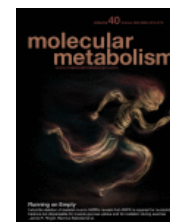


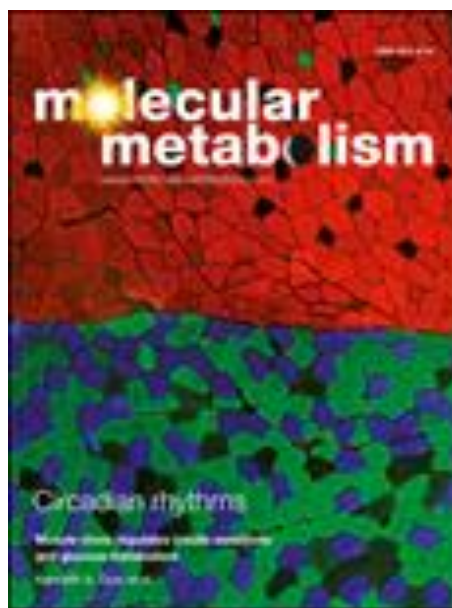


**ЖУРНАЛ PRE-PROOF**



**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТ: НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЭФФЕКТИВНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ, ОСНОВАННЫЕ НА ЗОЛОТОМ СТАНДАРТЕ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ.**

**МАРЬЯМ МАХДЖУБИН-ТЕГЕРАН, АНТОНИО ДЕ ВИНСЕНТИС, ДИМИТРИ П. МИХАЙЛИДИС, СТИВЕН Л. АТКИН, ХРИСТОС С. МАНЦОРОС, ТАННАЗ ДЖАМИАЛАХМАДИ, АМИРХОССЕЙН САХЕБКАР.**



PII: S2212-8778 (20) 30123-X DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101049> Ссылка: MOLMET 101049 Появится в: Молекулярный метаболизм Дата получения: 12 мая 2020 г. Дата изменения: 19 июня 2020 г. Дата принятия: 26 июня 2020 г. Цитируйте эту статью как: Mahjoubin-Tehran M, De Vincentis A, Mikhailidis DP, Atkin SL, Mantzoros CS, Jamialahmadi T., Sahebkar A, Неалкогольная жировая болезнь печени и стеатогепатит: новейшие достижения в эффективных терапевтических средствах. о золотом стандартном методе диагностики, Молекулярный метаболизм, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101049>.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier GmbH.

## **Неалкогольная жировая болезнь печени и стеатогепатит: новейшие достижения в эффективных терапевтических средствах, основанные на золотом стандарте метода диагностики**

**Краткое название:** *Гистологическое улучшение НАЖБП / НАСГ*

Марьям Махджубин-Тегеран, 1,2 Антонио Де Винсентис, 3 Димитри П. Михайлидис, 4 Стивен Л. Аткин, 5 Христос С. Манцорос, 6,7 Танназ Джамиалахмади, 8,9,10 Амирхосейн Сахемкар 11,12,13

\* 1 Студенческий исследовательский комитет, Университет медицинских наук Мешхеда, Мешхед, Иран.

2 Кафедра медицинской биотехнологии, Медицинский факультет, Университет медицинских наук Мешхеда, Мешхед, Иран.

3 Отделение клинической медицины и гепатологии, Кампус Био-Медико Университета Рима, улица Альваро дель Портильо, 200, 00128 Рим, Италия

4 Кафедра клинической биохимии, Кампус Королевской бесплатной больницы, Медицинская школа Университетского колледжа Лондона, Университетский колледж Лондона (UCL), Лондон, Соединенное Королевство

5 Weill Cornell Medicine Qatar, Доха, Катар

6 Кафедра медицины, Медицинский центр Бет Исраэль Дьяконисса, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

7 Отдел эндокринологии, Система здравоохранения Бостона, Вирджиния, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

8 Центр биотехнологических исследований, Институт фармацевтических технологий, Университет медицинских наук Мешхеда, Мешхед, Иран

9 Кафедра пищевых наук и технологий, филиал Кучан, Исламский университет Азад, Кучан, Иран

10 Кафедра питания Медицинского факультета Мешхедского университета медицинских наук, Мешхед, Иран

11 Исследовательский центр Халала ИРИ, FDA, Тегеран, Иран

12 Центр биотехнологических исследований, Институт фармацевтических технологий, Университет медицинских наук Мешхеда, Мешхед, Иран

13 Исследовательский центр нейрогенного воспаления, Университет медицинских наук Мешхеда, Мешхед, Иран.

### **\*Корреспонденция:**

*Amirhossein Sahebkar, PharmD, PhD, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, P.O. Box: 91779-48564, Iran. Tel: 985118002288; Fax: 985118002287; E-mail: [sahebkar@mums.ac.ir](mailto:sahebkar@mums.ac.ir); [amir\\_saheb2000@yahoo.com](mailto:amir_saheb2000@yahoo.com)*

### **Особенности:**

• В настоящее время нет одобренных фармакологических методов лечения НАСГ / НАЖБП.

• Подтверждение эффективных методов лечения НАЖБП / НАСГ является сложной задачей из-за ограничений небиопсийных методов.

• Мы рассмотрели эффективность препаратов, использованных в исследованиях НАЖБП / НАСГ, которые включали биопсию печени в качестве золотого стандарта.

**Заявление о конфликте интересов:** DPM провела переговоры и посетила конференции, спонсируемые Amgen, Libytec и Novo Nordisk. Д-р Манцорос был акционером и сообщает о грантах через свое учреждение и гонорарах за личные консультации от Coherus Inc и Pangea inc, о грантах через свое учреждение и о гонорарах за личные консультации от Esai и Novo Nordisk, о гонорарах за личные консультации и поддержке в натуральной форме с помощью исследовательских реагентов. от Ansh inc, сообщает о гонорарах за личные консультации от Genfit, PES, Astra Zeneca, Aegerion и Regeneron, сообщает о натуральной поддержке (питание в рамках образовательных мероприятий в его учреждении и через него) от Amarin, Jansen, Boehringer Ingelheim, а также о натуральной поддержке и консультационных услугах от Комиссия по грецкому ореху Калифорнии.

# Абстракт

## Задача

Растет распространенность неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (НАЖБП / НАСГ). НАЖБП / НАСГ может прогрессировать до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако большинство пациентов с НАЖБП / НАСГ умирают от сосудистой причины. Не существует утвержденных фармакологических методов лечения НАСГ / НАЖБП. Было проведено или проводится множество клинических испытаний; однако проблема заключается в оценке клинической конечной точки. Основная цель этого описательного обзора заключалась в оценке эффективности препаратов, используемых в клинических испытаниях для лечения НАЖБП / НАСГ, в которых биопсия печени была золотым стандартом.

## Методы

Был проведен поиск литературы с использованием 3 баз данных (PubMed, Scopus и Google Scholar) для выявления клинических испытаний, которые включали оценку биопсии печени до и после лечения.

## Полученные результаты

Были выявлены интервенционные клинические испытания (n = 33) с участием 18 различных агентов, по отдельности и в комбинации. Пиоглитазон - единственный препарат, который продемонстрировал постоянную пользу и эффективность в клинических испытаниях. Пентоксифиллин, розиглитазон и урсодезоксихолевая кислота дали как положительные, так и отрицательные результаты клинических испытаний. Есть также данные о витамине E и метформине. Другие препараты, включая бициклол, битартрат цистеамина, L- карнитин, лираглутид, обетихоловую кислоту, олигофруктозу, селонсертиб, силимарин и статины, прошли одно клиническое исследование.

## Выводы

Таким образом, доступные молекулы продемонстрировали значительное улучшение при НАСГ и / или фиброзе печени у меньшинства пациентов; таким образом, следует определить другие препараты, возможно те, которые действуют на альтернативные патофизиологические пути, и проверить их безопасность и эффективность.

## Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени. Биопсия печени. Неалкогольный стеатогепатит.

# 1 . Вступление

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - растущая глобальная проблема общественного здравоохранения и частая причина хронических заболеваний печени [ 1 ] (распространенность НАЖБП во всем мире оценивается примерно в 25%) [ 2 ]. Распространенность НАЖБП растет параллельно с увеличением сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения, и, по прогнозам, НАЖБП затронет > 30% взрослого населения Соединенных Штатов (США) [ 3 ].

Классическое определение НАЖБП - стеатоз печени при отсутствии других заболеваний печени [ 4 ]. При НАЖБП жир накапливается в печени в результате увеличения доставки свободных жирных кислот в печень, увеличения синтеза триглицеридов, уменьшения экспорта триглицеридов и уменьшения бета-окисления [ 5 ]. Пациенты с НАЖБП обычно имеют инсулинорезистентность (ИР), которая усиливает липолиз жировой ткани [ 5 ]. Биопсия печени при НАЖБП выявляет стеатоз печени без воспаления или гепатоцеллюлярного повреждения (раздутие гепатоцитов) [ 6 ]; однако от 10% до 25% пациентов с НАЖБП обнаруживают воспалительную инфильтрацию, приводящую к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). Примерно у 25% пациентов с простым стеатозом может развиться НАСГ за 3 года [ 4 ]. НАСГ характеризуется стеатозом печени и лобулярным воспалением, сопровождающимся повреждением гепатоцитов (например, в виде баллона) при наличии или отсутствии фиброза [ 6 ]. Точная распространенность НАСГ в настоящее время неизвестна, поскольку для окончательного диагноза необходима биопсия печени [ 4 ]. НАЖБП / НАСГ может прогрессировать до цирроза, ГЦК (гепатоцеллюлярной карциномы) и может служить показанием для трансплантации печени [ 7 ]. НАСГ увеличивает риск заболеваний и смертности, связанных с печенью, а также хронических заболеваний почек, сердечно-сосудистых заболеваний и рака [ 2 , 3 ]. Обеспокоенность вызывает то, что прогрессирование НАЖБП в НАСГ у детей более агрессивное и быстрое, чем у взрослых [ 2 ].

Несмотря на рост числа пациентов, существуют ограниченные терапевтические подходы и нет одобренных лекарственных препаратов для лечения НАЖБП и НАСГ [ 7 ]. В последние годы все большее количество новых методов лечения проходит клиническую оценку [ 8 ]. В этом контексте важной задачей в области оценки терапевтических средств НАСГ / НАЖБП является точная оценка ответа на лечение [ 7 ]. Золотым стандартом для определения прогрессирования или регресса является биопсия печени [ 9 ]. Неинвазивные тесты, такие как печеночные ферменты, визуализация, оценка фиброза НАЖБП, Fibroscan и FibroMeter, могут помочь в диагностике НАСГ путем выявления фиброза [ 2 , 5 , 10 ], но остаются суррогатными маркерами.

## 2 . Стратегия поиска

Для этого описательного обзора рандомизированные контролируемые испытания терапии НАЖБП и / или НАСГ, в которых использовалась оценка биопсии печени до и после лечения, были определены с использованием 3 баз данных: PubMed, Scopus и Google Scholar. Ключевые слова были

(«неалкогольная жировая болезнь печени» ИЛИ «неалкогольная жировая болезнь печени» ИЛИ «неалкогольный стеатогепатит» ИЛИ «неалкогольная жировая болезнь печени» ИЛИ НАЖБП ИЛИ НАСГ ИЛИ «ожирение печени») И ( биопсия ИЛИ гистология ИЛИ гистопатология ИЛИ гистопатологические ИЛИ гистологические ИЛИ гистопатологические ИЛИ гистопатологические) И (исследование ИЛИ «клиническое исследование» ИЛИ «рандомизированное контролируемое исследование»; Таблица 1). Мы исключили исследования, основанные на биопсии печени, выполненной только в начале испытания, а не в качестве конечной оценки. Мы включили только те препараты, эффективность которых подтверждена гистологическими результатами (таблица 2). Клинические испытания агентов, показывающих отсутствие гистологической эффективности, были исключены. Были включены только статьи, написанные на английском языке.

