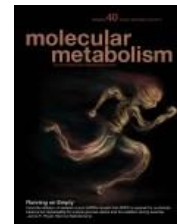


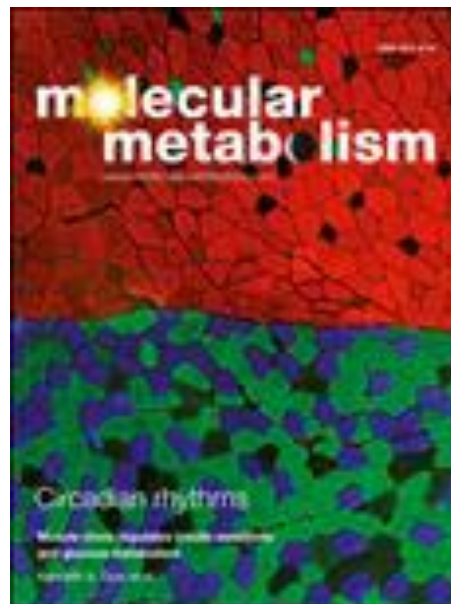


ЖУРНАЛ P RE-PROOF



**Неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатогепатит: останні досягнення  
в ефективних терапевтичних засобах, заснованих на методі діагностики  
золотого стандарту**

**MARJAM MAHJUBIN-T EGERAN, ANTHONIO DIS IN INSENTIS, DIMITRI P. МІХЕЙЛІДІС, З НОВИМ РОКОМ. АТКІН,Х РІСТОС  
С. MANZOROS, TANAZ DTAMIALLAHMADI, A MIRHOSSAIN З АХЕБКАРОМ.**



PII: S2212-8778 (20) 30123-X DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101049> Посилання: MOLMET 101049 З'явиться у: Молекулярний метаболізм Дата одержання: 12 травня 202 2020 р. Дата прийняття: 26 червня 2020 р. Цитуйте цю статтю як: Mahjoubin-Tehran M, De Vincentis A, Mikhailidis DP, Atkin SL, Mantzoros CS, Jamialahmadi T., Sahebkar A, Неалкогольна жирова хвороба печінки та стеа у ефективних терапевтичних засобах. про золотий стандартний метод діагностики, Молекулярний метаболізм, <https://doi.org/10.1016/дж.мольмет.2020.101049>.

© 2020 Автор(и). Опубліковано Elsevier GmbH.

# Неалкогольна жирова хвороба печінки і стеатогепатит: останні досягнення в ефективних терапіях, заснованих на методі діагностики золотого стандарту

## **Коротка назва:** *Гістологічне поліпшення НАЖХП / НАСГ*

Мар'ям Махджубін-Тегеран, 1.2 Антоніо Де Вінсентіс, 3 Дімітрі П. Михайлідіс, 4 Стівен Л. Аtkін, 5 Христос С. Манзорос, 6.7 Танназ Джаміалахмаді, 8,9,10 Амірхоссейн Сахебкар11,12,13

\*1 Студентський дослідницький комітет Мешхедського університету медичних наук, Мешхед, Іран.

2 Кафедра медичної біотехнології, медичний факультет, Мешхедський університет медичних наук, Мешхед, Іран.

3 Кафедра клінічної медицини та гепатології, кампус Bio-Medico Римського університету, Via Alvaro del Portillo, 200, 00128 Рим, Італія

4 Кафедра клінічної біохімії, Кампус Королівської безкоштовної лікарні, Медична школа Університетського коледжу Лондона, Університетський коледж Лондона (UCL), Лондон, Сполучене Королівство

5 Weill Cornell Medicine Qatar, Доха, Катар

6 Департамент медицини, Медичний центр Бет Ізраїль Діаконіс, Гарвардська медична школа, Бостон, Массачусетс, США

7 Відділ ендокринології, Бостонська система охорони здоров'я, Вірджинія, Гарвардська медична школа, Бостон, Массачусетс, США

8 Центр біотехнологічних досліджень, Інститут фармацевтичних технологій, Мешхедський університет медичних наук, Мешхед, Іран

9 Кафедра харчових наук та технологій, філія Кучан, Ісламський університет Азад, Кучан, Іран  
10 Кафедра харчування Медичного факультету Мешхедського університету медичних наук, Мешхед, Іран

10 Дослідницький центр Халала IPI, FDA, Тегеран, Іран

11 Центр біотехнологічних досліджень, Інститут фармацевтичних технологій, Мешхедський університет медичних наук, Мешхед, Іран

12 Дослідницький центр нейрогенного запалення, Мешхедський університет медичних наук, Мешхед, Іран..

## **\*Листування:**

*Амірхоссейн Сахебкар, ФармД, доктор філософії, кафедра медичної біотехнології, Медичний факультет, Університет медичних наук Мешхеда, Мешхед, Іран, Р.О. Бокс: 91779-48564, Іран. Тел: 985118002288; Факс: 985118002287; Електронна пошта: [sahebkar@mums.ac.ir](mailto:sahebkar@mums.ac.ir); [amir\\_saheb2000@yahoo.com](mailto:amir_saheb2000@yahoo.com)*

## **Функції:**

В даний час не існує затверджених фармакологічних методів лікування НАСГ / НАЖХП.

- Підтвердження ефективних методів лікування NAFLD / NASH є складним завданням через обмеження методів, що не належать до біопсії.

- Ми розглянули ефективність препаратів, що використовуються в дослідженнях NAFLD/NASH, які включали біопсію печінки як золотий стандарт.

**Заява про конфлікт інтересів:** ДПМ провела переговори та відвідала конференції, спонсоровані Amgen, Libytec та Novo Nordisk. Доктор Манзорос був акціонером і повідомляє про гранти через свою установу та особисті збори за консультації від Coherus Inc та Pangea inc, гранти через свою установу та особисту плату. консультації від Esai та Novo Nordisk щодо особистих консультацій та натуральної підтримки з дослідницькими реагентами. від Ansh inc, повідомляє про особисті консультаційні збори від Genfit, PES, Astra Zeneca, Aegerion і Regeneron, звітує про натуральну підтримку (харчування в рамках освітньої діяльності в своєму закладі і через нього) від Амаріна, Янсена, Боерінгера Інгельхайма, а також про природну підтримку та консультативні послуги від Каліфорнійської горіхової комісії.

# Абстракт

## Завдання

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту (NAFLD/NASH) зростає. NAFLD/NASH може прогресувати до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Однак більшість пацієнтів з NAFLD/NASH помирають від судинної причини. Не існує затверджених фармакологічних методів лікування НЕШ/НАЖХП. Багато клінічних випробувань проводилися або проводяться; основною метою цього описового огляду була оцінка ефективності препаратів, що використовуються в клінічних випробуваннях для лікування NAFLD / NASH, в яких була біопсія печінки золотий стандарт.

## Методи

Був проведений пошук літератури з використанням 3 баз даних (PubMed, Scopus і Google Scholar) для виявлення клінічних випробувань, які включали оцінку біопсії печінки до і після лікування.

## Результати

Були ідентифіковані інтервенційні клінічні випробування (n = 33) за участю 18 різних агентів, окремо та в комбінації. Піоглітазон є єдиним препаратом, який продемонстрував постійну користь та ефективність у клінічних випробуваннях. Пентоксифілін, розиглітазон та Урсодезоксихолева кислота дала як позитивні, так і негативні результати клінічних випробувань, а також є дані про вітамін Е і метформін. Інші препарати, в тому числі біциклол, цистеаміну бітарtrat, L-карнітин, ліраглутид, обетихолова кислота, олігофруктоза, селенсертиб, силімарин і статини, пройшли одне клінічне випробування.

## Висновки

Таким чином, наявні молекули продемонстрували значне поліпшення NASH та/або фіброзу печінки у меншості пацієнтів; таким чином, слід визначити інші препарати, можливо, ті, які діють на альтернативні патофізіологічні шляхи, та перевірити їх безпеку та ефективність.

## Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки. Біопсія печінки. Неалкогольний стеатогепатит.

# 1. Прелюдія

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є зростаючою глобальною проблемою громадського здоров'я і поширеною причиною хронічних захворювань печінки [1] (глобальна поширеність НАЖХП оцінюється приблизно в 25%) [2]. Поширеність NAFLD зростає паралельно зі збільшенням діабету 2 типу (T2DM) і ожиріння, а NAFLD, за прогнозами, вплине на > 30% дорослого населення США (США) [3].

Класичним визначенням НАЖХП є стеатоз печінки при відсутності інших захворювань печінки [4]. При НАЖХП жир накопичується в печінці в результаті посиленої доставки вільних жирних кислот в печінку, посилення синтезу тригліцеридів, зниження експорту тригліцеридів, зниження бета-окислення [ 5 ]. Пацієнти з НАЖХП зазвичай мають інсулінорезистентність (ІК), що підсилює ліполіз жирової тканини [5]. Біопсія печінки при НАЖХП виявляє стеатоз печінки без запалення або гепатоцелюлярного ураження (набряк гепатоцитів) [6]; однак у 10-25% пацієнтів з НАЖХП виявляється запальна інфільтрація, що призводить до неалкогольного стеатогепатиту (NASH). Приблизно у 25% пацієнтів з простим стеатозом може розвинутися НАШ через 3 роки [4]. НАШ характеризується стеатозом печінки і часточковим запаленням, що супроводжується ураженням гепатоцитів (наприклад, у вигляді балона) при наявності або відсутності фіброзу [6]. Точна поширеність NASH в даний час невідома, так як для остаточного діагнозу необхідна біопсія печінки [4]. NAFLD/NASH може прогресувати до цирозу, НСС (гепатоцелюлярної карциноми) і може служити показанням для трансплантації печінки [7]. НАШ підвищує ризик захворювань і смертності, пов'язаних з печінкою, а також хронічних захворювань нирок, серцево-судинних захворювань і раку [2, 3]. Викликає занепокоєння те, що прогресування НАЖХП у НЕШ у дітей більш агресивне і швидке, ніж у дорослих [2].

Незважаючи на збільшення кількості хворих, існують обмежені терапевтичні підходи і відсутні затверджені препарати для лікування НАЖХП і НАШ [7]. В останні роки клінічно оцінюється все більша кількість нових методів лікування [8]. У цьому контексті важливим завданням при оцінці терапевтичних препаратів NASH/NAFLD є точна оцінка відповіді на лікування [7]. Золотим стандартом визначення прогресії або регресії є біопсія печінки [9]. Неінвазивні тести, такі як ферменти печінки, візуалізація, оцінка фіброзу NAFLD, фіброскан та фіброметр, можуть допомогти діагностувати NASH шляхом виявлення фіброзу [2, 5, 10], але залишаються сурогатними маркерами.

## 2. Стратегія пошуку

Для цього описового огляду проводяться рандомізовані контрольовані дослідження терапії НАЖХП та /або NASH, який використовував оцінку біопсії печінки до та після лікування, визначали за допомогою 3 баз даних: PubMed, Scopus та Google Scholar. Ключовими словами були

("неалкогольна жирова хвороба печінки " АБО "неалкогольна жирова хвороба печінки " АБО "неалкогольний стеатогепатит" АБО "неалкогольна жирова хвороба печінки" АБО НАЖХП АБО "жирова печінка") І ( біопсія АБО гістологія АБО гістопатологія АБО гістопатологія АБО ГІСТОЛОГІЯ АБО ГІСТОЛОГІЯ АБО гістопатологічне АБО гістопатологічне) І (дослідження АБО «клінічне випробування» АБО «рандомізоване контрольоване дослідження»); Таблиця 1). Ми виключили дослідження, засновані на біопсії печінки, проведені тільки на початку дослідження, а не в якості остаточної оцінки. Ми включили тільки ті препарати, ефективність яких підтверджена гістологічними результатами (табл. 2). Клінічні випробування препаратів, що не демонструють гістологічної ефективності, були виключені. Були включені тільки статті, написані англійською мовою.

