

ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGI: ZAMONAVIY DAVOLASH STRATEGIYALARI VA DISPANSER KUZATUV TAMOYILLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

RASULEV Y.E.^{1,2,3}, ABDULLAYEV A.X.^{1,2}, DAMINOV B.T.^{1,3}, USMANOVA U.SH.^{1,2}, ANVARXODJAYEVA SH.G.¹, RAZIKOVA K.O.¹

¹Toshkent davlat tibbiyot universiteti,

²«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,

³Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiy markazi, Toshkent, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ В АПТЕКАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Расулев Ё.Э.^{1,2,3}, Абдуллаев А.Х.^{1,2}, Даминов Б.Т.^{1,3}, Усманова У.Ш.^{1,2}, Анварходжаева Ш.Г.¹, Разикова К.О.¹

¹Ташкентский государственный медицинский университет, ²ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», ³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, Ташкент, Узбекистан

За последние два десятилетия стало ясно, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НПВП) являются ведущими заболеваниями печени в западных странах. Распространенность НАЖБП удвоилась за последние 20 лет, в то время как распространенность других хронических заболеваний печени осталась стабильной или даже снизилась. Последние данные свидетельствуют о том, что НАЖБП и НПВП играют одинаково важную роль на Ближнем Востоке, Дальнем Востоке, в Африке, странах Карибского бассейна и Латинской Америке.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит, медицина.

SUMMARY

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN TREATMENT STRATEGIES AND PRINCIPLES OF DISPENSARY SURVEILLANCE (LITERATURE REVIEW)

Rasulev Y.E.^{1,2,3}, Abdullaev A.Kh.^{1,2}, Daminov B.T.^{1,3}, Usmanova U.Sh.^{1,2}, Anvarkhodjaeva Sh.G.¹, Razikova K.O.¹

¹Tashkent State Medical University, ²SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», ³SI Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, Uzbekistan

Over the past two decades, it has become clear that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NSAIDs) are the leading liver diseases in Western countries. The prevalence of NAFLD has doubled over the past 20 years, while the prevalence of other chronic liver diseases has remained stable or even declined. Recent data suggest that NAFLD and NSAIDs play an equally important role in the Middle East, Far East, Africa, the Caribbean, and Latin America.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis, medicine.

XULOSA

ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGI: ZAMONAVIY DAVOLASH STRATEGIYALARI VA DISPANSER KUZATUV TAMOYILLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Rasulev Y.E.^{1,2,3}, Abdullayev A.X.^{1,2}, Daminov B.T.^{1,3}, Usmanova U.Sh.^{1,2}, Anvarxodjayeva Sh.G.¹, Razikova K.O.¹

¹Toshkent davlat tibbiyot universiteti, ²Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, ³Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiy markazi, Toshkent, O'zbekiston

So'nggi yigirma yil ichida alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (AYJK) va alkogolsiz steatogepatit (ASG) G'arb mamlakatlarida birinchi raqamli jigar kasalliklari ekanligi aniq bo'ldi. So'nggi 20 yil ichida AYJK tarqalishi ikki baravar oshdi, boshqa surunkali jigar kasalliklari tarqalishi esa o'zgarmadi yoki hatto kamaydi. So'nggi dalillar AYJK va ASG Yaqin Sharq, Uzoq Sharq, Afrika, Karib dengizi va Lotin Amerikasida bir xil darajada muhim rol o'ynashini tasdiqlaydi.

Kalt so'zlari: alkogolsiz yog'li jigar kasalligi va alkogolsiz steatogepatit, tibbiyot.

Kirish. Alkogolsiz jigar yog'li kasalligi (AJYK) – bu jigarda triglitseridlar (steatoz) ko'rinishidagi Kyog'ning haddan tashqari to'planishi (gistologik jihatdan gepatotsitlarning >5 % da) sifatida tavsiflangan holat. AJYK bilan og'riqan bemorlarning bir qismi ortiqcha yog' (steatogepatit) bilan bir qatorda jigar hujayralarining shikastlanishi va yallig'lanishiga ega.

Alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (AJYK) surunkali multifaktorial jigar kasalligi bo'lib, rivojlanish tendensiyasiga ega bo'lib, u jigar steatozi, steatogepatit yoki sirroz sifatida namoyon bo'lishi mumkin.

AJYKni alkogolli jigar kasalligidan ajratib turadigan muhim mezon bemorlar tomonidan gepatotoksik dozalarda spirtli ichimliklarni iste'mol qilishning yo'qligi, ya'ni. erkaklar uchun kuniga 40 grammdan ortiq sof etanol va ayollar uchun 20 grammdan ortiq. AJYKning aksariyat holatlari metabolik sindrom bilan bog'liq. Ba'zi mualliflar AJYKni metabolik sindromning tarkibiy qismlaridan biri deb hisoblashni taklif qilishadi [1, 2, 3].

1990-yillardan boshlab «alkogolsiz steatohepatit» tashxisi keng tarqalgan va shuning uchun «kriptojenik» gepatit soni sezilarli darajada kamaydi. Kriptojenik jigar sirrozi (LC) bilan og'riqan bemorlarning katta guruhlarini o'rganish, unda birga keladigan kasalliklar va xavf omillarini baholash shuni ko'rsatdiki, 60–80 % hollarda noma'lum etiologiyaning sirrozi tan olinmagan NASH natijasida hosil bo'ladi.

TARQALISHI

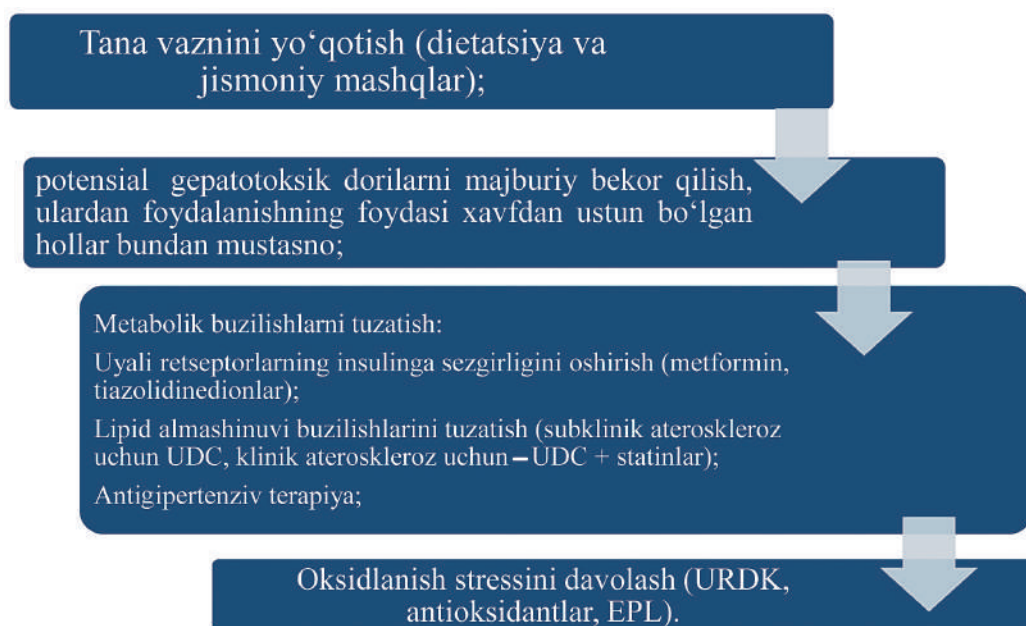
Dunyo aholisining taxminan 20–30 foizida alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (AJYK) va 3–5 foizida alkogolsiz steatogepatit mavjud. Kasallikning bu yuqori tarqalishi AJYK gepatotsellyulyar karsinomaning asosiy sababiga aylanib borayotganini tushuntiradi. AJYK bilan kasallanishning yuqori darajasi ko'p jihatdan semizlik va diabet mellitusning ko'payishi bilan bog'liq. Shu bilan birga, hatto ozg'in bemorlarda ham AJYK bilan kasallanish o'sib bormoqda, hozirgi vaqtda 9 % ni tashkil qiladi. (Xalqaro Jigar Kongressi (ILC) 2022: Xulosa GS008. 2022-yil 24-iyunda taqdim etilgan.)

O'rtacha AJYK kattalarning 20–33 foizida uchraydi va mamlakatlarga qarab farq qiladi (4,5). Rossiya Federatsiyasida AJYK bilan kasallanish 2007-yilda 27 %, 2014-yilda esa 37,1 % (10 % dan ortiq o'sish)ni tashkil etdi, bu uni jigar kasalliklari orasida birinchi o'ringa qo'yadi – 71,6 % [6]. Rossiya Federatsiyasida AJYK bilan kasallanish darajasi to'g'risidagi ma'lumotlar DIREG 1, DIREG_L_01903 va DIREG 2 aholiga asoslangan tadqiqotlardan olingan. DIREG_L_01903 tadqiqotida jami 30 754 kishi ishtirok etdi, ularning 56 foizi ayollar (17 208 kishi), o'rtacha yoshi tadqiqot ishtirokchilarining yoshi $47,8 \pm 16,4$ yil. Olingan ma'lumotlarga ko'ra, ambulator terapevtik yordamga murojaat qilgan odamlarda NAYQQning tarqalishi 27,0 % ni tashkil etgan bo'lsa, bemorlarning atigi 2,9 foizi sirroz bosqichida, 80,3 foizida steatoz va 16,8 foizi steatogepatit bilan kasallangan.