*Таблица 1. Характеристики рандомизированных контролируемых исследований на основе биопсии печени при неалкогольной болезни печени и неалкогольном стеатогепатите.*

Агент	Население (тип и количество)	Группа компараторов	Возраст	Доза	Продолжительность лечения (неделя)	Эффект <sup>a</sup>	Побочные эффекты <sup>d</sup>	Ref.
Бицикломол	НАЖБП с IFG 31	Витамин Е 100 мг 3 раза в день	Взрослые	25 мг 3 раза в день	24	+	Легкое вздутие живота и головокружение	[ 12 ]
Цистеамин битартрат (СВ)	Оценка активности НАЖБП 4 и выше 169	Плацебо	Подростки	два раза в день (300-450 мг) в зависимости от возраста	52	+ <sup>b</sup>	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта	[ 16 ]
Докозагексаеновая кислота плюс витамин D	НАЖБП и дефицит витамина D 43	Плацебо	Дети и подростки	ежедневно DHA (500 мг) плюс витамин D (800 МЕ) один раз в день	24	+ <sup>c</sup>	-	[ 19 ]
Докозагексаеновая кислота-холин-витамин Е	НАШ 40	Плацебо	Дети и подростки	сочетание 250 мг DHA, 39 UI витамина Е и 201 мг холина	24	+ <sup>c</sup>	-	[ 20 ]
L-карнитин	НАШ 74	Плацебо	Взрослые	2 г / день	24	+	Тошнота, умеренная головная боль и боль в животе	[ 23 ]
Лираглутид	НАШ 52	Плацебо	Взрослые	подкожные инъекции лираглутида (1 · 8 мг в день)	48	+	Диарея, запор и потеря аппетита	[ 29 ]
Метформин	НАЖБП 55	Витамин Е ИЛИ предписа	Взрослые	2 г / день	48	+ <sup>c</sup>	-	[ 32 ]

		нная диета для снижени я веса						
Метформин	НАЖБ П 48	Плацебо	Взросл ые	500 мг / день увеличивать каждую неделю до 2500 мг или 3000 мг	24	-	-	[ 30 ]
Метформин	НАШ 19	Плацебо- диета и упражне ния	Взросл ые	500 мг в день	48	-	-	[ 33 ]
Метформин	НАЖБ П 173	Плацебо	Подро стки	Ежедневная дозировка 1000 мг метформина	96	+	Тошнота, рвота и диарея	[ 34 ]
Обетихолевая кислота	НАШ 283	Плацебо	Взросл ые	25 мг в день	72	+	Зуд	[ 37 ]
Обетихолевая кислота	НАШ 931	Плацебо	Взросл ые	10 или 25 мг в день	72	+	Зуд	[ 38 ]
Пентоксифил лин	НАШ 30	Плацебо	Взросл ые	400 мг 3 раза в день	48	-	Головная боль и спазмы в животе	[ 43 ]
Пентоксифил лин	НАШ 55	Плацебо	Взросл ые	400 мг 3 раза в сутки	48	+	Тошнота	[ 44 ]
Пиоглитазон	диабет 2 типа и НАСГ 55	Плацебо	Взросл ые	45 мг в день	24	+	Утомляемост ь и легкий отек нижних конечностей	[ 46 ]
Пиоглитазон	НАШ 74	Плацебо	Взросл ые	30 мг / день	48	+	Задержка жидкости	[ 47 ]
Пиоглитазон	НАСГ без сахарно го диабета 247	Плацебо	Взросл ые	30 мг в день	96	+	-	[ 48 ]
Пиоглитазон	НАШ 101	Плацебо	Взросл ые	45 мг / сут	72	+	Увеличение веса *	[ 49 ]
Пребиотик (олигофруктоз а)	НАШ 14	Плацебо	Дети и подрост ки	8 г / день в течение 12 недель, затем 16 г / день в течение 24 недель	36	+	-	[ 51 ]
Пребиотик ( <i>Bifidobacteriu m longum</i> с фруктоолигоса харидами)	НАШ 66	Плацебо и измени е образа жизни	Взросл ый	<i>Bifidobacteriu m longum</i> с фруктоолиго сахаридами 2,5 г	24	+	-	[ 52 ]
Росиглитазон	НАШ 33	Плацебо	Взросл ые	4 мг / день в течение первого месяца и 8 мг / день в дальнейшем	48	+	Увеличение веса *	[ 54 ]
Росиглитазон	НАШ 53	Плацебо	Взросл ые	8 мг / день	96	-	Астения, мышечные судороги, опухшие	[ 55 ]

							ноги и увеличение веса	
Росиглитазон	НАШ 137	4 мг розиглитазона и 500 мг метформина два раза в сутки или 4 мг розиглитазона два раза в сутки и 50 мг лозартана один раз в сутки	Взрослые	4 мг два раза в сутки	48	-	-	[ 56 ]
Селонсертиб	НАСГ и фиброз печени 2 или 3 стадии 72	125 мг симтузумаба с селонсертибом или без него	Взрослые	6 или 18 мг селонсертиба один раз в сутки	24	+	Головная боль, тошнота, синусит, ринофарингит, боль в верхней части живота, боль в спине и утомляемость.	[ 57 ]
Силимарин	НАСГ и оценка активности НАЖБ П 4 и более 99	Плацебо	Взрослые	700 мг 3 раза в день	48	+	Камни мочеточника	[ 58 ]
Силимарин (Легалон®)	НАСГ без цирроза с НАС $\geq 4$	Плацебо	Взрослые	420 мг, 700 мг, 3 раза в день	48	-	Камни мочеточника	[ 59 ]
Урсодезоксиколовая кислота	НАШ 166	Плацебо	Взрослые	от 13 до 15 мг / кг / день	96	-	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта	[ 60 ]
Урсодезоксиколовая кислота	НАШ 185	Плацебо	Взрослые	23–28 мг / кг / день	72	+	Диарея *	[ 61 ]
Витамин Е с урсодезоксиколовой кислотой	НАШ 48	УДХК с витамином Е ИЛИ УДХК с плацебо ИЛИ плацебо / плацебо	Взрослые	12–15 мг · на кг в день с витамином Е 400 МЕ 2 раза в день	96	+	-	[ 62 ]

Витамин Е с пиоглитазоном	НАШ 20	витамин Е (400 МЕ / день)	Взрослые	витамин Е (400 МЕ / день) и пиоглитазон (30 мг / день)	24	+	-	[ 63 ]
Витамин Е	НАСГ без сахарного диабета 247	Плацебо	Взрослые	800 МЕ ежедневно	96	+	Увеличение веса *	[ 48 ]
Витамин Е	НАЖБ П 173	Плацебо	Подростки	суточная доза 800 МЕ витамина Е	96	+	-	[ 34 ]
Ценикривирок	НАСГ с НАС $\geq 4$ и фиброзом печени 1–3 252 стадии.	Плацебо	Взрослые	150 мг в день	48	+ <sup>b</sup>	Аритмия	[ 64 ]
Элафибранор	НАСГ без цирроза	Плацебо	Взрослые	80–120 мг в день	52	+ <sup>b</sup>	умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке *	[ 65 ]
Статины	НАШ 107	необработанный	Взрослые	-	24	+	-	[ 74 ]
Эзетимиб	НАЖБ П 32	необработанный	Взрослые	10 мг / день	24	+	-	[ 80 ]
Ресметиром	НАШ 125	Плацебо	Взрослые	80 мг / день	36	+	Преходящая легкая диарея и тошнота *	[ 39 ]

**DHA** : докозагексаеновая кислота, **IFG** : нарушение глюкозы натощак , **NAFLD** : неалкогольная жировая болезнь печени, **NAS** : оценка активности NAFLD, **NASH** : неалкогольный стеатогепатит , **UDCA**: урсодезоксихолевая кислота.

А. Положительный эффект препаратов определяется как улучшение хотя бы одного гистологического признака.

Б. Хотя не было различий между группами по первичным исходам, у пациентов, получавших CBDR, наблюдалось значительное улучшение вторичных исходов.

С. Биопсия по окончании терапии выполнялась только в группе лечения по этическим причинам.

Д. Нежелательные явления не различались в зависимости от группы лечения, за исключением отмеченных звездочкой (\*).

*Таблица 2. Изменения гистологических особенностей печени при применении различных терапевтических средств.*

Агент	Стеатоз	Фиброз	Раздутие гепатоцитов	Лобулярное воспаление	NAS	Ссылка
Бицикллол	-	-	-	↓	↓	[ 12 ]
Цистеамин битартрат (CB)	-	-	-	↓	-	[ 16 ]
L-карнитин	↓	↓	N	↓	N	[ 23 ]
Лираглутид <sup>a</sup>	↓	-	↓	-	-	[ 29 ]
Метформин	-	-	↓	-	-	[ 34 ]



Витамин Е	-	-	↓	-	↓	[ 34 ]
Обетихолевая кислота	↓	↓	↓	↓	↓	[ 37 ]
Обетихолевая кислота	-	↓	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	-	[ 38 ]
Пентоксифиллин	↓	↓	-	↓	↓	[ 44 ]
Пиоглитазон	↓	↓	↓	↓	↓	[ 46 ] [ 48 ] [ 49 ]
Пребиотик (олигофруктоза)	↓	-	-	-	↓	[ 51 ]
Пребиотик ( <i>Bifidobacterium longum</i> с фруктоолигосахаридами)	↓	-	N	-	↓	[ 52 ]
Rosiglitazone	↓	-	-	-	-	[ 54 ]
Селонсертиб <sup>a</sup>	↓	↓	-	↓	↓	[ 57 ]
Силимарин	-	↓	-	-	-	[ 58 ]
УДХК	-	-	↓	-	-	[ 61 ]
ДНА плюс витамин D <sup>b</sup>	↓	-	↓	↓	↓	[ 19 ]
ДНА плюс витамин Е и холин <sup>b</sup>	↓	-	↓	-	↓	[ 20 ]
УДХК плюс витамин Е	↓	-	-	-	-	[ 62 ]
Пиоглитазон плюс витамин Е	-	-	↓	↓	-	[ 63 ]
Ценикривирок	-	↓ <sup>a</sup>	-	-	-	[ 64 ]
Статины	↓	↓	-	-	-	[ 74 ]
Эзетимиб	-	↓	↓	-	-	[ 80 ]
Ресметиром	-	-	-	-	↓	[ 39 ]

ДГК : докозагексаеновая кислота, NAS : НЖБП оценка активности , урсодезоксихолевая кислота : Урсодезоксихолевая кислоты.

N: Не определено.

↑: Увеличение.

↓: Уменьшение.

-: Незначительно.

А. Данные получены из процента «пациентов с улучшением» гистологических параметров.

Б. Результаты лечения в конце исследования сравнивали с исходным уровнем, поскольку биопсия печени в конце исследования была выполнена только в активной группе по этическим соображениям.

Во включенных исследованиях оценка активности НАЖБП (NAS) определялась как невзвешенная сумма баллов по стеатозу (0–3), лобулярному воспалению (0–3) и баллону (0–2); этот показатель варьировался от 0 до 8. Снижение показателя НОМА-IR (логарифмический анализ модели оценки гомеостаза для IR) отражало улучшение чувствительности к инсулину. Индекс активности НАСГ представлял собой сумму баллов для паренхиматозного воспаления (0–4), клеточного повреждения (0–4) и стеатоза. Сообщенные тесты печени включали аланин-трансаминазу (ALT), аспартат-трансаминазу (AST), щелочную фосфатазу (ALP), гамма-глутамилтранспептидазу (GGT), альбумин и билирубин ( Таблица 3 ).

Таблица 3. Изменения показателей функции печени при применении различных лечебных средств.

Агент	ALT	AST	ALP	GGT	Альбумин	Билирубин	Ссылка
Бициклол	↓	-	N	-	N	N	[ 12 ]
Цистеамин битартрат (СВ)	↓	↓	-	↓	N	N	[ 16 ]
L-карнитин	↓	↓	N	↓	-	N	[ 23 ]
Лираглутид	-	-	-	↓	-	-	[ 29 ]
Метформин	↓	↓					[ 32 ]
Обетихолевая кислота	↓	↓	↑	↓	-	↓	[ 37 , 38 ]
Пентоксифиллин	↓	-	N	N	N	N	[ 44 ]
Пиоглитазон	↓	↓	↓	↓	↓	-	[ 46 , 47 ] [ 48 , 49 ]

Пребиотик ( <i>Bifidobacterium longum</i> с фруктоолигосахаридами)	-	↓	N	N	-	-	[ 52 ]
Селонсертиб	↓	↓	N	↓	N	N	[ 57 ]
УДХК	↓	-	N	↓	N	N	[ 61 , 62 ]
ДГК плюс витамин D	↓	↓	N	-	N	N	[ 19 ]
ДНА плюс витамин E и холин	↓	-	N	-	N	N	[ 20 ]
УДХК плюс витамин E	↓	↓	N	N	N	N	[ 62 ]
Элафибранор	↓	N	↓	↓	N	N	[ 65 ]
Ресметиром	↓	↓	-	↓	-	-	[ 39 ]

N: Не определено.

↑: Увеличение.

↓: Уменьшение.

-: Не существенно.

