

# THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN

Scientific-practical journal

2024. № 1

# O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ <i>Маманазарова Д.К., Искадєрова С.Дж., Турсунбаєв Р.С., Садирова К.И.</i> .....	83
СОВЕРМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ <i>Аляви А.Л., Собирова Г.Н., Каримов М.М., Шадманова Д.А.</i> .....	87
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА <i>Эшимбетов А.Э., Мамасалиев Н.С., Фозилов А.В., Абдуллаев Э.Р.</i> .....	93
СПЕЦИФИКА ПАТОГЕНЕЗА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ <i>Собирова Г.Н., Каримов М.М., Шадманова Д.А.</i> .....	97

### РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

TIZZA VA SON BO'G'IMLARINING OSTEOARTRITI SHAKLLANISHIDA GEMODINAMIK OMILLARNING ANAMIYATI <i>Aliaxunova M.Yu.</i> .....	105
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Маткомбаров Ж.А., Алиахунова М.Ю., Каримов М.М.</i> .....	109
ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ <i>Даминов А.Б.</i> .....	114
СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИНГ II–III БОСҚИЧИДАГИ БЕМОРЛАРДА ДОБЕЗЕЛАТ КАЛЬЦИЙ ПРЕПАРАТИНИНГ БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ <i>Даминова Л.Т., Шукурова Л.Х.</i> .....	120
ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК <i>Игамбердиева Р.Ш., Абдуллаев Ш.С.</i> .....	125

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

СИСТЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Узоков Ж.К., Аширбаев Ш.П., Вихров И.П., Муминов Ш.К., Исхаков Ш.А.</i> .....	132
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО – ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИСПНОЭ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА <i>Аляви Б.А., Даминов Б.Т., Абдуллаев А.Х., Расулев Ё.Э., Халмухамедов Ж.А., Юлдашова Ю.Х.</i> .....	137
TOSHKENT MINERAL SUVINING SHIFOBAXSH TA'SIRI <i>Aliaxunova M.Yu.</i> .....	144
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД НЕОГЕНОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НА УЧАСТКЕ БОСТОНБУВА ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Халмирзаев Ш., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Алиахунова М.Ю., Шокиров А.Т.</i> .....	151
МЕТАБОЛИК СОҒЛОМ ВА АСОРАТЛАНГАН СЕМИЗЛИК АНИҚЛАНГАН ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА МАНСУБ АЁЛЛАРДА КЛИНИК-МЕТАБОЛИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ҚИЁСИЙ ТАВСИФИ <i>Дадабаева Р.К.</i> .....	155
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 <i>Хашимов А.А., Талипова Ю.Ш., Тулабоева Г.М., Сагатова Х.М., Ахмадалиев Б.К.</i> .....	162

### РАЗНОЕ

СЛУЧАЙ ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ <i>Скосырева О.В., Сабиров М.А., Бобокулов М.Б.</i> .....	171
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

- risk of variceal hemorrhage. Vestnik MUZ GB №2. 2011. Vol. 15. P. 42–52.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос.журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016. Vol. 26(4). P. 71–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosina E.A., Bessonova E.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V.
  - Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Rus.J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016. Vol. 26(4). P. 71–102.
  - Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Рос.журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016. Vol. 26(1). P. 44–53. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V. Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. Rus.J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016. Vol. 26(1). P. 44–53].
  - Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry I., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016. Vol. 64(1). P. 73-84. DOI:10.1002/hep.28431.
  - Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018. Vol. 67(1). P. 328-357. DOI:10.1002/hep.29367.

УДК: 616.36-003.826

## СОВЕРМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

АЛЯВИ А.Л., СОБИРОВА Г.Н., КАРИМОВ М.М., ШАДМАНОВА Д.А.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
терапии и медицинской реабилитации;  
Ташкентская медицинская академия*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – оценить современные возможности терапевтического лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени посредством метаанализа научных данных.

**Материалы и методы.** Поиск научных данных проводили в интернет ресурсе баз данных – Research Gate.net, Elsevier.com, Cochrane.org, NOCDM.com, Scopus.com. В результате процесса отбора и ревью данных было отобрано 21 рукопись для дальнейшего метаанализа данных.