DAVOLASH

Bemorlarni davolash ko'p hollarda ambulatoriya sharoitida amalga oshiriladi. Bemorlarni kasalxonaga yotqizish, agar qo'shimcha tekshiruv zarur bo'lsa (masalan, jigar biopsiyasi) va jigar funksiyasi dekompensatsiyalanganida, odatda siroz bosqichida tavsiya etiladi.

AJYKni davolashning asosiy tamoyillari:



Turmush tarzini o'zgartirish va tana vaznini normallashtirish

To'g'ri ovqatlanish, etarli jismoniy faollik va tana vaznini normallashtirish insulin qarshiligi va AJYKni davolash uchun asosdir.

Parhez. Fruktoza miqdori yuqori bo'lgan oziq-ovqatlarni iste'mol qilish (gazlangan ichimliklar, konservalar, «Amerika dietasi» yoki tez ovqatlanish) AJYK/NASH rivojlanishi uchun muhim xavf omillaridan biridir AJYKni davolash steatoz darajasining kamayishini ko'rsatdi, ozgina darajada – yallig'lanish, ammo deyarli hech qachon – nisbatan qisqa muddatli kuzatuv davri tufayli bo'lishi mumkin bo'lgan jigar fibrozisi darajasi [22].

Agar ortiqcha tana vazniga ega bo'lsangiz, dastlab asta-sekin kamayishiga erishish kerak – 10 % va haftasiga 0,5–1,0 kg dan oshmasligi kerak. Tez vazn yo'qotish steatogepatitning rivojlanishiga va boshqa nojo'ya ta'sirlarga olib kelishi mumkin, shu bilan birga, 10 % vazn yo'qotish jigarda nekroinflamatur o'zgarishlarning klinik jihatdan sezilarli darajada kamayishi va regressiyasi uchun majburiy shartdir. Meta-tahlil natijalari vazn yo'qotishning steatoz va/yoki sarum transaminazalarining pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Og'irlikning 4–14 % ga kamayishi gepatotsitlardagi triglitseridlar miqdorining statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishi bilan bog'liq (35–81 %), 5 ta tadqiqot yallig'lanishning og'irligining pasayishi shaklida gistologik ta'sir ko'rsatadi, ularning 2 tasida bu ta'sir statistik ahamiyatga ega; bir tadqiqot fibrozning statistik jihatdan sezilarli kamayishini ko'rsatdi [49, 50].

AJYK bilan og'rikan bemorlar O'rta er dengizi dietasiga mos keladi, bu meva (shu jumladan kaloriyalar), sabzavotlar, baliqlar, mono to'yinmagan yog'li kislotalar va yog'li «qizil» go'shtning cheklangan iste'molini o'z ichiga oladi. Ratsionga ko'p miqdorda mono to'yinmagan va ω -3-ko'p to'yinmagan yog'li kislotalar, o'simlik tolalari va past glisemik indeksli ovqatlarni o'z ichiga olgan ovqatlarni kiritish tavsiya etiladi. Qandli ichimliklar va oddiy uglevodlarni iste'mol qilishni cheklang [37].

Jismoniy faollik. O'rtacha aerobik mashqlar tavsiya etiladi, masalan, haftasiga kamida 5 marta kamida 20 daqiqa o'rtacha tezlikda yurish, suzish, velosipedda yurish. Oddiy TVI qiymatlariga yetguningizcha yugurishdan qochishingiz kerak. Jismoniy mashqlar, ayniqsa suzish (haftasiga 5 soat), agar siz sog'lom ovqatlanishni saqlay olmasangiz, yuqori fruktoza dietasining salbiy ta'siridan qochishga yordam beradi. Muntazam, etarli jismoniy mashqlar klinik jihatdan sezilarli darajada vazn yo'qotmasdan ham, NASHda jigar gistologiyasini yaxshilaydi, shuningdek, sarum xolesterin darajasini pasaytiradi [24, 51].

Jarrohlik davolash. Agar semirishni davolashning konservativ usullari samarasiz bo'lsa, bariatrik jarrohlik uchun ko'rsatmalar (masalan, Roux-en-Y anastomoz bilan gastrektomiya) muhokama qilinishi kerak. Biokimyosal va gistologik rasmning yaxshilanishi bemorlarning 89–100 foizida jarrohlik davolashdan keyin 2 yil ichida sodir bo'ladi [24]. 18–60 yoshdagi odamlarda morbid semizlik va ilgari o'tkazilgan konservativ choralar samarasizligi uchun jarrohlik davolash amalga oshirilishi mumkin:

- TVI > 40 kg/m² (yo'ldosh kasalliklar mavjudligidan qat'i nazar);
- TVI > 35 kg/m² va og'ir kasalliklarning mavjudligi, ularning kechishiga tana vaznining kamayishi ta'sir qilishi mumkin [56, 57, 58].

4-jadvalda semirishni davolashning jarrohlik usullari ko'rsatilgan:

4-jadval. Semizlikni davolashning jarrohlik usullari

Intragastrik balonlarni endoskopik o'rnatish

O'rtacha semizlik uchun (TVI 35–40 kg/m²), shuningdek, morbid semizlik bilan og'rikan bemorlarni operatsiyadan oldin tayyorlash uchun mos keladi.

Sozlanishi mumkin bo'lgan oshqozon tasmasi

Bu subkardiyada 10–15 ml hajmdagi oshqozonning kichik, yuqori qismini shakllantirish bilan maxsus manjetlar («qum soati» kabi) yordamida oshqozonni ikki qismga bo'lishni o'z ichiga oladi.

Gastrobypass operatsiyasi

To'g'ridan to'g'ri ingichka ichakka anastomoz qilingan 20–30 ml gacha bo'lgan hajmdagi oshqozonning kichik qismini staplerlar yordamida subkardiyada to'liq izolyatsiyani ta'minlaydi. HSning malabsorbtiv komponenti oshqozon, o'n ikki barmoqli ichak va jejunumning boshlang'ich qismining ko'p qismini oziq-ovqat o'tishidan chiqarib tashlash, shuningdek, ximus tranzitining tezlashishi bilan bog'liq.

Biliopankreatik bypass

Yog'lar va murakkab uglevodlarni tanlab malabsorbsiya qilish maqsadida distal yoki uzunlamasına gastrektomiya, shuningdek, ingichka ichakni rekonstruksiya qilish kiradi. Natijada, ingichka ichak 3 segmentga bo'linadi (oziq-ovqat, biliopankreatik va umumiy qovuzloqlar) bo'ylama (vertikal, yeng) gastrektomiya yurak sfinkteri va pilorusni saqlab qolgan holda oshqozonning muhim qismini, shu jumladan katta egrilik va fundusni olib tashlash. Natijada, oshqozon hajmi 100–200 ml bo'lgan tor naycha shaklini oladi.

AJYKGA DORI TERAPIYASI

Semirib ketishni davolash uchun dorilar faqat sog'lom turmush tarzi choralariga qo'shimcha sifatida ishlatilishi mumkin, agar ular yetarli darajada samarali bo'lmasa [37]. AJYK uchun dori terapiyasi ikkita maqsadga ega: to'qimalarning insulinga sezgirligini oshirish va jigar shikastlanish darajasini pasaytirish. AJYKni davolash uchun quyidagi dorilar mavjud.

Omega-3, 6, 9-ko'p to'yinmagan yog'li kislotalar

Ushbu dorilar NASH bilan og'riqan bemorlarda gipertrigliseridemiyaning davolash uchun birinchi darajali dorilardir, ammo randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar ma'lumotlari mavjud bo'lmaguncha ularni AJYK/NASH davolash uchun tanlangan dorilar deb hisoblash erta [53, 54].

Statinlar

AJYK/NASH bilan og'riqan bemorlarda dislipidemiyaning tuzatish uchun statinlarni buyurish tavsiya etiladi, ammo statinlarning AJYKga ta'siri bo'yicha klinik tadqiqotlar hali olinmagan. Simvastatin va atorvastatinning kechalari 20–40 mg dozada, shuningdek, pravastatin, lovastatin, rosuvastatinning samaradorligi va xavfsizligi eng yaxshi o'rganilgan. Kompensatsiyalangan jigar funksiyasi bo'lgan bemorlarda statin terapiyasi kontrendikedir emas. So'nggi ma'lumotlarga ko'ra, statinlar kamdan kam hollarda jigar shikastlanishiga olib keladi, shuning uchun gepatotoksiteni kuzatish uchun transaminaza faolligini kuzatish ko'rsatilmaydi. Dekompensatsiyalangan jigar sirrozi bosqichida statinlar buyurilmaydi [36, 55].

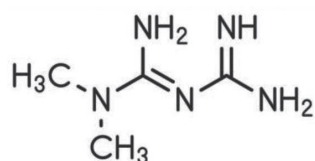
Fibratlar

Qondagi triglitseridlarning (TG) ko'tarilgan darajasini to'g'irlash uchun fibratlar qo'llaniladi, ularning yagona xavfsiz vakili hozirgi vaqtda fenofibratdir. Fenofibratning ta'siri peroksisoma proliferatori tomonidan faollashtirilgan PPAR α (alfa) retseptorlarini faollashtirishga asoslangan bo'lib, u reaksiyalar kaskadini qo'zg'atadi: lipoprotein lipazasining faollashishi (lipoliz), shuningdek, AI va AII apolipoproteinlari sintezining oshishi – Bu TG darajasining sezilarli pasayishiga va yuqori zichlikdagi lipoproteinlarning (HDL) ko'payishiga olib keladi. Fenofibrat monoterapiya sifatida yoki statinlarga qo'shimcha sifatida ishlatilishi mumkin. Qizig'i shundaki, fenofibrat to'qimalarning insulinga sezgirligini oshiradi va shu bilan jigar va mushaklarda lipidlar to'planishini cheklaydi. AJYK bilan og'riqan bemorlarda fenofibratning samaradorligi hozirda bir nechta kichik klinik sinovlarda ko'rsatildi, ammo uning roli gistologik parametrlarni baholash bo'yicha tadqiqotlarda qo'shimcha baholanishi kerak [59].