ALP : щелочной фосфатазы, АЛТ : аланин - трансминазы, АСТ : аспартаттрансминазу, ДНА : докозагексаеновая кислота , ГГТ : Гамма глутамилтранспептидаза, УДХК : урсодезоксихолевой кислоты.

### 3 . Бицикллол

Бицикллол представляет собой производное диметил-4,4'-диметокси-5,6,5',6'-диметилендиоксибифенил-2,2'-дикарбоксилата (DDB), синтезированного аналога традиционной китайской медицины из травы *Fructus Schizandrae*. Бицикллол может быть эффективным при лечении хронических вирусных инфекций гепатита В и С (в Китае) и защищать от повреждения липидов и окисления [ 11 ].

Пациенты (n = 31) с НАЖБП и нарушением глюкозы натощак (IFG) были включены в рандомизированное открытое контролируемое исследование бицикллола по сравнению с витамином E. После изменения образа жизни и суточной дозы метформина 1500 мг / день группы лечения получали либо бицикллол (25 мг 3 раза в день), либо витамин E (альфа-токоферол; 100 мг 3 раза в день в течение 24 недель). Стеатоз, воспаление, гепатоцеллюлярный баллон и НАС уменьшились в обеих группах после лечения. Однако снижение гистопатологического воспаления (-1,25 против 0,6) и НАС (-2,68 против 1,94) в группе бицикллола было значительно выше по сравнению с витамином E. Кроме того, бицикллол значительно снижал активность АЛТ в сыворотке (62,6 против 51,87 Ед / L) по сравнению с группой витамина E. В этом исследовании 1,79% пациентов, получавших бицикллол, сообщили о вздутии живота и легкой диарее во время исследования, а 1,8% пациентов в контрольной группе сообщили о легком вздутии живота и головокружении [ 12 ].

### 4 . Битарат цистеамин (CB)

Цистеамин (β-меркаптоэтиламин) битарат (CB) является одобренным препаратом в Соединенных Штатах и Европейском союзе для лечения нефропатического цистиноза у взрослых и детей [ 13 ]. Цистеамин представляет собой сульфидрильное соединение, которое может предотвратить вызванный парацетамолом некроз печени и повреждение печени при отравлении парацетамолом [ 14 , 15 ].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании в течение 52 недель 169 детей с показателем активности НАЖБП  $\geq 4$  получали либо цистеаминовый битарат с отсроченным высвобождением (CBDR), либо плацебо два раза в день (300 мг для детей с массой тела 65 кг, 375 мг для детей с массой тела > 65–80 кг и 450 мг для людей с массой тела > 80 кг). Первичным результатом было снижение NAS  $\geq 2$  баллов без ухудшения фиброза; вторичным исходом было любое уменьшение гистологических признаков. В группе CBDR было значительно больше пациентов, у которых наблюдалось улучшение лобулярного воспаления, чем в группе плацебо (36 против 21%). В *постфактум* Анализ детей весом  $\leq 65$  кг показал, что у тех, кто принимал CBDR, шансы на гистологическое улучшение были в 4 раза выше. Хотя не было значительных различий между группами по критерию первичного результата, пациенты, получавшие CBDR, имели значительные изменения во вторичных результатах со снижением средней активности сывороточного АЛТ (-53

против -8 Ед / л), AST (- 31 против -4 Ед / л) и GGT (-10 против -1) по сравнению с плацебо. Остальные биохимические показатели в группах не различались [ 16 ].

## 5 . Докозагексаеновая кислота (ДНА)

Кислота ДНА может быть эффективной при стеатогепатите печени, поскольку она может снижать уровень триглицеридов печени при НАЖБП [ 17 , 18 ].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 43 ребенка с НАЖБП, страдающих ожирением и дефицитом витамина D, получали 500 мг ДНА плюс 800 МЕ витамина D ежедневно или плацебо в течение 12 месяцев. Основным ограничением этого исследования было то, что только в экспериментальной группе была проведена биопсия печени в конце исследования по этическим причинам. Лечение ДНА плюс витамин D уменьшило НАС (с 5,40 до 1,92), стеатоз (с 2,25 до 1,0), вздутие живота (с 1,6 до 0,46), лобулярное воспаление (с 1,5 до 0,88) и воспаление воротной вены (с 1,6 до 1,0). Кроме того, ДНА и витамин D улучшили АСТ (-8,55 против 0 Ед / л) и АЛТ (-15,75 против 7,75 Ед / л) по сравнению с группой плацебо. Более того, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и индекс массы тела (ИМТ) снизились в группе лечения вместе с постоянным, значительное повышение уровня витамина D. Ни у одного из пролеченных пациентов не развилась гиперкальциемия и / или нефротоксичность, и о побочных эффектах не сообщалось [19 ].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием детей с НАСГ 40 участников получали модификацию образа жизни плюс плацебо или модификацию образа жизни плюс смесь, содержащую 250 мг ДГК, 39 МЕ витамина Е и 201 мг холина каждый день в течение 6 месяцев. Всем пациентам было рекомендовано соблюдать гипокалорийную диету (25–30 ккал / кг / день) и заниматься физической активностью два раза в неделю в течение 1 часа во время лечения и в течение следующих 6 месяцев наблюдения. Ограничением этого исследования было то, что в конце исследования биопсия печени выполнялась только в группе активного лечения по этическим причинам. Значительные улучшения в отношении стеатоза (1,05 против 1,85), раздувания (1,35 против 0,60) и NAS (4,35 против 2,65) были обнаружены в конце биопсии печени по сравнению с исходным уровнем. Тяжелый стеатоз (степень 3) значительно снизился с 50% до 5% пациентов. Значительное улучшение показателей АЛТ (с 53,5 до 35,3 МЕ / л) и уровня глюкозы натощак наблюдалось только в группе лечения. О нежелательных явлениях не сообщалось [20 ].

## 6 . L -карнитин

L- карнитин - четвертичный амин, который может предотвращать развитие НАСГ [ 21 ]. Было продемонстрировано, что L- карнитин ограничивает окислительный стресс, снижает уровень липидов и контролирует воспалительные реакции [ 22 ]; кроме того, он опосредует транспорт длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану. Таким образом, L- карнитин способствует удалению жирных кислот, накапливающихся в митохондриях, что приводит к несбалансированному обмену жира в печени, что приводит к стеатозу [ 23 , 24 ].

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании 74 пациента с НАСГ получали L-карнитин в таблетках по 1 г плюс диета или плацебо плюс диета в день в той же дозировке и режиме в течение 24 недель. L-карнитин вызывал снижение стеатоза (-2,28 против -1,11), гепатоцеллюлярного повреждения (-1,95 против -1,19), воспаления воротной вены (-1,49 против -1,07), фиброза (-1,31 против -0,85) и НАСГ индекс активности (6,23 против -3,63) по сравнению с плацебо. Значительно улучшились все составляющие индекса активности НАСГ (стеатоз, паренхиматозное воспаление и гепатоцеллюлярное повреждение). Средний балл активности НАСГ снизился с 9,42 до 3,19. В целом у 86% пациентов наблюдалось улучшение показателей фиброза, а у 97% пациентов был гистологический ответ. Биохимические параметры AST (-71,7 против -46,1 МЕ / л), АЛТ (-58,4 против -37,4 МЕ / л) и GGT (-37,6 против 20,4 МЕ / л) также были значительно улучшены по сравнению с плацебо. Кроме того, по сравнению с плацебо, пациенты в LГруппа -карнитин показала значительное улучшение общего холестерина, LDL-C, глюкозы в плазме, НОМА-IR, С-реактивного белка (CRP) и фактора некроза опухоли (TNF) - $\alpha$  [ 23 ].

## 7 . Лираглутид

Лираглутид, одобренный FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) препарат для лечения СД2, является аналогом глюкагоноподобного пептида-1 человека (GLP-1) длительного действия [ 25 , 26 ]. GLP-1 - инкретиновый гормон, который вызывает секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона [ 26 ]. Кроме того, GLP-1 снижает потребление энергии и массу тела, продлевая опорожнение желудка и вызывая чувство насыщения [ 26 ]. Существует связь между НАЖБП и метаболическим синдромом, повышающим риск СД2, дислипидемии и ожирения [ 27 ]. Кроме того, было показано, что лираглутид обладает противовоспалительной активностью [ 28]. Следовательно, терапия аналогами рецептора GLP-1 может иметь потенциал для лечения НАЖБП и пациентов с НАСГ. Рецепторы GLP-1 присутствуют в гепатоцитах, и в исследовании *in vivo* было показано, что лираглутид может напрямую уменьшать фиброз и стеатоз печени [ 26 ].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании подкожных инъекций лираглутида 2 фазы 52 пациента с избыточным весом и гистологическими признаками НАСГ получали 1,8 мг лираглутида или плацебо ежедневно в течение 48 недель. В группе лираглутида по сравнению с группой плацебо было значительно больше пациентов, показавших улучшение баллонирования гепатоцитов (61 против 32%,  $p = 0,05$ ) и стеатоза (83 против 45%,  $p = 0,009$ ). Действительно, 39% пациентов в группе лираглутида по сравнению с 9% пациентов в группе плацебо ( $p = 0,019$ ) имели разрешение гистологически определяемого НАСГ. У меньшего числа пациентов в группе лираглутида наблюдалось прогрессирование фиброза по сравнению с плацебо (9 против 36%,  $p = 0,04$ ). Активность сывороточного GGT была значительно снижена в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (-33,7 и -7,2 Ед / л,  $p = 0,010$ ). Большинство нежелательных явлений имели степень тяжести от 1 (легкая) до 2 (умеренная) и были временными. Эти явления были сходными в 2 группах лечения, за исключением желудочно-кишечных расстройств, которые чаще возникали при приеме лираглутида, включая тошноту, диарею и боль в животе [29].

## 8 . Метформин

Метформин, сенсibilизатор инсулина, используемый для лечения СД, может быть многообещающим вариантом лечения НАЖБП [ 30 ]. Действие метформина в качестве противодиабетического средства заключается в снижении глюконеогенеза в печени, увеличении поглощения глюкозы мышцами, усилении окисления жирных кислот в жировой ткани и улучшении чувствительности к инсулину [ 31 ]. В открытом рандомизированном исследовании 55 пациентов с НАЖБП, не страдающих диабетом, получали метформин 2 г / день в течение 12 месяцев. Контрольная группа получала 800 МЕ витамина Е ( $n = 28$ ) или диету для снижения веса. Важным ограничением этого исследования было то, что в конце исследования биопсия печени была проведена только в группе метформина по этическим соображениям. Гистологическая оценка показала достоверное снижение (по сравнению с исходным уровнем) показателя некровоспаления (с 1,88 до 1,23,  $p = 0,012$ ), показателя фиброза (с 2,88 до 2,18,  $p = 0,012$ ) и индекса НАСГ (с 6,53 до 4,47,  $p < 0,0001$ ). Лечение метформином значительно улучшило активность АЛТ и АСТ в сыворотке (по сравнению с витамином Е и плацебо). Число случаев с нормальным уровнем АЛТ в конце исследования в группе метформина было больше, чем в группе диеты и группе витамина Е. *против* . группа диеты) уровень глюкозы натощак, инсулин и НОМА были значительно снижены. О побочных эффектах не сообщалось [ 32 ].

В контролируемом исследовании 48 пациентов с НАЖБП были случайным образом распределены на метформин или плацебо в течение 6 месяцев. Пациенты получали 1 таблетку (500 мг метформина или плацебо) в день с последующим еженедельным титрованием до достижения максимальной суточной дозы 2500 мг или 3000 мг (если масса тела  $\geq 90$  кг) через 4 или 5 недель. Никаких различий между группами метформина и плацебо не наблюдалось в отношении стеатоза печени, шкалы NAS, трансаминаз печени или маркеров инсулинорезистентности или воспаления. Изменения активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови не различались между группами. В отличие от этого, положительные эффекты метформина наблюдались в изменении массы тела, уровней холестерина в сыворотке крови, ХС-ЛПНП, глюкозы и HbA<sub>1c</sub>. Два пациента в группе метформина выбыли из исследования из-за желудочно-кишечных осложнений и возникновения экзантемы [ 30 ].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивались эффекты диеты, физических упражнений и плацебо по сравнению с диетой, физическими упражнениями и



метформином в течение 12 месяцев у 19 недиабетических пациентов с ИР и НАСГ. Обе группы получали диетические рекомендации по снижению веса и упражнениям 4 раза в неделю. Группа лечения получала метформин пролонгированного действия (500 мг / день; титрование до 1000 мг / день). Не было различий между двумя группами по стеатозу, баллону, воспалению внутриацинарного / портального тракта, фиброзу и НАС. Тем не менее, у всех испытуемых наблюдались значительные улучшения в отношении стеатоза и НАС. Активность АЛТ снизилась на 40,7 МЕ / л в группе плацебо, на 21,5 МЕ / л в группе лечения и на 31,6 МЕ / л общая активность АСТ снизилась на 20,1 МЕ / л, 5,7 МЕ / л и 13,2 МЕ / л соответственно. Однако, [33](#) ].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с двойным слепым методом, проведенном с участием 173 детей и подростков с НАЖБП, участники получали 800 МЕ витамина Е или 1000 мг метформина или плацебо ежедневно в течение 96 недель. Оценка раздувающейся дегенерации была значительно улучшена в группе метформина (-0,3 против 0,1) и группе витамина Е (-0,5 против 0,1) по сравнению с плацебо. НАС (-1,8 против 0,7) был значительно снижен, а разрешение НАСГ (58 против 28%) было значительно увеличено в группе витамина Е по сравнению с плацебо. Параметры биохимии сыворотки не различались между группами метформина и витамина Е по сравнению с плацебо. У тех, кто принимал метформин, побочные эффекты включали дозозависимую тошноту, рвоту и диарею, хотя тяжесть или частота нежелательных явлений между группами лечения не были значительными. [34](#) ].

