

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирининг
2025 йил "23" июндаги
180-сонли буйруғига
3-илова

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ РИВОЖЛАНТИРИШ
МАРКАЗИ

**"КЕКСА ВА ҚАРИ ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА
ЖИГАРНИНГ АЛКОГОЛСИЗ ЁҒЛИ КАСАЛЛИГИ"
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

ТОШКЕНТ 2025



«КЕЛИШИЛГАН»

**Тиббиёт ходимларининг касбий
малакасини ривожланиш маркази
директори
Профессор Х.А. Акилов**

_____” 2025 йил

**"КЕКСА ВА ҚАРИ ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА
ЖИГАРНИНГ АЛКОГОЛСИЗ ЁҒЛИ КАСАЛЛИГИ"
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

**"КЕКСА ВА ҚАРИ ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА
ЖИГАРНИНГ АЛКОГОЛСИЗ ЁҒЛИ КАСАЛЛИГИ"
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

ТОШКЕНТ 2025

МУНДАРИЖА:

Қари ва кекса ёшдаги беморларда алкоғолсиз ёғли жигар касаллигини диагностика қилиш ва даволаш бўйича миллий клиник протокол.....
.....4

Қари ва кекса ёшдаги беморларда алкоғолсиз ёғли жигар касаллигининг профилактикасида тиббий аралашувлар бўйича миллий клиник протокол.....
.....31

Қари ва кекса ёшдаги беморларда алкоғолсиз ёғли жигар касаллигини даволаш, профилактика ва тиббий реабилитация усуллари бўйича миллий клиник протокол.....
.....35

Кириш қисми

Ушбу клиник протокол қари ва кекса ёшдаги беморларда йиқилиш ҳолатлари билан кечувчи ҳолатларда ташхис қўйиш ва даволаш бўйича тавсияларни ўз ичига олади, шунингдек ташхис қўйиш ва даволаш тартиблари бўйича стратегик тавсияларни қамраб олади. Мазкур клиник протоколни ишлаб чиқишда Россия Федерациясининг клиник тавсиялари, Cochrane кутубхонаси ва PubMed (MEDLINE) маълумотлар базасига киритилган нашрлар асос сифатида олинган.

Клиник протокол Ўзбекистон Республикасининг норматив-ҳуқуқий ҳужжатлари, миллий урф-одатлар ва ментал хусусиятларни инобатга олган ҳолда ишлаб чиқилган.

ХКК-10/11 код(лари): (кейин тўлдирилади)

Протоколни ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси:

Ушбу протокол 2024 йили ишлаб чиқилган, қайта кўриб чиқиш 2027 йилда ёки янги муҳим илмий далиллар пайдо бўлиши билан амалга оширилади. Келгусида киритиладиган барча ўзгартиришлар алоҳида ҳужжатларда эълон қилинади.

Протокол ва стандартни ишлаб чиқиш учун масъул ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (ТХКМРМ)

Клиник протокол ва стандартни ишлаб чиқишда иштирок этганлар:

Геронтология ва гериатрия йўналиши бўйича ишчи гуруҳ аъзолари.

Геронтология ва гериатрия йўналиши бўйича ишчи гуруҳ аъзолари:

Акилов Хабибулла Атауллаевич

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази директори, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Талипова Юлдуз Шавкатовна

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги бош геронтолог, гериатри, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг кардиология ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси доценти, тиббиёт фанлари доктори

Тулабоева Гавхар Мирокборовна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг кардиология ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси мудири Ўзбекистон Кардиологлар ассоциацияси раисининг ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сагатовна Холида Махмудовна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг кардиология ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси доценти, тиббиёт фанлари номзоди

Хамрабаева Феруза Ибрагимовна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази терапия факултети декани, гастроэнтерология ва физиотерапия кафедраси мудири, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Нозима Нуриллаевна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази "Превентив тиббиёт - валеология асослари" кафедраси мудири, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Муаллифлар рўйхати:

Акилов Хабибулла Атауллаевич

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази директори, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Талипова Юлдуз Шавкатовна

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги бош геронтолог, гериатри, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг кардиология ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси доценти, тиббиёт фанлари доктори

Тулабоева Гавхар Мирокборовна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг кардиология

Сагатова Холида Махмудовна

ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси мудир **Ўзбекистон Кардиологлар ассоциацияси** раисининг ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор
Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг кардиология ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси доценти, тиббиёт фанлари номзоди

Хамрабаева Феруза Ибрагимовна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази терапия факултети декани, гастроэнтерология ва физиотерапия кафедраси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Нозима Нуриллаевна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази "Превентив тиббиёт - валеология асослари" кафедраси мудир, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Рецензентлар:

Клиник протокол Марказий ташкилий-услубий кенгаш йиғилишида муҳокама қилинди ва тасдиқлаш учун тавсия этилди Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, 2025 йил 19 май, 19-сон баённома

Клиник баённома Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгаши томонидан 2025 йил 28 майда тасдиқланган, 51-сонли баённома

Техник эксперт баҳолаш ва тахрирлаш:

Низомов Улуғбек Иргашевич - Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази бош консультанти, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги кардиологи, тиббиёт фанлари номзоди, катта илмий ходим

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.И, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.