**Выводы.** Несмотря на многообразие применяемых лекарственных средств, на сегодняшний день нет разработанного единого подхода к фармакологической терапии неалкогольной жировой болезни печени. Однако при анализе полученных научных данных была выявлена тенденция к индивидуальному типу комбинированного терапевтического воздействия на пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. То есть лечение направленного характера, как на неалкогольную жировую болезнь печени, так и на сопутствующие состояния – сердечно-сосудистую патологию, диабет, ожирение, метаболический синдром и пр. Все это дает возможность для формирования персонализированных терапевтических подходов, а также создания лечебно-диагностического алгоритма по оказанию комплексной медицинской помощи пациентам, страдающим от неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); лечение НАЖБП.

### SUMMARY

#### MODERN ASPECTS THERAPEUTIC TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Alyavi A.L., Sobirova G.N., Karimov M.M., Shadmanova D.A.

**Republican specialized scientific and practical medical center for therapy and medical rehabilitation;  
Tashkent medical academy**

**The purpose of the study is** to evaluate the current therapeutic treatment options for patients with non-alcoholic fatty liver disease through a meta-analysis of scientific data.

**Materials and methods.** The search for scientific data was carried out on the Internet database resource – ResearchGate.net, Elsevier.com, Cochrane.org, NOCDM.com, Scopus.com. As a result of the screening and

---

data review process, 21 manuscripts were selected for further data meta-analysis.

**Conclusions.** Despite the variety of drugs used, today there is no developed unified approach to the pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease. However, when analyzing the scientific data obtained, a tendency was revealed towards an individual type of combined therapeutic effect on patients with non-alcoholic fatty liver disease. That is, treatment of a targeted nature, both for non-alcoholic fatty liver disease and for concomitant conditions – cardiovascular pathology, diabetes, obesity, metabolic syndrome, etc. All this makes it possible to develop personalized therapeutic approaches, as well as create a diagnostic and treatment algorithm to provide comprehensive medical care to patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); non-alcoholic steatohepatitis (NASH); treatment of NAFLD;

**Введение.** Лечение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) остается серьезной проблемой глобального характера из-за неуклонного увеличения численности пациентов с данной патологией. О чем свидетельствует ежегодное увеличение финансовых затрат, приходящихся на пациентов с НАЖБП [1]. По некоторым оценкам, ежегодные финансовые расходы на пациентов с НАЖБП, превышают 35 миллиардов евро в странах Евросоюза и около 100 миллиардов долларов в Соединенных Штатах Америки [2, 3]. В свою очередь современное лечение НАЖБП основывается на предотвращении основных патогенетических факторов (инсулинрезистентность, ожирение и метаболический синдром) [4]. В связи с этим широкую популярность стали обретать препараты, повышающие уровень чувствительности тканей к инсулину, а также препараты, способствующие снижению массы тела человека и их комбинации [5]. Судя по всему, эта концепция является недостаточно эффективной исходя из вышеуказанных экономических данных [6]. Однако безальтернативность и недостаточная изученность существующих медикаментозных форм терапии НАЖБП побуждает научное сообщество к дальнейшему изучению данной проблемы. В основе которой лежат задачи по снижению эпидемиологического статуса данной нозологии [7, 8, 9].

**Цель исследования** – с помощью метаанализа научных данных оценить возможности современных видов лечения неалкогольной жировой болезни печени.

**Материалы и методы.** Поиск научных публикаций, посвященных изучению диагностики пациентов с НАЖБП, проводили в электронных базах данных ResearchGate.net, Elsevier.com, Cochrane.org, NOCDM.com, Scopus.com. В исследование было включено 21 наиболее цитируемые источники из 419 научных работ, посвященных проблеме изучения фармакологических и немедикаментозных методов лечения НАЖБП. Анализ полученных данных проводили среди научных работ, опубликованных в период последних 10 лет.

**Результаты.** Фармакологическое лечение НАЖБП имеет разнообразные методы и подходы. Однако судя по существующим исследованиям на сегодняшний день ни один из них не было выделено в группу специфических методов ле-