**Стіл 1. Характеристики Рандомізованих Контрольованих Дослідження на Основа Біопсія Печінка при безалкогольні Хвороба Печінка і безалкогольні стеатогепатит.**

Агент	Населений (тип і кількість)	Comparative Рів Груп	Вік	Доза	Тривалість лікування (тиждень)	ефективність	Бік Ефекту <sup>р</sup>	Посилання.
Біциклोल	НАФЛ П з ІФГ 31	Вітамін Є 100 Мг 3 рази на день	Дорослих	25 мг 3 рази на день	24	+	Невелике здуття Життя і запаморочення	[ 12 ]
Бітарtrat цистеаміну (СВ)	Оцінка діяльності НАФЛ Р 4 і вище 169	Плацебо	Підростки	двічі на день (300-450 мг) в залежності від віку	52	+ <sup>б</sup>	Побічні Ефекти з боку шлунково-кишкового Тракту	[ 16 ]
Докозагексаєнова кислота плюс вітамін D	Найбрі дефіцит D 43	Плацебо	Діти і дорослі ткс	Добова ДНА (500 мг) плюс вітамін D (800 МЕ) Один раз на добу	24	+ <sup>в</sup>	-	[ 19 ]
Докозагексаєнова кислота-холін- вітамін Є	НАШІ 40	Плацебо	Діти і дорослі ткс	комбінація 250 Мг ДГВ 39 інтерфейс користувача Вітамін Е і 201 Мг Холін	24	+ <sup>в</sup>	-	[ 20 ]
L-карнітин	НАШІ 74	Плацебо	Дорослих	2 g / добу	24	+	Нудота , світлий головний біль і біль у животі	[ 23 ]
Ліраглутид	НАШІ 52	Плацебо	Дорослих	підшкірні ін'єкції liraglutidu (1 · 8 Мг на добу)	48	+	Діарея, Пори і втрата апетиту	[ 29 ]
Метформін	Найб П 55	Вітамін Є АБО	Доро	2 g / добу	48	+ <sup>в</sup>	-	[ 32 ]

		Дієта для схуднення						
Метформін	НАЖБ П 48	Плацебо	Дорослих	Збільшуйте 500 мг/день щотижня до 2500 мг або 3000 мг	24	-	-	[ 30 ]
Метформін	НАШІ 19	Дієта і фізичні вправи плацебо	Дорослих	500 мг на добу	48	-	-	[ 33 ]
Метформін	НАЖБ П 173	Плацебо	Підростки	Добова доза 1000 мг Метформіну	96	+	Нудота, блювота і діарея	[ 34 ]
Обехолева кислота	НАШІ 283	Плацебо	Дорослих	25 мг на добу	72	+	Свербіж	[ 37 ]
Обехолева кислота	НАШ 931	Плацебо	Дорослих	10 або 25 мг на добу	72	+	Свербіж	[ 38 ]
Пентоксифілін	НАШІ 30	Плацебо	Дорослих	400 мг 3 рази на день	48	-	Головний біль і спазми в животі	[ 43 ]
Пентоксифілін	НАШІ 55	Плацебо	Дорослих	400 мг 3 рази на день	48	+	Нудота	[ 44 ]
Піоглітазон	цукровий діабет 2 типу і НАШ 55	Плацебо	Дорослих	45 мг на добу	24	+	Втома і легкий набряк нижніх кінцівок	[ 46 ]
Піоглітазон	НАШІ 74	Плацебо	Дорослих	30 мг / добу	48	+	Затримка рідини	[ 47 ]
Піоглітазон	НЕШ без діабету 247	Плацебо	Дорослих	30 мг на добу	96	+	-	[ 48 ]
Піоглітазон	НАШ 101	Плацебо	Дорослих	45 мг / добу	72	+	* ваги	[ 49 ]
Пребіотик (олігофруктоза а)	НАШІ 14	Плацебо	Діти і дорослі ткс	8 г/ добу протягом 12 тижнів, потім 16 г/ добу протягом 24 тижнів	36	+	-	[ 51 ]
Пребіотик ( <i>Bifidobacterium longum</i> с фруктоолигосахаридами)	НАШІ 66	Плацебо і зміна способу життя	Дорослих	<i>Bifidobacterium longum</i> с фруктоолигосахаридами 2,5 г	24	+	-	[ 52 ]
Росиглітазон	НАШІ 33	Плацебо	Дорослих	4 мг/ добу протягом першого місяця та 8 мг / день протягом наступних	48	+	* ваги	[ 54 ]
Росиглітазон	НАШІ 53	Плацебо	Дорослих	8 мг/ добу	96	-	Астенія, судоми м'язів, набряклість	[ 55 ]

							ноги і набір ваги,	
Росиглітазон	НАШІ 137	4 мг розиглітазону і 500 мг метформу іна двічі на день або 4 мг розиглітазону двічі на добу по 50 мг лозартану і один раз на добу	Дорослих	4 мг двічі на день	48	-	-	[ 56 ]
Selonsertib	НАШ і фіброз печінки 2 або 3 72 стадія фіброзу печінки	125 мг симтусама або з selonsertibom або без нього	Дорослих	6 або 18 мг selonsertib один раз на день	24	+	Головний біль, нудота, синусит, ринофаринг, біль у верхній частині живота, біль у спині та втома В.	[ 57 ]
Силімарин	НАШ і Оцінка діяльності НАФЛ Р 4 і більше 99	Плацебо	Дорослих	700 мг 3 рази на день	48	+	Сечоводові камені	[ 58 ]
Силімарин (Легалон®)	НESH без цирозу печінки а з США	Плацебо	Дорослих	420 мг, 700 мг, 3 рази на день	48	-	Сечоводові камені	[ 59 ]
Урсодеоксихолева кислота	НАШІ 166	Плацебо	Дорослих	від 13 до 15 мг / кг / добу	96	-	Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту	[ 60 ]
Урсодеоксихолева кислота	НАШІ 185	Плацебо	Дорослих	23–28 мг / кг / доба	72	+	діарея *,	[ 61 ]
Вітамін Е з урсодеоксихолевою кислотою	НАШІ 48	УДГС з вітаміном Е АБО УДГС з плацебо АБО плацебо / плацебо	Дорослих	12–15 мг · за кг на добу з вітаміном Е 400 МО 2 один раз на добу	96	+	-	[ 62 ]

Вітамін Е з піоглітазоном	НАШІ 20	вітамін Е (400) МО / добу)	Дорослих	вітамін Е (400МЕ / добу) і піоглітазон (30 мг / добу)	24	+	-	[ 63 ]
Вітамін Е	НЕСШ без діабету 247	Плацебо	Дорослих	800 МЕ щоденний	96	+	* ваги	[ 48 ]
Вітамін Е	НАЖБ П 173	Плацебо	Підроски	сутоконічна доза 800 МЕ вітаміну Е	96	+	-	[ 34 ]
Ценікрівірок	НАШ з 4 ≥ США і фіброз печінки 1–3 252 сотні дія.	Плацебо	Дорослих	150 мг на добу	48	+ <sup>6</sup>	аритмія	[ 64 ]
Elafibranor	НЕСШ без цирозу печінки	Плацебо	Дорослих	80–120 мг на добу	52	+ <sup>6</sup>	помірне підвищення рівня креатиніну сироватки *	[ 65 ]
Статини	НАШІ 107	необроботанні	Дорослих	-	24	+	-	[ 74 ]
Езетимібе	НАЖБ П 32	необроботанні	Дорослих	10 мг/ добу	24	+	-	[ 80 ]
Ресметір	НАШІ 125	Плацебо	Дорослих	80 мг/ добу	36	+	Транзиторна легка діарея і нудота *,	[ 39 ]

**DHA : докозагексаєнова кислота, IFG : порушення глікози натщесерце , NAFLD : неалкогольна жирова хвороба печінки, NAS : оцінка активності NAFLD, NASH : неалкогольний стеатогепатит , UDCA : урсодезоксихолева кислота.**

А. Позитивний ефект лікарських засобів визначається як поліпшення хоча б однієї гістологічної ознаки.

Б. Хоча відмінностей між групами первинних крапках не було, спостерігалось значне поліпшення вторинних результатів у пацієнтів, які отримували CBDR.

С. Біопсія в кінці терапії проводилася тільки в групі лікування з етичних міркувань.

Г. Побічні прояви не відрізнялися в залежності від групи лікування, за винятком тих, що відзначалися зірочкою (\*).

*Таблиця 2. Зміна гістологічних особливостей печінки при використанні різних лікарських засобів.*

Агент	стеатоз	Фіброз	Набряк гепатоцитів	Лобулярне запалення	В	Посилання
Біцикллол	-	-	-	↓	↓	[ 12 ]
Бітарат цистеаміну (CB)	-	-	-	↓	-	[ 16 ]
L-карнітин	↓	↓	N	↓	N	[ 23 ]
Liraglutide <sup>a</sup>	↓	-	↓	-	-	[ 29 ]
Метформін	-	-	↓	-	-	[ 34 ]



Вітамін Е	-	-	↓	-	↓	[ 34 ]
Обехолева кислота	↓	↓	↓	↓	↓	[ 37 ]
Обехолева кислота	-	↓	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	-	[ 38 ]
Пентоксифілін	↓	↓	-	↓	↓	[ 44 ]
Піоглітазон	↓	↓	↓	↓	↓	[ 46 ] [ 48 ] [ 49 ]
Пребіотик (олігофруктоза)	↓	-	-	-	↓	[ 51 ]
Пребіотик ( <i>Bifidobacterium longum</i> с фруктоолигосахаридами)	↓	-	N	-	↓	[ 52 ]
Росиглітазон	↓	-	-	-	-	[ 54 ]
Selonsertib <sup>a</sup>	↓	↓	-	↓	↓	[ 57 ]
Силімарин	-	↓	-	-	-	[ 58 ]
УДХК	-	-	↓	-	-	[ 61 ]
ДНА плюс вітамін D <sup>b</sup>	↓	-	↓	↓	↓	[ 19 ]
ДНА висваин Е и со-иий <sup>b</sup>	↓	-	↓	-	↓	[ 20 ]
УДК плюс вітамін Е	↓	-	-	-	-	[ 62 ]
Піоглітазон плюс вітамін Е	-	-	↓	↓	-	[ 63 ]
Ценікрівірок	-	↓ <sup>a</sup>	-	-	-	[ 64 ]
Статини	↓	↓	-	-	-	[ 74 ]
Езетимібе	-	↓	↓	-	-	[ 80 ]
Ресметір	-	-	-	-	↓	[ 39 ]

**ДНА : докозагексаєнова кислота, NAS : оцінка активності NAFLD , урсодезоксихолева кислота :**  
**Урсодезоксихолева кислота.**

N: Не визначено.

↑: Збільшити масштаб.

↓: Зменшити.

-: Трохи.

A. Дані виводяться з відсотка «хворих з поліпшенням» гістологічних показників.

B. Результати лікування в кінці дослідження порівнювалися з вихідними, так як біопсія печінки в кінці дослідження проводилася тільки в активній групі з етичних міркувань.

У включених дослідженнях оцінка активності NAFLD (NAS) визначалася як незважена сума балів за стеатоз (0-3), запалення часточки (0-3) і балон (0-2); цей показник коливався від 0 до 8. Зниження НОМА-IR (логарифмічний аналіз моделі оцінки та гомеостазу на ІК) відображало покращення чутливості до інсуліну. Індекс активності NASH був сумою балів за паренхіматозне запалення (0-4), пошкодження клітин (0-4) та стеатоз. Зареєстровані печінкові проби включали аланінтрансаміназу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), лужну фосфатазу (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидазу (ГГТ), альбумін і білірубін (табл. 3).

*Таблиця 3. Зміна показників функції печінки при застосуванні різних лікарських засобів.*

Агент	СТАР	АСТ	ALP	GGT	Альбумін	Білірубін	Посиланн
Біцикллол	↓	-	N	-	N	N	[ 12 ]
Бітарат цистеаміну (СВ)	↓	↓	-	↓	N	N	[ 16 ]
L-карнитин	↓	↓	N	↓	-	N	[ 23 ]
Ліраглутид	-	-	-	↓	-	-	[ 29 ]
Метформін	↓	↓					[ 32 ]
Обехолева кислота	↓	↓	↑	↓	-	↓	[ 37 , 38 ]
Пентоксифілін	↓	-	N	N	N	N	[ 44 ]
Піоглітазон	↓	↓	↓	↓	↓	-	[ 46 , 47 ] [ 48 , 49 ]

Пребиотик ( <i>Bifidobacterium longum</i> с фруктоолигосахаридами)	-	↓	N	N	-	-	[ 52 ]
Selonsertib	↓	↓	N	↓	N	N	[ 57 ]
УДХК	↓	-	N	↓	N	N	[ 61, 62 ]
DHA плюс вітамін D	↓	↓	N	-	N	N	[ 19 ]
DHA Plus Вітамін E и Холіну	↓	-	N	-	N	N	[ 20 ]
УДК плюс вітамін E	↓	↓	N	N	N	N	[ 62 ]
Elafibanor	↓	N	↓	↓	N	N	[ 65 ]
Ресметір	↓	↓	-	↓	-	-	[ 39 ]

N: Не визначено.

↑: Збільшити масштаб.

↓: Зменшити.

-: Не обов'язково.

ALP : щелочной фосфатазы, АЛТ : аланин - трансаминазы, АСТ : аспартаттрансаминазу, DHA : докозагексаеновая кислота , ГГТ : Гамма глутамилтранспептидаза, УДХК : урсодезоколевой кислоти.