E vitamini

E vitamini kuniga 800 mg dozada morfologik tasdiqlangan ASG bilan og'riqan bemorlarda gistologik ko'rinishni yaxshilaydi va shu sababli, faqat ushbu guruh bemorlari uchun, shuningdek, ASG bilan kasallangan bolalar uchun kompleks terapiyaga kiritilishi mumkin. Uzoq muddatli tadqiqot natijalari bo'lmasa, E vitamini qandli diabet, kriptogenik jigar sirrozi, ASG natijasidagi sirroz yoki ASG tashxisini morfologik tekshiruvdan o'tkazmasdan qo'llash tavsiya etilmaydi. Bundan tashqari, E vitaminining yuqori dozalarda (kuniga 800 mg yoki undan ko'p), xususan, prostata saratoniga nisbatan prokarsinogen potentsiali to'g'risida ishonchli ma'lumotlar olingan. Optimal doza kuniga bir marta 400 mg [60, 61] hisoblanadi.

To'qimalarning insulinga sezgirligini oshiradigan dorilar (insulin sensibilizatorlari).

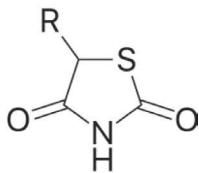


metformin

Metformin gipoglikemik vositalar – biguanidlar guruhiga kiradi. Insulin sekretsiasiga ta'sir qilmaydi, ammo u bir qator ekstrakreatik ta'sirga ega, bu orqali qondagi glyukoza konsentratsiyasini pasaytiradi. Metformin to'qimalarning insulinga sezgirligini yaxshilaydi va shu bilan jigar va mushak hujayralarida glyukoza so'rilishini oshiradi, shuningdek, insulin sezgirligi va klinik natijalarga foydali ta'sirga mos keladigan visseral yog'ning qayta taqsimlanishiga olib keladi [14, 35, 62]. Metforminning ijobiy ta'sir doirasiga vazn yo'qotish (markaziy anoreksiya ta'siri tufayli), yog' kislotalarining b-oksidlanishini rag'batlantirish, qon zardobida triglitse-

ridlar, umumiy xolesterin va PZLP konsentratsiyasining pasayishi kiradi.

ASG uchun metformin terapiyasining uzoq muddatli natijalari jigarda yallig'lanish va fibrotik o'zgarishlar bo'yicha qoniqarsiz edi va hozirgi vaqtda metforminni qo'llash AJYKni davolash bo'yicha tavsiyalarga kiritilmagan, bolalarda ASG holatlari bundan mustasno, metforminni kuniga 2 marta 500 mg dozada qabul qilish mumkin [63].



Tiazolidinedionlar (glitazonlar) yog' to'qimalarida yog'ni ushlab turish qobiliyatiga ega bo'lgan peroksizoma proliferatori tomonidan faollashtirilgan retseptorlar uchun ligandlardir. Ushbu dorilar yog' to'qimalarida lipogenezni kuchaytirishi mumkin, buning natijasida plazma bo'sh yog' kislotalari kamayadi. Shuni esda tutish kerakki, glitazonlar teri osti yog' miqdorini va shunga mos ravishda tana vaznini oshirish qobiliyatiga ega. Bu xususiyatlarning barchasi jigarda

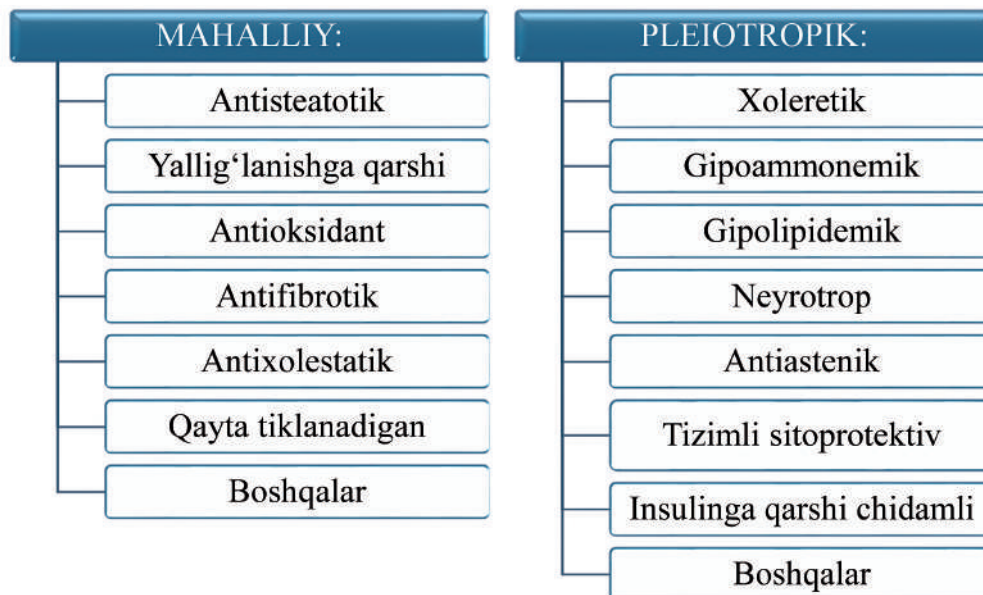
insulin sezuvchanligini oshirishga, jigar yog'ini kamaytirishga va jigarda glyukoza ishlab chiqarishni bostirishga, keyinchalik uning plazma konsentratsiyasining pasayishiga yordam beradi. Shuningdek, glitazonlar qon tomir devorida yurak-qon tomir xavfi va yallig'lanishning aylanma belgilarining konsentratsiyasini kamaytiradi (1-toifa plazminogen aktivator ingibitori, C-reaktiv oqsil, matritsa metalloproteinaza 9) [53].

Platsebo bilan solishtirganda pioglitazon va E vitaminining samaradorligini o'rgangan ko'p markazli, randomizatsiyalangan, platsebo-nazorat ostidagi, ikki marta ko'r PIVENS tadqiqotining natijalari gistologik tasdiqlangan ASG bilan og'riqan bemorlarda pioglitazon terapiyasini klinik tavsiyalarga kiritish imkonini beradi. Pioglitazonni qabul qilganda sarum transaminazalarining AST va ALT faolligi sezilarli darajada pasaygan ($p < 0,001$), jigar steatozi ($p < 0,001$ uchun pioglitazon) va yallig'lanish ($p = 0,012$) og'irligi pasaygan, pioglitazonni qabul qilish fibroz darajasiga ta'sir qilmadi ($p = 0,12$).

ALT va AST faolligi davolashning dastlabki 24 haftasi davomida pasaydi, preparatni qabul qilish paytida barqaror (normal) bo'lib qoldi va terapiya to'xtatilgandan keyin 6 oy o'tgach, boshlang'ich ko'rsatkichlariga qaytdi [61].

Shunday qilib, kuniga 30 mg dozada pioglitazon hali ham morfologik jihatdan tasdiqlangan ASGni davolash uchun mumkin bo'lgan dori sifatida muhokama qilinmoqda, ammo pioglitazonning samaradorligi to'g'risidagi uzoq muddatli ma'lumotlar ushbu preparat bilan terapiyaning qandli diabetga nisbatan afzalliklarini ko'rsatmaydi, o'zgarishlar va muntazam mashqlar. Rosiglitazon (tiozolidindion hosilasi) 2010-yilgi meta-tahlilda metabolik sindromli bemorlarda miokard infarkti xavfini oshirishi aniqlandi. Uzoq muddatli xavfsizlik va samaradorlik to'g'risida ma'lumotlar yo'qligi sababli, pioglitazon ASGni davolashda ishlatilishi mumkin, ammo hozirda uni birinchi darajali dori sifatida qo'llash tavsiya etilmaydi [63].

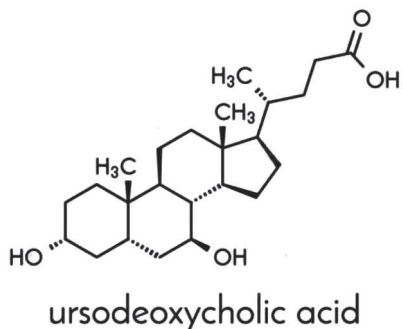
Gepatoprotektorlarning klinik ta'siri mahalliy va pleiotropiklarga bo'linadi



Peroksizoma proliferatori tomonidan faollashtirilgan retseptorlar a va d retseptorlarining qo'sh agonisti bo'lgan yangi potensial yuqori samarali dori GFT505 ning xususiyatlari hozirda o'rganilmoqda.

Boshqa dorilar

Ursodeoksixol kislotasi (URDK) AYJKni davolashda uning samaradorligini aniqlaydigan bir qator pleiotrop ta'sirga ega: hepatotsitlarga qarshi sitoprotektiv, antioksidant va antifibrotik. Bundan tashqari,



URDK apoptoz jarayoniga modulyatsiya qiluvchi ta'sir ko'rsatadi: agar u haddan tashqari bo'lsa, uni kamaytiradi va jigar shikastlanishining patogenetik mexanizmi rolini o'ynaydi va aksincha, ma'lum holatlarda apoptozning pasayishini rag'batlantiradi. URDKning bu xususiyati uning antikarsinogen ta'siri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, u toksik safro kislotalarining jigar hujayralari va oshqozon-ichak traktining boshqa qismlariga agressiv ta'sirining pasayishi bilan to'ldiriladi.