карственной терапии НАЖБП. К одним из потенциально эффективных лекарственных препаратов относят «пиоглитазон» – который зарегистрирован в международном реестре лекарственных препаратов, как средство лечения сахарного диабета 2 типа (СД-2). Данный препарат воздействует как на метаболизм жировой ткани, так и на компоненты воспаления, действуя посредством транскрипционного фактора пероксисомного рецептора, активируемого гамма-пролифератором (PPAR- $\gamma$ ). Пиоглитазон уменьшает стеатоз печени за счет массового поглощения жирных кислот адипоцитами и, следовательно, уменьшает поступление жирных кислот в другие органы, такие как печень. Кроме того, пиоглитазон также повышает регуляцию адипонектина, адипокина с антистеатогенным действием и инсулино-сенсibiliзирующими свойствами [10]. По мнению K.Cusi и соавт. (2016), у значительной части пациентов с НАЖБП эти эффекты приводят к уменьшению стеатоза печени, а также воспаления [11]. V.Ratziu и соавт. (2010) проанализировали действие и сроки наступления эффекта от приема пиоглитазона среди пациентов с НАЖБП. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что максимальные метаболические улучшения достигаются в течение 1 года терапии пиоглитазона. К сожалению, на данный момент роль пиоглитазона при НАЖБП ограничена профилем его побочных эффектов, особенно увеличением веса пациентов. Кроме того, доказательств того, что этот класс лекарственных средств благотворно влияет на устранения фиброза печени, противоречивы [12]. В исследовании M.Ekstedt и соавт. (2016) подчеркнули важность, учета того, что фиброз является единственной гистологической детерминантой, которая может предсказать как смертность от всех причин, так и смертность, связанную с прогрессированием НАЖБП [13].

Считается, что в патогенезе НАЖБП участвует окислительный стресс, который способствует воспалению и повреждению гепатоцитов. Учитывая антиоксидантное и противовоспалительное действие витамина «Е», была изучена его роль как терапевтического средства в лечении НАЖБП. Испытания K.Promrat и соавт. (2010) продемонстрировали, что применение витамина «Е» в качестве средства лекарственной терапии оказывает положительный эффект. Данный препарат умень-

шает тяжесть стеатоза и воспалительного процесса в печени. Характерным признаком приема витамина «Е» при НАЖБП, является снижение уровня аминотрансфераз. В настоящее время витамин «Е» рекомендуется в качестве варианта лечения для отдельных пациентов с тяжелым течением НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), при условии подтверждения диагноза с помощью биопсии. Кроме того, не существует убедительных доказательств того, что витамин «Е» улучшает фиброз печени [14].

Несколько лекарственных средств, в том числе обетихолева кислота (ОХК), элафибранор, селонсертиб и ценикривирок, имеют удовлетворительную эффективность и хорошо продемонстрировали свой терапевтический потенциал в рамках рандомизированных контролируемых исследований. ОХК способна активировать ядерный рецептор фарнезоида-Х в печени, что приводит к улучшению чувствительности печени к инсулину и снижению глюконеогенеза, воспаления, липогенеза и фиброза. В данный момент побочное действие ОХК не изучено и требует дальнейших исследований [15]. Препарат элафибранор являющийся агонистом PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\delta$ , способен повысить чувствительность к инсулину и уменьшает воспаление печени. В экспериментальном исследовании B.Staels и соавт. (2013) удалось впервые отметить положительный эффект элафибранора на модели мышей с явлениями печеночного фиброза [16]. Первоначальные клинические результаты применения элафибранор показали, многообещающие результаты в разрешении умеренной и тяжелой степени НСГ и значительного снижения кардио-метаболических осложнений [17]. Лекарственная форма селонсертиба способна ингибировать киназу-1, которая регулирует сигнальный путь апоптоза, в свою очередь влияющую на формирование фиброза печени [18]. Во время клинических исследований у пациентов, получавших селонсертиб, наблюдалось улучшение по нескольким показателям тяжести заболевания печени, включая фиброза и стеатоз печени [19].

Сеникривирок, антагонист хемокиновых рецепторов-2 и 5, уменьшает воспаление, оказывает антифиброзное действие и улучшает чувствительность к инсулину. Клиническое исследование препарата сеникривирок продемонстрировали значительное улучшение фиброза печени после 1 года лечения. При этом S.L.Friedman и соавт. (2018) выявили, что у 20,0% пациентов, принимающих сеникривирок отмечено значительное улучшение, по сравнению с 10,0% наблюдаемых в группе плацебо [20].

Учитывая тесную связь между СД-2 и НАЖБП, было проведено множество исследований влияния противодиабетических препаратов на лечение НАЖБП. Хотя пиоглитазон является единственным одобренным противодиабетическим препаратом для лечения НАСГ, агонисты глюко-

гоноподобного пептида-1 (ГПП-1), такие как лираглутид, также показали многообещающую эффективность. Данная группа препаратов имеет более длительный период полувыведения, чем эндогенные варианты ГПП-1, но оказывают тождественные эффекты. Среди них стимуляция секреции инсулина, ингибирование глюкагона, снижение выработки глюкозы в печени и задержка опорожнения желудка [21]. Кроме того, агонисты ГПП-1 способствуют снижению веса за счет индукции чувства насыщения, хотя отчасти это может происходить и за счет увеличения термогенеза в бурой жировой ткани [22]. Частота ответа на лираглутид с точки зрения разрешения НСГ на 30,0% выше, чем у плацебо [21]. Как следствие, положительное влияние данных лекарственных средств воздействует на метаболические процессы, в том числе снижая вес, глюкозу и липидный профиль.

