,8%), инсулинами продлённого 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, α -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 АРОЕ (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 АРОЕ.
2. Назначение эссенциальных фосфолипидов (Глицирризиновая кислота + фосфолипиды) наиболее показано при наличии аллелей E2 и E4 гена АРОЕ 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 6-й выпуск. Москва 2013.
2. Алмазов, В.А. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом/ В.А.Алмазов, Я.В.Благоклонная, Е.И.Красильникова // Кардиология. – 1996.- №1. – С. 25-27.
3. Аметов, А.С. Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа/А.С.Аметов// Эффективная фармакотерапия. – 2013. - №1. – С. 20-24.
4. Аметов, А.С. Гипогликемия. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения/ А.С.Аметов, Е.В.Иванова. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.115-143.
5. Апречная справка Ярославль. [Электронный ресурс]. –Режим доступа: www.med.yar.ru (Дата обращения 24.06.2011).
6. Байкова, И.Е. Алкогольная болезнь печени./ И.Е.Байкова, И.Г. Никитин, Л.М.Гогова // Русский медицинский журнал. – 2011.-№ 17.- URL: http://www.rmj.ru/numbers_545.htm (Дата обращения 24.06.2014)
7. Боринская С.А. Генетическая адаптация популяций человека к природным и антропогенным факторам среды: автореф..дисс. ... док.биол. наук: 03.02.07 /Боринская Светлана Александровна. – М. – 2013. – 11 с.
8. Буеверов, А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты/ А.О. Буеверов // Consilium Medicum. – 2005.- Т.7, №6. – С. 460 – 463.
9. Видаль специалист. Справочник «Эндокринология». М.: АстраФармСервис, 2006 г. 480 с.

- 10.Вялов, С.С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов/ С.С.Вялов // Русский медицинский журнал. – 2013.- № 31.- URL: http://www.rmj.ru/numbers_9052.htm (Дата обращения 24.06.2014).
- 11.Галстян, Г.Р. Современные возможности управления сахарным диабетом типа 2/ Г.Р.Галстян, М.В.Шестакова// Consilium medicum «Эндокринология». – 2012.- Т.14, №12. –С. 15-21.
- 12.Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 626.
- 13.Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Всемирная организация здравоохранения, 2004.
- 14.Грищенко, Е.Б., Неалкогольная жировая болезнь печени: фармакоэкономические аспекты терапии/ Е.Б.Грищенко, М.И. Щекина // Consilium Medicum.- 2011.-№1. – С. 94 – 98.
- 15.Губергриц, Н.Б. Гепатопротекторы: от теории к практике/ Н.Б.Губергриц, Г.Д. Фадеев, Г.М.Лукашевич, П.Г.Фоменко. // - Донецк, ООО «Лебедь». 2012.- 156 с.
- 16.Гундерманн, К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов/ К.Й.Гундерманн //. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002.-№ 2.-С. 21-24.
- 17.Дедов, И.И. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа/И.И.Дедов, М.В.Шестакова// – М.: ФГУ ЭНЦ. - 2010.
- 18.Драпкина, О.М. Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная гепатопротекция. /О.М.Драпкина//Мед. вестник. – 2006.-Т. 42, №385. С. 12–15.

- 19.Драпкина, О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени/ О.М.Драпкина, И.Р.Попова // Consilium Medicum. – 2012.- Т.14, №7. – С. 72 – 76.
- 20.Егорова, Е.Ю., Сравнительная динамика персистирующей и прогрессирующей форм алкогольного гепатита в комплексной терапии препаратом Прогепар/Е.Ю. Егорова, М.С.Философова, И.Ю. Трошин и др // РМЖ. – 2011.- Т.19,№5.- С. 309-313.
- 21.Звенигородская, А. Самсонова Н.Г., Мельников Н.В., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных неалкогольной жировой болезнью печени/ А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, Н.В.Мельников, Е.А.Черкашова // Consilium Medicum. -2011.- №1.- С. 22-28.
- 22.Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика/ Под ред.: Е.А.Кондрашевой, А.Ю.Островского. – М.:Медиздат, 2009. – 832 с.
- 23.Калинин А.В. Злоупотребление алкоголем и алкогольная болезнь печени/А.В.Калинин// Фарматека.- 2012.-Т.246, №13.- С.19-25.
- 24.Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепяхина, В.И.Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
- 25.Кудря, С.В., Что измеряет шкала депрессии Бека?/С.В. Кудря, Е.Н.Давтян. [Электронный ресурс] //URL: <http://clinicpsy.ucoz.ru/index/0-326> (Дата обращения 24.06.2014).
- 26.Лазебник, Л.Б. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии/Л.Б.Лазебник, Л.А.Звенигородская, Н.В.Мельникова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.-№ 3.- С. 69–77.

- 27.Лазебник, Л.Б.Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения/
Л.Б.Лазебник, Л.Ю.Ильченко, Е.В. Голованов // Consilium Medicum. – 2002.-
№2. – С.10 – 14.
- 28.Лопаткина, Т.Н. Минимальная печеночная энцефалопатия при циррозе
печени и раннее назначение Дюфалака/ Т.Н.Лопаткина, Т.А.Байкова //
Фарматека. -2012.-№2. – С. 66–70.
- 29.Маев, И.В. Коррекция проявлений холестаза у больных с калькулёзным
холециститом, перенесших холецистэктомию/ И.В.Маев, Е.С.Вьючнова,
С.М.Бабина // Рос.мед.вести. – 2009.-№ 4.- С.20-28.
- 30.Маев, И.В. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным
стеатогепатитом/ И.В.Маев, Е.С.Вьючнова, С.М.Бабина// Российские
медицинские вести.- 2009.- Т.14, №4. –С. 1-9.
- 31.Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по
препаратам группы лекарств для печени. - Симферополь -2013.-С.384.
- 32.Материалы Всероссийской научно-практической конференции
«Совершенствование оказания медицинской помощи больным с
сосудистыми заболеваниями». Ярославль 2011. М.: Реал Тайм.- 2011.- с.441-
451.
- 33.Мохорт, Т.В. Гипогликемии и сахарный диабет 2 типа: влияние на прогноз/
Т.В.Мохорт// Медицинские новости.- 2011.-№ 3.- С.30 – 35.
- 34.Надинская, М.Ю. Латентная печёночная энцефалопатия: Как помочь
пациенту/ М.Ю. Надинская //Клинические перспективы в
гастроэнтерологии, гепатологии. -2001.-№1.- С.10 – 16.
- 35.Недогода, С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени/ С.В.Недогода,
Т.Н.Санина, Д.А.Почепцов // Вестник Волгоградского Государственного
медицинского университета.- 2009.- Т. 31, №3.- С. 3-11.

- 36.Новожинов, В.Г. Применение гепатопротекторной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени: Методические рекомендации. Под ред. А.Л.Ракова.- Главное военно-медицинское управление МО РФ. - Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ. – М., 2000. – 22 с.
- 37.Осипенко, М.Ф., Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепта-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита/ М.Ф.Осипенко, А.В.Редькина // Гастроэнтерология.- 2010.- №1.- С.35 – 38.
- 38.Павлов, Ч.С. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней/ Ч.С.Павлов, Д.В.Глушенков, М.А.Буличенко,А.В. Воробьев, Е.Л.Никонов, В.Т.Ивашкин // Русский медицинский журнал.- 2010.- №28.- URL:http://www.rmj.ru/numbers_7398.htm. (Дата обращения 24.06.2014).
- 39.Парфенов, М.Г. Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту у русских/М.Г. Парфенов, Б.В.Титов, М.А.Судомоина, М.Ю.Мартынов, А.В.Фаворов//Молекулярная биология.- 2009.- Т.43,№5.- С. 937-945.
- 40.Поливанов, В.А. Фармакоэкономический анализ терапии болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н/В.А. Поливанов// Consilium medicum. Гастроэнтерология. -2010.- №1.- С.36–39.
- 41.Психодиагностика: методики, тесты [Электронный ресурс] // [сайт]. – Режим доступа: <http://www.psy-diagnoz.com/typological/157-mmmpi-2.html>. (Дата обращения 24.06.2014).
- 42.Радченко В.Г. Печёночная энцефалопатия. СПб.: СПбГМА, 2002. – 32 с.
- 43.Сайт клинических исследований США [Электронный ресурс] // [сайт]. – Режим доступа:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Nonalcoholic+Fatty+Liver+Disease&Search=Search> (Дата обращения 24.06.2014).

44. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 808 с.
45. Семёнова, Н.А. Функциональная значимость полиморфизма генов ApoE и SOD2 в формировании хронической HCV-инфекции/ Н.А.Семёнова, Н.В.Рязанцева, В.В.Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 3.- С.64-69.
46. Справочник лекарственных препаратов Видаль. [Электронный ресурс] // [сайт]. – Режим доступа: <http://www.vidal.ru>. (Дата обращения 24.06.2014).
47. Стаценко, М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: маркер риска или патогенетический фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний?/ М.Е.Стаценко, С.В.Туркина, Б.А.Лемперт, П.А.Бакумов// Вестник ВолгГМУ.-2012.-Т.1, №4. – С.10 -14.
48. Творогова, М.Г. Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая значимость/М.Г.Творогова// Лабораторная медицина. – 2005.- №7.- С.29-37.
49. Фаворова, О.О. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертонии при разных типах инсульта у якутов/ О.О.Фаворова, Т.Я.Николаева, С.А.Чугунова, М.Г.Парфенов, О.В.Кобылина, М.А.Судомоина, А.Б.Гехт, Е.И.Гусев. // Кардиологический вестник.- 2007.- Т.2, №1.- С.22-26.
50. Филатов, В.Н. Источники финансирования здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс] //URL: <http://www.maps.spb.ru/ordinator/element2.1.3.htm>. (Дата обращения 24.06.2014).

- 51.Халимов, Ю.Ш.. Гипогликемии как основной фактор выбора целей гликемического контроля и тактики лечения больных сахарным диабетом типа 2/ Ю.Ш.Халимов, В.В.Салухов, Е.О.Улупова // Consilium Medicum.- 2012.- Т.14,№7.- С. 25 – 30.
- 52.Шахтшнейдер, Е.В. Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина А1 с липидным профилем сыворотки крови/ Е.В.Шахтшнейдер, И.В.Куликов, М.В.Иванова // Атеросклероз.- 2010.- Т.6, №2.- С.5-9.
- 53.Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? / М.В.Шестакова, О.Ю.Сухарева// Consilium Medicum.- 2012.- Т.14, №7.- С.5 – 9.
- 54.Шкала медикаментозного комплаенса. [Электронный ресурс] // URL: http://psylab.info/Шкала_медикаментозного_комплаенса/Бланк. (Дата обращения 24.06.2014).
- 55.Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени/М.И.Щекина// Consilium medicum.-2009.- Т. 8, № 11.- С. 37–39.
- 56.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс] //URL: <http://www.rlsnet.ru>. (Дата обращения 24.06.2014).
- 57.Юдина, Н.В. Рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование применения Прогепара у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом/ Н.В.Юдина, Е.Ю.Егорова, М.С.Философова// Качественная клиническая практика. – 2011. -№1.- С. 72-84.
- 58.Ягудина, Р. И. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований/ Р.И.Ягудина, А.Ю.Куликов, И.А.Комаров //Фармакоэкономика. – 2011.- Т. 4,№3.- С. 3 - 6.
- 59.Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования/Р.И. Ягудина, М.М.Литвиненко, И.В.Сороковиков // Фармакоэкономика.- 2010.- Т. 4, №4.- С. 3 - 7.

60. Ягудина, Р.И. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований/ Р.И.Ягудина, И.В.Сороковиков // Фармакоэкономика. -2012.- №2.- С. 9 – 12.
61. Ягудина, Р.И. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях/ Р.И.Ягудина, В.А.Чибиляев // Фармакоэкономика.- 2010.- Т.3, №2.- С. 12 - 18.
62. Яковенко, Э.П. Гептрал в лечении внутипечёночного холестаза/ Э.П.Яковенко, П.Я.Григорьев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2002.-№1. - С.84-88.
63. Яковенко, Э.П. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии/ Э.П.Яковенко, А.В.Яковенко, А.Н.Иванов// Фарматека. - 2011.-№ 12.- С. 16–22.
64. 36-Item Short Form Survey from the RAND Medical Outcomes Study.
[Электронный ресурс] // [сайт]. – Режим доступа:
http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html. (Дата обращения 24.06.2014).
65. Abdul-Ghani, M.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle/M.A. Abdul-Ghani, R.A.DeFronzo// Journal of Biomedicine and Biotechnology. -2010. - Vol.2010 .-P.4762-4779.
66. Academy of Nutrition and Dietetics. Disorders of lipid metabolism evidence-based nutrition practice guidelines, 2011. [Электронный ресурс] // [сайт]. – Режим доступа: <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=26519>. (Дата обращения 26.06.2012).
67. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. -2002. - №123. - P.1705–1725.

- 68.Ahmed-Belkacem, A. Silybinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase/ A.Ahmed-Belkacem, N. Ahnou, L.Barbotte// Gastroenterology. - 2010.-Vol.138(3). – P.1112–1122.
- 69.Ahtiluoto, S. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia, a population-based neuropathologic study/ Ahtiluoto S., [et al.]// Neurology.-2010.- Vol.75(13).- P.1195–1202.
- 70.Alkhoury N., Carter-Kent C., Feldstein A.E. Apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2011; 5(2):201-212.
- 71.Alkhoury, N. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis/ N.Alkhoury, C.Carter-Kent, A.E.Feldstein // Clin. Gastroenterol. Hepatol.-2011.- Vol. 9(2).- P.150–155.
- 72.American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab. Care.- 2011.-Vol.34 (Suppl. 1): 62 – 69.
- 73.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. Diabetes Care.- 2012.- Vol.36 (Suppl.1): S11-S63.
- 74.American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology.- 2002.-Vol.123.- P.1702–1704.
- 75.Andrews, D.B.Medical therapy for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents/ D.B.Andrews, J.E.Lavine// Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.- 2012.- Vol.6(1).- P. 1–3.
- 76.Andrews, R.C. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the early ACTID randomized controlled trial/ R.C.Andrews, A.R.Cooper, A.A.Montgomery// Lancet.- 2011.- № 378.- P. 129-139.

77. Angeli, F. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis/ F.Angeli, P.Verdecchia, G.Karthikeyan // Curr. Diabetes Rev.-2010.- Vol. 6 (2).- P. 102 – 110.
78. Anoop, S. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular and coronary heart diseases/ S.Anoop, M.Anoop, K.Meena //Indian J. Med. Res.- 2010.- Vol.132, October: 363-378.
79. Anthopoulos, P.G. Apolipoprotein E polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis of 30 studies including 5423 cases and 8197 controls/ P.G.Anthopoulos, S.J.Hamodrakas, P.G.Bagos P.G. //Mol Genet Metab. 2010 Jul;100(3):283-91. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.03.008. Epub 2010 Mar 19.
80. APOE apolipoprotein E. The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information. [Электронный ресурс]// – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/348> (Дата обращения: 05.12.2013).
81. Arendt, B.M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic and erythrocyte ratios of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine/ B.M.Arendt, D.W.Ma, B.Simons // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.- 2013.- Vol.38(3). – P. 334-340.
82. Baker, L.D. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes/ L.D.Baker, D.J.Cross, S.Minoshima, D.Belongia // Arch Neurol. 2011.- Vol.68(1).- P.51–57.
83. Bakker K. The International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011/K.Bakker, J.Apelqvist, N.C.Schaper// Diabetes Metab Res Rev.- 2012.- Vol.28.- P. 225-231.