## 9 . Обетихолева кислота (ОСА)

Обетихолева кислота (ОСА; 6 $\alpha$ -этил-хенодезоксихолева кислота) представляет собой аналог желчной кислоты CDCA (хенодезоксихолева кислота) со 100-кратным сродством к фарнезоидному X-рецептору (FXR) по сравнению с CDCA [ [35](#) ]. FXR является многообещающей мишенью для терапии НАЖБП, потому что это ядерный рецептор, который играет несколько ролей, включая регуляцию метаболизма липидов и модуляцию роста печени [ [35](#) ]. ГКА обладает антихолестатическими и гепатопротекторными свойствами [ [36](#) ].

Во второй фазе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах 283 участника с нецирротическим НАСГ получали 25 мг ОКА в день перорально или плацебо в течение 72 недель. Гистологическая оценка показала значительное улучшение (лечение по сравнению с группой плацебо) при фиброзе (35 против 19%,  $p = 0,03$ ), гепатоцеллюлярном баллоне (46 против 31%,  $p = 0,030$ ), стеатозе (61 против 38%,  $p = 0,001$ ) и лобулярное воспаление (53 против 35%,  $p = 0,006$ ). Показатели фиброза (-0,2 против 0,1,  $p = 0,010$ ), гепатоцеллюлярного раздувания (-0,5 против -0,2,  $p = 0,030$ ), стеатоза (-0,8 против -0,4,  $p = 0 \cdot 0004$ ), лобулярное воспаление (-0,5 против -0,2,  $p = 0 \cdot 0006$ ) и NAS (-1,7 против -0,7,  $p < 0 \cdot 0001$ ). снижается на ОСА по сравнению с плацебо. Кроме того, по сравнению с плацебо, лечение ОСА значительно улучшило АЛТ (-38 против -18 Ед / л,  $p < 0 \cdot 0001$ ), АСТ (-27 против -10 Ед / л,  $p = 0 \cdot 0001$ ), GGT (-37 против -6 U / L,  $p < 0 \cdot 0001$ ) активности и билирубина (-1 против 0,6 мкмоль / л,  $p = 0,002$ ). Однако лечение ОСА увеличивало общий холестерин и ХС-ЛПНП и уменьшало холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) по сравнению с плацебо. Клинические нежелательные явления, как правило, были от легкой до умеренной по степени тяжести и были одинаковыми в 2 группах по всем симптомам, кроме зуда. О зуде сообщалось у 23% пациентов, получавших ОСА, и у 6% пациентов, получавших плацебо [ Клинические нежелательные явления, как правило, были от легкой до умеренной по степени тяжести и были одинаковыми в 2 группах по всем симптомам, кроме зуда. О зуде сообщалось у 23% пациентов, получавших ОСА, и у 6% пациентов, получавших плацебо [ Клинические нежелательные явления, как правило, были от легкой до умеренной по степени тяжести и были одинаковыми в 2 группах по всем симптомам, кроме зуда. О зуде сообщалось у 23% пациентов, получавших ОСА, и у 6% пациентов, получавших плацебо [ [37](#) ].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 931 пациент с НАСГ и тяжелым фиброзом получали ОСА 10 мг / день, ОСА 25 мг / день или плацебо в течение 18 месяцев. Первичными конечными точками были либо улучшение фиброза без ухудшения НАСГ, либо разрешение НАСГ без ухудшения фиброза печени. Результаты показали, что прием ОСА 25 мг один раз в сутки позволил достичь 1 первичной конечной точки (улучшение фиброза без ухудшения НАСГ) у 23% участников ( $p = 0 \cdot 0002$ ), а другая основная конечная точка не была достигнута. Пациенты этой группы показали улучшение гепатоцеллюлярного раздува (35% по сравнению с плацебо,  $p = 0,001$ ) и

лобулярного воспаления (44% по сравнению с плацебо,  $p = 0,032$ ). Зуд был наиболее частым нежелательным явлением, от которого страдали 51% пациентов в группе ГКА 25 мг / день, 28% в группе лечения ГКА 10 мг / день и 19% в группе плацебо [38].

## 10 . Ресметиром

Ресметиром - это нацеленный на печень агент, который связывает рецептор тиреоидного гормона- $\beta$ , чтобы противодействовать токсичности, связанной с избытком тиреоидных гормонов (в значительной степени опосредованным через рецептор тиреоидного гормона- $\alpha$ ) [39]. Ресметиром может улучшить НАСГ за счет усиления метаболизма жиров в печени и снижения липотоксичности [39].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с НАСГ с фиброзом 1-3 стадии ( $N = 125$ ) получали ресметир (MGL-3196) или плацебо в дозе 80 мг / день в течение 36 недель. Результаты показали, что ресметиром снижает уровень печеночного жира по сравнению с плацебо (-37 · 3 против -8,5%,  $p < 0 \cdot 0001$ ). НАС был значительно снижен в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов с  $\geq 2$ -балльным снижением НАС и по крайней мере на 1-балльное снижение баллонного образования или воспаления была значительно выше в группе лечения по сравнению с плацебо (46% против 19%,  $p = 0,017$ ). Кроме того, ресметир значительно снижает АЛТ, АСТ и ГГТ по сравнению с плацебо [39].

## 11 . Пентоксифиллин (РТХ)

РТХ, производное метилксантина, является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, вызывающим вазодилататорный эффект [40]. Сообщалось, что РТХ снижает воспаление за счет ингибирования продукции  $TNF\alpha$ , который, как известно, способствует воспалительным реакциям при развитии НАЖБП [41]. Первоначально РТХ применялся для лечения перемежающейся хромоты, а затем для лечения заболеваний периферических артерий и повреждений печени, таких как алкогольный гепатит и НАСГ [42].

В рандомизированном контролируемом исследовании 30 пациентов с НАСГ получали 1200 мг ПТК или плацебо в течение 12 месяцев. И гистологические, и биохимические характеристики не различались между группами. Побочные эффекты были легкими, чаще всего возникали головная боль и спазмы в животе, и не различались между группами [43].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 55 пациентов с НАСГ с подтвержденной биопсией получали 400 мг ПТК 3 раза / день или плацебо в течение 1 года. Лечение значительно улучшило оценку стеатоза (-0,85 против -0,04,  $p < 0,001$ ), лобулярного воспаления (-0,45 против 0,08,  $p = 0,023$ ), фиброза (-0,2 против 0,4,  $p = 0,038$ ) и НАС (-1,6 против -0,1,  $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо. При лечении наблюдалось улучшение активности АЛТ на 30% или более по сравнению с исходным уровнем (57%) по сравнению с группой плацебо (23%),  $p = 0,016$ . Побочные эффекты были сходными в обеих группах, и общими побочными эффектами были тошнота и рвота [44].

## 12 . Пиоглитазон

Пиоглитазон используется как противодиабетическое средство [45]. Пиоглитазон - это тиазолидинион, который воздействует на инсулинорезистентность и дисфункцию жировой ткани, вызывающую липотоксичность печени при жировой болезни печени [3]. Пиоглитазон действует путем связывания с  $PPAR\gamma$  (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), который играет ключевую роль в метаболизме липидов и регуляции глюкозы [45].

В плацебо-контролируемом исследовании 55 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД2 и НАСГ получали гипокалорийную диету (снижение на 500 ккал / день) плюс 45 мг пиоглитазона в день или гипокалорийную диету плюс плацебо в течение 6 месяцев. Гистологическое улучшение в группе пиоглитазона было значительно больше, чем в группе плацебо: стеатоз (65 против 38%,  $p = 0,003$ ), вздутие живота (54 против 24%,  $p = 0,02$ ), лобулярное воспаление (65 против 29%),  $p = 0,008$ ) и некровоспаление (85 против 38%,  $p = 0,001$ ). Лечение (по сравнению с плацебо) значительно снизило активность АСТ (-9 против -19 Ед / л,  $p = 0,04$ ) и активность АЛТ (-39 против -21 Ед / л,  $p < 0,001$ ). Кроме того, пиоглитазон снижает уровень триглицеридов, глюкозы в плазме натощак и уровень инсулина. У

1 субъекта, получавшего пиоглитазон, развились легкий отек и утомляемость, других побочных эффектов не наблюдалось [46].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 74 пациента без диабета получали стандартную диету, физические упражнения и либо 30 мг / день пиоглитазона, либо плацебо в течение 12 месяцев. Гистологические признаки, включая гепатоцеллюлярное повреждение ( $p = 0,005$ ), тельца Мэллори-Денка ( $p = 0,004$ ) и фиброз ( $p = 0,05$ ), были снижены в группе пиоглитазона по сравнению с плацебо. Активность АЛТ (-37,7 против -6,9 Ед / л,  $p = 0,009$ ) и GGT (-121,7 против -6 Ед / л,  $p = 0,002$ ) была снижена в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Никаких побочных эффектов не наблюдалось в группе лечения пиоглитазоном по сравнению с группой плацебо [47].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 247 пациентов с НАСГ без СД получали 30 мг пиоглитазона в день, 800 МЕ витамина Е или плацебо в течение 96 недель. По сравнению с плацебо лечение пиоглитазоном и витамином Е значительно улучшило стеатоз (69 и 54 против 31%,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,005$ ), лобулярное воспаление (60 и 54 против 35%,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,02$ ), гепатоцеллюлярный баллон (NS и 50 против 29%,  $p = 0,08$ ,  $p = 0,01$ ) и NAS (-1,9 и -1,9 против -0,5,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) с разрешением НАСГ (47 и 36 против 21%,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,05$ ) для пиоглитазона и витамина Е по сравнению с плацебо, значение  $p$  для пиоглитазона по сравнению с плацебо и значение  $p$  для витамина Е по сравнению с плацебо, соответственно. Кроме того, биохимические характеристики сыворотки крови значительно улучшились в группе пиоглитазона и витамина Е по сравнению с группой плацебо, соответственно: АЛТ (-40.48).

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 101 пациент с преддиабетом или СД2 и НАСГ получали пиоглитазон в дозе 45 мг / сут или плацебо в течение 18 месяцев. Лечение улучшило оценку стеатоза (-1,1 против -0,2,  $p < 0,001$ ), воспаления (-0,6 против -0,1,  $p < 0,001$ ), вздутия живота (-0,6 против -0,2,  $p = 0,001$ ) и фиброза (-0,5 против 0,  $p = 0,039$ ) по сравнению с плацебо. Разрешение НАСГ в группе пиоглитазона (51%) было значительно выше, чем в группе плацебо (19%),  $p < 0,001$ . Процент пациентов, у которых отмечалось снижение НАС на  $\geq 2$  балла без ухудшения фиброза, было значительно больше в группе пиоглитазона, чем в группе плацебо,  $p < 0,001$ . По сравнению с плацебо, лечение пиоглитазоном значительно снизило активность АСТ ( $p = 0,001$ ) и АЛТ при  $p < 0,001$  и снизило уровень триглицеридов ( $p = 0,018$ ), Уровни HDL-C ( $p < 0,001$ ) и содержание жира в печени ( $p < 0,001$ ). Обычные побочные эффекты были опорно-двигательного аппарата, дыхательной / отоларингологический и желудочно-кишечного тракта, и не было никакой разницы между пиоглитазоном и плацебо [49].