### 3 . Бициклोल

Бициклोल є похідним диметил-4,4'-диметокси-5,6,5',6'-диметилендіоксибіфеніл-2,2'-дикарбоксилату (ДДБ), синтезованого аналога традиційної китайської медицини з трави *Fructus Schizandrae*. Бициклोल може бути ефективним при лікуванні хронічних вірусних інфекцій гепатитів В і С (в Китаї) і захищати від пошкодження ліпідів і окислення [11]. Пацієнти (n = 31) з NAFLD та порушеннями глюкози натщесерце (IFG) були зараховані до рандомізованого відкритого дослідження біциклолу порівняно з вітаміном Е. Після зміни способу життя та добової дози метформіну 1500 мг/добу групи лікування отримували або біциклोल (по 25 мг 3 рази на день), або вітамін Е (альфа-токоферол) ; По 100 мг 3 рази на день протягом 24 тижнів). Стеатоз, запалення, гепатоцелюлярний балон і НАН знижувалися в обох групах після лікування. Однак зниження гістопатологічного запалення (-1,25 проти 0,6) і НАН (-2,68 проти 1,94) в групі біциклолів було значно вище в порівнянні з вітаміном Е. Крім того, біциклोल значно знижував активність АЛТ у сироватці крові (62,6 проти 51,87 ОД/л) порівняно з групою вітаміну Е. У цьому дослідженні 1,79% пацієнтів, які отримували біциклोल, повідомили про здуття живота і легку діарею під час дослідження, а 1,8% пацієнтів контрольної групи повідомляється про легке здуття живота і запаморочення [12].

### 4 . Битартрат цистеаміна (СВ)

Цистеамін (β-меркаптоетиламін) бітартрат (СВ) є схваленим в США і Євросоюзі лікарським засобом для лікування нефропатичного цистинозу у дорослих і дітей [13]. Цистеамін є сульфідричним з'єднанням, яке може запобігти некрозу печінки, викликаному парацетамолом, і при отруєнні парацетамолом [14, 15].

У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні протягом 52 тижнів 169 дітей з індексом активності НАЖХП  $\geq 4$  отримували або бітартрат цистеаміну з уповільненим вивільненням (СВDR), або плацебо двічі на день (300 мг для дітей з масою тіла  $\leq 65$  кг, 375 мг для діти з масою тіла  $> 65-80$  кг і 450 мг для людей з масою тіла  $> 80$  кг). Первинним результатом стало зниження балів NAS  $\geq 2$  без погіршення фіброзу; вторинним результатом було будь-яке зниження гістологічних ознак. У групі СВDR було значно більше пацієнтів, у яких спостерігалось поліпшення запалення часточки, ніж у групі плацебо (36 проти 21%). Аналіз дітей з масою тіла  $\leq 65$  кг показав, що у тих, хто приймав КБРР, в 4 рази частіше спостерігалось гістологічне поліпшення. Незважаючи на те, що між групами не було суттєвих відмінностей за критерієм первинного результату, пацієнти, які отримували КБРР, мали значні зміни у вторинних результатах зі зниженням результатів. середня активність АЛТ у сироватці крові (-53)

vs-8 U/L), AST (-31 проти -4 U/L) і GGT (-10 проти -1) порівняно з плацебо. Решта біохімічні показники в групах не відрізнялися [16].

## 5 . Докозагексаеновая кислота (ДНА)

ДГК може бути ефективним при стеатогепатиті печінки, оскільки може знижувати рівень тригліцеридів печінки при НАЖХП [17, 18].

У рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 43 дитини з НАЖХП, які мали ожиріння та дефіцит вітаміну D, отримували 500 мг ДНА плюс 800 МО вітаміну D щодня або плацебо протягом 12 місяців. Основним обмеженням цього дослідження було те, що тільки експериментальна група мала біопсію печінки, проведена в кінці дослідження з етичних міркувань. Лікування ДНА плюс вітамін D знижений NAS (з 5,40 до 1,92), стеатоз (з 2,25 до 1,0), здуття живота (з 1,6 до 0,46), запалення часточки (з 1,5 до 0,88) і запалення ворітна жилка (від 1,6 до 1,0). Крім того, ДНА і вітамін D покращили АСТ (-8,55 проти 0 ОД/л) і АЛТ (-15,75 проти 7,75 ОД/л) порівняно з групою. Плацебо. Більше того, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ-С) та індекс маси тіла (ІМТ) знизилися в групі лікування разом із постійним, значним підвищенням рівень вітаміну D. У жодного з пацієнтів, які отримували лікування, не розвинулася гіперкальціємія та/або нефротоксичність, і про побічні ефекти не повідомлялося [19].

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю дітей з НЕШ 40 учасників отримали модифікацію способу життя плюс плацебо або модифікацію способу життя плюс формула, що містить 250 мг ДГК, 39 МО вітаміну Е і 201 мг холіну щодня протягом 6 місяців. Всім пацієнтам було рекомендовано дотримуватися гіпокалорійної дієти (25–30 ккал/кг/добу) і займатися фізичною активністю двічі на тиждень по 1 годині протягом лікування і протягом наступних 6 місяців спостереження. Обмеженням цього дослідження було те, що в кінці дослідження біопсії печінки проводилися тільки в групі активного лікування з етичних міркувань. Значні поліпшення стеатозу (1,05 проти 1,85), здуття живота (1,35 проти 0,60) і НАН (4,35 проти 2,65) були виявлені в кінці біопсії печінки шляхом порівняно з базовим. Тяжкий стеатоз (ступінь 3) значно знизився з 50% до 5% хворих. Значні поліпшення рівня глюкози натщесерце (від 53,5 до 35,3 МО/л) і глюкози натщесерце спостерігалися тільки в групі лікування. Про побічні явища не повідомлялося [20].

## 6 . L -карнітин

1- Карнітин - четвертинний амін, здатний запобігти розвитку НАШ [21]. Було продемонстровано, що L-карнітин обмежує окислювальний стрес, знижує рівень ліпідів і контролює запальні реакції [22]; крім того, він опосередковує транспорт довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану. Так, L-карнітин сприяє виведенню жирних кислот, які накопичуються в мітохондріях, що призводить до незбалансованого жирового обміну в печінці, що призводить до стеатозу [23] 24 ].

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні 74 пацієнти з NASH отримали

2 таблетки L-карнітину по 1 г плюс дієта або плацебо плюс дієта в день в тому ж дозуванні і режимі протягом 24 тижнів. L-карнітин викликав зниження стеатозу (-2,28 проти-1,11), гепатоцелюлярного ураження (-1,95 проти-1,19), запалення ворітної вени (-1,49 проти-1,07), фіброзу (-1,31 проти-0,85) та індекс активності НЕШ (6,23 проти-3,63) порівняно з плацебо. Всі компоненти індексу активності NASH (стеатоз, паренхіматоз і гепатоцелюлярне ураження) значно покращилися. Середній бал активності НАШ знизився з 9,42 до 3,19. Загалом у 86% пацієнтів спостерігалася покращення показників фіброзу, а у 97% пацієнтів спостерігалася гістологічна відповідь. Біохімічні показники АСТ (-71,7 проти-46,1 МО/л), АЛТ (-58,4 проти-37,4 МО/л) і ГГТ (-37,6 проти 20,4 МО/л) також були значно покращені в порівнянні з плацебо. Крім того, в порівнянні з плацебо у пацієнтів групи L-карнітину спостерігалася значне поліпшення загального холестерину, ЛПНЩ-С, глюкози в плазмі, ХОМА-ІК, С-реактивний білок (СРБ) і фактор некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$  [23].

## 7 . Лираглутид

Ліраглутид, схвалений FDA препарат для лікування T2DM, є аналогом людського глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) для тривалої дії [25, 26]. GLP-1 є інкретин-гормоном, який індукує секрецію інсуліну і зменшує секрецію глюкагону [26]. Крім того, GLP-1 знижує споживання енергії і масу тіла за рахунок продовження спорожнення шлунка і викликання відчуття ситості [26]. Існує зв'язок між НАЖХП і метаболічним синдромом, що підвищує ризик розвитку T2DM, дисліпідемії і ожиріння [27]. Крім того, було показано, що ліраглутид має протизапальну активність [28]. Таким чином, терапія аналогами рецепторів GLP-1 може мати потенціал для лікування пацієнтів з НАЖХП та НЕШ. Рецептори GLP-1 присутні в гепатоцитах, і дослідження *in vivo* показали, що ліраглутид може безпосередньо знижувати фіброз печінки і стеатоз [26].

У багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні підшкірних ін'єкцій ліраглутиду фази 2, 52 пацієнти з надмірною вагою з гістологічними ознаками НЕШ отримували 1,8 мг ліраглутид або плацебо щодня протягом 48 тижнів. У групі ліраглутидів порівняно з групою плацебо було значно більше пацієнтів, у яких спостерігалось поліпшення балонування гепатоцитів (61 проти 32%,  $p = 0,05$ ) та стеатозу (83 проти 45%,  $p = 0,009$ ). Дійсно, 39% пацієнтів ліраглутидної групи в порівнянні з 9% пацієнтів групи плацебо ( $p = 0,019$ ) мали гістологічно обумовлену роздільну здатність NASH. У меншій кількості пацієнтів ліраглутидної групи спостерігалось прогресування фіброзу порівняно з плацебо (9 проти 36%,  $p = 0,04$ ). Активність ГГТ в сироватці крові була значно знижена в групі ліраглутидів в порівнянні з групою плацебо (-33,7 і -7,2 ОД/л,  $p = 0,010$ ). Більшість побічних проявів мали тяжкість від 1 (легкий) до 2 (помірний) і мали тимчасовий характер. Ці явища були схожі в 2 групах лікування, за винятком шлунково-кишкових розладів, які виникали частіше при прийомі ліраглутиду, включаючи нудоту, діарею і біль у животі [29].

## 8. Метформін

Метформін, інсуліновий сенсibilізатор, який використовується для лікування діабету, може бути перспективним варіантом лікування НАЖХП [30]. Дія метформіну як протидіабетичний засіб полягає в зниженні глюконеогенезу в печінці, підвищенні засвоєння глюкози м'язами, підвищенні окислення жирних кислот в жировій тканині і підвищення чутливості до інсуліну [31]. У відкритому рандомізованому дослідженні 55 пацієнтів з НАЖХП, які не мали цукрового діабету, отримували метформін 2 г/добу протягом 12 місяців. Контрольна група отримала 800 МО вітаміну Е ( $n = 28$ ) або дієту для схуднення. Важливим обмеженням цього дослідження було те, що в кінці дослідження біопсія печінки проводилася тільки в групі метформіну з етичних міркувань. Гістологічна оцінка показала значне зниження (в порівнянні з вихідним показником) індексу запалення некроїн (з 1,88 до 1,23,  $p = 0,012$ ), фіброзу (з 2,88 до 2,18,  $p = 0,012$ ) і індекс NASH (від 6,53 до 4,47,  $p < 0,0001$ ). Лікування метформіном значно покращило активність АЛТ і АСТ у сироватці крові (порівняно з вітаміном Е і плацебо). Кількість випадків з нормальним рівнем АЛТ в кінці дослідження в групі метформіну була більше, ніж в групі дієти і групі вітаміну Е. *проти*. Рівень глюкози натщесерце, інсуліну та НОМА були значно знижені. Про побічні ефекти не повідомлялося [32].

У контрольованому дослідженні 48 пацієнтам з НАЖХП випадковим чином призначали метформін або плацебо протягом 6 місяців. Пацієнти отримували 1 таблетку (500 мг метформіну або плацебо) на добу з подальшим тижневим титруванням до досягнення максимальної добової дози 2500 мг або 3000 мг (якщо маса тіла  $\geq 90$  кг) через 4 або 5 тижнів. Не спостерігалось відмінностей між групами метформіну та плацебо для стеатозу печінки, шкали NAS, трансаміназ печінки або маркерів інсулінорезистентності чи запалення. Зміни активності АЛТ і АСТ в сироватці крові не відрізнялися між групами. Навпаки, позитивний вплив метформіну спостерігався при зміні маси тіла, рівня холестерину в сироватці крові, ЛПНЩ-С, глюкози та HbA<sub>1c</sub>. Двоє пацієнтів з групи метформіну вибули з дослідження через шлунково-кишкових ускладнень і виникнення екзантеми [30].

Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження оцінювало вплив дієти, фізичних вправ та плацебо порівняно з дієтою, фізичними вправами та

метформін протягом 12 місяців у 19 пацієнтів без діабету з ІК і НЕШ. Обидві групи отримали дієтичні рекомендації для схуднення і фізичних вправ 4 рази в тиждень. Група лікування отримувала метформін пролонгованої дії (500 мг /добу; титрування до 1000 мг / добу). Відмінностей між двома групами для стеатозу, балон, запалення внутрішньоочинного не було / портальний тракт, фіброз і НАН. Однак, всі випробовувані показали значні поліпшення стеатозу і НАН. Активність АЛТ знизилася на 40,7 МО/л у групі плацебо, на 21,5 МО/л у групі лікування, а на 31,6 МО/л знизилася загальна активність АСТ на 20,1 МО/л, 5,7 МО/л і 13,2 МО/л відповідно. Однак,33 ].

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому дослідженні за участю 173 дітей та підлітків з НАЖХП учасники отримували 800 МО вітаміну Е або 1000 мг метформіну або плацебо щодня протягом 96 тижнів. Оцінка надувної дегенерації була значно покращена в групі метформіну (-0,3 проти 0,1) і групі вітаміну Е (-0,5 проти 0,1) порівняно з плацебо. NAS (-1,8 проти 0,7) було значно знижено, а роздільна здатність NASH (58 проти 28%) була значно збільшена в групі вітаміну Е в порівнянні з плацебо. Параметри біохімії сироватки не відрізнялися між групами метформіну і вітаміну Е в порівнянні з плацебо. У тих, хто приймав метформін, побічні ефекти включали дозозалежну нудоту, блювоту та діарею, хоча тяжкість або частота небажаних явищ між групами лікування не були значними. 34 ].

## 9 . Обетихолева кислота (ОСА)

Обтихолова кислота (ОСА;  $\beta$ -етил-хенодеоксихолева кислота ) є аналогом CDCA (хенодезоксихолевої кислоти) жовчної кислоти зі 100-кратною спорідненістю до фарнезоїдного X-рецептора (FXR) порівняно з CDCA [ 35 ]. FXR є перспективною мішенню для терапії NAFLD, оскільки це ядерний рецептор, який відіграє кілька ролей, включаючи регулювання метаболізму ліпідів та модуляцію росту печінки [ 35 ]. ГКА має антихолестатичні і гепатопротекторні властивості [36].

На другій фазі багатоцентрового, подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження в паралельних групах 283 учасники з нецирротичним НЕШ отримували 25 мг ОКА на добу перорально або плацебо протягом 72 тижнів. Гістологічна оцінка показала значне поліпшення (лікування в порівнянні з групою плацебо) при фіброзі (35 проти 19%,  $p = 0,03$ ), гепатоцелюлярному балоні (46 проти 31%,  $p = 0,030$ ), стеатоз (61 проти 38%,  $p = 0,001$ ) і часточкове запалення (53 проти 35%,  $p = 0,006$ ). Показники фіброзу (-0,2 проти 0,1,  $p = 0,010$ ), гепатоцелюлярного роздування (-0,5 проти -0,2,  $p = 0,030$ ), стеатоза (-0,8 проти -0,4,  $p = 0,0004$ ), часточкове запалення (-0,5 проти -0,2,  $p = 0,0006$ ) і NAS (-1,7 проти -0,7,  $p < 0,0001$ ) знизуються на ОСА в порівнянні з плацебо. Крім того, в порівнянні з плацебо, лікування ОСА значно поліпшило АЛТ (-38 проти -18 ОД/л,  $p < 0,0001$ ), АСТ (-27 проти -10 У/л,  $p = 0,0001$ ), активність ГГТ (-37 проти -6 ОД/л,  $p < 0,0001$ ) і білірубін (-1 проти 0,6 мкмоль/л,  $p = 0,002$ ). Однак лікування ОСА підвищило загальний холестерин і ЛПНЩ-С і знизило рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ-холестерин) порівняно з плацебо. Клінічні побічні прояви, як правило, були легкими та помірними за ступенем тяжкості і були однаковими у 2 групах за всіма симптомами, крім свербіння. Сверблячка був зареєстрований у 23% пацієнтів, які отримували ОКА, і у 6% пацієнтів, які отримували плацебо [ Клінічні побічні прояви, як правило, були легкими та помірними за ступенем тяжкості і були однаковими в 2 групах за всіма симптомами, крім свербіння. Сверблячка був зареєстрований у 23% пацієнтів, які отримували ОКА, і у 6% пацієнтів, які отримували плацебо [ Клінічні побічні прояви, як правило, були легкими та помірними за ступенем тяжкості і були однаковими в 2 групах за всіма симптомами, крім свербіння. Сверблячка був зареєстрований у 23% пацієнтів, які отримували ОКА, і у 6% пацієнтів, які отримували плацебо [37].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні фази 3,931 пацієнти з НЕШ та тяжким фіброзом отримували ОСА 10 мг/ добу, ОСА 25 мг/ добу або плацебо протягом 18 Місяці. Первинними кінцевими точками були або поліпшення фіброзу без погіршення NASH, або розсмоктування NASH без погіршення фіброзу печінки. Результати показали, що прийом ОСА 25 мг один раз на добу дозволив досягти 1 первинної кінцевої точки (поліпшення фіброзу без погіршення NASH) у 23% учасників ( $p = 0,0002$ ), а інша первинна кінцева точка не була досягнута. У пацієнтів цієї групи спостерігалось поліпшення гепатоцелюлярного здуття живота (35% в порівнянні з плацебо,  $p = 0,001$ ) і



запалення часточки (44% в порівнянні з плацебо,  $p = 0,032$ ). Сверблячка був найбільш поширеною побічною подією, що зачіпала 51% пацієнтів у групі НСА 25 мг/добу, 28% у групі лікування НСА 10 мг/добу та 19% у групі плацебо [38].

## 10. Ресметиром

Ресметір - це агент, орієнтований на печінку, який зв'язує рецептор гормонів щитовидної залози  $\beta$  для протидії токсичності, пов'язаній з надлишком гормонів щитовидної залози (значною мірою опосередкованих) через рецептор гормонів щитовидної залози  $\alpha$ ) [39]. Ресметір може поліпшити NASH за рахунок посилення жирового обміну в печінці і зниження ліпотоксичності [39].

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з фіброзом NASH 1-3 стадії ( $N = 125$ ) отримували ресметір (MGL-3196) або плацебо в дозі 80 мг/добу протягом 36 тижнів. Результати показали, що ресметір знижує рівень жиру в печінці в порівнянні з плацебо (-37,3 проти -8,5%,  $p < 0,0001$ ). NAS було значно знижено в групі лікування порівняно з групою плацебо. Частка пацієнтів з  $\geq 2$ -бальним зниженням НАН і принаймні 1-бальним зменшенням балонного утворення або запалення була значно вищою в групі лікування порівняно з плацебо (46% проти 19%,  $p = 0,017$ ). Крім того, ресметір значно знижує АЛТ, АСТ і ГГТ в порівнянні з плацебо [39].

## 11. Пентоксифиллин (ПТХ)

ПТХ, похідне метилксантину, є неселективним інгібітором фосфодіестерази, що викликає судинорозширювальний ефект [40]. Повідомляється, що ПТХ зменшує запалення шляхом інгібування продукції TNF $\alpha$ , що, як відомо, сприяє запальним реакціям під час розвитку NAFLD [41]. Спочатку ПТХ використовувався для лікування переривчастої кульгавості, а потім для лікування захворювань периферичних артерій і ураження печінки, таких як алкогольний гепатит і НАШ [42].

У рандомізованому контрольованому дослідженні 30 пацієнтів з НЕШ отримували 1200 мг ПТХ або плацебо протягом 12 місяців. І гістологічні, і біохімічні характеристики між групами не відрізнялися. Побічні ефекти були легкими, найчастіше виникали головний біль і спазми в животі, і не відрізнялися між групами [43].

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 55 пацієнтів з НЕШ з підтверженою біопсією отримували 400 мг ПТХ 3 рази/добу або плацебо протягом 1 року. Лікування значно покращило оцінку стеатозу (-0,85 проти -0,04,  $p < 0,001$ ), часточкового запалення (-0,45

проти 0,08,  $p = 0,023$ ), фіброзу (-0,2 проти 0,4,  $p = 0,038$ ) і НАН (-1,6 проти -0,1,  $p < 0,001$ ) порівняно з плацебо. Лікування показало поліпшення активності АЛТ на 30% і більше в порівнянні з вихідним (57%) в порівнянні з групою плацебо (23%),  $p = 0,016$ . Побічні ефекти були схожі в обох групах, а поширеними побічними ефектами були нудота і блювота [44].

## 12. Піоглітазон

Піоглітазон застосовується як протидіабетичний засіб [45]. Піоглітазон - це тiazолідиндіон, який впливає на інсулінорезистентність і дисфункцію жирової тканини, викликаючи ліпотоксичність печінки при жировій хворобі печінки [3]. Піоглітазон діє шляхом зв'язування з PPAR $\gamma$  (гамма-рецептором, активованим пероксисомним проліфератором), який відіграє ключову роль у ліпідному обміні та регуляції глюкози [45].

У плацебо-контрольованому дослідженні 55 пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози або T2DM і NASH отримували гіпокалорійну дієту (зниження на 500 ккал/добу) плюс 45 мг піоглітазону в день або гіпокалорійна дієта плюс плацебо протягом 6 місяців. Гістологічне поліпшення в групі піоглітазону було значно більше, ніж в групі плацебо: стеатоз (65 проти 38%,  $p = 0,003$ ), здуття живота (54 проти 24%,  $p = 0,02$ ), часточка запалення (65 проти 29%),  $p = 0,008$  і некроінзапалення (85 проти 38%,  $p = 0,001$ ). Лікування (порівняно з плацебо) значно знижувало активність АСТ (-9 проти -19 ОД/л,  $p = 0,04$ ) та активність АЛТ (-39 проти -21 У/л,  $p < 0,001$ ). Крім того, піоглітазон знижує рівень тригліцеридів, рівень глюкози в плазмі крові натщесерце і рівень інсуліну.

У 1 суб'єкта, який лікувався піоглітазоном, розвинувся легкий набряк і втома, і ніяких інших побічних ефектів не спостерігалось [46].

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 74 пацієнти без діабету отримували стандартну дієту, фізичні вправи та або 30 мг/добу піоглітазону, або плацебо протягом 12 років. Місяці. Гістологічні ознаки, включаючи гепатоцелюлярне ураження ( $p = 0,005$ ), тіла Меллорі-Денка ( $p = 0,004$ ) і фіброз ( $p = 0,05$ ), були знижені в групі піоглітазону в порівнянні з плацебо. Активність alt (-37,7 проти -6,9 U/L,  $p = 0,009$ ) і GGT (-121,7 проти -6 U/l,  $p = 0,002$ ) був знижений в групі лікування в порівнянні з групою плацебо. У групі лікування піоглітазоном побічних ефектів порівняно з групою плацебо не спостерігалось [47].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 247 пацієнтів з НЕШ без діабету отримували 30 мг піоглітазону на добу, 800 МО вітаміну Е або плацебо протягом 96 тижнів. У порівнянні з плацебо, лікування піоглітазоном і вітаміном Е значно поліпшило стеатоз (69 і 54 проти 31%,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,005$ ), лобулярне запалення (60 і 54 проти 35%,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,02$ ), гепатоцелюлярний баллон (NS і 50 проти 29%,  $p = 0,08$ ,  $p = 0,01$ ) і NAS (-1,9 і -1,9 проти -0,5,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) з роздільною здатністю NASH (47 і 36 проти 21%,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,05$ ) для піоглітазону і вітаміну Е в порівнянні з плацебо, значення  $p$  для піоглітазону на порівняння з плацебо і значенням  $p$  для вітаміну Е в порівнянні з плацебо відповідно. Крім того, біохімічні характеристики сироватки значно покращилися в групі піоглітазону і вітаміну Е в порівнянні з групою плацебо відповідно: АЛТ (-40.48)].

В іншому рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 101 пацієнт з переддіабетом або T2DM і NASH отримували піоглітазон у дозі 45 мг/добу або плацебо для 18 місяців. Лікування покращило оцінку стеатозу (-1,1 проти -0,2,  $p < 0,001$ ), запалення (-0,6 проти -0,1,  $p < 0,001$ ), здуття живота (-0,6 проти -0,2,  $p = 0,001$ ) і фіброз (-0,5 проти 0,  $p = 0,039$ ) в порівнянні з плацебо. Роздільна здатність НЕШ в групі піоглітазону (51%) була значно вище, ніж в групі плацебо (19%),  $p < 0,001$ . Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалось зниження НА  $\geq 2$  балів без погіршення фіброзу, був значно більшим у групі піоглітазону, ніж у групі плацебо,  $p < 0,001$ . У порівнянні з плацебо, лікування піоглітазоном значно знижувало активність АСТ ( $p = 0,001$ ) і АЛТ при  $p < 0,001$  і знижувало рівні тригліцеридів ( $p = 0,018$ ), рівні ЛПВЩ-С ( $p < 0,001$ ) і жирність печінки ( $p < 0,001$ ). Звичайними побічними ефектами були опорно-рухові, дихальні/отоларингологічні та шлунково-кишкові, і не було різниці між піоглітазоном та плацебо. [49].