84. Baldi, S. Influence of apolipoproteins on the association between lipids and insulin sensitivity: a cross-sectional analysis of the RISC Study/ S.Baldi, F.Bonnet, M.Laville // *Diabetes Care*.- 2013.- Vol. 36(12).- P. 4125-4131.
85. Balducci, S. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES)/ S.Balducci, S.Zanuso, P.Cardell // *Diabetes Care*.- 2012.- Vol. 35.- P. 1347-1354.
86. Bangalore, S. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials/ S.Bangalore, S.Kumar, I.Lobach // *Circulation*.- 2011.- Vol. 123.- P. 2799-2810.
87. Barroso, I. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action/ I.Barroso, J.Luan, R.P.S.Middelberg // *PLoS Biol.* -2003.- Vol.1.- P. 41-55.
88. Baumeister, S.E. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation/ S.E.Baumeister, H.Volzke, P.Marschall, [et al.]// *Gastroenterology*.- 2008.- Vol. 134.- P.85-94.
89. Bellentani, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/ S.Bellentani, F.Scaglioni, M.Marino, G.Bedogni // *Dig Dis*.- 2010.-Vol. 28(1).- P.155-61. doi: 10.1159/000282080. Epub 2010 May 7.
90. Berglund, L. Treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline/ Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C. [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. September.- 2012.- Vol. 97.- P. 2969–2989.
91. Berkelhammer, C. Statin treatment in patients with elevated liver enzymes: pitch to proceed/ C.Berkelhammer, E.V.Lerma // *J. Clin. Lipidol.*- 2012.- Vol.6.- P. 310-311.

- 92.Björnsson, E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing/ E.Björnsson, E.I.Jacobsen, E.Kalaitzakis // J. Hepatol.- 2012.-Vol. 56.- P.374-380.
- 93.Blachier, M. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data/ M.Blachier, H.Leleu, M.Peck-Radosavljevic [et al.] // Geneva: EASL, 2013.
- 94.Boden, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids/ G.Boden// Curr. Opin. Endocrinol.Diabetes, Obes.-2011.- Vol. 18(2).- P.- 139 – 143.
- 95.Boden, W.E. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy/ W.E.Boden, J.L.Probstfield, T.Anderson, [et al.] // N Engl J Med.- 2011.-Vol.365.- P.2255-2267.
- 96.Bomfim, T.R. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimers disease–associated A β oligomers/ T.R.Bomfim [et al.] // J Clin Invest.-2012.- Vol.122(4).- P.1339–1353.
- 97.Boura-Halfon,S. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance/ S.Boura-Halfon, Y.Zick // Am J Physiol Endocrinol Metab.- 2009.- Vol.296(4).- P. E581–E591.
- 98.Bressler, J. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study/J. Bressler, A.R.Folsom, D.J.Couper, K.A.Volcik, E.Boerwinkle.// Am. J. Epidemiol.- 2010.- Vol.171(1).- P. 14-23.
- 99.Brunner, E.J. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study/ E.J.Brunner, D.R.Witte J.H.Fuller, [et al.]// Diab. Care.- 2006.- №29.- P. 26 – 31.
100. Caballeria, L.. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain/ L.Caballeria,

- G.Pera, M.A.Auladell [et al.]// Eur. J. Gastroenterol Hepatol.- 2010.-№22.- P.24-32.
101. Calori, G. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up/ G.Calori, G.Lattuada, F.Ragogna, M.P.Garancini [et al.]// Hepatology.- 2011.- Vol.54.- P.145-152.
 102. Cantrell, L. A. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation-implications for a novel treatment strategy/ L.A.Cantrell, C.Zhou // Gynecologic Oncology.- 2010.-Vol. 116(1). – P. 92–98.
 103. Caserta, C.A. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy/ C.A.Caserta, G.M.Pendino, A.Amante, C.Vacalebire, [et al.]// Am J Epidemiol.- 2010.- №171.- P.1195-1202.
 104. Cerkoney, K. B. The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus/ Cerkoney K. B., Hart L. K. // Diabetes Care.- 1980.- Vol. 3(5).- P. 594-598.
 105. Chalasani, N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology/ N.Chalasani, Z.Younossi, J.E.Lavine [et al.]// Gastroenterology. -2012.-Vol.142.- P.1592-1609.
 106. Cheah, W.L. Prevalence of ultrasound diagnosed nonalcoholic fatty liver disease among rural indigenous community of Sarawak and its association with biochemical and anthropometric measures/ W.L.Cheah, P.Y.Lee, C.Chang [et al.] //Southeast Asian J. TropMed Public Health.- 2013.-Vol. 44 (2).-P. 309-317.
 107. Chen, S.N. Candidate genetic analysis of plasma high-density lipoprotein cholesterol and severity of coronary atherosclerosis/ Chen S.N., Cilingiroglu M. et. al. // BMC Med Genet.- 2009.- № 10.- P. 111.

108. Chiu, S.-L. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function/ L.Chiu S., H.T.Cline //Neural Dev. -2010.- Vol. 5.- P.7.
109. Cholerton, B. Insulin resistance and pathological brain ageing/ Cholerton B., Baker L.D, Craft S.// Diabet Med.-2011.-Vol. 28(12).- P.1463–1475.
110. Chu, N.F. Association between interleukin-6 receptor gene variations and atherosclerotic lipid profiles among young adolescents in Taiwan/ N.F.Chu, F.H.Lin, H.C.Chin [et al.] // Lipids Health Dis. -2011. Vol.10.- P. 136.
111. Claridge, L.C. Rising liver death rate: food for thoughtOriginal Text/L.C. Claridge// Lancet. – 2011.- Vol. 377 (9784).- P. 2179 – 2180.
112. Cohen, J.C. Human fatty liver disease: old questions and new insights/ J.C.Cohen, J.D.Horton, H.H.Hobbs// Science.- 2011.- Vol.332(6037).-P.1519–1523.
113. Coppel K.J. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimized drug treatment: Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomized controlled trial/ K.J.Coppel, M.Kataoka, S.M.Williams, [et al.] //BMJ.- 2010.- 341: 3337.
114. Correia, S.C. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimers disease? / S.C.Correia, R.X.Santos, G.Perry, X.Zhu, P.I.Moreira, M.A.Smith//Ageing Res Rev. -2011.-Vol.10(2).- P.264–273.
115. Cortes, V.A. Molecular mechanisms of hepatic steatosis and insulin resistance in the AGPAT2-deficient mouse model of congenital generalized lipodystrophy/V.A. Cortes, [et al.]// Cell Metab.-2009.- Vol. 9(2).- P.165–176.
116. Craft, S.. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment, a pilot clinical trial/ S.Craft [et al.] // Arch Neurol.- 2012.- Vol.69(1).- P.29–38.