### 13 . Пребиотики

Дисбактериоз кишечной микробиоты считается фактором, способствующим развитию НАСГ. Пребиотики - это субстраты, избирательно используемые микроорганизмами-хозяевами. Пребиотики изменяют микробиоту кишечника, увеличивая рост и активность полезных для здоровья бактерий [50]. Олигофруктоза является пребиотиком, который усиливает действие *Bifidobacterium* и снижает кластеры XI и I *Clostridium* [51]. Кроме того, олигофруктоза может снижать уровень триглицеридов, холестерина и липопротеинов очень низкой плотности в сыворотке [50].

В рандомизированном исследовании оценивали влияние *Bifidobacterium longum* с фруктоолигосахаридами на лечение НАСГ. Пациенты ( $n = 66$ ) получали *B. longum*.с фруктоолигосахаридами (2,5 г) и изменением образа жизни (например, диета и упражнения) или плацебо и изменением образа жизни в течение 24 недель. Было отмечено значительное снижение стеатоза (2,22 против 1,5,  $p < 0,05$ ) и NAS (6,22 против 4,29,  $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо. Кроме того, лечение значительно снизило АСТ (-69,6 против -45,9 МЕ / мл - авторы использовали МЕ / мл в аннотации и тексте и МЕ / л в таблице, но правильными единицами, вероятно, являются МЕ / дл -  $p < 0,05$ ), LDL-C (-0,84 против -0,18 ммоль / л,  $p < 0,001$ ), CRP (-2,9 против -0,7 мг / л,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  (-0,45 против -0,12 нг / мл,  $p < 0,001$ ), НОМА-IR (-1,1 против -0,6,  $p < 0,001$ ) и сывороточный эндотоксин (-45,2 против -30,6 пг / мл,  $p < 0,001$ ) [52].

В плацебо-контролируемом рандомизированном пилотном исследовании 14 пациентов с НАСГ (НАС  $\geq 5$ ) получали олигофруктозу (8 г / день в течение 12 недель, а затем 16 г / день в течение 24 недель) или плацебо. Пребиотическая терапия значительно снизила стеатоз и НАС по сравнению с

плацебо. Лечение не повлияло на активность ALT, ALP и GGT. От приема олигофруктозы побочных эффектов не было [ 51 ].

## 14 . Росиглитазон

Розиглитазон, противодиабетический препарат, улучшает чувствительность к инсулину [ 53 ]. ИР приводит к накоплению жира в печени, а также к развитию и прогрессированию стеатогепатита. Таким образом, розиглитазон может быть полезен при лечении НАСГ путем реверсирования ИР [ 54 ]. Однако свидетельства того, что он увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, вызвали его отмену во многих странах и ограничили его использование.

В плацебо-контролируемом исследовании 63 пациента с подтвержденным биопсией НАСГ были случайным образом распределены либо на розиглитазон (4 мг / день в течение первого месяца, а затем - 8 мг / день), либо на плацебо в течение 1 года. У большего числа пациентов, получавших розиглитазон, чем пациентов, получавших плацебо, значительно улучшился стеатоз (47 против 16%) и нормализовался уровень трансаминаз (38 против 7%). По другим гистологическим параметрам улучшений не было. Основным побочным эффектом было увеличение веса (среднее увеличение на 1,5 кг в группе росиглитазона по сравнению с 1 кг в группе плацебо;  $p < 0,01$ ), а основной причиной снижения / отмены дозы была частота возникновения болезненных, опухших ног [ 54 ].

В рандомизированном исследовании 53 пациента с НАСГ получали розиглитазон в дозе 8 мг / сут или плацебо в течение 2 лет. Не было разницы ни по биохимическим параметрам, ни по гистологическим характеристикам [ 55 ].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании 137 пациентов с НАСГ получали розиглитазон 4 мг два раза в день, розиглитазон 4 мг и 500 мг метформина два раза в день или розиглитазон 4 мг два раза в день и лозартан 50 мг один раз в день в течение 48 недель. Аминотрансферазы сыворотки были снижены во всех 3 группах, но не различались между группами. Не было различий между группами лечения по всем гистологическим параметрам. Не было обнаружено различий между группами лечения по нежелательным явлениям [ 56 ].

## 15 . Селонсертиб

Активация киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1), в условиях окислительного стресса может привести к активации путей стрессовой реакции, что ухудшает апоптоз, воспаление и фиброз печени. Следовательно, селонсертиб, селективный ингибитор ASK1, может быть полезен для лечения НАСГ [ 57 ].

В многоцентровом рандомизированном контрольном исследовании 72 пациента с НАСГ получали 6 или 18 мг селонсертиба перорально один раз в день с или без инъекций 125 мг симтузумаба или только симтузумаба один раз в неделю в течение 24 недель. Симтузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против лизилоксидазоподобной молекулы 2, фермента, участвующего в ремоделировании внеклеточного матрикса посредством поперечного сшивания коллагена и эластина. В связи с отсутствием влияния симтузумаба на гистологические параметры группы селонсертиба с симтузумабом и без него были объединены. Лечение значительно улучшило гистологические параметры, со снижением фиброза (43%, 30% и 20%), пациентов с прогрессированием цирроза (3%, 7% и 20%), пациентов со снижением НАС  $\geq 1$  балла (52 %, 41% и 60%), пациенты со снижением НАС  $\geq 2$  балла (23%, 19% и 20%), стеатоз на  $\geq 1$  балл (32%, 30% и 20%), лобулярное воспаление на  $\geq 1$  балл (32%, 22% и 20%) и раздувание на  $\geq 1$  балл (16%, 33 и 30%) ) в группе селонсертиба 18 мг  $\pm$  симтузумаб, селонсертиба 6 мг  $\pm$  симтузумаб и группы симтузумаба соответственно. По сравнению с исходным уровнем, лечение снизило АЛТ в сыворотке (-8, -6 и -3 Ед / л), АСТ (-5, -4 и -3 Ед / л) и GGT (-7, -2 и -2 Ед / л) активности в группе селонсертиба 18 мг  $\pm$  симтузумаба, группы селонсертиба 6 мг  $\pm$  симтузумаба и группы симтузумаба, соответственно. Кроме того, триглицериды (-21, 12 и -30 мг / дл), общий холестерин (-10, -5 и -13 мг / дл), ХС ЛПВП (-2, 1 и 2 мг / дл) Уровни ХС-ЛПНП (-10, -5 и -25 мг / дл) и НОМА-IR (0,98, 2,17 и -0,22) были значительно изменены в группе селонсертиба 18 мг  $\pm$  симтузумаб, селонсертиба 6 мг  $\pm$  симтузумаба. , и группа симтузумаба соответственно. Наибольшее количество нежелательных явлений в группах селонсертиба были головной болью и тошнотой [57 ].



## 16 . Силимарин

Силимарин - это смесь флавонолигнанов и полифенольных соединений, полученных из расторопши пятнистой, *Silybum marianum*, используемой для лечения заболеваний печени. Силимарин обладает противовоспалительными, антифибротическими и антиоксидантными свойствами, что может быть полезным у пациентов с НАЖБП [ 58 ].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 99 подтвержденных биопсией пациентов с НАСГ и НАС  $\geq 4$  получали силимарин или плацебо в дозе 700 мг 3 раза в день в течение 48 недель. По сравнению с плацебо, лечение силимарином значительно улучшило фиброз у пациентов (изменение фиброза:  $-0,184$  в группе силимарина против  $+0,100$  в группе плацебо,  $p = 0,026$ ). Уровни триглицеридов были значительно улучшены в группе силимарина ( $-0,20$  против  $+0,04$  ммоль / л,  $p = 0,017$ ). Не было значительных различий в побочных эффектах и прекращении лечения в группах силимарина и плацебо [ 58 ].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект стандартизированного препарата силимарина (Легалон®). Легалон® - это запатентованный экстракт семян расторопши, стандартизованный до содержания силимарина 140 мг / капсула. Пациенты с НАСГ, без цирроза и с НАС  $\geq 4$  ( $n = 78$ ) получали 420 мг или 700 мг Легалона® или плацебо 3 раза в день в течение 48 недель. Гистологическое улучшение между группами существенно не различалось. Однако улучшение стеатоза и лобулярного воспаления в группе Легалона было больше, чем в группе плацебо, но статистически значимого гистологического улучшения не наблюдалось. Между группами лечения не было значительных различий в нежелательных явлениях [ 59 ].

## 17 . Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

УДХК - это природная желчная кислота, обладающая несколькими гепатозащитными свойствами [ 60 ]. УДХК снижает окислительный стресс и обладает антиапоптотическим действием, что может принести пользу пациентам с НАЖБП / НАСГ [ 61 ].

В рандомизированном клиническом исследовании 166 пациентов с НАСГ получали от 13 до 15 мг / кг / день УДХК или плацебо в течение 2 лет. Не было различий между группами УДХК и плацебо по биохимическим или гистологическим характеристикам. Наблюдалась тенденция к более высокой частоте нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в группе УДХК по сравнению с группой плацебо; однако частота клинических нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах [ 60 ].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 185 пациентов с НАСГ получали 23–28 мг / кг / день УДХК или плацебо в течение 18 месяцев. Лечение УДХК значительно уменьшило лобулярное воспаление ( $-0,51$  против  $-0,19$  в плацебо). Однако другие гистопатологические особенности не различались между группами. По сравнению с плацебо активность GGT значительно улучшилась в группе UDCA ( $-52,42$  против  $-16,84$  Ед / л). Диарея была побочным эффектом в группе УДХК (11 в группе УДХК против 1 в группе плацебо). Ни один пациент не выбыл из исследования из-за побочных эффектов УДХК [ 61 ].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 48 пациентов с НАСГ получали УДХК (12–15 мг / кг / день) плюс витамин Е (400 МЕ два раза в день; УДХК / Vit E), УДХК с плацебо (УДХК / P) или плацебо / плацебо (П / П) в течение 2 лет. Стеатоз улучшился в группе УДХК / Vit E ( $p < 0,05$ ). Ни один из гистологических параметров не изменился в группе UDCA / P. Наблюдалось значительное снижение активности АЛТ и АСТ в группе УДХК / Вит Е ( $p < 0,05$ ) и активности АЛТ в группе УДХК / P ( $p < 0,05$ ). Витамин Е и УДХК оказались безопасными, и их комбинация хорошо переносилась, пациенты не выбывали из программы из-за побочных эффектов [ 62 ].

## 18 . Витамин Е

Окислительный стресс вовлечен в патогенез НАСГ. Таким образом, витамин Е как антиоксидант может быть эффективным при лечении НАСГ [ 63 ].

Двадцать субъектов без диабета и цирроза с НАСГ получали только витамин Е (400 МЕ / день) по сравнению с витамином Е (400 МЕ / день) и пиоглитазоном (30 мг / день). Комбинированная терапия

привела к значительному снижению цитологического баллона стеатоза, гиалина Мэллори и воспаления по сравнению с одним витамином Е. Обе группы были похожи в отношении активности АСТ, АЛТ и ЩФ. Комбинированная терапия пиоглитазоном и витамином D значительно увеличивала метаболический клиренс глюкозы и снижала уровни свободных жирных кислот (FFA) и инсулина в крови натошак [ 63 ].

## 19 . Ценикривирок (CVC)

CVC является двойным антагонистом хемокиновых рецепторов (CCR) типов 2 и 5. Его антиантифибротические и воспалительные эффекты опосредуются блокадой CCR2 и CCR5. ЦВК продемонстрировал антифибротическую активность на животных моделях фиброза печени и почек [ 64 ].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали CVC для лечения НАСГ с фиброзом печени. Пациенты с НАСГ, НАС  $\geq 4$  и фиброзом печени 1-3 стадии получали ЦВК 150 мг или плацебо перорально в течение 1 года. Первичный результат был определен как улучшение NAS (2 балла) без ухудшения фиброза. Вторичные исходы определялись как разрешение стеатогепатита без ухудшения фиброза; улучшение фиброза на 1 стадию без обострения стеатогепатита. Первичная конечная точка не различалась между группами CVC и плацебо; однако улучшение фиброза и отсутствие обострения стеатогепатита (% субъектов, достигших улучшения фиброза) были значительно выше в группе CVC по сравнению с плацебо (20% против 10%,  $p = 0,023$ ). Переносимость и безопасность CVC были сопоставимы с плацебо [ 64 ].

## 20 . Элафибранор

Элафибранор представляет собой двойной агонист рецептора- $\alpha$ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha$ ) и рецептора- $\delta$ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\delta$ ). Агонисты PPAR $\delta$  показали эффективность в улучшении гистологии печени при НАСГ. Элафибранор улучшает липидный обмен, чувствительность к инсулину и уменьшает воспаление [ 65 ].