### 13. Пребиотики

Дисбактеріоз кишкової мікробіоти вважається сприяючим фактором розвитку НАШ. Пребиотики - це субстрати, вибірково використовувані мікроорганізмами-господарями. Пребиотики змінюють мікробіоту кишечника, збільшуючи ріст і активність бактерій, що сприяють здоров'ю [50]. Олігофруктоза є пребіотиком, який підсилює дію *біфдобактерій* і зменшує скупчення XI і I *Клостридій* [51]. Крім того, олігофруктоза може знижувати рівень тригліцеридів, холестерину і ліпопротеїдів у сироватці крові [50].

Рандомізоване дослідження оцінювало вплив *Bifidobacterium longum* з фруктоолігосахаридами на лікування НЕШ. Хворі ( $n = 66$ ) отримували *B. longum* з фруктоолігосахаридами (2,5 г) та зміною способу життя (наприклад, дієта та фізичні вправи) або плацебо та зміною способу життя протягом 24 тижнів. Спостерігалось значне зниження стеатозу (2,22 проти 1,5,  $p < 0,05$ ) і НАН (6,22 проти 4,29,  $p < 0,05$ ) порівняно з плацебо. Крім того, лікування значно зменшило АСТ (-69,6 проти -45,9 МО/мл - автори використовували МО/мл в анотації та тексті та МО/л у таблиці, але правильними одиницями, ймовірно, є МО/ DL-p  $< 0,05$ ), LDL-C (-0,84 проти -0,18 ммоль / л,  $p < 0,001$ ), CRP (-2,9 проти -0,7 мг / л,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  (-0.45 проти -0.12 нг / мл,  $p < 0,001$ ), НОМА-IR (-1.1 проти -0.6,  $p < 0,001$ ) і сочворотный ендотоксин (-45.2 проти -30.6 пг / мл,  $p < 0,001$ ) [52].

У плацебо-контрольованому рандомізованому пілотному дослідженні 14 пацієнтів з NASH (NAS  $\geq 5$ ) отримували олігофруктозу (8 г/добу протягом 12 тижнів, а потім 16 г/добу протягом 24 тижнів) або плацебо. Пребіотична терапія значно знижує стеатоз і НАН порівняно з

Плацебо. Лікування не впливало на активність АЛТ, ЛП і ГГТ. Побічних ефектів від прийому олігофруктози не спостерігалось [51].

## 14. Росиглітазон

Розиглітазон, протидіабетичний препарат, покращує чутливість до інсуліну [53]. ІК призводить до накопичення жиру в печінці, а також до розвитку і прогресування стеатогепатиту. Таким чином, розиглітазон може бути корисний при лікуванні НЕШ шляхом реверсування ІР [54]. Однак, докази того, що він збільшує ризик серцево-судинних подій, спричинили його вилучення в багатьох країнах і обмежили його використання.

У плацебо-контрольованому дослідженні 63 пацієнтам з підтвердженою біопсією NASH випадковим чином призначили розиглітазон (4 мг/добу протягом першого місяця, а потім - 8 мг / добу), або плацебо протягом 1 року. Більше пацієнтів, які отримували розиглітазон, ніж пацієнти, які отримували плацебо, значно покращили стеатоз (47 проти 16%) і нормалізували рівень трансаміназ (38 проти 7%). За іншими гістологічними параметрами поліпшення не спостерігалось. Основним побічним ефектом був набір ваги (середнє збільшення на 1,5 кг в групі розиглітазону в порівнянні з 1 кг в групі плацебо;  $p < 0,01$ ), а основною причиною зниження/відміни дози стала частота хворобливих, опухлих ніг [54].

У рандомізованому дослідженні 53 пацієнти з НЕШ отримували розиглітазон у дозі 8 мг/добу або плацебо протягом 2 років. Не було різниці ні в біохімічних показниках, ні в гістологічних характеристиках [55].

В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні 137 пацієнтів з НЕШ отримували розиглітазон 4 мг двічі на день, розиглітазон 4 мг і 500 мг метформіну двічі на день, або розиглітазону 4 мг двічі на день і лозартану по 50 мг один раз на день протягом 48 тижнів. Сироваткові амінотрансферази були знижені у всіх 3 групах, але не відрізнялися між групами. Відмінностей між групами лікування за всіма гістологічними параметрами не спостерігалось. Не виявлено відмінностей між групами лікування побічних ефектів [56].

## 15. Селонсертиб

Активация кінази 1, яка регулює сигнал апоптозу (ASK1), в умовах окисного стресу може призвести до активації шляхів реакції на стрес, що погіршує апоптоз, запалення і фіброз печінки. Тому селонсертиб, селективний інгібітор АСК1, може бути корисним для лікування НЕШ [57].

У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні 72 пацієнти з НЕШ отримували 6 або 18 мг селонсертибу перорально один раз на день з або без ін'єкцій 125 мг симтузумабу або тільки симтузумаб один раз в тиждень протягом 24 тижнів. Симтузумаб - гуманізоване моноклональне антитіло проти лізілоксидазиди-подібної молекули 2, ферменту, що бере участь в ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу шляхом зшивання колагену і Еластину. Через відсутність впливу симтузумабу на гістологічні параметри групи селонсертиб з симтузумабом і без нього їх об'єднали. Лікування значно покращило гістологічні показники, при зниженні фіброзу (43%, 30% і 20%), пацієнтів з прогресуванням цирозу печінки (3%, 7% і 20%), пацієнтів зі зниженням НАН  $\geq 1$  бал. (52%, 41% та

60%), пацієнти зі зниженням НАН  $\geq 2$  бали (23%, 19% і 20%), стеатозом в  $\geq 1$  бал (32%, 30% і 20%), запаленням часточки в  $\geq 1$  бал (32%, 22% і 20%) і здуттям живота при  $\geq 1$  оцінка (16%, 33 і 30%) у групі селансертибу 18 мг  $\pm$  симтузумабу, селансертибу 6 мг  $\pm$  групі симтузумабу і симтузумабу відповідно. У порівнянні з вихідним, лікування знижувало рівень АЛТ у сироватці крові (-8, -6 та -3 ОД)

/ л), активність АСТ (-5, -4 і -3 ОД / л) і ГГТ (-7, -2 і -2 Од / л) в групі селансертибу 18 мг  $\pm$  симтузумабу, група селонсертиб по 6 мг  $\pm$  групі симтузумабу і симтузумабу відповідно. Крім того, тригліцериди (-21, 12 і -30 мг/дл), загальний холестерин (-10, -5 і -13 мг/дл), холестерин ЛПВЩ (-2, 1 і

2 мг/дл) Рівні ЛПНЩ-С (-10, -5 і -25 мг/дл) і ХОМА-І Р (0,98, 2,17 і -0,22) були значно змінені в групі селонсертибу 18 мг  $\pm$  симтузумабу, селонсертиб 6 мг  $\pm$  симтузумабу. , і група симтузумаб відповідно. Найбільшою кількістю побічних проявів в групах селонсертибів були головний біль і нудота [57].



## 16. Силимарин

Силимарин - це суміш флавонолігнанів і поліфенольних сполук, отриманих з розторопші плямистої, *Silybum marianum*, що використовується для лікування захворювань печінки. Силимарин має протизапальні, антифібротичні та антиоксидантні властивості, які можуть бути корисними для пацієнтів з НАЖХП [58].

У рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 99 пацієнтів з підтверженою біопсією пацієнтів з NASH та  $NAS \geq 4$  отримували силимарин або плацебо в дозі 700 мг 3 рази на день у протягом 48 тижнів. У порівнянні з плацебо, лікування силимарином значно поліпшило фіброз у пацієнтів (зміна фіброзу: -0,184 в групі силимарину проти +0,100 в групі плацебо,  $p = 0,026$ ). У групі силимарину значно покращилися рівні тригліцеридів (-0,20 проти 0,04 ммоль/л,  $p = 0,017$ ). Суттєвих відмінностей у побічних ефектах та припиненні лікування в групах силимарину та плацебо не спостерігалось [58].

Багатоцентрове, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження вивчало дію стандартизованого препарату силимарин (Легалон®). Легалон® – це запатентований екстракт насіння розторопші, стандартизований до вмісту силимарину 140 мг/капсулу. Пацієнти з НЕШ, без цирозу печінки та з  $NAS \geq 4$  ( $n = 78$ ) отримували 420 мг або 700 мг Легалона® або плацебо 3 рази на день протягом 48 тижнів. Гістологічне поліпшення істотно не відрізнялося між групами. Однак поліпшення стеатозу і часточкового запалення в групі Легалон було більше, ніж в групі пальців, але статистично значущого гістологічного поліпшення не спостерігалось. Суттєвих відмінностей у побічних проявах між групами лікування не спостерігалось [59].

## 17. Урсодезоксихолева кислота (УДКА)

УДКА - це природна жовчна кислота з декількома гепатопротекторними властивостями [60]. UDCA зменшує окислювальний стрес і має антиапоптотичну дію, що може принести користь пацієнтам з NAFLD/NASH [61].

У рандомізованому клінічному дослідженні 166 пацієнтів з НЕШ отримували від 13 до 15 мг/кг / день УДКА або плацебо протягом 2 років. Різниця між групами UDCA і плацебо в біохімічних або гістологічних характеристиках не спостерігалось. Спостерігалась тенденція до більш високої частоти небажаних явищ шлунково-кишкового тракту в групі UDCA порівняно з групою плацебо; однак частота клінічних побічних проявів була подібною в обох групах [60].

У подвійному сліпому, рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 185 пацієнтів з НЕШ отримували 23–28 мг/кг/добу УДКА або плацебо протягом 18 місяців. Лікування УДКА значно зменшило запалення часточки (-0,51 проти -0,19 при плацебо). Однак інші гістопатологічні особливості між групами не відрізнялися. У порівнянні з плацебо, активність GGT значно покращилася в групі UDCA (-52,42 проти -16,84 U/L). Діарея була побічним ефектом у групі UDCA (11 у групі UDCA проти 1 у групі плацебо). Жоден пацієнт не вибув з дослідження через побічні ефекти UDCA [61].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 48 пацієнтів з НЕШ отримували УДКА (12-15 мг/кг/добу) плюс вітамін Е (400 МО двічі на день; UDCA /Vit E), UDCA з плацебо (UDCA /P) або плацебо/плацебо (P/P) протягом 2 років. Стеатоз покращився в групі UDCA/Vit E ( $p < 0,05$ ). Жоден з гістологічних параметрів не змінився в групі UDCA/P. Спостерігалось значне зниження активності АЛТ і АСТ в групі УДКА/Віт Е ( $p < 0,05$ ) і активності АЛТ в групі УДКА/П ( $p < 0,05$ ). Вітамін Е і УДКА були визнані безпечними, а їх комбінація добре переносилася, пацієнти не виключалися з програми через побічні ефекти [62].

## 18. Вітамін Е

Окислювальний стрес бере участь в патогенезі НЕШ. Таким чином, вітамін Е як антиоксидант може бути ефективним при лікуванні НАШ [63].

Двадцять суб'єктів без діабету та цирозу печінки з НЕШ отримували лише вітамін Е (400 МО/добу) порівняно з вітаміном Е (400 МО/добу) та піоглітазоном (30 мг/добу). комбінована терапія

призвело до значного зниження цитологічного балона стеатозу, гіаліну Меллорі і запалення в порівнянні з одним тільки вітаміном Е. Обидві групи були схожі з точки зору активності АСТ, АЛТ і АЛП. Комбінована терапія піоглітазоном і вітаміном D значно підвищила метаболічний кліренс глюкози і знизила рівень вільних жирних кислот (СЖК) і інсуліну натщесерце [63].

## 19 . Ценикривірок (СVC)

СVC є подвійним антагоністом хемокінових рецепторів (ССR) типів 2 і 5. Його анти-антифібротичні та запальні ефекти опосередковані блокадою ССR2 та ССR5. ЦВК продемонстрував антифібротичну активність на тваринних моделях фіброзу печінки та нирок [64].

Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження оцінювало СVC для лікування НЕШ з фіброзом печінки. Пацієнти з NASH, NAS  $\geq$ 4 та фіброзом печінки 1-3 стадії отримували КМС 150 мг або плацебо перорально протягом 1 року. Первинний результат був визначений як поліпшення НАН (2 бали) без погіршення фіброзу. Вторинні результати визначалися як розв'язання стеатогепатиту без погіршення фіброзу; поліпшення фіброзу на 1 стадії без загострення стеатогепатиту. Первинна кінцева точка не відрізнялася між групами СVC і плацебо; однак поліпшення фіброзу та відсутність загострення стеатогепатиту (% суб'єктів, які досягли поліпшення фіброзу) були значно вищими в групі СVC порівняно з плацебо (20% проти 10%,  $p = 0,023$ ). Переносимість і безпеку ЦВК були порівнянні з плацебо [64].