В нескольких пилотных исследованиях было показано, что ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (SGLT-2) значительно снижают уровни АЛТ, массу тела, а также индекс жировой дистрофии печени у пациентов с НАЖБП [22]. Влияние ингибиторов SGLT-2 на изменения гистологической картины печени не подтверждено, и поэтому дальнейшие испытания представляют собой особую значимость. Другие противодиабетические средства, включая метформин или ингибиторы дипептидилпептидазы-4, не имеют надежных данных о положительном эффекте при НАЖБП.

Одним популярным лекарственным веществом для борьбы с НАЖБП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), [23]. Благодаря антиапоптотическим и противовоспалительным свойствам данной группы кислот, УДХК позволяет нам облегчить течение НАЖБП. В метаанализе Z.Xiang и соавт. (2013), приводят данные 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1160 пациентов с НАЖБП. Среди масштабной выборки пациентов, половине проводили лечение с использованием УДХК в дозировке 28,0–35,0 мг/кг, а другой части пациентов проводили комбинированное лечение УДХК с витамином «Е», силимарином, а также препаратов глицирризиновой кислоты. Курс лечения среди участников исследования составил от 3 месяцев до 2 лет. При этом использование в качестве монотерапии НАЖБП – УДХК, продемонстрировало значимые улучшения функциональных способностей печени посредством нормализации ферментов АСТ, АСТ и ГГТ. Среди 25,0% участников, которые получали монотерапию УДХК, было выявлено снижение степени стеатоза и явлений фиброза. С другой стороны, пациенты, получавшие комбинированную терапию, имели тождественные результаты. В связи с этим авторы ссылаются на однозначную эффективность применения УДХК в качестве моно или комбинированной терапии НАЖБП [24]. В исследовании М.В.Маевская и соавт. (2019), при-

водят данные о влиянии УДХК на инсулинрезистентность, а также подчеркивают ведущую роль инсулинрезистентности в патогенезе метаболического синдрома и НАЖБП. Авторы указывают на нормализацию липидного профиля и ферментного статуса АСТ и АЛТ при использовании УДХК в качестве терапии НАЖБП [25].

Несмотря на отсутствие понимания механизма влияния на НАЖБП, такой препарат, как аторвастатин применяют в странах СНГ. Данные, которые говорят о положительном влиянии аторвастатина получены при «случайном» анализе вторичных данных клинического исследования. T.Foster и соавт. (2011), оценивали влияние аторвастатина, витамина «С» и витамина «Е» на развитие сердечно-сосудистых заболеваний среди условно здорового контингента (без СД-2 и уровнем АСТ и АЛТ при биохимическом анализе крови, не превышающим уровень более чем в 1,5 раза от нормированных значений). Во время сбора анамнеза среди 80,0% участников отмечали клинические признаки НАЖБП. Спустя 40 мес. после приема комбинированной формы лекарственных препаратов, в том числе аторвастатина, у 34,0% отсутствовали признаки НАЖБП [26]. Неизвестно, за счет какого именно компонента лечения достигнут такой результат. Поскольку отсутствовало гистологическое подтверждение диагноза НАЖБП, вероятно, данные результаты недостоверны. Однако стоит отметить, что согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП, сочетанный прием УДХК и аторвастатина патогенетически обоснован при НАЖБП и практически значим [27]. Однако данная комбинация не нашла широкое международное применение, в качестве фармакологической модели терапии пациентов с НАЖБП.