Ratziu et al. оценили безопасность и эффективность элафибранора в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании; 276 пациентов с НАСГ без цирроза получали элафибранор 80 мг, элафибранор 120 мг или плацебо ежедневно в течение 52 недель. Первичным результатом было отсутствие ухудшения фиброза; однако это не различается между группами элафибранора и плацебо. Большая часть пациентов с разрешением НАСГ без ухудшения фиброза наблюдалась в группе 120 мг элафибранора по сравнению с группой плацебо (19% против 12%). Ферменты печени, липиды и маркеры системного воспаления были снижены в группе, принимавшей элафибранор 120 мг. Элафибранор хорошо переносился, но вызывал небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке [ 65 ].

## 21 . Статины

В дополнение к хорошо известному эффекту снижения уровня холестерина, статины известны своими липид-независимыми плейотропными эффектами, что оправдывает их использование в различных популяциях пациентов, не обязательно страдающих гиперхолестеринемией [ [66] , [67] , [68] , [69)]. , [70] , [71] , [72] ]. Статины могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП / НАСГ из-за их гиполипидемического, антиоксидантного и противовоспалительного действия, а также снижения связанного с этим повышенного сердечно-сосудистого риска [ 73]. Хорошо проведенных клинических испытаний для проверки их влияния на воспаление и фиброз печени не проводилось. Однако крупное обсервационное перекрестное многоцентровое исследование показало, что статины были у пациентов с НАЖБП, не обладали гепатотоксическим действием и оказывали положительное влияние на стеатоз, НАСГ и фиброз [ 74 ]. Небольшое проспективное исследование без контрольной группы с участием 20 пациентов с НАСГ, метаболическим синдромом и дислипидемией, получавших монотерапию розувастатином в течение 12 месяцев, также показало положительный эффект [ 75 ]. Этот эффект можно частично объяснить снижением уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); Известно, что TNF- $\alpha$  играет роль в патогенезе НАСГ [ 68 ]. В заключение, в соответствии с действующими рекомендациями [ 76], статины могут быть назначены пациентам с

НАЖБП для лечения дислипидемии, предотвращения сердечно-сосудистого риска и благотворного воздействия на печень [ 77 , 78 ]. Нет никаких конкретных указаний на то, какие статины или дозы следует назначать.

## 22 . Эзетимиб

Эзетимиб является агентом, снижающим уровень ХС-ЛПНП, который можно рассматривать как безопасный вариант для снижения уровня липидов у пациентов с НАЖБП [ 79 ]. В рандомизированном контролируемом исследовании эффект эзетимиба (10 мг / день) в сочетании со стандартной энергетической диетой и упражнениями был протестирован на 32 пациентах с НАЖБП в течение 6 месяцев. Стадия фиброза и балл по шкале раздувания были улучшены при лечении эзетимибом. Однако эзетимиб увеличивает содержание длинноцепочечных жирных кислот в печени и НбА<sub>1с</sub>; Таким образом, необходима дальнейшая оценка [ 80 ].

## 23 . Выводы

НАЖБП превратилась в растущую проблему общественного здравоохранения в связи с отсутствием лицензированных терапевтических агентов. Краеугольным камнем текущего лечения является изменение диеты и образа жизни для достижения потери веса, а также оптимизация метаболических факторов риска, таких как сахарный диабет и дислипидемия. Однако эти цели трудно реализовать в основном из-за плохого соблюдения. Таким образом, в отдельных случаях можно рассмотреть вопрос о применении лекарств, не соответствующих назначению, с продемонстрированным влиянием на гистологические характеристики НАСГ. Сенсибилизаторы инсулина, такие как пиоглитазон и лираглутид, и гепатопротекторные агенты, такие как витамин Е, могут быть предпочтительными вариантами в клинической практике. Оптимальная продолжительность этих терапевтических испытаний не установлена, и нет четких рекомендаций; таким образом, текущее лечение более тяжелых пациентов (т. е. 6, 76, 81]. Чтобы восполнить этот пробел, было проведено множество клинических испытаний с различными терапевтическими агентами, которые в некоторых случаях дали многообещающие результаты. Различные патофизиологические пути, участвующие в улучшении НАЖБП / НАСГ, представлены на [рисунке 1](#). Из этих препаратов особое значение имеют те, эффективность которых подтверждена биопсией печени ([таблица 1](#)). Пиоглитазон и витамин Е показали преимущества при гистологических характеристиках НАСГ и являются единственными рекомендованными агентами в текущих клинических руководствах [6, 76]. Пентоксифиллин и урсодезоксихолевая кислота имеют как положительные, так и отрицательные результаты клинических испытаний и требуют дальнейшего уточнения. Подобные результаты наблюдались в отношении розиглитазона, назначение которого затруднено из-за его отмены во многих странах. Несмотря на его эффект в улучшении ИР, 2 метаанализа пришли к выводу, что метформин не оказывает никакого влияния на гистологию печени пациентов с НАЖБП и НАСГ [82 , 83].

*Рисунок 1. Возможный механизм действия агентов, используемых в клинических испытаниях по поводу неалкогольной жировой болезни печени и стеатогепатита, в которых в качестве конечных точек использовалась биопсия печени до и после лечения.*



Бициклол, битартрат цистеамина, l-карнитин, лираглутид, обетихоловая кислота, олигофруктоза, селонсертиб, силимарин и статины были частью одного клинического исследования каждый; таким образом, необходимо дальнейшее подтверждение их эффективности. Тот же уровень доказательств применим и к viusid, пищевой добавке, содержащей глицирризиновую кислоту, аскорбиновую кислоту и цинк, которая, как было показано, улучшает гистологические показатели НАЖБП в одном рандомизированном контролируемом исследовании с последующим наблюдением в течение 6 месяцев [ 84 ] .

Этапы клинического развития вышеуказанных препаратов являются следующие: розиглитазон ( NCT00492700 , NCT00492700 ), урсодезоксихолевой кислоты ( NCT00470171 ), цистеамин битартрат ( NCT00799578 ), elafibranor ( NCT01694849 ), cenicriviroc ( NCT02217475 ) и l - карнитин ( NCT01617772 ) являются в фазе 2; пентоксифиллин ( NCT00267670 ), витамин E ( NCT00655018 ), метформин ( NCT00303537 ), обетихоловая кислота ( NCT02548351 , NCT03439254 ) и селонсертиб ( NCT03053063 , NCT03053050 ) находятся в фазе 3; а пиоглитазон и силимарин ( NCT02973295 ) находятся в фазе 4 ( NCT00994682 , NCT00227110 ). Хотя некоторые препараты, такие как метформин и пиоглитазон, получили одобрение (для лечения других заболеваний), другие препараты необходимо оценить на предмет их безопасности в дополнение к эффективности при НАЖБП / НАСГ. Следовательно, скоро могут появиться новые одобренные терапевтические агенты для лечения НАЖБП / НАСГ.

Однако после изучения доступной литературы некоторые критические моменты заслуживают рассмотрения. Во-первых, большинство представленных препаратов подтверждено одним клиническим испытанием. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить их влияние на НАЖБП / НАСГ, и на сегодняшний день многие из них нельзя рассматривать с

оптимизмом в отношении их раннего внедрения в клиническую практику. Во-вторых, даже когда было проведено несколько испытаний, выборка включенных субъектов обычно ограничена, и часто тестировались короткие периоды лечения. Следует разработать более масштабные (> 300–400 субъектов) и более продолжительные (> 36–48 месяцев) исследования; они должны включать повторные биопсии печени во время лечения, чтобы сохранить адекватную статистическую мощность для определения гистологических результатов. Эти испытания также должны точно регистрировать долгосрочные побочные эффекты.

Наконец, исходя из имеющихся данных, наиболее многообещающим препаратом, по-видимому, является ОСА, который продемонстрировал значительное улучшение фиброза печени у 18% (группа с дозой 10 мг) и 23% (группа с дозой 25 мг) в промежуточном анализе его фазы 3 проба. Однако соответствующая доля субъектов, испытывающих зуд от умеренного до тяжелого (28% и 51% для групп с дозировкой 10 и 25 мг, соответственно), оставляет опасения относительно его реальной переносимости.

Таким образом, можно сказать, что даже в лучших сценариях доступные молекулы продемонстрировали значительное улучшение при НАСГ и / или фиброзе печени у меньшинства пациентов; таким образом, следует идентифицировать другие препараты, возможно, те, которые действуют на альтернативные патофизиологические пути, и тестировать их безопасность и эффективность. Кроме того, область длинных некодирующих РНК должна быть исследована из-за нового понимания их роли в развитии НАСГ и фиброза печени [ 85 ].

Основное внимание в этом обзоре уделялось представлению агентов, эффективность которых была подтверждена на основе современного золотого стандарта диагностики, а именно биопсии печени. Хотя биопсия дает наиболее достоверные результаты, это дорогостоящий метод, который подвергает пациентов особым рискам из-за своей инвазивной природы. Кроме того, биопсия не может отображать состояние всей ткани печени [ 86 ].

Эти ограничения сделали использование биопсии для скрининговых испытаний лекарств и крупномасштабных исследований менее предпочтительным вариантом, замедляя темпы надежного открытия новых лекарств для НАЖБП / НАСГ посредством клинических исследований. Неизбежно необходим менее инвазивный, недорогой и неинвазивный метод диагностики. При рассмотрении НАЖБП и НАСГ как многофакторных заболеваний ни один альтернативный индикатор не может надежно предсказать клинические исходы или терапевтические положительные эффекты [ 87]. Недавние разработки в области многомерного анализа позволили по-новому взглянуть на патогенез таких заболеваний, как НАЖБП и НАСГ. В частности, расширенный комплексный анализ клеточных липидов сыворотки / печени у пациентов с НАЖБП выявил существенные метаболические пути, участвующие в прогрессировании заболевания. Эти суррогатные маркеры обладают значительным потенциалом для выявления факторов риска и вносят вклад в мониторинг лечения НАЖБП / НАСГ [ 87 , 88 ].

## **Конфликт интересов**

DPM выступала с докладами и посещала конференции, спонсируемые Amgen, Libytec и Novo Nordisk. Доктор Манцорос был акционером и сообщает о грантах через свое учреждение, а также о гонорарах за личные консультации от Coherus Inc и Pangea Inc; сообщает о грантах через свое учреждение и



гонорарах за личные консультации от Esai и Novo Nordisk; сообщает о гонорарах за личные консультации и неденежной помощи с исследовательскими реактивами от Ansh Inc; сообщает о гонорарах за личные консультации от Genfit, PES, Astra Zeneca, Aegerion и Regeneron; сообщает о натуральной поддержке (питание в рамках образовательных мероприятий в его учреждении и через него) от Amarin, Jansen и Boehringer Ingelheim; и неденежная поддержка и консультационные услуги от California Walnut Commission.

## Ссылки

[1] X. Хэгстр , П. Наср , М. Екстет , У. Хаммар , П. Stål , Р. Hultcrantz , и др. **Риск развития тяжелого заболевания печени у худых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: долгосрочное последующее исследование**

Hepatology Communications , 2 ( 2018 ) , стр. 48 - 57

[2] А. Р. Араужо , Н. Россо , Г. Бедони , К. Тирибелли , С. Беллентани **Глобальная эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита: что нам нужно в будущем**

Liver International , 38 ( 2018 ) , стр. 47 - 51.