Bir qator tadqiqotlar steatogepatit bosqichida AYJKda jigar funksiyasi testlarini normallashtirishda URDK samaradorligini ko'rsatdi. 2009-yilda Ratziu va boshqalar [64] gistologik jihatdan isbotlangan alkogolsiz steatogepatit bilan kasallangan 126 bemorni davolashda

URDKning randomizatsiyalangan, ikki marta ko'r-ko'rona sinovi natijalarini taqdim etdilar. Bemorlar ikki guruhga bo'lingan, ulardan biri kuniga 30 mg/kg tana vazniga ursodeoksixol kislotasini olgan, ikkinchisi platsebo olgan. Davolash kursi 12 oy edi. Tadqiqot natijasida ma'lum bo'lishicha, davolash guruhidagi bemorlarda platseboga nisbatan ALT, AST va GGT faolligi sezilarli darajada pasaygan ($p < 0,005$), shuningdek, Fibrotest usuli yordamida fibrozning og'irligi pasaygan. ASG bilan og'rikan bemorlarda 2015-yilda o'tkazilgan tadqiqotda $p = 0,001$ ahamiyatli shunga o'xshash natijalar olingan, ammo URDKning past dozasi qo'llagan holda – 6 oy davomida kuniga 15 mg/kg [65]. 2015-yilda randomizatsiyalangan nazorat ostida o'tkazilgan tadqiqot ma'lumotlari chop etildi. M. Mueller va boshqalar [66], URDKning jigarda lipid almashinuvi va morbid obez bemorlarda visseral oq yog' to'qimalari o'rtasidagi o'zaro ta'sirini o'rgangan. URDKni qo'llash jigar xolesterinidan foydalanishni oshirdi, lipotoksik ta'sirini bartaraf etdi va jigar to'qimalarida va oq yog'li to'qimalarda AST, GGT, umumiy xolesterin, LDL, TG va toksik yog' kislotalari darajasining sezilarli darajada pasayishiga olib keldi.

Xiang va boshqalar tomonidan o'tkazilgan meta-tahlilga ko'ra [67] URDK ma'muriyati jigar va steatozning kamayishiga olib keldi.

So'nggi yillarda URDKning metabolik sindrom va AJKL patogenezida yetakchi mexanizmlardan biri bo'lgan insulin qarshiligiga ta'siri ko'rsatildi. Ko'rinib turibdiki, URDKning bu xususiyati uning hujayra yuzasida o't kislotalari TGR5 retseptorlariga faollashtiruvchi ta'siri bilan bog'liq bo'lib, u inkretinlarni (oziq-ovqat iste'moliga javoban ichak L hujayralari tomonidan chiqariladigan peptid gormonlari), shuningdek, farnesoid X ni ishlab chiqarishni rag'batlantiradi. – bog'langan retseptor. O't kislotalari, shu jumladan URDK, yaqinda tizimli endokrin funksiyalari bo'lgan signalizatsiya molekulari sifatida harakat qilishlari ko'rsatilgan. Ular protein kinaz yo'llarini faollashtiradi, TGR5 uchun ligandlardir va shu bilan o'zlarining enterogepatik aylanishini, shuningdek, glyukoza, triglitserid va energiya gomeostazini tartibga soladi.

Bir nechta tadqiqotlar URDKning insulin qarshiligini kamaytirishga ta'sirini ko'rsatdi, bundan tashqari, URDK hepatotsitlarning yallig'lanish agentlariga sezuvchanligini pasaytiradi va lipid spektrini normallashtiradi, bu AJJK bilan og'rikan bemorlarda foydalanishni oqilona qiladi [68].

AYJK bilan og'rikan bemorlarda insulin qarshiligining sezilarli pasayishi ($p < 0,001$), YuZLP darajasining oshishi bilan lipid profilining normallasishi ($p = 0,037$) va koronar arteriyalarning intima-media kompleksi qalinligining pasayishi ($p < 0,001$), shuningdek, URDK terapiyasi paytida ALT va AST darajasining sezilarli pasayishi ($p < 0,001$) O. Coskun va tadqiqotida ham ko'rsatilgan. Ratziu V., va boshqalar [69].

Shunday qilib, AYJK bilan og'rikan bemorlarda URDK steatozning pasayishiga, lipotoksik ta'sirga va ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, jigar fibroziga olib keladi; metabolik ta'sirga ega, lipid spektrini normallashtirishga yordam beradi, insulin qarshiligini pasaytiradi va intima-media qalinligining pasayishiga olib keladi [70].

URDK va E vitaminining kombinatsiyasi zardobda transaminazalarining pasayishiga, jigarda gistologik ko'rsatkichlarning yaxshilanishiga olib keladi, hepatotsellyulyar apoptozni pasaytiradi, sitoprotektiv ta'sirga qo'shimcha ravishda metabolik ta'sirga ega bo'lgan adiponektinning aylanma darajasini tiklaydi, bu kombinatsiyadan oqilona foydalanish (71).

URDK va statinlarning kombinatsiyasi

Rossiyaning ko'p markazli RAKURS tadqiqotida «Ursosan preparatidan foydalangan holda jigar, o't pufagi va / yoki o't yo'llari kasalliklari bilan og'rikan bemorlarda ursodeoksixol kislotasining statin terapiyasining samaradorligi va xavfsizligiga ta'sirini o'rganish» ko'rsatdi. Statinlar monoterapiyaga qaraganda umumiy xolesterin va PZLP xolesterin darajasining sezilarli darajada pasayishiga olib keladi [72, 73]. RAKURS tadqiqotining ikkilamchi tahlili shuni ko'rsatdiki, bu ko'rsatkichlarning sezilarli darajada pasayishi AYJK bilan og'rikan bemorlarda ham steatoz bosqichida, ham steatogepatit bosqichida sodir bo'ladi [74].

RAKURS tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, kuniga 15 mg/kg dozada UDCA va statinlarni birgalikda qo'llash statin terapiyasini talab qiladigan va dastlab jigar funksiyasi buzilgan bemorlarda ALT, AST, ALP va GGT faolligini statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. Ushbu tadqiqotning ikkilamchi tahlili shuni ko'rsatdiki, NASH bilan og'rikan bemorlar guruhida kuniga 15 mg/kg dozada UDCA va statinlar bilan kombinatsiyalangan terapiya jigar fermentlari, xususan, ALT faolligini sezilarli darajada pasayishiga olib keldi [72, 73, 74].

Rossiya Federatsiyasi Sog'liqni saqlash vazirligining «Surunkali yuqumli bo'lmagan kasalliklarga chalingan bemorlarni va ularning rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni dispanser kuzatuvini» uslubiy tavsiyalarida Boysov S.A., Chuchalin A.G. tomonidan tahrirlangan. [75] yurak-qon tomir kasalliklari, dislipidemiya va birga keladigan jigar patologiyasi xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda UDCA va statinlarni birgalikda buyurishning quyidagi sxemasini taklif qildi: «Agar bemorda transaminaza darajasi normaning yuqori chegarasidan 3 baravar ko'p bo'lsa, u holda ursodeksiol kislotasi (UDKA) bilan davolashni tavsiya etilgan dozada (tana vazniga 15 mg/kg) 3 oy davomida boshlash tavsiya etiladi. Transaminaza darajasi pasayganidan keyin terapiyaga statinlarni qo'shish tavsiya etiladi. Statinlarning dozasi tavsiya etilganidan kamroq bo'lishi mumkin. Statinlar va UDKA ni birgalikda qo'llash transaminazalar darajasini oshirmasdan lipid profillarini normallashtirishga imkon beradi. Agar transaminazalar darajasi uchta me'yordan oshmasa, umumiy xolesterin va PZLP xolesterin miqdori yuqori bo'lgan jigar patologiyasi (shu jumladan alkogolsiz yog'li jigar kasalligi va alkogolsiz steatogepatit) bo'lgan bemorlarga darhol kombinatsiyalangan terapiya buyurilishi mumkin: statin + UDKA 15 3 oydan 6 oygacha yoki transaminaza darajasi normallashtirishga qadar tana vazniga mg/kg.

Shunday qilib, yuqoridagi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, AJYK bilan og'rikan bemorlarda UDCA dan foydalanish ALT, AST, GGT darajasini pasaytirishi, steatozning og'irligini va ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, jigar fibrozini kamaytirishi va ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Yurak kasalliklarini rivojlanish xavfini aniqlaydigan metabolik parametrlar bo'yicha – AJYK bilan og'rikan bemorlarda qon tomir asoratlari. AJYK bilan og'rikan bemorlarda UDKA ning jiddiy nojo'ya ta'siri qayd etilmagan, preparat keng terapevtik dozaga ega va yaxshi muhosaba qilinadi [67].

Muhim fosfolipidlar antioksidant, yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega va hujayra membranalarining yaxlitligini tiklashga qodir. Ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, ularni AJYK da qo'llash jigar steatozining zo'ravonligini kamaytiradi (ultratovushga ko'ra) va sarum transaminaza faolligi darajasini pasaytiradi. Linoleik va linolenik kislotalar miqdorining nisbatiga qarab, muhim fosfolipid preparatlari qo'shimcha xususiyatlarga ega bo'lishi mumkin (masalan, hipolipidemik). Jigar steatozini davolashda muhim fosfolipidlarning og'zaki formulasining uzoq muddatli foydali ta'sirini tasdiqlash obyektiv natijalar o'lchovlaridan foydalangan holda beshta randomizatsiyalangan sinovdan olingan bo'lib, ijobiy natijalar olingan [76–80].