117. Cushman, W.C. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus/ W.C.Cushman, G.W.Evans, R.P.Byington, [et al.]// N. Engl. J. Med.- 2010.- №362.- P. 1575-1585.
118. Daly, A.K. Genetic determinants of susceptibility and severity in nonalcoholic fatty liver disease/A.K. Daly, S.Ballestri, L.Carruli. [et al.] // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.- 2011.-Vol. 5(2).P. 253 – 263.
119. Das, V. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival/ Das V., Boelle P.Y., Galbois A. [et al.]// Crit. Care Med.- 2010.- № 38.- P. 2108–2116.
120. De la Monte, S.M. Insulin resistance and Alzheimers disease/ S.M.De la Monte //BMB Reports.- 2009.- Vol. 42(8).- P.475–481.
121. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. – 2006. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf (Дата обращения: 24.06.2013).
122. Desouza, C. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events/ C.Desouza, G.Bolli, V.Fonseca // Diabetes Care.- 2010.- Vol.33.- P. 1389 - 1394.
123. Dohil, R. Pilot study: enteric-coated cysteamine for the treatment of pediatric nonalcoholic fatty liver disease/ R.Dohil, S.Schmeltzer, B.Cabrera [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther.- 2011.- № 33.-P. 1036–1044.
124. Dumas, M.-E., Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease/ M.E.Dumas, J.Kinross, J.K.Nicholson // Gastroenterology.-2014.- Vol.146(1). – P. 46-62.
125. Dybicz, S.B. Prevalence of diabetes and the burden of comorbid conditions among elderly nursing home residents/ S.B.Dybicz, S.Thompson, S.Molotsky,B.Stuart // Am J Geriatr Pharmacother.- 2011.- № 9.-P.212–223.

126. El-Kamary, S.S. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis/ S.S.El-Kamary, M.D.Shardell, M.Abdel-Hamid [et al.] //Phytomedicine.- 2010.- Vol.16(5).- P. 391–400.
127. Elmadbouh, I. Relationship of apolipoprotein E polymorphism with lipid profiles in atherosclerotic coronary artery disease/ I.Elmadbouh, Y.Elghobashy, E.Abd-Allah [et al.]. // Journal of the Saudi Heart Association.- 2012.- Vol. 24(4).- 287.
128. El-Serag, H.B. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma/ H.B.El-Serag, T.Tran, J.E.Everhart// Gastroenterology.- 2004.- №126.-460–468.
129. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clinical Endocrinology & Metabolism. -2012.- Vol. 97. – P. 2969–2989.
130. Feldstein, A.E. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years/ A.E.Feldstein, P.Charatcharoenwithaya, S.Treeprasertsuk., J.T. Benson, F.B.Enders, P.Angulo // Gut.-2009.- Vol.58.- P. 1538–1544.
131. Firneisz, G. Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with nonalcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker/ G.Firneisz, T.Varga, G.Lengyel [et al.] // PLoS ONE. -2010.- Vol. 5(8): e12226.
132. Flores, J.C. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits/ J.C.Flores, J. Hirschhorn, D. Altshuler //Annu Rev Genomics Hum Genet.- 2003.- №4.- P. 257-291.
133. Fontana, R.J. Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives/ R.J.Fontana// Gastroenterology.- 2014.- Vol46(4).-P.914-928

134. Fröjdö, S. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: a review of the current evidence from humans/ S.Fröjdö, H.Vidal, L.Pirola. //Biochim Biophys Acta.- 2009.- Vol.1792(2).- P.83–92.
135. Gallagher, E.J. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome/ E.J.Gallagher, D.Leroith, E.Karnieli // Mt. Sinai J. Med.- 2010.- Vol. 77 (5).- P. 511 – 523.
136. García-Lara, J.M. The metabolic syndrome, diabetes, and Alzheimers disease/ J.M.García-Lara, S.Aguilar-Navarro, L.M.Gutiérrez-Robledo, J.A.Avila-Funes // Rev Invest Clin.- 2010.- Vol.62(4). – P.343–349.
137. Gardener, H. Carotid plaque and candidate genes related to inflammation and endothelial function in Hispanics from northern Manhattan/ H.Gardener, A.Beecham, D.Cabral et.al.// Stroke. -2011.- Vol.42(4).- P. 889-896.
138. Garinis, G. A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study/ Garinis G. A., Fruci B., Mazza A.[et al.] //International Journal of Obesity.- 2010.- Vol. 34(8).- P. 1255–1264.
139. Gerstein, H.C. ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes/ H.C.Gerstein, M.E.Miller, S.Genuth [et al.] // N. Engl. J. Med.-2011.- Vol. 364 (9).- P. 818 – 828.
140. Gastaldelli, A. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population/ A.Gastaldelli, M.Kozakova, K.Hojlund, A.Flyvbjerg, A.Favuzzi, A.Mitrakou [et al.] //Hepatology.- 2009.- № 49.- P.1537-1544.
141. Gerstein, H.C. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia/ H.C.Gerstein, J.Bosch, G.R.Dagenais [et al.] // N.Engl.J.Med. - 2012.- Vol.367 (4).- P. 319 – 328.

142. Girotra, S. Plaque regression and improved clinical outcomes following statin treatment in atherosclerosis/ S.Girotra, S.Murarka, R.Q.Migrino // Panminerva Med.- 2012.- Vol. 54.- P.71-81.
143. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International diabetes federation. 2012; 117 p.
144. Global status report on alcohol and health. – 2014. – [Электронный ресурс] – Режим доступа:
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
(Дата обращения: 24.06.2014).
145. Gloyn A.L. The search for type 2 diabetes genes/A.L. Gloyn// Ageing Res. Rev. -2003.- № 2.- P. 111-127.
146. Goracy, J. Low frequency haplotypes of E-selectin polymorphisms G2692A and C1901T give increased protection from coronary artery disease/ J.Goracy, I.Goracy, M.Kaczmarczyk // Med Sci Monit.- 2011.- Vol.17(6).- P. 334-340.
147. Grattagliano, I. The silybin-phospholipids-vitamin E complex protects against fatty degeneration, nitrosative and oxidative stress in rat models of liver steatosis/ I.Grattagliano, C.V.Diogo, D.Ferri, D.Q.Wang [et al.]// Gastroenterology.-2011.- Vol. 1(5).- P. s 985.
148. Guideline for management of post meal glucose in diabetes. International Diabetes Federation. Brussels. 2011; 37 p.
149. Guojun, B. ApoE and apoE receptors in brain lipid metabolism and AD/ B.Guojun// Molecular Neurodegeneration.-2012.- Vol. 7(1).- P.L10.
150. Gupta, A. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimers-like changes/ A.Gupta, B.Bisht, C.S.Dey //Neuropharmacology.- 2011.- Vol. 60(6).- P. 910–920.

151. Gupta, N.A. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway /N.A. Gupta, J.Mells, R.M.Dunham [et al.] //Hepatology.- 2010.- Vol. 51(5).- P. 1584–1592.
152. Gutierrez-Grobe, Y. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens/ Y.Gutierrez-Grobe, G.Ponciano-Rodriguez, M.H.Ramos, M.Uribe, N.Mendez-Sanchez// Annals of Hepatology. -2010.- Vol. 9(4).- P. 402–409.
153. Hamilton, A. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain/ A.Hamilton, S.Patterson, D.Porter, V.A.Gault, C.Holscher.// J Neurosci Res.-2011.-Vol89(4).- P.481–489.
154. Hanas, R. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement/ Hanas R., John G.// Diabetes Res Clin Pr.- 2010.-№ 90.- P. 228-230.
155. Hansen, L. Candidate genes and late-onset type 2 diabetes mellitus. Susceptibility genes or common polymorphisms? / L.Hansen //Dan Med Bull. - 2003.- Vol. 50.- P. 320-346.
156. Harada, K. A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia/ K.Harada, Y.Miyamoto [et al.]// Journal of atherosclerosis and thrombosis.- 2010.- Vol.17(2).- P.131-140.
157. Harlev, A. New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance/ A.Harlev, A.Wiznitzer //Curr. Diab. Rep.-2010.- Vol.10(3).- P. 242 – 247.
158. Harmon, R.C. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis/ R.C.Harmon, D.G.Tiniakos, C.K. Argo // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.- 2011.- Vol. 5(2).- P. 189 – 200.