[3] Дж. Уайз **Пиоглитазон кажется безопасным и эффективным для пациентов с жировой болезнью печени и диабетом.**

Британский медицинский журнал , 353 ( 2016 ) , стр. i3435

[4] VWS Вонг , WK Чан , С. Chitturi , Ю. Чаула , ГГ Дана , А. Duseja , и др. **Азиатско-тихоокеанская рабочая группа по руководству по неалкогольной жировой болезни печени, 2017 г. - Часть 1: определение, факторы риска и оценка**

Журнал гастроэнтерологии и гепатологии , 33 ( 2018 ) , стр. 70 - 85

[5] KJP Schwenger **Неалкогольная жировая болезнь печени: изучение влияния бариатрической помощи и роли иммунной функции ( 2018 )**

[6] Н. Chalasani , З. Younossi , JE Лавайн , М. Чарльтон , К. Куси , М. Rinella , и др. **Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: практическое руководство Американской ассоциации по изучению заболеваний печени**

Гепатология , 67 ( 2018 ) , с. 328 - 357

[7] ЗМ Younossi , Р. Лумба , Е. Rinella , Е. Bugianesi , Г. Маркезини , Б.А. Neuschwander-тетри , и др. **Текущие и будущие схемы лечения неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита**

Гепатология , 68 ( 2018 ) , с. 361 - 371

[8] АФГ Цицерон , А. Коллетти , С. Беллентани **Нутрицевтический подход к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП): доступные клинические данные**

Питательные вещества , 10 ( 2018 ) , стр. 1153

[9] С. М. Хейс , К. МакГиннис **Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: за пределами метаболического синдрома**

Журнал для практикующих медсестер , 14 ( 2018 ) , стр. 725 - 731

- [10] ЗМ Younossi , Р. Лумба , QM Ансть , ME Rinella , E. Bugianesi , Г. Маркезини , и др. **Методы диагностики неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и ассоциированного фиброза**  
Гепатология , 68 ( 2018 ) , с. 349 - 360
- [11] GT ЛюБициклол: новый препарат для лечения хронических вирусных гепатитов В и С  
Медицинская химия , 5 ( 2009 ) , стр. 29 - 43.
- [12] Я. Хан , JP Ши , А.Л. Ма , Я. Сюй , XD Ding , JG Fan **Рандомизированное контролируемое исследование бициклола и метформина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с нарушением глюкозы натощак**  
Клиническое исследование с наркотиками , 34 ( 2014 ) , стр. 1 - 7
- [13] Д. Армас , RJ Холт , NF Конферы , GE Checani , М. Обайди , Ю. Се , и др. **Фармакокинетическое исследование фазы 1 капсул с замедленным высвобождением цистеамина битартрата после перорального приема с апельсиновым соком, водой или омепразолом при цистинозе**  
Достижения в терапии , 35 ( 2018 ) , стр. 199 - 209.
- [14] LF Prescott , CP Свенсон , ARW Форрест , RW , Ньютон , Н. Райт , Х. Мэтью **Успешное лечение тяжелой передозировки парацетамола цистеамином**  
The Lancet , 303 ( 1974 ) , стр. 588 - 592
- [15] LF Prescott , GR Sutherland , J. Park , PJ Смит , AT Праудфут **Цистеамин, метионин и пеницилламин в лечении отравления парацетамолом**  
The Lancet, 308 ( 1976 ) , стр. 109 - 113.
- [16] JB Schwimmer , JE Lavine , LA Wilson , BA Neuschwander-Tetri , SA Xanthakos , R. Kohli , *et al.* **У детей с неалкогольной жировой болезнью печени замедленное высвобождение битартрата цистеамина улучшает ферменты печени, но не снижает показатели активности заболевания.**  
Гастроэнтерология , 151 ( 2016 ) , с. 1141 - 1154
- [17] С. С. Чой , А. М. Диль **Синтез триглицеридов в печени и неалкогольная жировая болезнь печени**  
Current Opinion in Lipidology , 19 ( 2008 ) , стр. 295 - 300.
- [18] E. Scorletti , CD - Бирн **Омега-3 жирные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени: данные об эффективности и механизме действия**  
Молекулярные аспекты медицины , 64 ( 2018 ) , стр. 135 - 146.
- [19] CD - Корт , Г. Карпины , Р. Де Вит , С. Де Stefanis , А. Alisi , С. Cianfarani , и др. **Лечение докозагексановой кислотой и витамином D улучшает характеристики НАЖБП у детей с дефицитом витамина D в сыворотке крови: результаты исследования в одном центре**  
PloS One , 11 ( 2016 ) , статья e0168216
- [20] E. Zöhrer , А. Alisi , Дж Jahnel , А. Моска , С. Делла Корте , А. Crudele , и др. **Эффективность докозагексаеновой кислоты, холина и витамина E при НАСГ у детей: рандомизированное контролируемое клиническое исследование**  
Прикладная физиология питания и метаболизма , 42 ( 2017 ) , стр. 948 - 954

[21] К. Фудзисава , Т. Takami , А. Мацудзаки , Т. Мацумото , Н. Ямамото , С. Тераи , и др. **Оценка влияния L-карнитина на ожирение печени medaka (Oryzias latipes)**

Научные отчеты , 7 ( 2017 ) , стр. 2749

[22] М. Романо , М. Vacante , Е. Cristaldi , В. Колонна , М. П. Gargante , Л. Cammalleri , и др. **Лечение L-карнитином снижает стеатоз у пациентов с хроническим гепатитом С, получающих альфа-интерферон и рибавирин**

Болезни пищеварения и науки , 53 ( 2008 ) , стр. 1114 - 1121

[23] М. Malaguarnera , М. П. Gargante , С. Руссо , Т. Старое , М. Vacante , М. Malaguarnera , и др. **Добавка L-карнитина к диете: новый инструмент в лечении неалкогольного стеатогепатита рандомизированное и контролируемое клиническое исследование**

Американский журнал гастроэнтерологии , 105 ( 2010 ) , стр. 1338 - 1345

[24] Н. Саката , Т. Е. Филлипс , Дж. Л. Диксон **Распределение, транспорт и деградация аполипопротеина В-100 в клетках HepG2**

Журнал исследований липидов , 42 ( 2001 ) , стр. 1947 - 1958.

[25] HL Daneschvar , MD Аронсон , GW Сметана **Одобрены FDA препараты против ожирения в США**

Американский журнал медицины , 129 ( 2016 ) , стр. 879

e871-879.e876

[26] Т. Охки , А. Исогава , М. Ивамото , М. Ohsugi , Х. Есида , Н. Тода , и др. **Эффективность лираглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с ситаглиптином и пиоглитазоном**

Научный мировой журнал , 2012 ( 2012 ) , стр. 496453

[27] Ф. Анджелико , М. Дель Бен , Р. Конти , С. Francioso , К. Feole , С. Фьорелло , и др. **Инсулинорезистентность, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени**

Журнал клинической эндокринологии и метаболизма , 90 ( 2005 ) , стр. 1578 - 1582

[28] W. Zhu , PP Feng , К. He , SW Li , JP Gong **Лираглутид защищает неалкогольную жировую болезнь печени путем ингибирования активации инфламмосомы NLRP3 в модели на мышах, вызванной диетой с высоким содержанием жиров**

Сообщения о биохимических и биофизических исследованиях , 505 ( 2018 ) , стр. 523 - 529

[29] MJ Армстронг , П. Гонт , П. Aithal , Д. Бартон , Д. Халл , Р. Паркер , и др. **Безопасность и эффективность лираглутида у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (LEAN): многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2**

Ланцет , 387 ( 2016 ) , стр. 679 - 690

[30] JW Haukeland , Z. Konopski , NB Eggesbø , HL Von Volkmann , G. Raschpichler , К. Bjørø , et al. **Метформин у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: рандомизированное контролируемое исследование**

Скандинавский журнал гастроэнтерологии , 44 ( 2009 ) , стр. 853 - 860



[31] А. Мацца , Б. Фручи , Г. А. Гаринис , С. Джулиано , Р. Малагуарнера , А. Бельфиоре **Роль метформина в лечении НАЖБП**

Экспериментальное исследование диабета , 2012 ( 2011 ) , стр. 716404

[32] E. Bugianesi , E. Gentilcore , P. Манини , С. Натале , Е. Ванни , Н. Виллэнова , и др. **Рандомизированное контролируемое исследование метформина в сравнении с витамином Е или предписанной диетой при неалкогольной жировой болезни печени**

Американский журнал гастроэнтерологии , 100 ( 2005 ) , стр. +1082 - 1090

[33] WW Shields , KE Томпсон , Г. А. Грайс , С. Харрисон , WJ Койл **Эффект метформина и стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией у недиабетических пациентов с инсулинорезистентностью и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ): пилотное исследование**

Терапевтические достижения в гастроэнтерологии , 2 ( 2009 ) , стр. 157 - 163

[34] JE Лавайн , JB Швиммер , М. Л. Ван Натта , JP Molleston , К. Ф. Мюррей , П. Розенталь , и др. **Эффект витамина е или метформина для лечения неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков тонизирующее рандомизированное контролируемое исследование**

Журнал Американской медицинской ассоциации , 305 ( 2011 ) , стр. 1659 - 1668.

[35] Э. Макри , Э. Чолонгитас , К. Циомалос **Новая роль обетихоловой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени**

Всемирный журнал гастроэнтерологии , 22 ( 2016 ) , стр. 9039 - 9043.

[36] Л. Абенаволи , Т. Фалалыева , Л. Боккуто , О. Цырюк , Н. Кобыляк **Обетихоловая кислота: новая эра в лечении неалкогольной жировой болезни печени**

Фармацевтика , 11 ( 2018 ) , стр. 104

[37] Б. А. Neuschwander-тетри , Р. Лумба , АJ Саньял , JE Лавайн , М. Л. Ван Натта , М. Ф. Абдельмалек , и др. **Лиганд ядерного рецептора фарнезоида X обетихоловая кислота при нецирротическом неалкогольном стеатогепатите (FLINT): многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование**

Ланцет , 385 ( 2015 ) , стр. 956 - 965

[38] ЗМ Younossi , В. Ratziu , Р. Лумба , М. Rinella , QM Ансть , З. Гудман , и др. **Обетихоловая кислота для лечения неалкогольного стеатогепатита: промежуточный анализ многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы 3**

The Lancet , 394 ( 2019 ) , стр. 2184 - 2196.

[39] SA Харрисон , MR Башир , CD Guy , R. Zhou , CA Moylan , JP Фриас , и др. **Резметиром (MGL-3196) для лечения неалкогольного стеатогепатита: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2**

The Lancet , 394 ( 2019 ) , стр. 2012 - 2024 гг.

[40] Дж. Ду , Ю. Ма , Ч. Ю , Ю. М. Ли **Влияние пентоксифиллина на неалкогольную жировую болезнь печени: метаанализ**

Всемирный журнал гастроэнтерологии , 20 ( 2014 ) , стр. 569 - 577.

[41] Л. А. Адамс , КО Зейн , П. Ангуло , К. Д. Линдор **Пилотное испытание пентоксифиллина при неалкогольном стеатогепатите**

Американский журнал гастроэнтерологии , 99 ( 2004 ) , стр. 2365

[42] JH Ye , J. Chao , ML Chang , WH Peng , HY Cheng , JW Liao , *et al.* **Пентоксифиллин улучшает неалкогольную жировую болезнь печени у мышей с гипергликемией и дислипидемией за счет активации  $\beta$ -окисления жирных кислот**

Научные отчеты , 6 ( 2016 ) , стр. 33102

[43] LB van Wagner , SWP Koppe , EM Brunt , J. Gottstein , K. Gardikiotes , RM Green , *et al.* **Пентоксифиллин для лечения неалкогольного стеатогепатита: рандомизированное контролируемое исследование**

Анналы гепатологии , 10 ( 2011 ) , стр. 277 - 286

[44] CO Zein , LM Yerian , P. Gogate , R. Lopez , JP Kirwan , AE Feldstein , *et al.* **Пентоксифиллин помогает при неалкогольном стеатогепатите: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование**

Гепатология , 54 ( 2011 ) , стр. 1610 - 1619

[45] HY Ahn , NH Kim , J.-Y. Хван , К. Парк , Б. Чо , Ю. Джей Парк **Влияние пиоглитазона на неалкогольную жировую болезнь печени при отсутствии конститутивной экспрессии рецепторов андростана**

PPAR Research , 2018 ( 2018 ) , стр. 9568269

[46] Р. Белфорт , С. А. Харрисон , К. Браун , С. Darland , Дж Финч , Дж Hardies , и др. **Плацебо-контролируемое испытание пиоглитазона у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом**

Медицинский журнал Новой Англии , 355 ( 2006 ) , стр. 2297 - 2307

[47] GP Aithal , JA Томас , П. Кея , А. Лоусон , SD Ryder , И. Spendlove , и др. **Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование пиоглитазона у недиабетических субъектов с неалкогольным стеатогепатитом**

Гастроэнтерология , 135 ( 2008 ) , стр. 1176 - 1184

[48] AJ Саньял , Н. Chalasani , К. В. Kowdley , А. Маккалло , А. М. Диль , Н.М. бас , и др. **Пиоглитазон, витамин Е или плацебо при неалкогольном стеатогепатите**

Медицинский журнал Новой Англии , 362 ( 2010 ) , стр. 1675 - 1685

[49] К. Куси , Б. Orsak , Ф. Бриль , Р. Ломонако , Дж Хект , С. Ортис-Лопес , и др. **Долгосрочное лечение пиоглитазоном пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и преддиабетом или сахарным диабетом 2 типа рандомизированное исследование**

Анналы внутренней медицины , 165 ( 2016 ) , стр. 305 - 315.