Текущие международные рекомендации по лечению пациентов с НАЖБП в основном сосредоточены на изменении образа жизни. Основной целью ремоделирования образа жизни пациентов с НАЖБП является снижение веса и улучшение основных метаболических, сердечно-сосудистых факторов риска развития НАСГ. Даже относительно небольшая потеря веса может привести к значительному снижению процентного содержания жира в печени, улучшению чувствительности к инсулину, улучшению кардиометаболических факторов риска и улучшению долгосрочных результатов. Рандомизированное контролируемое исследование K.Promrat и соавт. (2010) показало, что потеря веса на 7,0% привела к гистологически более лучшим показателям, включая уменьшение стеатоза, уменьшение количества увеличенных

гепатоцитов и уменьшение долькового воспаления [14]. В целом, ограничение калорий, в отличие от изменения состава макронутриентов, кажется наиболее эффективным методом. Изменение режима питания и нутритивного состава пищи оказывает наибольшее влияние на снижение веса и улучшение состояния печени [27]. G.Ratziu и соавт. (2018) смогли аргументировать влияние повышенной физической активности и ее связь со значительным уменьшением тяжести стеатоза печени, уменьшением висцеральной жировой ткани и свободных жирных кислоты в плазме, тем самым снижая вероятность развития НАСГ и фиброза печени [12]. Различные механизмы, включающие провоспалительные цитокины адипоцитов (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ), способствуют важной взаимосвязи между жировой тканью и развитием и прогрессированием НАЖБП [28, 29]. Несмотря на то, что потеря веса считается наиболее важным звеном в лечении НАЖБП, в исследовании M.C.Ryan и соавт. (2019) показано, что нейтральная по весу средиземноморская диета приносит пользу в снижении стеатоза печени и улучшении чувствительности к инсулину. Высказано предположение, что за счет увеличения потребления мононенасыщенных, полиненасыщенных жирных кислот и снижение потребления насыщенных жирных кислот, средиземноморская диета может снизить липогенез в печени и уменьшить стеатоз печени [30]. Недостатком изменения образа жизни является сложность, связанная с внедрением и поддержанием диеты, а также физической активностью. Чтобы добиться хорошего эффекта лечения, образ жизни должен быть реалистично изменен для каждого пациента. Учитывая связь между НАЖБП, МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, важно оценивать риски и сопутствующие заболевания, такие как СД-2, дислипидемия и гипертония [31].

**Выводы.** Несмотря на многообразие применяемых лекарственных средств, на сегодняшний день нет разработанного единого подхода к фармакологической терапии НАЖБП. Однако при анализе полученных научных данных была выявлена тенденция к индивидуальному типу комбинированного терапевтического воздействия на пациентов НАЖБП. То есть лечение направленного характера, как на НАЖБП, так и на сопутствующие состояния – сердечно-сосудистую патологию, диабет, ожирение, метаболический синдром и пр. Все это дает возможность для формирования персонализированных терапевтических подходов, а также создания лечебно-диагностического алгоритма по оказанию комплексной медицинской помощи пациентам, страдающим от НАЖБП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi Z.M., Stepanova M., Younossi Y., Golabi P., Mishra A., Rafiq N., Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020 Mar. Vol. 69(3). P. 564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019–318813.
2. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y., Racila A., Hunt S., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016

- Nov. Vol. 64(5). P. 1577–1586. doi: 10.1002/hep.28785.
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May. Vol. 158(7). P. 1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.
  4. Zhang C.H., Cheng Y., Zhang S., Fan J., Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int*. 2022 Aug. Vol. 42(9). P. 2029–2041. doi: 10.1111/liv.15251. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35319165.
  5. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan. Vol. 70(1). P. 151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
  6. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug; 79(2). P. 516–537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990226.
  7. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021 Jun 5; 397(10290). 2212–2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
  8. Tabibian J.H., Lazo M., Durazo F.A., Yeh H.C., Tong M.J., Clark J.M. Nonalcoholic fatty liver disease across ethno-racial groups: do Asian-American adults represent a new at-risk population? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar; 26(3). P. 501–519. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06443.x
  9. Younes R., Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis*. 2019 Feb;39(1):86-95. doi: 10.1055/s-0038-1677517
  10. Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L., Kruszynska Y.T., Norman R.A., Sinha M., Olefsky J.M. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):2968-74. doi: 10.2337/diabetes.51.10.2968. PMID: 12351435.
  11. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., Tio F., Hardies J., Darland C., Musi N., Webb A., Portillo-Sanchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 6. Vol. 165(5). P. 305–315. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322798.
  12. Ratzu V., Charlotte F., Bernhardt C., Giral P., Halbron M., Lenaour G., Hartmann-Heurtier A., Bruckert E., Poynard T. LIDO Study Group. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology*. 2010 Feb; 51(2). P. 445–453. doi: 10.1002/hep.23270. PMID: 19877169.
  13. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May; Vol. 61(5). P. 1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25125077.
  14. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R., Fava J.L., Wing R.R. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan; Vol. 51(1). P. 121–129. doi: 10.1002/hep.23276. PMID: 19827166; PMCID: PMC2799538.
  15. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., Chalasani N., Dasarathy S., Diehl A.M., Hameed B, Kowdley K.V., McCullough A., Terrault N., Clark J.M., Tonascia J, Brunt EM, Kleiner D.E., Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 14; 385(9972). P. 956–965. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4. Epub 2014 Nov 7. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 14; 385(9972). P. 946. Erratum in: *Lancet*. 2016 Apr 16; 387(10028):1618. PMID: 25468160; PMCID: PMC4447192.
  16. Staels B., Rubenstrunk A., Noel B., Rigou G., Delataille P., Millatt L.J., Baron M., Lucas A., Tailleux A., Hum D.W., Ratzu V., Cariou B., Hanf R. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013. Dec. Vol. 58(6). P. 1941–52. doi: 10.1002/hep.26461. Epub 2013 Oct 29. PMID: 23703580.
  17. Ratzu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leheret P., Serfaty L, Romero-Gomez M., Boursier J., Abdelmalek M., Caldwell S., Drenth J, Anstee Q.M., Hum D., Hanf R., Roudot A., Megnien S., Staels B., Sanyal A.; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016. May; Vol. 150(5). P. 1147–1159.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038. Epub 2016 Feb 11. Erratum in: *Gastroenterology*. 2017 Jun; Vol. 152(8). 2084. PMID: 26874076.
  18. Brenner C., Galluzzi L, Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013 Sep. Vol. 59(3). P. 583–594. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.033. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23567086.