## 20 . Елафібранор

Elafibranor є подвійним агоністом  $\alpha$  рецептора, активованого пероксисомним проліфератором (PPAR $\alpha$ ) і рецептором  $\delta$ , активованим проліфератором пероксисом (PPAR $\delta$ ). Було показано, що агоністи PPAR $\delta$  ефективні для поліпшення гістології печінки при NASH. Елафібранор покращує ліпідний обмін, чутливість до інсуліну, зменшує запалення [65].

Раціу та ін. оцінив безпеку та ефективність елафібранору в рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-он-он дослідженні; 276 пацієнтів з НЕШ без цирозу отримували елабранор 80 мг, елафібранор 120 мг або плацебо щодня протягом 52 тижнів. Первинним результатом було відсутність погіршення фіброзу; однак це не відрізняється між групами елафібранор і плацебо. Більшість пацієнтів з роздільною здатністю NASH без погіршення фіброзу спостерігалися в групі 120 мг елафібранору порівняно з групою плацебо (19% проти 12%). Печінкові ферменти, ліпіди та маркери системного запалення були знижені в групі, яка приймала елафібранор 120 мг. Елафібранор добре переносився, але викликав незначне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові [65].

## 21 . Статини

На додаток до відомого ефекту зниження холестерину, статини відомі своїм ліпідонезалежним плейотропним ефексом-тамі, що виправдовує їх використання в різних популяціях пацієнтів, які не обов'язково страждають гіперхолестеринемією [[66], [67], [68], [69)]., [70], [71], [72]]. Статини можуть бути рекомендовані пацієнтам з НАЖХП

/ NASH обумовлені їх ліпідознижувальною, антиоксидантною та протизапальною дією, а також зниженням пов'язаного з цим підвищеного серцево-судинного ризику [73]. Не було добре проведених клінічних випробувань для перевірки їх впливу на запалення та фіброз печінки. Однак велике спостережне перехресне багаточентрове дослідження показало, що статини перебували у пацієнтів з НАЖХП, не мали гепатотоксичної дії і позитивно впливали на стеатоз, НАШ і фіброз [74]. Невелике проспективне дослідження без контрольної групи за участю 20 пацієнтів з НЕШ, метаболічним синдромом та дисліпідемією, які отримували монотерапію розувастатином протягом 12 місяців, також показав позитивний ефект [75]. Частково такий ефект можна пояснити зниженням фактора некрозу пухлинної  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ); Відомо, що TNF- $\alpha$  відіграє роль у патогенезі НАШ [68]. Нарешті, відповідно до діючих рекомендацій [76], статини можуть призначатися пацієнтам з

НАЖХП для лікування дисліпідемії, профілактики серцево-судинного ризику та сприятливого впливу на печінку [77, 78]. Немає конкретних вказівок на те, які статини або дози слід призначати.

## 22 . Езетиміб

Езетиміб є препаратом , що знижує рівень ЛПНЩ, який можна розглядати як безпечний варіант зниження рівня ліпідів у пацієнтів з НАЖХП [79]. У рандомізованому контрольованому дослідженні ефект езетимібу (10 мг/добу) у поєднанні зі стандартною енергетичною дієтою та фізичними вправами був протестований на 32 пацієнтах з НАЖХП у протягом 6 місяців. Стадія фіброзу і оцінка за балонною шкалою були поліпшені за допомогою лікування езетимібом. Однак езетиміб підвищує вміст довголанцюгових жирних кислот в печінці і HbA<sub>1c</sub>; Таким чином, необхідна подальша оцінка [80].

## 23 . Висновки

НАЖХП стала зростаючою проблемою громадського здоров'я через відсутність ліцензованих терапевтичних засобів. Наріжним каменем сучасного лікування є зміна дієти та способу життя для досягнення втрати ваги , а також оптимізація метаболічних факторів ризику , таких як діабет та дисліпідемія. Однак ці цілі важко досягти , головним чином через погане дотримання , тому в деяких випадках можна розглянути використання препаратів, які не є доцільними , з продемонстровано вплив на гістологічні характеристики НАШ. Інсулінові сенсibiliзатори , такі як піоглітазон і ліраглутид, а також гепатопротектори , такі як вітамін Е, можуть бути кращими варіантами в клінічній практиці. Оптимальна тривалість цих терапевтичних випробувань не встановлена і немає чітких рекомендацій ; таким чином , поточне лікування більш важких пацієнтів (тобто лікування більш важких пацієнтів ) не є таким. [6, 76, 81]. Щоб заповнити цю прогалину, було проведено безліч клінічних випробувань з різними лікарськими засобами, які в деяких випадках дали багатообіцяючі результати. Різні патофізіологічні шляхи , що беруть участь у вдосконаленні NAFLD / NASH , представлені на [рисунку 1](#). З цих препаратів особливе значення мають ті, ефективність яких підтверджена біопсією печінки ([табл. 1](#)). Піоглітазон і вітамін Е показали переваги в гістологічних характеристиках NASH і є єдиними рекомендованими засобами в поточних клінічних настановах [6, 76]. Пентоксифілін і урсодезоксихолева кислота мають як позитивні, так і негативні результати клінічних випробувань і вимагають подальшого доопрацювання. Аналогічні результати спостерігалися і для розиглітазону, введення якого утруднено через його припинення в багатьох країнах. Незважаючи на свій ефект у покращенні ІК, 2 мета-аналізи дійшли висновку , що метформін не впливав на гістологію печінки у пацієнтів з НАЖХП та НЕШ [82] , 83].

**Малюнок 1.** Можливий механізм дії засобів, що використовуються в клінічних випробуваннях при неалкогольній жировій хворобі печінки і стеатогепатиті, при якому біопсія печінки до і після обробки.



Біцикломол, бітарат цистеаміну, L-карнітин, ліраглутид, обтихолева кислота, олігофруктоза, селонсертіб, силімарин і статини були частиною одного клінічного випробування кожен; тому потрібне було подальше підтвердження їх ефективності. Такий же рівень доказовості застосовується до віусиду, харчової добавки, що містить гліциризову кислоту, аскорбінову кислоту і цинк, яка, як було показано, покращує гістологічні параметри НАЖХП. в одному рандомізованому контрольованому дослідженні з подальшим спостереженням протягом 6 місяців [84].

Стадії клінічної розробки вищевказаних препаратів наступні: розиглітазон ( NCT00492700 , NCT00492700 ), урсодезоксихолева кислота ( NCT00470171 ), цистеаміну бітарат ( NCT00799578 ), елафібранор ( NCT01694849 ), ценікрівірок ( NCT02217475 ) і L-карнітин ( NCT01617772 ) знаходяться у фазі 2; пентоксифілін ( NCT00267670 ), вітамін E ( NCT00655018 ), метформін ( NCT00303537 ), обтихолева кислота ( NCT02548351 , NCT03439254 ) і селонсертіб ( NCT03053063 , NCT03053050) знаходяться в фазі 3; і піоглітазон і силімарин ( NCT02973295 ) знаходяться у фазі 4 ( NCT00994682 , NCT00227110 ). Хоча деякі препарати, такі як метформін і піоглітазон, отримали схвалення (для лікування інших захворювань), інші препарати необхідно додатково оцінити на предмет їх безпеки до ефективності НАЖХП / НАШ. Отже, незабаром можуть з'явитися нові затверджені терапевтичні засоби для лікування НАЖХП/НАШ.

Однак після вивчення наявної літератури деякі критичні моменти заслуговують розгляду. По-перше, більшість представлених препаратів підтверджені одним клінічним випробуванням. Таким чином, необхідні подальші дослідження для підтвердження їх впливу на NAFLD/NASH, і на сьогоднішній день багато з них не можуть розглядатися з

оптимізм з приводу їх якнайшвидшого впровадження в клінічну практику. По-друге, навіть коли було проведено кілька досліджень, вибірка включених суб'єктів, як правило, обмежена, і часто тестувалися короткі періоди лікування. Слід розробити більші (> 300-400 предметів) і більш тривалі (> 36-48 місяців) дослідження; вони повинні включати повторні біопсії печінки під час лікування для підтримки адекватної статистичної потужності для визначення гістологічних результатів. Ці дослідження також повинні точно фіксувати довгострокові побічні ефекти.

Нарешті, на основі наявних доказів, найбільш перспективним препаратом, як видається, є ОСА, який продемонстрував значне поліпшення фіброзу печінки у 18% (група 10 мг) і 23% (група з дозою 25 мг) при проміжному аналізі її фази. З зразок. Однак відповідна частка суб'єктів, які відчувають помірний або сильний свербіж (28% і 51% для груп 10 і 25 мг відповідно), залишає занепокоєння з цього приводу. реальна портативність.

Таким чином, можна сказати, що навіть у найкращих сценаріях наявні молекули продемонстрували значне поліпшення NASH та/або фіброзу печінки у меншості пацієнтів; таким чином, інші препарати, можливо, ті, які діють на альтернативні патофізіологічні шляхи, повинні бути ідентифіковані, а їх безпека та ефективність перевірені. Крім того, область довгих некодуючих РНК потребує дослідження через нове розуміння їх ролі в розвитку НЕШ і фіброзу печінки [85].

Основна увага в цьому огляді була зосереджена на представленні препаратів, ефективність яких була підтверджена на основі поточного золотого стандарту діагностики, а саме біопсії печінки. Хоча біопсія дає найбільш достовірні результати, це дорогий метод, який піддає пацієнтів особливому ризику через свою інвазивну природу. Крім того, біопсія не може показати стан всієї тканини печінки [86].

Ці обмеження зробили використання біопсій для скринінгових випробувань лікарських засобів та широкомасштабних досліджень менш бажаним варіантом, сповільнюючи темпи надійного відкриття ліків для NAFLD/NASH через клінічні випробування. Неминуче потрібен менш інвазивний, недорогий і неінвазивний метод діагностики. При розгляді НАЖХП і НЕШ як багатофакторних захворювань жоден альтернативний показник не може достовірно передбачити клінічні результати або терапевтичні позитивні ефекти [87]. Останні розробки в області багатофакторного аналізу дали новий погляд на патогенез таких захворювань, як НАЖХП і НАШ. Зокрема, розширений комплексний аналіз ліпідів клітин сироватки/печінки у пацієнтів з НАЖХП виявив значні метаболічні шляхи, що беруть участь у прогресуванні захворювання. Ці сурогатні маркери мають значний потенціал для виявлення факторів ризику та сприяють моніторингу лікування NAFLD/NASH [87, 88].

## Конфлікт інтересів

ДПМ виступала з доповідями та відвідувала конференції, спонсоровані Amgen, Libytec та Novo Nordisk. Доктор Манзорос був акціонером і повідомляє про гранти через свою установу, а також про особисті збори за консультації від Coherus Inc і Pangea Inc. звітує про гранти через свою установу та



персональні консультації від Esai та Novo Nordisk; повідомляє про гонорари за персональні консультації та негрошову допомогу з дослідницькими реагентами від Ansh Inc. повідомляє про персональні консультації від Genfit, PES, Astra Zeneca, Aegerion і Regeneron; звіти про натуральну підтримку (харчування в рамках освітньої діяльності в його закладі і через нього) від Амаріна, Янсена і Борінгера Інгельхайма; а також негрошова підтримка та консультаційні послуги від Каліфорнійської горіхової комісії.

## Посилання

[1] Х. Хагстр , П. Наср , М. Екстет , У. Хаммар , П. Stål , R. Гульткранц і т.д. **Ризик тяжких захворювань печінки у худорлявих пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки: довгострокове подальше дослідження**

Гепатологічні комунікації , 2 ( 2018 ) , стр. 48 - 57

[2] І. Р. Араухо , Н. Россо , Г. Бедоні , К. Тірібеллі , С. **Глобальна епідеміологія неалкогольної жиркової хвороби печінки Беллентані / неалкогольний стеатогепатит: що нам потрібно в майбутньому**

Печінка Інтернешнл , 38 ( 2018 ) , стр. 47 - 51.

[3] Дж. Мудрий піоглітазон видається безпечним та ефективним для пацієнтів з жирковою хворобою печінки та діабетом.