159. Hart, C.L. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies/ C.L.Hart, D.S. Morrison[et al.] // BMJ.- 2010.- №340.- P. 1240.
160. Hernaez, R. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis/ R.Hernaez, M.Iazo, S.Bonekamp [et al.]// Hepatology.- 2011.- Vol. 54 (3).- P. 1082-1090.
161. Hicks, A.A. Genetic determinants of circulating sphingolipid concentrations in European populations/A.A. Hicks [et al.] // PLoS Genet.- 2009.- Vol.5(10).- P.e1000672.
162. Holder, J. The authors examined the prevalence of Alzheimers disease and apolipoprotein E allele frequencies in the Old Order Amish. A lower frequency of dementia in the Amish does not appear to be due to a reduced E4 frequency/J. Holder, B.A.Andrew, C.Warren // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. -1998.- № 10.- P.100–102.
163. Hölscher, C. Diabetes as a risk factor for Alzheimers disease: insulin signaling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimers disease/C. Hölscher// Biochem Soc Trans.-2011.-Vol.39(4).- P.891–897.
164. Hölscher, C. Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes hold promise as a novel treatment strategy for Alzheimers disease/ C.Hölscher// Recent Pat CNS Drug Discov.-2010.- Vol.5(2).- P.109–117.
165. Hölscher, C. The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration/C. Hölscher// Vitam Horm.-2010.- №84.- P.331–354.
166. Hong, S.H. Association between apolipoprotein A2 MspI polymorphism and hypertriglyceridemia in Koreans/S.H. Hong// Human Biology.- 1998.- Vol. 70(1).- P. 41.

167. Hotta, K. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease/ K.Hotta [et al.] BMC Med Genet. -2010.- Vol.11(1).- P.172.
168. Hu, X. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in shanghai work-units/ X.Hu, Y.Huang, Z.Bao [et al.] //BMC Gastroenterology. -2012.-Vol. 12(1).-P. 123.
169. Huang, P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome/P.L. Huang// Dis Model Mech.- 2009.-Vol.2(5–6).- P.231–237.
170. Implications of ADVANCE in the management of glucose lowering in diabetic patients. – 2010. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.medicographia.com/2010/01/implications-of-advance-in-the-management-of-glucose-lowering-in-diabetic-patients> (Дата обращения: 24.06.2013).
171. Inzucchi, S.E. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes/S.E. Inzucchi, R.M.Bergenstal, J.B.Buse, [et al.]// Diabetologia.- 2012.- Vol. 55.- P. 1577-1596.
172. Ismail-Beigi, F. The ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial/F. Ismail-Beigi, T.Craven, M.A.Banerji [et al.], // Lancet.- 2010.- № 376.-P. 419-430.
173. Jalan, R. Acute-on-chronic liver failure: an early biopsy is essential? / R.Jalan, R.P.Mookerjee //Gut.- 2010.- Vol. 59.-P. 1455–1456.
174. Johnson L.A. Apolipoprotein E4 exaggerates diabetic dyslipidemia and atherosclerosis in mice lacking the LDL receptor/L.A. Johnson, J.M.Arbones-Mainar, R.G.Fox [et al.] // Diabetes. -2011.- Vol. 60 (9).- P. 2285-2294.

175. Johnson, L.A. Macrovascular complications of diabetes in atherosclerosis prone mice/ L.A.Johnson, N.Maeda // *Expert Rev. Endocrinol Metab.*- 2010.- Vol.5.- P. 89–98.
176. Jun, M.. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis/ M.Jun, C.Foote, J.Lv, [et al.] // *Lancet.* -2010.- Vol. 375.-P. 1875-1884.
177. Kaneva A.M. Plasma levels of apolipoprotein-E in residents of the European North of Russia/ A.M.Kaneva, E.R.Bojko, N.N.Potolitsyna // *Lipids in Health and Disease.* -2013.- №12.- P.43.
178. Kasturiratne, A. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus/ A.Kasturiratne, S.Weerasinghe, A.Dassanayake [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 2013.- Vol. 28(1).- P. 142–147.
179. Katoonizadeh, A. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study/ A.Katoonizadeh, W.Laleman, C.Verslype [et al.] // *Gut.* 2010.- Vol. 59.- P. 1561–1569.
180. Ki-Chul, S. Combined Influence of Insulin Resistance, Overweight/Obesity, and Fatty Liver as Risk Factors for Type 2 Diabetes/ S.Ki-Chul, W.S. Jeong, S. H.Wild // *Diabetes Care.* -2012.- Vol. 35.- P. 717 – 722.
181. Kjolby, M. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export/ M.Kjolby, O.M.Andersen [et al.] // *Cell Metab.*- 2010.- Vol. 12(3).- P. 213-223.
182. Klarenbach, J. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin/ J.Klarenbach [et al.] // *CMAJ.* -2011.- Vol.183(16).- P. 1213 – 1222.

183. Krakoff, J. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program/ J.Krakoff , J.Clark, J.P.Crandall [et al.] // Obesity. -2010.-Vol. 18(9).-P. 1762–1767.
184. Kuljia, R.O. Dementia, diabetes, Alzheimers disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics/ Kuljia R.O. [et al.]// J Alzheimers Dis. -2011.- Vol. 25(1).- P.29–41.
185. Laleman, W. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions/W. Laleman [et al.]// Expert Rev. Gastroenterol.- Hepatol.-2011.- Vol.5(4).- P. 523–537.
186. Lamanna, C. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials/ C.Lamanna [et al.]// Diabetes Obes Metab. 2011.- Vol. 13.- P. 221-228.
187. Laurila, P.P Genetic association and interaction analysis of USF1 and APOA5 on lipid levels and atherosclerosis / P.P.Laurila [et al.] //Arterioscler Thromb Vasc Biol. -2010.- Vol. 30(2).- P. 346-352.
188. Lavine, J. E. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design/ J.E.Lavine, J.B.Schwimmer, J.P.Molleston [et al.] // Contemporary Clinical Trials.-2010. Vol. 31(1).- P. 62–70.
189. Lavine, J.E., 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 [et al.]// JAMA. -2011.- Vol. 305(16).- P. 1659–1668.
190. Lazo, M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994/ M.Lazo [et al.]// Am J Epidemiol.- 2013.- Vol.178(1).- P.38-45.

191. Leber, B. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease/
B. Leber et. al. // Wien. Klin. Wochenschr.-2009.- №121.- P. 732–744.
192. Lehmann, R. Circulating lysophosphatidylcholines are markers of a
metabolically benign nonalcoholic fatty liver/R. Lehmann [et al.] // - Diabetes
Care.- 2013.-Vol. 36(8).- P. 2331-2338.
193. Levene, A.P. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty
liver disease/ Levene A.P. [et al.] // Histopathology. -2012 .- Vol. 61.- P. 141-
152.
194. Lewis, J. R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update/J.R.
Lewis// Digestive Diseases and Sciences.- 2010.-Vol. 55(3).-P. 560–578.
195. Li, R. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes
mellitus: a systematic review/ R.Li, P. Zhang, L.E.Barker, F.M.Chowdhury,X.
Zhang //Diabetes Care. -2010.-Vol. 33.- P.1872–1894.
196. Lipska, K.J. Switching from rosiglitazone: thinking outside the class/
K.J.Lipska, J.S.Ross. // JAMA.-2011.- Vol. 305 (8).- P. 820 – 821.
197. Liu, Y., Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimers disease
and diabetes/ Y.Liu, F. Liu, K.Grundke-Iqbal, C-X.Gong.// J Pathol. -2011.-Vol.
225(1).- P.54–62.
198. Lohmann, C. Atherosclerotic mice exhibit systemic inflammation in
periadventitial and visceral adipose tissue, liver, and pancreatic islets/ C.
Lohmann// Atherosclerosis.- 2009.- Vol.207 (2).-P.360–367.
199. Lonardo A. Insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis: necessary but
not sufficient – death of a dogma from analysis of therapeutic studies?/
A.Lonardo, S.Bellentani, V.Ratziu, P.Loria P. // Expert Review of
Gastroenterology & Hepatology.- 2011.-Vol. 5(2).- P. 279-289.