19. Loomba R., Lawitz E., Mantry P.S., Jayakumar S., Caldwell S.H., Arnold H., Diehl A.M., Djedjos C.S., Han L., Myers R.P., Subramanian G.M., McHutchison J.G., Goodman Z.D., Afdhal N.H., Charlton M.R.; GS-US-384-1497 Investigators. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018 Feb; Vol. 67(2). P. 549–559. doi: 10.1002/hep.29514. Epub 2017 Dec 26. Erratum in: *Hepatology*. 2018 May; 67(5). 2063. PMID: 28892558; PMCID: PMC5814892.
20. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A., Abdelmalek M.F., Aithal G.P., Caballeria J., Francque S., Farrell G., Kowdley K.V., Craxi A., Simon K., Fischer L., Melchor-Khan L., Vest J., Wiens B.L., Vig P., Seyedkazemi S., Goodman Z., Wong V.W., Loomba R., Tacke F., Sanyal A., Lefebvre E. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1754–1767. doi: 10.1002/hep.29477. Epub 2018 Jan 29. PMID: 28833331; PMCID: PMC5947654.
21. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., Hazlehurst J.M., Guo K. LEAN trial team; Abouda G., Aldersley M.A., Stocken D., Gough S.C., Tomlinson J.W., Brown R.M., Hübscher S.G., Newsome P.N. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016. Feb 13. 387(10019):679–690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26608256.
22. Drucker D.J. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: the 2014 Banting Lecture. *Diabetes*. 2015 Feb. Vol. 64(2). P. 317–326. doi: 10.2337/db14-1514. PMID: 25614665.
23. Takase T., Nakamura A., Miyoshi H., Yamamoto C., Atsumi T. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin: an association with glucose-lowering effects. *Endocr J*. 2017 Mar 31. Vol. 64(3). P. 363–367. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0295. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27980239.
24. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140
25. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. *Терапевтический архив*. 2019. №2., doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
26. Foster T., Budoff M.J., Saab S., Ahmadi N., Gordon C., Guerci A.D. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan; Vol. 106(1). P. 71–77. doi: 10.1038/ajg.2010.299. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20842109.
27. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. 2015.
28. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yaqbasan A., Dogan S., Baskol G. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 27(2). P. 142–149. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264
29. Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology*. 2009 May; Vol. 136(5). P. 1490–1492. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.019. Epub 2009 Mar 21. PMID: 19318102; PMCID: PMC2677123.
30. Moschen A.R., Molnar C., Geiger S., Graziadei I., Ebenbichler C.F., Weiss H., Kaser S., Kaser A., Tilg H. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut*. 2010 Sep; Vol. 59(9). P. 1259–1264. doi: 10.1136/gut.2010.214577. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660075.
31. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., O’Dea K., Desmond P.V., Johnson N.A., Wilson A.M. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013 Jul. Vol. 59(1). P. 138–143. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485520.