[50] М. Fiordaliso , N. Kok , JP Desager , F. Goethals , D. Deboyser , М. Roberfroid , *et al.* **Диетическая олигофруктоза снижает уровень триглицеридов, фосфолипидов и холестерина в сыворотке крови и снижает уровень липопротеинов очень низкой плотности у крыс.**

Липиды , 30 ( 1995 ) , стр. 163 - 167.

[51] MR Bomhof , JA Parnell , HR Ramay , P. Crotty , KP Rioux , CS Probert , *et al.* **Гистологическое улучшение неалкогольного стеатогепатита с помощью пребиотика: пилотное клиническое исследование**

Европейский журнал питания , 58 ( 2019 ) , стр. 1735 - 1745.

[52] М. Malaguarnera , М. Vacante , Т. Старое , М. Джордано , Г. Chisari , Р. Аквавива , и др. **Bifidobacterium longum с фруктоолигосахаридами у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом**

Болезни пищеварения и науки , 57 ( 2012 ) , стр. 545 - 553

[53] С. Рзонка , Л. Сува , Д. Гэдди , Д. Монтегю , Б. Лека-Черник **Кость является мишенью для противодиабетического соединения розиглитазона.**

Эндокринология , 145 ( 2004 ) , стр. 401 - 406.

[54] В. Ratziu , П. Хираль , С. Jacqueminet , Ф. Шарлотт , А. Hartemann-HEURTIER , Л. Серфати , и др. **Розиглитазон при неалкогольном стеатогепатите: результаты одного года рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по улучшению жировой дистрофии печени с помощью терапии розиглитазоном (FLIRT)**

Гастроэнтерология , 135 ( 2008 ) , стр. 100 - 110

[55] В. Ratziu , Ф. Шарлотт , С. Бернхард , П. Хираль , М. Halbron , Г. Lenaour , и др. **Долгосрочная эффективность розиглитазона при неалкогольном стеатогепатите: результаты расширенного исследования по улучшению жировой ткани печени с помощью терапии розиглитазоном (FLIRT 2)**

[56] DM Торрес , FJ Джонс , JC Shaw , CD Williams , JA Ward , SA Харрисон **Розиглитазон в сравнении с розиглитазоном и метформином в сравнении с розиглитазоном и лозартаном при лечении неалкогольного стеатогепатита у людей: 12-месячное рандомизированное проспективное открытое исследование**

Гепатология , 54 ( 2011 ) , стр. 1631 - 1639

[57] Р. Лумба , Е. Lawitz , П. С. Мантры , С. Джаякумар , SH Колдуэлл , Х. Арнольд , и др. **Ингибитор ASK1 селонсертиб у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом: рандомизированное исследование фазы 2**

Гепатология , 67 ( 2018 ) , с. 549 - 559

[58] К. Вах Кхеонг , Н. Р. Ник Мустафа , С. Махадева **Рандомизированное исследование силимарина для лечения неалкогольного стеатогепатита**

Клиническая гастроэнтерология и гепатология , 15 ( 2017 ) , стр. 1940 - 1949

e1948

[59] VJ - Navarro , SH Белл , М. D'Amato , Н. Adfhal , Е. М. Брант , МВт Фрид , и др. **Силимарин у не цирроза печени с неалкогольным стеатогепатитом: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование**

PLoS One , 14 ( 2019 ) , статья e0221683

[60] KD Lindor , KV Kowdley , EJ Heathcote , ME Harrison , R. Jorgensen , Р. Angulo , et al. **Урсодезоксихолевая кислота для лечения неалкогольного стеатогепатита: результаты рандомизированного исследования**

Гепатология , 39 ( 2004 ) , стр. 770 - 778.

[61] УФЕ Лейшнер , Б. Линденталь , Г. Германн , JC Арнольд , М. Рёссло , NJ Корд , и др. **Терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование**

Гепатология , 52 ( 2010 ) , стр. 472 - 479.

[62] J. Dufour , CM Oneta , J. Gonvers , F. Bihl , А. Cerny , J. Cereda , et al. **Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование урсодезоксихолевой кислоты с витамином Е при неалкогольном стеатогепатите**

Клиническая гастроэнтерология и гепатология , 4 ( 2006 ) , стр. 1537 - 1543

[63] AJ Саньял , PC Mofrad , МДж Контос , С. Саргинт , В. А. Лукетич , Р. К. Стерлинг , и др. **Пилотное исследование витамина Е по сравнению с витамином Е и пиоглитазоном для лечения неалкогольного стеатогепатита**

Клиническая гастроэнтерология и гепатология , 2 ( 2004 ) , стр. 1107 - 1115

[64] SL Фридман , В. Ratziu , С. Харрисон , MF Abdelmalek , GP Aithal , J. Caballeria , и др. **Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование цениквивирока для лечения неалкогольного стеатогепатита с фиброзом**

Гепатология , 67 ( 2018 ) , с. 1754 - 1767

[65] В. Ratziu , С. Харрисон , С. Francque , П. Bedossa , П. Leheret , Л. Серфати , и др. **Элафибранор, агонист рецепторов- $\alpha$  и - $\delta$ , активируемых пролифератором пероксисом, вызывает разрешение неалкогольного стеатогепатита без ухудшения фиброза**

Гастроэнтерология , 150 ( 5 ) ( 2016 ) , с. 1147 – 1159 e 1145

[66] Дж. Ферретти , Т. Баккетти , А. Сахемкар **Влияние статиновой терапии на статус параоксоназы-1: систематический обзор и метаанализ 25 клинических испытаний**

Прогресс в области исследований липидов , 60 ( 2015 ) , стр. 50 - 73

[67] А. Sahebkar , К. Котани , С. Сербан , С. Ursoniu , ДП Mikhailidis , SR Джонс , и др. **Терапия статинами снижает концентрацию эндотелина-1 в плазме: метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований**

Атеросклероз , 241 ( 2 ) ( 2015 ) , стр. 433 - 442

[68] С. Сербан , А. Sahebkar , С. Ursoniu , ДП Mikhailidis , М. Риццо , ГҮН губ , и др. **Систематический обзор и метаанализ влияния статинов на асимметричные концентрации диметиларгинина в плазме**

Научные отчеты , 5 ( 2015 ) , статья 09902

[69] А. Sahebkar , С. Сербан , ДП Mikhailidis , А. Undas , ГҮН губ , П. Muntner , и др. **Связь между использованием статинов и уровнями d-димеров в плазме: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований**

Тромбоз и гемостаз , 114 ( 3 ) ( 2015 ) , стр. 546 - 557

[70] SMR Parizadeh , MR Azarpazhooh , М. Moohebaty , М. Nematy , М. Ghayour-Mobarhan , S. Tavallaie , *et al.* **Терапия симвастатином снижает прооксидантно-антиоксидантный баланс: результаты плацебо-контролируемого перекрестного исследования**

Липиды , 46 ( 4 ) ( 2011 ) , стр. 333 - 340.

[71] П. Хрусьциель , А. Сахемкар , М. Рембек-Величко , М.-К. Сербан , С. Ursoniu , ДП Mikhailidis , и др. **Влияние статиновой терапии на концентрацию адипонектина в плазме: систематический обзор и метаанализ 43 рандомизированных контролируемых групп исследований**

Атеросклероз , 253 ( 2016 ) , стр. 194 - 208

[72] А. Sahebkar , С. Сербан , С. Ursoniu , ДП Mikhailidis , А. Undas , ГҮН губ , и др. **Влияние статиновой терапии на уровни антигена фактора фон Виллебранда в плазме: систематический обзор и метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований**

Тромбоз и Гемостаз , 115 ( 3 ) ( 2016 ) , стр. 520 - 532

[73] JS Newsome **Оценка лечения статинами неалкогольной жировой болезни печени**

Журнал фармацевтических технологий , 32 ( 2016 ) , стр. 169 - 173.

[74] П. Dongiovanni , С. Petta , В. Mannisto , Р. Mancina , Р. Pipitone , В. Карья , и др. **Использование статинов и неалкогольный стеатогепатит у лиц из группы риска**

Журнал гепатологии , 63 ( 2015 ) , стр. 705 - 712.

[75] К. Kargiotis , В. Г. Athyros , О. Giouleme , Н. Кацики , Е. Кацики , П. Anagnostis , и др. **Разрешение неалкогольного стеатогепатита монотерапией розувастатином у пациентов с метаболическим синдромом**

Всемирный журнал гастроэнтерологии , 21 ( 2015 ) , стр. 7860 - 7868

[76] **Европейская ассоциация по изучению печени (EASL); Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD); Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO). EASL-EASD-EASO клинические рекомендации по ведению неалкогольной жировой болезни печени**

Факты об ожирении , 9 ( 2016 ) , стр. 65 - 90

[77] В.Г. Athyros , ТК Alexandrides , Х. Bilianou , Е. Cholongitas , М. Doumas , Е. С. Ganotakis , и др. **Использование статинов отдельно или в комбинации с пиоглитазоном и другими лекарственными средствами для лечения неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита и связанного с ним сердечно-сосудистого риска.**

Заявление экспертной комиссии. Метаболизм , 71 ( 2017 ) , стр. 17 - 32.

[78] Ф. Nascimbeni , Е. Пеллегрини , С. Lugari , А. Mondelli , С. Bursi , Г. Onfiani , и др. **Статины и неалкогольная жировая болезнь печени в эпоху точной медицины: друзей больше, чем врагов**

Атеросклероз , 284 ( 2019 ) , стр. 66 - 74

[79] Р. Лумба , СВ Sirlin , Б. Ang , Р. Бетанкур , Р. джайнская , Дж Салотти , и др. **Эзетимиб для лечения неалкогольного стеатогепатита: оценка с помощью новой магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной эластографии в рандомизированном исследовании (исследование MOZART)**

Гепатология , 61 ( 2015 ) , стр. 1239 - 1250

[80] Ю. Такешита , Т. Такамура , М. Хонда , Ю. Кита , Ю. Дзен , К.-и. Като , и др. **Влияние эзетимиба на неалкогольную жировую болезнь печени и метаболизм глюкозы: рандомизированное контролируемое исследование**

Диабетология , 57 ( 2014 ) , с. 878 - 890

[81] В. Ратциу , З. Гудман , А. Саньял **Современные усилия и тенденции в лечении НАСГ**

Журнал гепатологии , 62 ( 2015 ) , стр. S65 - S75.

[82] Дж. Муссо , Р. Гамбино , М. Кассадер , Дж. Пагано **Метаанализ рандомизированных исследований лечения неалкогольной жировой болезни печени.**

Гепатология , 52 ( 2010 ) , стр. 79 - 104

[83] Ю. Ли , Л. Лю , Б. Ван , Дж. Ван , Д. Чен **Метформин при неалкогольной жировой болезни печени: систематический обзор и метаанализ**

Отчеты биомедицины , 1 ( 2013 ) , стр. 57 - 64

[84] Е. Вилар Гомес , А. Родригес де Миранда , Б. Гра Oramas , Е. Арус Солер , Р. Llanio Наварро , Л. Кальсадила Бертто , и др.**Клинические испытания: пищевая добавка Виусид в сочетании с диетой и физическими упражнениями у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.**

Пищевая фармакология и терапия , 30 ( 2009 ) , стр. 999 - 1009.

[85] А. Де Vincentis , З. Рахмани , М. Мюли , У. Vespasiani-Gentilucci , С. Руджеро , П. Zamani , и др.**Длинные некодирующие РНК при неалкогольной жировой болезни печени и фиброзе печени: современное состояние и перспективы диагностики и лечения**

Открытие лекарств сегодня ( 2020 ) , [10.1016 / j.drudis.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.009)

[86] Ю. Сумида , А. Накадзима , Ю. Ито**Ограничения биопсии печени и неинвазивных диагностических тестов для диагностики неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита**

Всемирный журнал гастроэнтерологии , 20 ( 2014 ) , стр. 475

[87] Н. Perakakis , С. А. Полисос , А. Yazdani , А. Сала-Вила , Дж Кountouras , А.Д. Anastasilakis , и др.**Неинвазивная диагностика неалкогольного стеатогепатита и фиброза с использованием омиков и контролируемого обучения: исследование, основанное на проверке концепции**

Метаболизм , 101 ( 2019 ) , стр. 154005

[88] Н. Перакакис , А. Яздани , Г. Е. Карниадакис , К. Манцорос**Омика, большие данные и машинное обучение как инструменты для углубления понимания биологических механизмов и открытия новых методов диагностики и лечения**

Метаболизм - клинический и экспериментальный , 87 ( 2018 ) , стр. А1 - А9.