200. Lonardo, A. Perspectives on cellular dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: a case of «multiorganelle failure»? Proceedings of a virtual workshop on nonalcoholic steatohepatitis/ A.Lonardo et.al.// Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.- 2011.-Vol. 5(2).- P. 135-139.
201. Loomba, R. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease/R. Loomba, C.B.Sirlin, J.B.Schwimmer, J.E.Lavine //Hepatology.- 2009.-Vol. 50.- P. 1282–1293.
202. Lottenberg ,A.M.. The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome/ A.M.Lottenberg, M.S.Afonso, M.S.Lavrador [et al.] // The Journal of Nutritional Biochemistry.- 2012.-Vol. 23(9).-P. 1027-1040.
203. Lu, Y. Exploring genetic determinants of plasma total cholesterol levels and their predictive value in a longitudinal study/ Y.Lu [et al.]// Atherosclerosis.- 2010.- Vol.213(1). - P. 200-205.
204. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease/ J.Ludwig, T.R.Viggianoet. al.// Mayo Clin Proc. 1980; Vol.55(7).- P.434–438.
205. Machado, M.V. Leptin in the treatment of lipodystrophy-associated nonalcoholic fatty liver disease: are we there already?/ M.V.Machado, H.Cortez-Pinto. // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.- 2013.- Vol. 7(6).- P. 513-515.
206. Malmstrum, R. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM/ R.Malmstrum, C.J.Packard, M.Caslake [et al.] // Diabetologia.- 1997.- Vol. 40.- P.454–462.
207. Mamane, Y. The C3a anaphylatoxin receptor is a key mediator of insulin resistance and functions by modulating adipose tissue macrophage infiltration and activation/ Y.Mamane, [et al.]// Diabetes.- 2009.- Vol.;58(9).-P.2006–2017.

208. Mann, J.I. Diet and diabetes revisited, yet again/J.I. Mann, L.T.Morenga//
Am. J.Clin.Nutr.- 2013.- Vol. 97.- P. 453-454.
209. Manning-Tobin, J.J. Loss of SR-A and CD36 activity reduces
atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in
hyperlipidemic mice/J.J. Manning-Tobin [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc
Biol. 2009.-Vol. 29(1).- P.19–26.
210. Margariti, A. The Severity of Histologic Liver Lesions Is Independent of
Body Mass Index in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ A.Margariti
et.al. // Journal of Clinical Gastroenterolog.- 2013.- Vol.47(3).- P. 280-286.
211. Martinez, P.P. Nutrigenetics of the postprandial lipoprotein metabolism:
evidences from human intervention studies/ P.P.Martinez [et al.] // Curr. Vasc.
Pharmacol.- 2011.- Vol.9(3).- P.287-291.
212. Matsuzaki, T., [et al.] Insulin resistance is associated with the pathology of
Alzheimer disease: the Hisayama study/ T.Matsuzaki, [et al.] //Neurology. -
2010.-Vol.75(9).- P.764–770.
213. Mazza, A. The Role of Metformin in the Management of NAFLD/ Mazza
A.et. al.// Hindawi Publishing Corporation Experimental Diabetes Research.-
2012.- Vol.- 2012.- P. 13.
214. Mc Clean, P.L. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative
processes in a mouse model of Alzheimers disease/ P.L.Mc Clean,
V.Parthsarathy, E.Faivre, C.Hölscher // J. Neurosci.- 2011.- Vol.31(17).- P.6587–
6594.
215. Moloney, A.M. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in
Alzheimers disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling/
A.M.Moloney // Neurobiol of Aging.- 2010.- Vol.31(2).- P.224–243.

216. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence/D.E. Morisky,L.W. Green, D.M.Levine D.M. // Med Care. -1986.- Vol.24.- P.67-74.
217. Musso, G. Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease/ G.Musso [et al.]// Annual Review of Medicine. -2010; Vol.61.-P. 375–392.
218. Nauck, M.A. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions and clinical implications/M.A. Nauck// Am.J. Med. -2011.- Vol. 124 (1).- P. 3-18.
219. Newton J.L. Managing systemic symptoms in chronic liver disease/ J.L.Newton, D.E. Jones // J.Hepatol.- 2012.- Vol. 56.- P.46–55.
220. Noble, D.. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review/ D.Noble et.al.// BMJ.- 2011.-Vol. 343.P. 7163.
221. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease/ R.S. O'Shea, S.Dasarathy, A.J.McCullough// Hepatology.- 2010.-Vol. 51.- P. 307–328.
222. Omagari, K. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics/ K.Omagari [et al.]// J Gastroenterol Hepatol.- 2002.- Vol. 17(10).- P.1098-1105.
223. Omer, Z. Efficacy of insulinsensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease/ Omer Z. et. al // European Journal of Gastroenterology and Hepatology.- 2010.- Vol. 22(1).- P. 18–23.
224. Omori M., Impact of serum apolipoprotein A-IV as a marker of cardiovascular disease in maintenance hemodialysis patients/M. Omori [et al.]// Ther Apher Dial. -2010.-Volo.14(3).-P.341-348.

225. Online version of IDF Diabetes Atlas. – 2014. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.idf.org/diabetesatlas/download-book> - Загл. с экрана. (Дата обращения: 24.06.2014).
226. Pacifico, L. T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease/ Pacifico L. [et al.]//World J. Gastroenterol. - 2011.-Vol. 17(25).- P. 3012-3019
227. Page, N.M. Polymorphisms in the Apolipoprotein L1 gene and their effects on blood lipid and glucose levels in middle age males/ N.M.Page, E.Olano-Martin, [et al.].//Genes Nutr.- 2006.- Vol. 1(2).- P. 133 – 135.
228. Pantalone, K.M. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis/ K.M.Pantalone, M.W.Kattan, C.Yu [et al.]// Diabet. Med. - 2012.- Vol.29(8).- P. 1029 – 1035.
229. Pereira, I. Microsomal triglyceride transfer protein and nonalcoholic fatty liver disease/ I.Pereira, J.T.Stefano, C.Oliveria //Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.- 2011.-Vol. 5(2).- P. 245 – 251.
230. Pilz, S. Insulin Sensitivity and Albuminuria: The RISC Study/ Pilz S., Rutters F., Nijpels G. [et al.] // Diabetes Care.- 2014.- Vol.37(6).- P.1597-1603.
231. Pino, A.D. Cardiovascular risk profile in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes identified by HbA1c according to American Diabetes Association Criteria/A.D. Pino, R.Scicali, S.Calanna et. al. // Diabetes Care.- 2014.- Vol. 37(5).- P. 1447-1453.
232. Poelstra, K. Targeted therapy of liver fibrosis/cirrhosis and its complications/ K.Poelstra, D.Schuppan // J Hepatol.- 2011.- Vol. 55.- P.726–728.
233. Polyzos, S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ S.A.Polyzos, J.Kountouras, C.Zavos, G.Deretzi // Journal of Clinical Gastroenterology.- 2012.- Vol. 46(4).- P. 272-284.