2-toifa qandli diabet bilan birgalikda yog'li jigari bo'lgan bemorlarda o'tkazilgan randomizatsiyalangan, placebo-nazorat ostidagi, ikki marta ko'r, 6 oylik tadqiqot [76] muhim fosfolipidlarni qabul qilgan bemorlar guruhida 46,7 % hollarda jigar gistologiyasi yaxshilanganligini ko'rsatdi, kuniga 1800 mg dozada (kuniga 3 marta 2 kapsula).

Rossiyada qandli diabet va NASH bilan og'rikan bemorlarda o'tkazilgan randomizatsiyalangan, istiqbolli, ko'r-ko'rona klinik sinov [77], jumladan, diet va metformin bilan boshqariladigan 2-toifa asoratlanmagan diabetes mellitusli 215 bemor. Esansiyel fosfolipidlar bilan 6 oylik terapiyadan so'ng ALT, AST, GGT faolligi sezilarli darajada pasaydi va jigarning aks sado tuzilishi sezilarli darajada yaxshilandi. Uzoq muddatli tadqiqot guruhida (kuzatish davri 7 yil) jigarning gistologik rasmini baholash va invaziv bo'lmagan fibromaks testi natijalari asosida fibrogenoz jarayonlarining sekinlashishi ko'rsatilgan.

AJYK bilan og'rikan bemorlarning 3 ta vakili guruhida muhim fosfolipidlarning samaradorligini o'rganish metformin va pioglitazon bilan asosiy terapiya fonida birlamchi AJYK, AJYK va 2-toifa diabet, AJYK va atorvastatin va ezetimibni qabul qiladigan aralash giperlipidemiyaning pasayishini ko'rsatdi. transaminaza faolligi, darajasidan qat'i nazar, ultratovush va elastografiyaga ko'ra jigar ekostrukturasi yaxshilanishi. AJYK va asosiy kasallikning mavjudligi ($p \leq 0,001$). Barcha bemorlar 24 hafta davomida kuniga 1800 mg dan muhim fosfolipidlarni, so'ngra keyingi 24 hafta davomida 900 mg, standartlashtirilgan dietani va o'lchovli mashqlarni oldilar. Davolashni to'xtatgandan keyin 6 oy o'tgach, relaps birlamchi NAYQQ bo'lgan bemorlarning 35,9 foizida va NAYQQ va 2-toifa diabet yoki aralash giperlipidemiya bilan og'rikan bemorlarning 27,1 foizida qayd etilgan [78].

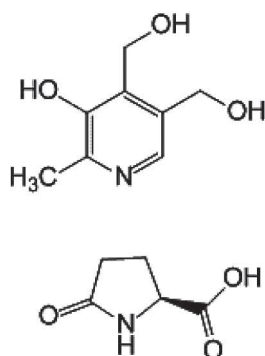
AJYK va 2-toifa qandli diabetning kombinatsiyasida muhim fosfolipidlar va metforminni bir vaqtda qo'llash aminotransferazalarni normallashtirishga va gipertrigliceridemiya va LDL darajasini kamaytirishga yordam beradi [79, 80].

AJYK bilan homilador ayollarda muhim fosfolipidlardan foydalanish ALT va AST faolligini pasaytiradi, metabolik yo'ldosh yetishmovchiligining og'irligini va gestoz darajasini pasaytiradi [81, 82].

Zamonaviy xalqaro standartlarga muvofiq amalga oshirilgan Essentiale Forte N LIDERni buyurish amaliyotini baholovchi Rossiyaning birinchi kuzatuvli keng ko'lamli ko'p markazli tadqiqoti terapiyaning klinik samaradorligi va tavsiya etilgan dozalarda qo'llanganda preparatning yaxshi xavfsizlik profilidan yuqori qoniqishni ko'rsatdi (kuniga 1800 mg) va rejim (kuniga 3 marta 2 kapsula) real sharoitlarda 12 haftagacha dozalash uchun [82].

O'simlik preparatlari. AJYKni davolashda sut qushqo'nmasiga asoslangan dorilarning mumkin bo'lgan samaradorligi haqida ba'zi dalillar mavjud. Sut qushqo'nmasi ekstraktining asosiy faol prinsipi silymarin bo'lib, uning eng faol komponenti, o'z navbatida, silibinindir. Silymarinning ta'sir qilish mexanizmi etarlicha o'rganilmagan. Semiz bemorlarda alkogolsiz steatogepatitni davolashda muhim ahamiyatga ega bo'lgan silibinning yallig'lanishga qarshi va antifibrotik xususiyatlari haqida ba'zi dalillar mavjud. Kichik bir platsebo-nazorat ostidagi tadqiqotda NASH bilan og'riqan bemorlar Legalonni qabul qilishdi va bu guruhda sarum transaminazalarining pasayishi kuzatildi, ammo silibinning NASHga uzoq muddatli foydali ta'siri haqida ishonchli dalillar yo'q [84, 85, 86].

Metadoksin



Metadoksin sintetik preparat bo'lib, hozirda Italiya, Portugaliya, Koreya va boshqa mamlakatlarda jigarining alkogolli kasalligi bilan og'riqan bemorlarda foydalanish uchun litsenziyalangan; uning samaradorligi bir qator nashr etilgan klinik tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Tajribalar shuni ko'rsatdiki, bu birikma etanol almashinuvida ishtirok etadigan fermentlarning faolligini oshiradi, zardobdagi to'yingan va to'yinmagan erkin yog' kislotalari nisbatini tiklaydi, erkin radikallarning zararli ta'sirini kamaytiradi, hujayradagi ATP va glutationning normal darajasini saqlab turishga yordam beradi va hujayralarning redoks potensialini tiklashga yordam beradi. Bundan tashqari, metadoksin jigar hujayralarida triglitseridlar va yog' kislotalarining to'planishini kamaytirishga yordam beradi, shu bilan gepatotsitlarning nekroz va apoptozi jarayonlariga ta'sir qiladi, shuningdek, TNF-alfa sintezining induksiyasini kamaytiradi. ASG patogenezi, kasallikning rivojlanishidagi oksidlovchi stressning roli va metadoksinning xususiyatlari bo'yicha to'plangan ma'lumotlarni hisobga olgan holda, ushbu preparat AYJKni davolashda samarali bo'lishi mumkin, deb taxmin qilinadi. Metadoksinning AYJKning biokimyoviy va gistologik ko'rinishiga klinik jihatdan ahamiyatli ijobiy ta'siri haqida ishonchli dalillar yo'q [87].

S-adenosil-L-metionin.

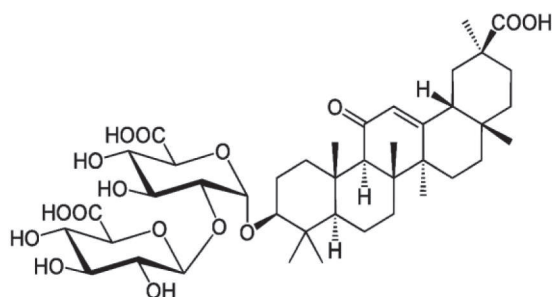
S-adenosil-L-metionin (ademetonin) metionin adenosiltransferaza tomonidan katalizlangan ATPga bog'liq reaksiyada metionindan hosil bo'ladi va organizmdagi uchta asosiy biokimyoviy jarayonda ishtirok etadi: transmetillanish, transsulfuratsiya va transaminatsiya. 85 % jigarda sodir bo'lgan transmetillatsiya reaksiyalarida [88] ademetonin hujayra membranasi fosfolipidlari, neyrotransmitterlar, nuklein kislotalar va oqsillarni sintez qilish uchun metil guruhini beradi. Eng muhimi, fosfotidiletanolaminlardan (PEA) fosfotidilxolin (PC) hosil bo'lishi uchun metillanish reaksiyalari talab qilinadi [88].

Tajriba shuni ko'rsatdiki, S-adenosil-L-metioninning yetishmasligi gepatotsitlardan triglitseridlar va yog' kislotalarini yo'q qilish uchun javobgar bo'lgan PC sintezi va VLDL yig'ilishining buzilishiga olib keladi, bu steatogepatitning rivojlanishi va rivojlanishi bilan birga keladi [89]. Shunday qilib, PC/PEA balansidagi nomutanosiblik AYJK shakllanishi va rivojlanishining asosiy mexanizmlaridan biri bo'lib, ushbu toifadagi bemorlarda ademetonindan patogenetik foydalanishni asoslaydi [89]. Biroq hozirda S-adenosil-L-metioninning ASGning biokimyoviy va gistologik rasmiga klinik jihatdan ahamiyatli uzoq muddatli foydali ta'siri haqida ishonchli dalillar yo'q. NCT01754714(90–93) raqami ostida xalqaro klinik tadqiqotlar ma'lumotlar bazasida ro'yxatga olingan AYJK (EXPO tadqiqoti) bilan og'riqan bemorlarda ademetoninning ta'siri bo'yicha yangi tugallangan klinik tadqiqot natijalari yaqin kelajakda kutilmoqda.