Британський медичний журнал, 353 (2016), с. i3435

[4] VWS Wong , WK Chan , S. Чіттурі , С. Чаула , Г. Г. Дана , А. Дусея та ін. **Азіатсько-Тихоокеанська робоча група з керівництва щодо неалкогольної жиркової хвороби печінки, 2017 - Частина 1: Визначення, фактори ризику та оцінка**

Журнал гастроентерології та гепатології , 33 ( 2018 ) , с. 70 - 85

[5] KJP Schwenger **Неалкогольна жирова хвороба печінки: дослідження впливу бариатричної допомоги та ролі імунної функції** (2018)

[6] Ні. Чаласані , З. Юноссі , Є. Є. Лавайн , М. Чарльтон , С. Кусі , М. Рінелла і т.д. **Діагностика та лікування неалкогольної жиркової хвороби печінки: практичний посібник Американської асоціації з вивчення захворювань печінки**

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

[7] З. М. Юноссі , Р. Люмба , Е. Рінелла , Е. Бугіанезі , Г. Марчезіні , Б.А. Нойшвандер-Тетрі та ін. **Поточні та майбутні схеми лікування неалкогольної жиркової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту**

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

[8] АФГ Цицерон , А. Коллетті , С. **Нутрицевтичний підхід Беллентані до неалкогольної жиркової хвороби печінки (НАЖХП): наявні клінічні дані**

Поживні речовини, 10 ( 2018 ) , с. 1153

[9] З. М. Хейс , С. Макгінніс **Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей: за межами метаболічного синдрому**

Журнал для практикуючих медсестер, 14 (2018), с. 725 - 731

[10] З. М. Юноссі , Р. Люмба , QM Anst , ME Rinella , Е. Бугіанезі , Г. Марчезіні *та ін.* **Методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки , неалкогольного стеатогепатиту і пов'язаного з ним фіброзу**

Гепатологія , 68 ( 2018 ) , с. 349 - 360

[11] ГТ ЛюБіциклол: новий препарат для лікування хронічних вірусних гепатитів В і С

Медична хімія, 5 ( 2009 ) , с. 29 - 43.

[12] Я. Хан , Дж.П. Ши , А.Л. Ма, І. Ху , XD Ding , JG Fan **Рандомізоване вітамін Е-контрольоване дослідження біциклолу та метформіну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з порушенням глюкози натщесерце**

Клінічні випробування з лікарськими засобами , 34 ( 2014 ) , с. 1 - 7

[13] Г. Армас , Р. Я. Холт , Н. Ф. Артисти , GE Чекані , М. Обайді , Ю. Ось та ін. **Фармакокінетичне дослідження капсул фази 1 із затримкою вивільнення бітартрату цистеаміну після перорального застосування з апельсиновим соком, водою або омепразолом при цистинозі**

Досягнення в терапії, 35 ( 2018 ) , с. 199 - 209.

[14] LF Prescott , CP Свенсон , ARW Форрест , RW , Ньютон , Н. Райт , Х. Мэтью **Успешное лечение тяжелой передозировки парацетамола цистеамином**

Ланцет , 303 ( 1974 ) , стр. 588 - 592

[15] Л. Ф. Прескотт , GP Сазерленд , Дж. Park , ІJ Смит , AT Праудфут **Цистеамин, метионин и пеницилламин в лечении отравления парацетамолом**

Ланцет, 308 ( 1976 ) , стр. 109 - 113.

[16] JB Schwimmer , JE Lavine , LA Wilson , BA Neuschwander-Tetri , SA Xanthakos , R. Колі та *ін.* **У детей с неалкогольной жировой болезнью печени замедленное высвобождение битартрата цистеамина улучшает ферменты печени, но не снижает показатели активно засти заболевания.**

Гастроэнтерология , 151 ( 2016 ) , с. 1141 - 1154 pp.

[17] З. З. Цой , А. М. Diel **Синтез тригліцеридів у печінці та неалкогольна жирова хвороба печінки**

Сучасна думка в ліпідології , 19 ( 2008 ) , стр. 295 - 300.

[18] Е. Скорлетті, CD - **Омега-3 жирні кислоти Бірна і неалкогольна жирова хвороба печінки: докази ефективності та механізму дії**

Молекулярні аспекти медицини, 64 ( 2018 ) , с. 135 - 146.

[19] CD - Суд , Г. Карпіни , Р. Де Віт , С. Де Стефаніс , А. Алісі , С. Чанфарані та ін. **Лікування докозагексановою кислотою і вітаміном D покращує характеристики НАЖХП у дітей з дефіцитом вітаміну D в сироватці крові: результати дослідження в одному центрі**

PloS One , 11 ( 2016 ) , стаття e0168216

[20] Е. Зьорер , А. Алісі , Джей Джанель , А. Моска , С. Делла Корте , А. Сирець і т.д. **Ефективність докозагексаєнової кислоти, холіну та вітаміну Е в НАШ у дітей: рандомізоване контрольоване клінічне дослідження**

Прикладна фізіологія харчування та обміну речовин, 42 ( 2017 ) , стор. 948 - 954

[21] До. Фудзісава , Т. Такамі , А. Мацудзакі , Т. Мацумото , Н. Ямамото , С. Тераї та ін. **Оцінка впливу L-карнітину на медаку жирової печінки (Oryzias latipes)**

Наукові доповіді , 7 ( 2017 ) , с. 2749

[22] М. Романо , М. Ваканте , Е. Крісталді , В. Колонна , М. А. Гарганте , Л. Каммаллери та ін. **Лікування L-карнітином знижує стеатоз у пацієнтів з хронічним гепатитом С , які отримують альфа-інтерферон і рибавірин**

Хвороби травлення і науки, 53 ( 2008 ), стор. 1114 - 1121 pp.

[23] М. Малагуарнера , М. А. Гарганте , С. Руссо , Т. Старе , М. Ваканте , М. Малагуарнера та ін. **L-карнітин добавки до дієти: новий засіб у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту рандомізоване та контрольоване клінічне дослідження**

Американський журнал гастроентерології, 105 ( 2010 ), с. 1338 - 1345

[24] Ні. Саката , Т. Е. Філліпс, Дж. Л. Розподіл Діксона, **транспортування та деградація аполіпропротеїну В-100 у клітинах НерG2**

Журнал ліпідних досліджень , 42 ( 2001 ), стор. 1947 - 1958 pp.

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

Американський медичний журнал , 129 (2016), с. 879

e871-879.e876

[26] Т. Охкі , А. Ізогава , М. Івамото , М. Охсугі , Х. Йошіда , Н. Тода та ін. **Ефективність ліраглутиду у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з ситагліптіном і піоглітазоном**

Журнал «Науковий світ», 2012 ( 2012 ), с. 496453

[27] Ж. Анджеліко , М. Дель Бен , Р. Конті , С. Франсіозо , С. Феоле , С. Фіорелло , та ін. **Інсулінорезистентність, метаболічний синдром і неалкогольна жирова хвороба печінки**

Журнал клінічної ендокринології та обміну речовин , 90 ( 2005 ), с. 1578 - 1582

[28] Зх. Чжу , ПП Фен , К. Не , SW Li , JP Gong **Лираглутид защищает неалкогольную жировую болезнь печени путем ингибирования активации инфламмосомы NLRP3 в модели на мышах, вызванной диетой сои высоким содержанием жиров**

Звіти з біохімічних та біофізичних досліджень , 505 ( 2018 ), с. 523 - 529

[29] М.Я. Армстронг , П. Гонга , П. Айталь , Д. Бартон , Д. Корпус , Р. Паркер та ін. **Безпека та ефективність ліраглутиду у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (LEAN): багатоцентрове, подвійне сліпе , рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази 2**

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

[30] JW Naukeland , Z. Конопські , NB Eggesbø , HL Von Volkmann , G. Рашпіхлер , К. Вјоро , et al. **Метформин у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: рандомизированное контролируемое исследование**

Скандинавський журнал гастроентерології , 44 ( 2009 ) , стр. 853 до 860



[31] І. Мазза , Б. Фручі , Г. І. Гарініс , С. Джуліано , Р. Малагуарнера , А. Белфіоре **Роль метформіну в лікуванні НАЖХП**

Пілотне дослідження діабету , 2012 ( 2011 ), с. 716404

[32] Е. Бугіанезі , Е. Джентілкор , Р. Маніні , С. Наталя , Е. Ванні , Н. Вілленова *та ін.* **Рандомізоване контрольоване дослідження метформіну проти вітаміну Е або призначена дієта при неалкогольній жировій хворобі печінки**

Американський журнал гастроентерології, 100 ( 2005 ), с. +1082 - 1090

[33] WW Shields , KE Томпсон , Г. І. Грайс , С. Harrison, WJ Coyle **Ефект метформіну та стандартної терапії порівняно зі стандартною терапією у недіабетичних пацієнтів з інсулінорезистентністю та неалкогольним стеатогепатитом (NASH): пілотний дослідження**

Терапевтичні досягнення в гастроентерології , 2 ( 2009 ), с. 157 - 163

[34] Є. Ловейн , Дж. Б. Швіммер , М. Л. Ван Натта , Дж.П. Моллестон , К. Ж. Мюррей , П. Розенталь *та ін.* **Вплив вітаміну Е або метформіну на лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей та підлітків тонізоване рандомізоване контрольоване дослідження**

Журнал Американської медичної асоціації , 305 ( 2011 ), с. 1659 - 1668.

[35] Ух. Макрі , Е. Чолонгітас , К. Ciomalos **Нова роль обтихолинової кислоти в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки**

Всесвітній журнал гастроентерології, 22 ( 2016 ), с. 9039 - 9043.

[36] Л. Абенаволі , Т. Фалальова , Л. Боккуто , О. Цирюк , Н. **Кобила обтихолева кислота: нова ера в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки**

Фармацевтика , 11 ( 2018 ), с. 104

[37] Б. І. Нойшвандер-Тетрі , Р. Люмба , Ей Джей Саньял , Д. Є. Лавайн , М. Л. Ван Натта , М. Ж. Абдельмалек *та ін.* **Ядерний фарнезоїдний X-рецепторний ліганд обетихолевої кислоти при нецирротическом неалкогольному стеатогепатиті (ФЛІНТ): багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження**

Ланцет , 385 ( 2015 ), стр. 956 - 965

[38] З. М. Юноссі , Б. Раціу , Р. Люмба , М. Рінелла , QM Anst , Z. Гудмен *та ін.* **Обетихолева кислота для лікування неалкогольного стеатогепатиту: проміжний аналіз багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази 3**

Ланцет , 394 ( 2019 ), стр. 2184 - 2196 pp.

[39] С.А. Харрісон , МІСТЕР Башир , CD Гай , Р. Чжоу , К.А. Мойлан , JP Фриас , *и др.* **Резметиром (MGL- 3196) для лікування неалкогольного стеатогепатита: багатоцентрове рандомізоване двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2**

Ланцет , 394 ( 2019 ), стр. 2012 - 2024 гг.

[40] Дж. Ду , Ю. Ма , Ч. У , У. М. **Вплив Лі пентоксифіліну на неалкогольну жирову хворобу печінки: мета-аналіз**

Всесвітній журнал гастроентерології, 20 ( 2014 ), с. 569 - 577.

[41] Л. І. Адамс , КО Зейн , П. Ангуло , С. Г. **Пілотне випробування пентоксифіліну в Ліндорі при неалкогольному стеатогепатиті**

Американський журнал гастроентерології, 99 ( 2004 ), с. 2365

[42] Дж.Х. Є , Дж. Чао , М. Л. Чанг , У. Х. Пенг , Х. Г. Ченг , Дж. **Пентоксифиллин улучшает неалкогольную жировую болезнь печени у мы с гипергемией и дислипидемией за счет активации  $\beta$ -окисления жирных кислот**

Наукові доповіді, 6 ( 2016 ), с. 33102

[43] ЛБ ван Вагнер , СВП Коппе , ЕМ Брюнт , Дж. Готтштейн , К. Gardikiotes , RM Green , *та ін.* **Пентоксифиллин для лечения неалкогольного стеатогепатита: рандомизированное контролируемое исследование**

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

[44] КО Зейн , Л. М. Ериан , П. Гогат , Р. Лопес , JP Kirwan , А. Е. Фельдштейн *та ін.* **Пентоксифиллин помогает при неалкогольном стеатогепатите: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование**

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

[45] НУ Ahn , НН Kim , J.-Y. Хван , К. Парк , Б. Чо , Ю. Вплив **піоглітазону Джей Парк на неалкогольну жирову хворобу печінки за відсутності конститутивної експресії андростанових рецепторів**

Дослідження PPAR , 2018 ( 2018 ) , стр. 9568269

[46] Р. Белфорт , С. І. Гаррісон , С. Коричневий , С. Дарленд , Джей Фінч , Джей Хардіс *та ін.* **Плацебо-контрольоване дослідження піоглітазону у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом**

Журнал медицины Новой Англии , 355 ( 2006 ) , с. 2297 - 2307

[47] Г.П. Айталь , Я. А. Томас , П. Кеа , А. Лоусон , С . Д. Райдер , I. Spendlove *і т.д.* **Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження піоглітазону у недіабетичних суб'єктів з неалкогольним стеатогепатитом**

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

[48] Ей Джей Саньял , Н. Чаласані , К. В. Коудлі , А. Маккаллоу , А. М. Кріп , Н.М. бас і т.д. **Піоглітазон, вітамін Е або плацебо в неалкогойном сатетогепатах**

Журнал медицины Новой Англии , 362 ( 2010 ) , с. 1675 - 1685

[49] До. Кусі , Б. Орсак , Ф. Бриль , Р. Ломонако , Дж Хехт , С. Ortiz-López *та ін.* **Тривале лікування піоглітазоном у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом і переддіабетом або рандомізованим дослідженням цукрового діабету 2 типу**

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

[50] М. Фіордалісо , Н. Кок , JP Desager , Ф. Геталс , Д. Дебойсер , М. Роберфроїд *та ін.* **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] ПАН Бомгоф , Я. А. Парнелл , ХР Рамай , П. Кротті , К. П. Ріо , К. С. Проберт *та ін.* **Гистологическое улучшение неалкогольного стеатогепатита с помощью пребиотика: пилотное клиническое исследование**

Європейський журнал харчування, 58 ( 2019 ) , с. 1735 - 1745.