234. Position statement: bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. International Diabetes Federation. Brussels. 2011; 39p.
235. Potts, J.R. Alcoholic hepatitis: diagnosis and management in 2012/ J.R.Potts, S.Verma S. // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.- 2012.- Vol. 6(6).- P. 695-710.
236. Pratchayasakul W. Effects of high-fat diet on insulin receptor function in rat hippocampus and the level of neuronal corticosterone/ W.Pratchayasakul, S.Kerdphoo, // Life Sci.- 2011.- Vol.88 (13-14).- P.619-627.
237. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. 2005. [Электронный ресурс] // WHO: [сайт]. – Режим доступа: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/ (Дата обращения 24.06.2014).
238. Profenno, L.A. Meta-analysis of Alzheimers disease risk with obesity, diabetes, and related disorders/ L.A.Profenno, A.P.Porsteinsson, S.V.Faraone // Biol Psychiatry.- 2010.-Vol.67(6).- P. 505-512.
239. Promrat, K. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis/ K.Promrat, D.E.Kleiner, H.M.Niemeier [et al.] // Hepatology.- 2010.- Vol.51(1).- P. 121-129.
240. Qaseem A. The Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians/ A.Qaseem, L.L.Humphrey, D.E.Sweet [et al.] // Ann Intern Med.- 2012.- Vol. 156.- P. 218-231.
241. Rasgon, N.L. Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer disease/ N.L.Rasgon [et al.]// Neurobiol Aging.- 2011.-Vol. 32(11).-P. 1942-1948.

242. Ray, K.K. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants/ K.K.Ray, S.R.Seshasai, S.Erqou, [et al.] // Arch Intern Med.- 2010.- Vol.170.- P. 1024-1031.
243. Rebeck, G.W. The generation and function of soluble APOE receptors in the CNS/ G.W.Rebeck, M.J.Ladu // Mol Neurodegener.- 2006.-Vol.1.- P.15
244. Reboldi, G. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a metaanalysis in 73 913 patients/ G.Reboldi, G.Gentile, F. Angeli [et al.] // J Hypertens.- 2011.- Vol. 29.- P. 1253-1269.
245. Rendell, M. The future of inpatient diabetes management: glucose as the sixth vital sign/ M.Rendell, S.Saiprasad, A.G.Trepp- Carrasco// Expert Rev. Endocrinol. Metab.-2013.- Vol. 8(2).- P. 195 – 205.
246. Rideout, T. C. Getting personal: considering variable inter individual responsiveness to dietary lipid-lowering therapies/T.C. Rideout// Current Opinion in Lipidology.- 2011.- Vol. 22(1).- P. 37–42.
247. Rotheram-Borus, M.J. Diabetes buddies: peer support through a mobile phone buddy system/ M.J.Rotheram-Borus, M.Tomlinson, M.Gwegwe [et al.] // Diabetes Educator.- 2012.- Vol. 38.- P. 357-365.
248. Sacks, D.B. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus/D.B. Sacks [et al.] // Clin Chem.- 2011.- Vol.57(6).- P. e1–e47.
249. Sahebkar, A. Does PPAR γ 2 Gene Pro12Ala Polymorphism Affect Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk? Evidence from a Meta-Analysis/ A.Sahebkar// DNA and Cell Biology.- 2013.-Vol. 32(4).- P. 188-198.
250. Samson, S.L. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in nonalcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a

- randomised controlled trial/ S.L.Samson, P.Sathyanarayana, M.Jogi [et al.]// Diabetologia.- 2011.-Vol. 54(12).- P. 3093–3100.
251. Sanyal, A.J. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis/ A.J.Sanyal, E.M.Bruno, D.E.Kleiner [et al.] / Hepatology.- 2011.- Vol. 54(1).- P. 344–353.
 252. Sanyal, A.J. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis/ A.J.Sanyal, N.Chalasani, K.Kowdley [et al.] // N. Engl. J. Med.- 2010.- Vol. 362.- P. 1675–1685.
 253. Sarin, S.K. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)/ S.K.Sarin, A.Kumar, J.A.Almeida [et al.] // Hepatol. Int.-2009.-Vol. 3.- P.269–282.
 254. Saukko, M. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis/ M.Saukko, Y.A.Kesäniemi, O.Ukkola // Metab Syndr Relat Disord.- 2010.- Vol 8(5).- P. 425-430.
 255. Sawabe, M. Smoking confers a MTHFR 677C>T genotype-dependent risk for systemic atherosclerosis: results from a large number of elderly autopsy cases that died in a community-based general geriatric hospital/ M.Sawabe, T.Arai, A.Araki [et al.]// J Atheroscler Thromb.- 2009.- Vol. 16(2).- P. 91-104.
 256. Sazici, A. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis/A. Sazici, G.Akpınar, C.Aygun [et al.]// Dig Dis Sci. 2008 Dec. Vol.53(12).- P.:3218-24. doi: 10.1007/s10620-008-0271-5. Epub 2008 May 9.
 257. Schadt, E.E. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases/E.E. Schadt// Nature.-2009.- Vol. 461(7261).- P.218–223.
 258. Schaper, N.C. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working

- Group on the Diabetic Foot/ N.C.Schaper, G.Andros, J.Apelqvist [et al.]
//Diabetes Metab Res Rev. – 2012.- Vol. 28.- P. 218-224.
259. Schmidt, M. The atherosclerosis risk in communities study/ M.Schmidt, B.Duncan, H.Bano [et al.] // Diab. Care.- 2005.- Vol. 28.- P. 2013 – 2018.
260. Schrijvers, E.M. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study/ E.M.Schrijvers, J.C.Witteveen, E.J.Sijbrands // Neurology.- 2010.- Vol.75(22).- P.1982–1987.
261. Schweizer, A. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin/ A.Schweizer, S.Dejager, J.E.Foley // Diabetes Ther.- 2012.- Vol. 3(1).- P. 8.
262. Sharma, V. Influence of apolipoprotein A-V on the metabolic fate of triacylglycerol/ V.Sharma, T.M.Forte, R.O.Ryan // Curr Opin Lipidol.- 2013.- Vol. 24(2).- P. 153–159.
263. Sheron, N. Projections of alcohol deaths—a wake-up call/ N.Sheron, C.Hawkey, I.Gilmore // Lancet.- 2011.- Vol. 377.- P. 1297-1299.
264. Shinozaki, S. Liver-specific Inducible Nitric-oxide Synthase Expression Is Sufficient to Cause Hepatic Insulin Resistance and Mild Hyperglycemia in Mice/ S.Shinozaki, C.S.Chio, N.Shimizu [et al.] // J Biol Chem. -2011.- Vol. 286 (40).- P. 34959-34975.
265. Shirts, B.H. Evaluation of the gene-age interactions in HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels: the impact of the SORT1 polymorphism on LDL cholesterol levels is age dependent/ B.H.Shirts, S.J.Hasstedt, P.N.Hopkins, S.C.Hunt // Atherosclerosis. – 2011.- Vol. 217(1).- P. 139-141.
266. Siddiqui, M.S. Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis/ M.S.Siddiqui, R.K.Sterling, V.A.Luketic [et al.] //Gastroenterology.-2014.- Vol.145(6).- P. 1271-1279.

267. Siegert, S. Diagnosing fatty liver disease: a comparative evaluation of metabolic markers, phenotypes, genotypes and established biomarkers/ S.Siegert, Z.Yu, R.Wang-Sattler, T.Illig, J.Adamski [et al.] // PLoS ONE 8(10): e76813.
268. Sims-Robinson, C. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? / C. Sims-Robinson, B.Kim, A.Rosko, E.L.Feldman // Nat Rev Neurol.- 2010.-Vol.6(10).- P.551–559.
269. Sinclair, A.J. The European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary/ A.J.Sinclair, G.Paolisso, M.Castro [et al.] // Diabetes Metab. -2011.- Vol. 37. – P. S27-S38.
270. Sindu, S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Bariatric Surgery/ S.Sindu, A.Baranova, M.Zobair //Expert Rev Gastroenterol Hepatol.- 2012.- Vol. 6(2). – P.163-171.
271. Sookoian, S. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity/ S.Sookoian, G.O.Castano, A.L.Burgueno et. al // J Lipid Res.- 2009.- Vol.50(10). - P. 2111–2116.
272. Speliotes, E.K. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits/ E.K.Speliotes [et al.] // PLoS Genet.-2011.- Vol. 7(3). – P. e1001324.
273. Standards of Medical Care in Diabetes -2013. Diabetes Care. – 2013.-Vol. 36(1). - P. s11-s66.
274. Stefan, N. The metabolically benign and malignant fatty liver / N.Stefan, H.-U.Haring // Diabetes.- 2011.- Vol. 60(8). P. 2011–2017.
275. Suh, S. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? /S. Suh, K.W.Kim//Diabetes Metab J.- 2011.- Vol.35.- P.193–198.