Ademetonin preparatlari odatda kuniga 800–1600 mg dozada (planshetlar shaklida) yoki kuniga 400–800 mg (mushak ichiga yoki tomir ichiga yuborish uchun shakl) qo'llaniladi. Kasalxonaga yotqizilgan bemorlarni davolash uchun bosqichma-bosqich terapiyani qo'llash tavsiya etiladi: preparatni standart dozalarda 2 haftagacha tomir ichiga yuborish, so'ngra ambulatoriya sharoitida og'iz terapiyasiga o'tish. Hozirgi vaqtda ASG uchun terapiyaning yetarli davomiyligi to'g'risida ma'lumotlar yo'q. Keksa bemorlarda buyrak funksiyasining mumkin bo'lgan pasayishi tufayli ademetoninning dozalarini dozalar diapazonining pastki chegaralaridan boshlab tanlash kerak. Ademetoninning tonik ta'sirini hisobga olgan holda, uni yotishdan oldin qabul qilmaslik kerak.

Qoida tariqasida, ushbu preparatni qabul qilishda hech qanday yon ta'siri yo'q. Ademetioninning katta dozalarini (kuniga 1600 mg dan ortiq) qabul qilishda uyqusizlik, kayfiyatning buzilishi va asabiylashish rivojlanishi mumkin, shuning uchun maksimal dozani individual ravishda tanlash va preparatning oxirgi dozasini 18 soatdan kechiktirmasdan qabul qilish tavsiya etiladi [93].

Glitsirrizin kislotasi



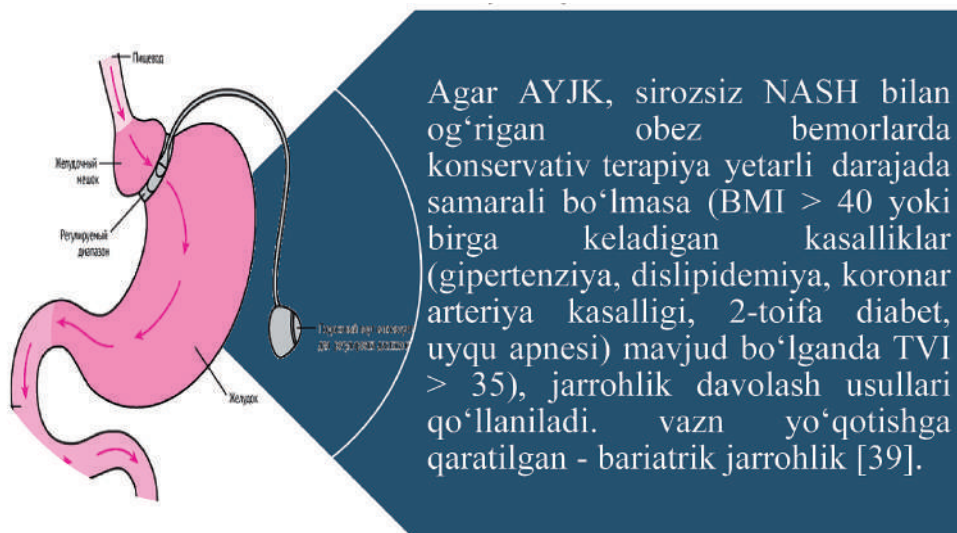
Glitsirrizin kislotasining yallig'lanishga qarshi ta'siri gistamin serotonin, bradikinin va boshqa yallig'lanish reaksiyalarini ingibitsiya qilish, shuningdek, tomirlar o'tkazuvchanligining pasayishi, antiproliferativ va antikinin ta'siri bilan bog'liq. Yallig'lanishga qarshi ta'sirning taxminiy mexanizmi – bu yallig'lanish jarayonining pasayishiga olib keladigan CD4 + leykotsitlar retseptorlarini blokirovka qiluvchi protein kinaz C ni ingibe qilishdir. Yallig'lanishga qarshi ta'sir uning psevdokortikoid ta'siri bilan ham bog'liq: glisirroz kislotasi 11b-gidroksisteroid degidrogenazni inhi-

qiladi (kortizolning kortizonga o'tishini katalizlaydi), bu qonda kortizolning ko'payishiga va kortizolning immunosuppressiv ta'sirining pasayishiga olib keladi.

Glitsirrizin kislotasining antioksidant faolligi 5-lipoksigenaza fosforillanishi orqali yaxshilangan lipid peroksidatsiyasini blokirovka qilish bilan bog'liq. Bundan tashqari, glisirroz kislotasi prooksidant prostaglandin E2 bilan bog'lanishi va lipid peroksidatsiyasini boshlaydigan fermentlarni faolsizlantirishga qodir.

Shunday qilib, gistologik va biokimyoviy tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, glisirroz kislotasini yuborish jigar hujayralarining funksional faolligini tiklaydi va turli xil etiologiyalarning o'tkir va surunkali gepatiti bilan og'rigan bemorlarda qonning ferment spektrini normallashtiradi. Glitsirrizin kislotasi yuqori biologik faollikka ega bo'lgan fosfolipidlarning [94] hepatoprotektiv ta'sirini to'ldiradi. Hozirgi vaqtda glitsirrizin kislotaning AYJKning biokimyoviy va gistologik ko'rinishiga klinik jihatdan ahamiyatli uzoq muddatli foydali ta'siri haqida ishonchli dalillar yo'q [95].

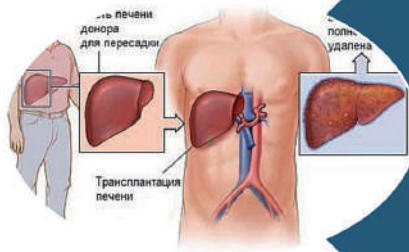
BARIATRIK JARROHLIK



Agar AYJK, sirozsiz NASH bilan og'rigan obez bemorlarda konservativ terapiya yetarli darajada samarali bo'lmasa (BMI > 40 yoki birga keladigan kasalliklar (gipertenziya, dislipidemiya, koronar arteriya kasalligi, 2-toifa diabet, uyqu apnesi) mavjud bo'lganda TVI > 35), jarrohlik davolash usullari qo'llaniladi. Vazn yo'qotishga qaratilgan - bariatrik jarrohlik [39].

Maxsus tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tana vazni idealdan 175 % bo'lgan bemorlarda semizlik uchun gastroplastikadan oldin NASH 73 % hollarda, operatsiyadan bir yil o'tgach – 40 % hollarda aniqlangan. Jigardagi yallig'lanish o'zgarishlarining zo'ravonligi kamaydi. Bunday operatsiyalardan keyin bir yil ichida tana vaznining pasayishi bemorlarning 12–42 foizida kuzatiladi. Metabolik va gistologik ko'rsatkichlarning yaxshilanishi bilan birga bo'lgan oshqozonni aylanib o'tish va bantlash uchun afzallik beriladi. Ileojejunal anastomozni qo'llash, tana vaznining kamayishi kuzatilganiga qaramay, jigarda steatoz va fibrotik o'zgarishlarning rivojlanishiga olib keladi [39].

ORTOTOPIK JIGAR TRANSPLANTATSIYASI



Jigar yetishmovchiligi rivojlanishi bilan ortotopik jigar transplantatsiyasi (OJT) talab qilinishi mumkin. Allogreftda steatogepatitning takrorlanishi mumkin (kuzatish davri – 3 hafta – 24 oy), ayniqsa jigar steatozi va steatogepatit rivojlanishi uchun xavf omillari mavjud bo'lganda.

Umuman olganda, OLT NASHda jigar yetishmovchiligini samarali davolash bo'lib ko'rinadi, ammo uning uzoq muddatli natijalari aniqlashtirishni talab qiladi [39]. Hozirgi vaqtda AQSHda NASH tufayli jigar sirrozi jigar transplantatsiyasining uchinchi eng keng tarqalgan sababi bo'lib, 2009-yilda Buyuk Britaniyada transplantatsiya qilinishi rejalashtirilgan bemorlarning 12 % ni tashkil qiladi. Transplantatsiyadan keyin NASHning takrorlanishi 4–25 % ni tashkil qiladi, ammo bu shunday qiladi, greftni rad etishga ta'sir qilmaydi. OLTdan o'tgan bemorlarda ko'pincha yurak-qon tomir xavf omillari mavjud bo'lib, ular yurak-qon tomir o'limini oldini olish uchun tuzatilishi kerak [73].

AYJK BO'LGAN BEMORLARNI DISPANSER KUZATUVI

Butunjahon gepatitga qarshi kurash kuni har yili 28-iyulda virusli gepatit, og'ir jigar kasalliklari va jigar saratoniga olib keladigan yallig'lanishli jigar kasalligi haqida xabardorlikni oshirish uchun nishonlanadi.

2022-yilgi Butunjahon gepatitga qarshi kurash kuni munosabati bilan JSST odamlarning gepatitning barcha turlarini davolash va parvarish qilish imkoniyatlarini yaxshilash uchun birlamchi tibbiy yordam va jamoat sharoitlarida gepatitga qarshi yordam olish imkoniyatini yaxshilash zarurligiga e'tibor qaratmoqda.

Ushbu tadbirlar mahalliy, milliy va xalqaro miqyosda AYJKning ahamiyati haqida xabardorlikni oshirishga yordam beradi va sport musobaqalari, AYJK bemorlari va ularning oilalarining shifokorlar bilan uchrashuvlari, AYJK bilan og'irgan bemorlarni davolashni yaxshilashni muhokama qilish uchun mahalliy hukumat vakillari bilan uchrashuvlar, bosma nashrlar, radio va televizor qamrovini o'z ichiga oladi.