[52] М. Малагуарнера , М. Ваканте , Т. Старе , М. Джордано , Г. Чісарі , Р. Аквавівіа *і т.д.* **Bifidobacterium longum з фруктоолігосахаридами у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом**

Хвороби травлення і науки, 57 ( 2012 ), стор. 545 - 553

[53] З. Рзонка , Л. Сува , Д. Тато , Д. Монтегю , Б. Лека-Чорнична кістка є мішенню для протидіабетичної сполуки розиглітазону.

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

[54] В. Раціу , П. Жираль , С. Жакміне , Ф. Шарлотта , А. Хартеманн-ЕУРТЬЄ , Л. Серфаті та ін. Розиглітазон при неалкогольному стеатогепатиті: результати одного року рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження для поліпшення жирової печінки за допомогою терапії розиглітазоном (ФЛІРТ)

Гастроентерологія , 135 ( 2008 ) , стр. 100 до 110

[55] В. Раціу , Ф. Шарлотта , С. Бернхард , П. Жираль , М. Халброн , Г. Ленаур і т.д. Довгострокова ефективність розиглітазону при неалкогольному стеатогепатиті: результати розширеного дослідження для поліпшення жирової тканини печінки за допомогою терапії розиглітазоном (FLIRT 2) Гепатологія, 51 ( 2010 ), с. 445 - 453

[56] ДМ Торрес, Ф.Я. Джонс, Дж.К. Шоу, СД Вільямс, Я.А. Уорд, С.А. Харрісон Росиглітазон проти розиглітазону та метформіну проти розиглітазону та лозартану при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у людей: 12-місячне рандомізоване проспективне відкрите дослідження

Гепатологія , 54 ( 2011 ) , стр. 1631 - 1639 pp.

[57] Р. Люмба , Е. Лоуїц , П. С. Мантри , С. Джаякумар, Ш. Л. Колдуелл, Х. Арнольд та ін. Інгібітор ASK1 selonsertib у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом: рандомізоване дослідження фази 2

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

[58] До. Вах Кхеонг , Н. Р. Нік Мустафа , С. Махадева Рандомізоване дослідження силімарину для лікування неалкогольного стеатогепатиту

Клінічна гастроентерологія та гепатологія , 15 ( 2017 ) , с. 1940 - 1949 e1948

[59] VJ - Наварро , SH Bell , М. Д'Амато , Н. Адфхал , Е. М. Брант, М.В. Фрід та ін. Силімарин при нецирозі печінки при неалкогольному стеатогепатиті: рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

PloS One , 14 ( 2019 ) , стаття e0221683

[60] К. Д. Ліндор , К. В. Коудлі , Е. Джей Хіткот , М. Е. Харрісон , Р. Йоргенсен , П. Ангуло та ін. Урсодезоксихолева кислота для лікування неалкогольного стеатогепатита: результати рандомізованого дослідження

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

[61] УФЕ Лейхнер , Б. Липа , Г. Герман , Дж. К. Арнольд , М. Rösslo, HJ Cord та ін. Терапія урсодезоксихолевою кислотою у високих дозах при неалкогольному стеатогепатиті: подвійне сліпе, рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження

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

[62] Ж. Дюфур , СМ Онета , Дж. Гонверс , Ф. Біль , А. Черні , Дж. Цереда та ін. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження урсодезоксихолевої кислоти з вітаміном Е при неалкогольному стеатогепатиту

Клінічна гастроентерологія та гепатологія , 4 ( 2006 ), с. 1537 - 1543

**[63]** Ей Джей Саньял , ПС Мофрад , МЮ Контос , С. Саргінт , В. І. Лукетичний , Р. До. Стерлінг та ін. **Пілотне дослідження вітаміну Е в порівнянні з вітаміном Е і піоглітазоном для лікування неалкогольного стеатогепатиту**

Клінічна гастроентерологія та гепатологія , 2 ( 2004 ), с. 1107 - 1115

**[64]** С. Л. Фрідман , В. Раціу , С. Гаррісон , М. Ф. Абдельмалек , Г. П. Айталь , Дж. Кабалерія та ін. **Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ценокрівіроки для лікування неалкогольного стеатогепатиту з фіброзом**

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

**[65]** В. Раціу , С. Гаррісон , С. Франк , П. Бедосса , П. Лехерт , Л. Серфаті *та ін.* **Elafibranor, агоніст  $\alpha$  і  $\delta$  рецепторів, активований проліфератором пероксисоми, викликає розсмоктування безалкогольного стеатогепатиту без погіршення фіброзу**

Гастроентерологія , 150 ( 5 ) ( 2016 ), с. 1147 – 1159 і 1145 pp.

**[66]** Дж. Тхір , Т. Бакчетті , А. **Вплив терапії статинами Сахебкара на статус параоксонази- 1: систематичний огляд та мета-аналіз 25 клінічних досліджень**

Прогрес у дослідженнях ліпідів, 60 ( 2015 ), с. 50 – 73

**[67]** І. Сахебкар , К. Котані , С. Сербан , С. Урсоніу, ДП Михайлідіс, С.Р. Джонс та ін. **Статинова терапія знижує концентрацію ендотеліну-1 у плазмі крові: мета-аналіз 15 рандомізованих контрольованих досліджень**

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

**[68]** З. Сербан , А. Сахебкар , С. Урсоніу , Д. П. Михайлідіс , М. Ріццо, губи ГИГ та ін. **Систематичний огляд і мета-аналіз впливу статинів на асиметричні концентрації диметиларгініну в плазмі крові**

Наукові звіти , 5 ( 2015 ), Стаття 09902

**[69]** І. Сахебкар , С. Сербан , ДП Михайлідіс , А. Ундас , Г.Х. Губи , П. Мунтнер *і т.д.* **Зв'язок між використанням статинів та рівнем d-димеру в плазмі: систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень**

Тромбоз і гемостаз, 114 ( 3 ) ( 2015 ), стор. 546 - 557

**[70]** SMR Parizadeh , MR Azarpazhooh , М. Moohebatі , М. Nematy , М. Ghayour-Mobarhan , S. Tavallaie , *et al.* **Терапія симвастатином знижує прооксидантно-антиоксидантний баланс: результати плацебо-контролюваного перекрестного дослідження**

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

**[71]** А. Хрусцель , А. Сахебкар , М. Рембек-Величко , М.-К. Сербан , С. Урсоніу, ДП Михайлідіс та ін. **Вплив терапії статинами на концентрації адипонектину в плазмі крові: систематичний огляд та мета-аналіз 43 рандомізованих контрольованих груп досліджень**

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

**[72]** І. Сахебкар , С. Сербан , С. Урсоніу , Д. П. Михайлідіс , А. Ундас , губи GYH та ін. **Вплив терапії статинами на плазмові рівні факторного антигену фон Віллебранда: систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень**

Тромбоз і гемостаз, 115 ( 3 ) ( 2016 ), стор. 520 до 532

[73] JS Newsome **Оцінка лікування статинами неалкогольної жирової хвороби печінки**

Журнал фармацевтичної технології , 32 ( 2016 ), с. 169 - 173.

[74] А. донджованні , С. Петта , В. Манністо , Р. Манцина , Р. Піпітон , Б. Кар'я та *ін.* **Застосування статинів і неалкогольного стеатогепатиту у осіб групи ризику**

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

[75] До. Каргіотіс , В. Ж. Атирос , О. Джоулеме , Н. Кацики , Е. Кацики , П. Анагностіс і т.д. **Дозвіл неалкогольного стеатогепатиту монотерапією розувастатином у хворих з метаболічним синдромом**

Всесвітній журнал гастроентерології, 21 ( 2015 ), с. 7860 - 7868

[76] **Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL);\_ Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD);\_ Європейська асоціація з вивчення ожиріння (EASO).\_ Клінічні настанови EASL-EASD-EASO для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки**

Факти про ожиріння , 9 ( 2016 ), с. 65 - 90

[77] В.Г. Атірос , ТК Александріди , Х. Біяну , Е. Чолонгітас , М. Думас , Е. З. Ганотакіс і т.д. **Застосування статинів окремо або в комбінації з піоглітазоном та іншими препаратами для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки / неалкогольного стеатогепатиту і пов'язаних з ним серцево-судинний ризик.**

Заява експертної комісії. Метаболізм , 71 ( 2017 ), с. 17 - 32.

[78] Ж. Насімбені , Е. Пеллегріні , С. Лугарі , А. Монделлі , С. Бурсі , Г. Онфіані та *ін.* **Статини і неалкогольна жирова хвороба печінки в епоху точної медицини: друзів більше , ніж ворогів**

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

[79] Р. Люмба , С. В. Сірлін , Б. Анг , Р. Бетанкур , Р. Джайн, Ж. Салотті та *ін.* **Езетиміб для лікування неалкогольного стеатогепатиту: оцінка за допомогою нової магнітно-резонансної томографії та магнітно-резонансної еластографії в рандомізованому дослідженні (дослідження МОЦАРТА)**

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

[80] Ю. Такешита , Т. Такамура , М. Хонда , Ю. Кіта , Ю. Дзен , К.-і. Като та *ін.* **Вплив езетимібу на неалкогольну жирову хворобу печінки та метаболізм глюкози: рандомізоване контрольоване дослідження**

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

[81] В. Раціу, З. Гудман, А. Саньял **Сучасні зусилля і тенденції в лікуванні НАШ**

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

[82] Дж. Муссо , Р. Гамбіно , М. Кассдер, Дж. **Мета-аналіз Рандомізованих досліджень лікування неалкогольної жирової хвороби печінки.**

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

[83] Ю. Лі , Л. Лю , Б. Ван, Дж. Ван , Д. Чен **Метформін при неалкогольній жировій хворобі печінки : систематичний огляд та мета-аналіз**

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

[84] Е. Вілар Гомес , А. Родрігес де Міранда , Б. Грас Орамас , Е. Арус Солер , Р. Льяніо Наварро , Л. Калсаділла Берто та ін. **Клінічні випробування: Дієтична добавка Віусід у поєднанні з дієтою та фізичними вправами у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки.**

Харчова фармакологія та терапія, 30 ( 2009 ), с. 999 - 1009.

[85] І. Де Вінсентіс , З. Рахмані , М. Мулі , В. Веспасіані-Джентілуччі , С. Руджеро , П. Замані *та ін.* **Тривалі некодуючі РНК при неалкогольній жировій хворобі печінки і фіброзі печінки: сучасний стан і перспективи діагностики та лікування**

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

[86] Ю. Суміда , А. Накадзіма , Ю. Іто **Обмеження біопсії печінки та неінвазивних діагностичних тестів для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки / неалкогольного стеатогепатиту**

Всесвітній журнал гастроентерології, 20 ( 2014 ), с. 475

[87] Ні. Перакакіс , С. І. Полісос , А. Яздані , А. Сала Віла , Дж Кунтурас , А.Д. Анастасілакис і т.д. **Неінвазивна діагностика неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу з використанням оміки та контрольованого навчання: дослідження доказу концепції**

Метаболізм , 101 ( 2019 ) , с. 154005

[88] Ні. Перакакіс , А. Яздані , Г. Е. Карнядакіс , К. Манзорос **Оміка, Big Data та машинне навчання як інструменти для поглиблення розуміння біологічних механізмів та відкриття нових методів діагностики та лікування**

Метаболізм - Клініко-експериментальний, 87 ( 2018 ), с. A1 - A9.