276. Talbot K. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimers disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline/ K.Talbot, H.Wang, H.Kazi [et al.] // J Clin Invest.-2012.- Vol. 122(4).- P.1316–1338.
277. Tan, Z.S. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults, the Framingham Offspring Study/Z.S. Tan [et al.] //Diabetes Care.-2011.- Vol.34(8).- P. 1766–1770.
278. Tanti J-F. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation/ J.F.Tanti, J.Jager // Curr Opin Pharmacol.-2009.- Vol.9(6). – P. 753–762.
279. Tessari, P. Hepatic lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease/ P.Tessari, A.Coracina, A.Cosma, A.Tiengo // Nutr Metab Cardiovasc Dis.- 2009.- Vol.19.- P. 291–302.
280. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med.- 2010. - Vol. 363.- P. 233-244.
281. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med.- 2010.- Vol.362.- P. 1563-1574.
282. The economic cost and health burden of liver diseases in Australia.-2013.
283. Thongket, P. Single nucleotide polymorphism in exon of ApoE receptor 2 gene associated with dyslipidemia in a Thai population/ P.Thongket, S.Chatsuriyawong, W.Seesom [et al.] // International Journal of Chemical, Environmental & Biological Sciences.- 2013.- Vol. 1(1).- P. 18-20.

284. Thyfault, J.P. Linking aerobic fitness, nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome/J.P. Thyfault // Expert Rev. Endocrinol. Metab.- 2009.- Vol. 4(4). – P. 299 – 301.
285. Tilg, H.Relevance of TNF- α gene polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease/ H.Tilg, A.R.Moschen //Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.- 2011.- Vol. 5(2).- P. 155 158.
286. Tiniakos, D. G. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis/D.G. Tiniakos, M.B.Vos, E.M.Brunst// Annual Review of Pathology.- 2010.- Vol. 5.- P. 145–171.
287. Toledo-Corral, C.M. Ectopic fat deposition in prediabetic overweight and obese minority adolescents/C.M. Toledo-Corral, T.L.Alderete, H.H.Hu [et al.] // J Clin. Endocrinol. Metab.- 2013.- Vol. 98(3).- P.1115–1121.
288. Total alcohol per capita (15+ years) consumption, in litres of pure alcohol. 2010. – [Электронный ресурс] – Режим доступа:
http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_consumption_per capita_2010.png (Дата обращения: 24.06.2014).
289. Tsukamoto, K. Identification of apolipoprotein D as a cardioprotective gene using a mouse model of lethal atherosclerotic coronary artery disease/ K.Tsukamoto, D.R.Mani, J.Shi [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci.- 2013.- Vol. 110(42). – P. 17023-17028.
290. Tuyama, A.C. Non-alcoholic fatty liver disease/ A.C.Tuyama, C.Y.Chang // Journal of Diabetes.- 2012.- Vol. 4(3).- P. 266-280.
291. Umpierre, D. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis/D. Umpierre, P.A.Ribeiro, C.K.Kramer [et al.] // JAMA.- 2011.- Vol. 305.- P. 790- 1799.

292. Umpierrez, G.E. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline/G.E. Umpierrez, R.Hellman, M.T.Korytkowski [et al.]; // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2012.- Vol. 97 (1). –P. 16 – 38.
293. Vasan, R.S. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data/ R.S.Vasan [et al.] // Jama. – 2009.- Vol. 302(2).- P.168–178.
294. Via, M.A. Inpatient enteral and parenteral nutrition for patients with diabetes/ M.A.Via, J.I.Mechanick // Curr. Diab. Rep.- 2011.- Vol. 11(2).- P. 99 – 105.
295. Ward, S. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events/ S.Ward, J.M.Lloyd, A.Pandor [et al.] // Health Technol Assess.- 2007.- № 14.- P. 150-160.
296. Warrilow, S.J. Predictions and outcomes for the critically ill patient with cirrhosis: is it time to settle on the SOFA and let jaundiced views on the outcome MELD away/ S.J. Warrilow// Crit. Care Med.- 2010.- Vol. 38.- P. 2259–2260.
297. Whiting, D.R. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030/ D.R.Whiting, L.Guariguata, C.Weil [et al.] // Diabetes Res Clin Pract.- 2011.- Vol. 94.- P. 311-321.
298. WHO Model List of Essential Medicines, 17th list. WHO 2011.
299. Williams, C.D. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study/ C.D.Williams, J.Stengel,M.I. Asike[et al.] // Gastroenterology.- 2011.- Vol. 140. – P. 214-231.
300. Williamson R.M. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh

Type 2 Diabetes Study/R.M. Williamson, J.F.Price,S. Glancy, E.Perry, L.D.Nee, P.C.Hayes [et al.]// Diabetes Care.- 2011.- Vol. 34.- P.1139-1144.

301. World Health Organization (2010). Global Information System on Alcohol and Health (GISAH). – 2010. - [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.who.int/globalatlas/alcohol> (Дата обращения 24.06.2014)
302. Xiao, J. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges/J. Xiao, R.Guo, M.L.Fung [et al.] // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.- 2013.- Vol. 12(2).- P. 125-135.
303. Yang, X. Validation of candidate causal genes for obesity that affect shared metabolic pathways and networks / X.Yang [et al.] // Nat Genet.- 2009.-Vol. 41(4).- P.415–423.
304. Yang, X. Identification and validation of genes affecting aortic lesions in mice/ X.Yang, L.Peterson, R.Thieringer [et al.] // J Clin Invest. -2010.- Vol. 120(7).- P. 2414–2422.
305. Yi-Hui, H. Structural and functional characterization of human apolipoprotein E 72-166 peptides in both aqueous and lipid environments/ H.Yi-Hui, C.Chi-Yuan // Journal of Biomedical Science.- 2011.- Vol. 18.- P.4.
306. Zhao, Q. Synergistic effect between apolipoprotein E ϵ 4 and diabetes mellitus for dementia: result from a population-based study in urban China/ Q.Zhao, Y.Xiong, D.Ding, Q.Guo, Z.Hong // J Alzheimers Dis.- 2012.- Vol.32(4).- P.1019-1027. doi: 10.3233/JAD-2012-120442.
307. Zhao, W-Q. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimers disease/W.-Q. Zhao, M.Townsend // Biochim Biophys Acta.-2009.- Vol.1792(5).- P.482–496.

308. Zhong, H. Integrating pathway analysis and genetics of gene expression for genome-wide association studies/ H.Zhong, X.Yang, L.M.Kaplan, C.Molony, E.E.Schadt // Am J Hum Genet.- 2010.-Vol.86(4). - P.581–591.
309. Zoungas, S. Severe hypoglycemia and risk of vascular events and death/ S.Zoungas, A.Patel, J.Chalmers [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. –Vol. 363.- P. 1410-1418.
310. Zoungas S., Turnbull F. Intensive glucose-lowering therapy in people with type 2 diabetes: what do we learn from a new meta-analysis of randomized controlled trials? Evid Based Med. 2012; 17 (3): 98-99.