AYJK bilan og'irgan bemorlarning salomatlik holatini dispanser monitoringi (dispanser tekshiruvi) tibbiyot xodimlaridan ularning sog'lig'ining subyektiv va obyektiv ko'rsatkichlarini dinamik ravishda

kuzatishni talab qiladi [1, 2]. AYJKni uzoq muddatli, ko'p yillik davolash zarurati bemorlarning sog'lom xulq-atvoriga rioya qilishlarini kamaytiradi [3, 4, 5]. Bundan tashqari, yangi biotibbiyot texnologiyalarining jadal rivojlanishi bemorlarga bemor maktablarida o'qitishning butun kursini yoki sinflarning tanlangan mavzularini takrorlash zaruratini keltirib chiqaradi [6, 7]. Bu bemorning xabardorlik darajasi, amaliy ko'nikmalar sifati va ularning sog'lig'i holatini monitoring qilish tizimini yaratish zarurligini taqozo etadi.

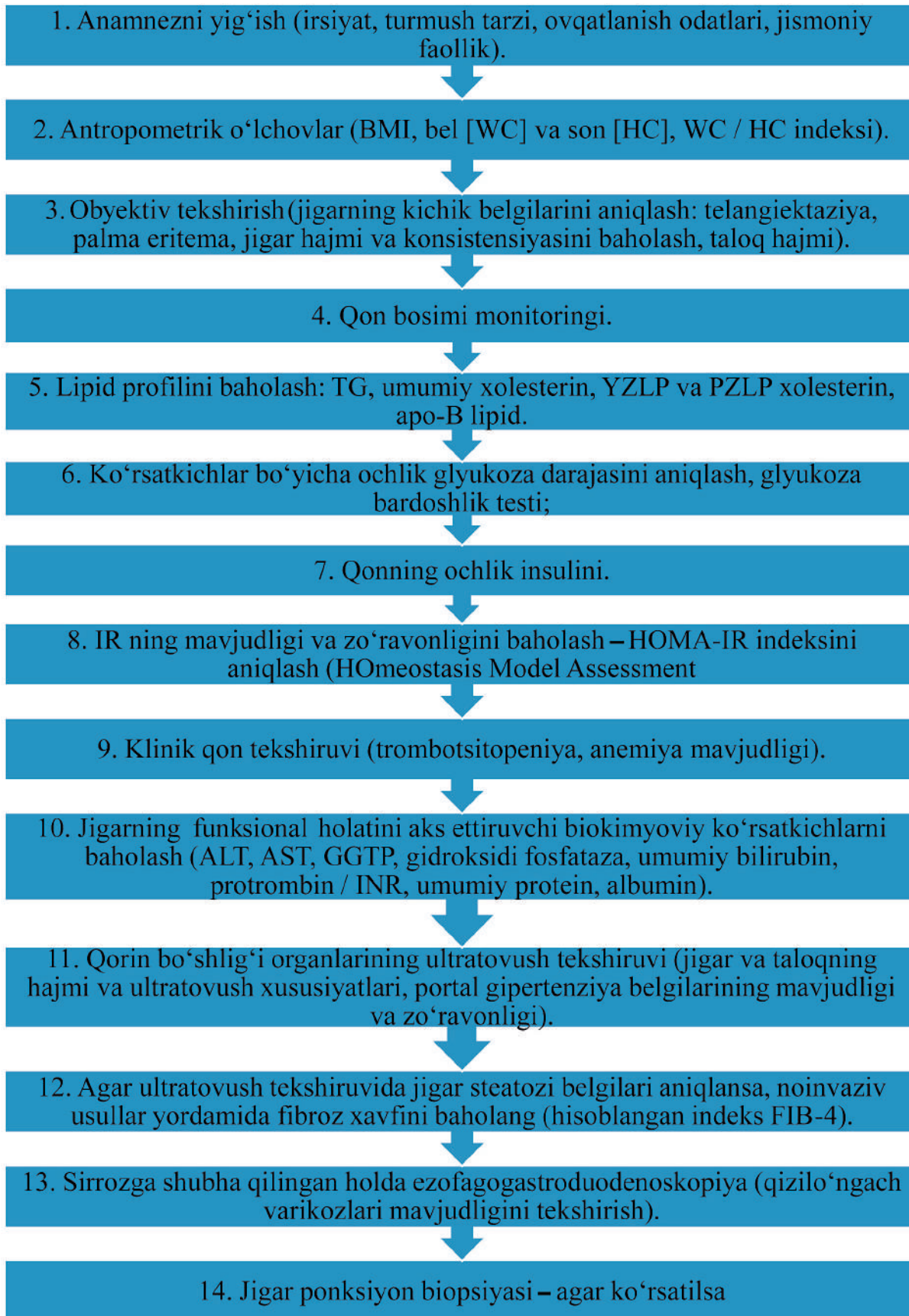
«AYJK» misolida ovqat hazm qilish tizimining surunkali kasalliklari bo'lgan bemorlarni klinik kuzatish algoritmi

Nozologik shakl	Mutaxassislar tomonidan kuzatuvlar chastotasi	Boshqa mutaxassisliklar shifokorlari tomonidan ko'rikdan o'tish	Diagnostik tadqiqotlar ro'yxati
AYJK	6 oyda bir marta terapevt, yiliga bir marta gastroenterolog, gepatolog	Virusolog, yuqumli kasalliklar bo'yicha mutaxassis, psixoterapevt (ko'rsatmalarga ko'ra)	Antropometriya, katta diametrli florografiya, qon glyukoza, klinik qon testi, jigar fermentlari (ALT, AST, GGT), umumiy oqsil va fraktsiyalar, jigar ultratovush tekshiruvi, g/p, Fibro testi, AYJK fibroz reytingi shkalasi, original Yevropa jigar fibrozisi (OELF) shkala) test (sezuvchanlik 90 %), jigar biopsiyasi.

BIRLAMCHI PROFILAKTIKANNING ASOSIY USULLARI



AYJK BO'YICHA SHIFOKORGA MUROJAAT QILADIGAN METABOLIK KASALLIKLARGA CHALINGAN BEMORLARNI TEKSHIRISH REJASI.



XULOSA

AJJK juda geterogen kasalliklar guruhi bo'lib, etiopatogenetik omillar, rivojlanish tezligi va prognozning kombinatsiyasida sezilarli darajada farqlanadi. Ko'pgina bemorlarda steatoz hayot davomida steatoz bo'lib qolsa, ularning ba'zilarida kasallik siroz, ba'zi hollarda esa jigar hujayrali karsinoma rivojlanishi bilan barqaror progressiv kurs bilan tavsiflanadi. AJJKning heterojenligi bunday bemorlarni davolashning umumiy qabul qilingan yagona standarti yo'qligini keltirib chiqaradi. Albatta, ortiqcha tana vazniga ega bo'lgan barcha bemorlarga past kaloriyalik dieta va muntazam jismoniy faoliyatga rioya qilish orqali uni kamaytirish tavsiya etilishi kerak va ikkinchisining ta'siri yanada muhimroq ko'rinadi. To'qimalarning insulinga sezgirlikni oshiradigan dorilarni buyurish patogenetik nuqtayi nazardan oqlanadi, lekin har doim ham aniq va doimiy ta'sirga ega emas. Steatoz fonida yallig'lanish rivojlanishining yana bir muhim mexanizmi, ya'ni AJJKning NASH bosqichiga o'tishi membrana shikastlanishiga va proinflatuar va profibrogen sitokinlarning ortiqcha ishlab chiqarilishiga olib keladigan oksidlovchi stressdir. Shuning uchun, NASH bilan og'riqan bemorlarda membranani barqarorlashtiruvchi va antioksidant ta'sirga ega dori-darmonlarni buyurish ham mantiqiy ko'rinadi. Ushbu dorilarni qo'llashning nazariy asoslarini tasdiqlash va ularning optimal kombinatsiyasini tanlash uchun terapiya paytida jigarning gistologik rasmini majburiy dinamik baholash bilan keng ko'p markazli tadqiqotlar talab qilinadi.

ADABIYOTLAR

1. Буеверов А.О. Богомоллов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. 2007. № 8. С. 88–92.
2. Буеверов А.О., Богомоллов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клини. персп. гастроэнтерол. гепатол. 2009. № 1. С. 3–9.
3. Корнеева О.Н. Драпкина О.М. Буеверов А.О. Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. // Клини. персп. гастроэнтерол. гепатол. 2005. № 4. С. 21–24.
4. Browning J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004 Vol. 40. P. 1387–1395.
5. Clark J.M. et al. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. // Am J Gastroenterol. 2003 Vol. 98. P. 960–967.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) // – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. С. 20.
7. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
8. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2014. Т. 24. № 5. С. 36–41.
9. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клиническая медицина. 2007. Т. 85, № 9. С. 72–77.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения // Врач. 2010. № 12. С. 13–19.
11. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей; Руководство для врачей. 2-е изд. – М.: М-Вести, 2005. С. 205.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // Рос журн гастроэнтероль гепатол колопроктолю. 2010. 1. С. 4–13.
13. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // Semin Liver Dis. 2004. Vol. 24. P. 3–20.
14. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Natale S., Forlani G., Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // Diabetes. 2001. Vol. 50. P. 1844–1850.
15. Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // Clin Pharmacol Ther. 2010. Vol. 87(4). 473–478.
16. Nestler J.E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358(3). P.47.

-
17. Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of AJYK to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10. P. 330–344.
 18. Spalding K.L., Arner E., Westermark P.O. Dynamics of fat cell turnover in humans // *Nature*. 2008. Vol. 453(7196), N 5. P. 783–787.
 19. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2014. Vol. 1. С. 18–23.
 20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2012. Т. 22. № 3. С. 38–48.
 21. Tilg H., Mae Diehl A. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Eng J Med*. 2000. Vol. 343(20). P. 1467–1476.
 22. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О., Мажидов А.И. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2007. Т. 17, № 4. С. 30–35.
 23. Younossi Z.M. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008. Vol. 28(1). P. 2–12.
 24. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // *Rev Recent Clin Trials*. 2014. Vol. 9(3). P. 185–194.
 25. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351. P. 1106–1109.
 26. Abenavoli L., Peta V. Role Of Adipokines And Cytokines In Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Rev Recent Clin Trials*. 2014. Vol. 9(Suppl 3). P. 134–140.
 27. Arias-Loste M.T., Ranchal I., Romero-Gomez M., Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance // *Int J Mol Sci*. 2014. Vol. 15(12). P. 23163–23178.
 28. Barshop N.J., Sirlin C.B., Schwimmer J.B., Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008. Vol. 28. P. 13–24.
 29. Chiang J.Y.L., Tiangang L. Bile acid metabolism // *J Lipids*. 2012. 2012:754067
 30. Vidal-Puig A. AJYK, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // *Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease» Vienna, Austria, February 27 – March 1, 2009. Program and Abstracts*. P. 17.
 31. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle Interventions for the Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review. // *J Hepatol*. 2011. Vol. 56(11). P. 255–266.
 32. Chalasani N. Who should be screened for NASH? // *Ann N Y Acad Sci*. 2013. Vol. 1281. P. 106–122.
 33. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // *Клиническая медицина*. 2009. Т. 87. № 11. С. 40–44.
 34. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. P. 1313–1321.
 35. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G. A position statement on AJYK/NASH based on the EASL 2009 Special Conference // *J Hepatol*. 2010. Vol. 53. P. 372–384.
 36. Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology*. 2013. Vol. 58(5). P. 1644–1654.
 37. Moschetta A., Modica S., Gadaleta R.M. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis // *Nucl Recept Signal*. 2010. Vol. 8. S005
 38. Harrison S.A, Torgerson S., Havashi P., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98(11). P. 2485–2490.
 39. Bedossa P. Current histological classification of AJYK: strength and limitations // *Hepatol Int*. 2013. Vol. 7. Suppl. 2. P. 765–770.
 40. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades // *World J Hepatol*. 2014. Vol. 12(6). P. 894–900.
 41. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V., Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010542. Doi: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
 42. Martínez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis // *Hepatology*. 2011. Vol. 53(1). P. 325–335.

-
-
43. Masarone M., Federico, Abenavoli L., Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history // *Rev Recetn Clin Trials*. 2014. Vol. 9(3). P. 126–133.
 44. Bedossa P., Consortium FLIP. Utility and appropriateness for the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic liver disease // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. P. 565–575.
 45. Angulo P., Hui J., Marchesini G. The AJYK fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with AJYK // *Hepatology*. 2007. Vol. 45. P. 847–854.
 46. Shah A.G., Lydecker A., Murray K. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease// *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. Vol. 7. P. 1104–1112.
 47. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. Development and validation of a simple NALFD clinical scoring system for identifying patient without advanced disease// *Gut*. 2008. Vol. 57. P. 1441–1447.
 48. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive testsfor evaluation of liver disease severity and prognosis // *J Hepatol*. 2015. Vol. 63(1). P. 237–264.
 49. Маевская М.В., Бугверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени, под редакцией акад. В.Т. Ивашкина (методические рекомендации для врачей) – М.: ООО «Издательство«Планида», 2011. 24 С.
 50. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // *Рос журн гастроэнтероль гепатол колопроктол*. 2011. Т. 21, № 1. С. 4–10.
 51. Pavlov C.S., Casazza G., Pavlova M., Nikolova D., Tsochatzis E., Liusina E., Gluud C. Ultrasonography for diagnosis of cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD011602. Doi: 10.1002/14651858.CD011602.
 52. Zeljko R., Ornella G., Demaki N., Handrean S., Kees H., Stefano B., Simon J., Marijana C., Sebastiano C., John Y., Terence E., Emilio R. Lysosomal Acid Lipase Deficiency – An Underrecognized cause of Dyslipidemia and Liver Dysfunction // *Atherosclerosis*. 2014. P. 21–30.
 53. Sears D.D., Anand B.S. Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>
 54. Masterton G.S., Plevris J.N., Hayes P.C. Review article: omega-3 fatty acids – a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. Vol. 31. P. 679–692.
 55. Tarantino G., Saldalamacchia G., Conca P., Arena A. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Further Expression of the Metabolic Syndrome // *J Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 22(3). P. 293–303.
 56. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity // *Obes Surg*. 2007. Vol. 17. P. 260–270.
 57. The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient // *Surg Obes Relat Dis*. 2008. Vol. 4, Suppl 5: S109–184.
 58. World Gastroenterology Organization Global Guideline. Obesity. <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
 59. Kostapanos M.S., Kei A., Eliasaf M.S. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // *World J Hepatol*. 2013. Vol. 5(9). P. 470–478.
 60. Pacana T., Sanyal A.J. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012. Vol. 15(6). P. 641–648.
 61. Arun J., Sanyal E.T. Al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362(18). P. 1675–1685
 62. O’Shea M., Darasathy A., McCullough M. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines. *Hepatology*. 2010. Vol. 51(1). P. 307–328.
 63. Ozturk Z.A., Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseas // *World J Hepatol*. 2014. Vol. 6(4). P. 199–206.
 64. Ratziu V. et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // *EASL Special Conference «AJYK/NASH and Related Metabolic Disease»*, Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts. P. 29.
 65. 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.
 66. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefeler H. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J Hepatol*. 2015. Vol. 62(6). P. 1398–1404.

-
-
67. Zun X., Yi-peng C., Kui-fen M., Yue-fang Y., Lin Z., Yi-da Y., You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 140.
 68. Liu J., Lu H., Lu Y.F., Lei X., Cui J.Y., Ellis E. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures // *Toxicol Sci.* 2014. Vol. 141. P. 538–546.
 69. Ratziu V., Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol.* 2011. Vol. 54(5). P. 1011–1019.
 70. Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012. Vol. 36 (Suppl 1). S41–5.
 71. Ralmer M.L., Siergrist K., Zimmermann A., Dufuour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* – 2009. Vol. 29(8). P. 1184–1188.
 72. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезокси-холоевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (Исследование РАКУРС) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152.
 73. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа Исследования РАКУРС) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015. Т. 11(2). С. 300–306.
 74. Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N., Balashov I., Lerman O. Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients wuth high risk of cardiocascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RACURS study (post-hoc analysis) // *UEG J.* 2015. Vol. 3 (Suppl 1). P. 624.
 75. Бойцова С.А., Чучалина А.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. – М.: 2014. С. 112. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
 76. Gonciarz et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on «essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes // *Med. Chir. Digest.* 1988. Vol. 17(1). P. 61–65.
 77. Sas E., Grinevich V., Efimov O., Sherbina N. et al Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study // *J of Hepatol.* – 2013. Vol. 58. S549
 78. Dajani et al. EPL in the management of primary AJYK and AJYK associated with co- morbid disease // *Hepatol Int.* 2013. Vol. 7 (Suppl 1). S108
 79. Sun et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Clinical Focus.* 2008. Vol. 23(17). P. 1272–1273.
 80. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // *Med. J.Q.* 2000. Vol. 15. P. 277–278.
 81. Рзаева Р.Н., Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Прокопенко В.М., Тумасова Ж.Н. Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. № 6. С. 47–54.
 82. Palgova L., Tarasova M., Borisova I. The influence of high level of aminotransferase on pregnancy and delivery // *Abstracts of APASL Liver Week.* – *Hepatology International.* Vol. 7. S. 1. S106–107.
 83. Сас Е.И. Блинов Д.В., Зимовина У.В.с соавт. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015. № 1. С. 9–17.
 84. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and Hepatoprotective Effects of Silibinin in a Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011. nep164.

-
-
85. Ka S.O., Kim K.A., Kwon K.D. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // *Int J Mol Med*. 2009. Vol. 23(5). P. 633–637.
 86. Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // *J Hepatol*. 2009. Vol. 50(6). P. 1102–1111.
 87. Feher J., Vali A., Blazovics A., Lengyel G. The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases // *J Intern Med Res*. 2003. Vol. 31. P. 537–551.
 88. Mazen N., Mato J.M., Shelly C.L. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // *Exper Biol and Med*. 2015. Vol. 240. P. 809–820.
 89. Li Z., Agellon L.B., Allen T.M., Umeda M., Jewell L., Mason A., Vance D.E. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis // *CellMetab*. 2006. Vol. 3. P. 321–331.
 90. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S- аденозилметионина (Гептра-ла®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. // *Клинперспгастроэнтеролгепатол.* – 2010. Том 9(1). С. 3–10.
 91. Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury // *World J Gastroenterol*. 2010. Vol. 16(11). P. 1366–1376.
 92. Kalhan S.C., Edmison J., Marczewski S., Dasarathy S., Gruca L.L., Bennett C., Duenas C., Lopez R. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // *Clin Sci (Lond)*. 2011. Vol. 121(4). P. 179–189.
 93. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // *J of Hepat*. 2012. Vol. 57. P. 1097–1109.
 94. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // *Клинические перспективы гастроэнтерологии*. 2010. № 3. С. 3–11.
 95. Ming L.J., Yin A.C. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // *Nat Prod Commun*. 2013. Vol. 8(3). P. 15–18.