Қисқартмалар рўйхати

- АҚБ** – Артериал қон босими
АЛТ – Аланинаминотрансфераза
АМФБФП – Аденозинмонофосфатга боғлиқ фаоллашувчи протеинкиназа
АТФ – Аденозинтрифосфат
АМФ – Аденозинмонофосфат
АЮҚТК – Атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари
АСТ – Аспартатаминотрансфераза
АРА-II – Ангитензин II рецепторлари антагонистлари
ЮЧМ – Юқори чегара меъёри
ССЖТ – Соғлиқни сақлаш жаҳон ташкилоти
ГГТ – Гамма-глутамилтрансфераза
ГМГ-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазаси
ГПП-1 – Глюкагонга ўхшаш пептид-1
ГЦК – Гепатоцеллюляр карцинома
ДИ – Доверенчалик интервали
ДПП-4 – 4-тур дипептидилпептидаза
ЎТК – ЎТ тоши касаллиги
ЮХ – Юлдузсимон хужайралар
ААФИ – Ангитензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари
ЮИК – Юрак ишемик касаллиги
ИЛ – Интерлейкин
ИНПГ-2 – 2-тур натрийга боғлиқ глюкоза ташувчи ингибиторлар
ТМИ – Тана масса индекси
ИР – Инсулин резистентлиги
ИФН – Интерферон
КТ – Клиник тавсиялар
ЮЗЛП – Юқори зичликдаги липопротеидлар
ПЗЛП – Паст зичликдаги липопротеидлар
ДПМ – Даволаш-профилактика муассасаси
МАЁЖК – Метаболик ассоциацияланган ёғли жигар касаллиги
МАСГ – Метаболик ассоциацияланган стеатогепатит
ОСИИБ-МЁЖК –Ортиқча спиртли ичимликлар истеъмол қилиш билан боғлиқ метаболик ёғли жигар касаллиги
МетС – Метаболик синдром
ХКК – Халқаро касалликлар классификацияси
МРТ – Магнит-резонанс томографияси
МРТ-ПДФФ – Протон зичлигига боғлиқ ёғ фракциясини аниқловчи магнит-резонанс томография
ЖАЁК – Жигарнинг алкоғолсиз ёғли касаллиги
АСГ – Алкоғолсиз стеатогепатит
ОГТТ – Оғзаки глюкоза толерантлик тести
ЛПО – Липидларни перекис оксидланиши
ПНЁҚ – Полиқонмаган ёғ кислоталари

РААС – Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими
РКТ – Рандомизация қилинган контролли тадқиқот
ХҚФТ – Ҳисобланган клубочкали филтрация тезлиги
ҚД – Қандли диабет
ЭЁҚ – Эркин ёғ кислоталари
ЮҚТК – Юрак-қон томир касалликлари
ТГ – Триглицеридлар
УДХҚ – Урсодезоксихол кислотаси
УТТ – Ультратовуш текшируви
ФНО- α – Шиш некрози омили-альфа
СБЕ – Сурункали буйрак етишмовчилиги
ХС – Холестерин
СЮЕ – Сурункали юрак етишмовчилиги
ЖЦ – Жигар циррози
ЩФ – Шёл фосфатаза
ЭГДС – Эзофагогастроуденоскопия
ЭФЛ – Эссенциал фосфолипидлар
APRI – Аспартатаминотрансфераза ва тромбоцитлар нисбати индекси
AUROC – Қабул қилувчи хусусиятлар тўплами остидаги майдон
Вах – Vcl-2 билан боғлиқ X-белок
Vcl-2 – В-клетка лейкоз/лимфома 2
BSEP – Ўт кислоталарини ташувчи насоси
cAMP/РКА – cAMP-га боғлиқ протеинкиназа А
САР – Назорат қилинадиган сўнмаслик параметри
CCL2 – С-С тоифали хемокин лиганд
ChREBP – Углеводларга жавоб берадиган элементга боғланувчи оқсил
DGUOK – Дезоксигуанозин киназа
FIB-4 – Фиброз-4 индекси
FLI – Жигарда ёғ индекси
FXR – Фарнезоид X-рецептор
GPBAR1 – G-протеинга боғлиқ ўт кислоталари рецептори 1
HbA1c – Гликирланган гемоглобин
НОМА-IR – Инсулин резистентлиги индекси
JNK – Jun N-учидаги киназа
LOLA – L-орнитин-L-аспартат
M2 – 2-тур макрофаглар
MPV17 – MPV17 митохондриял ички мембрана оқсили
mTOR – Рапамицин механик нишон оқсили
NAFLD – Алкоголсиз ёғли жигар касаллиги
NAS – АЁЖК фаоллик шкаласи
NFS – АЁЖКда фиброз баҳоси
NF- κ B – Ядровий фактор каппа-В
NHE3 – Натрий-водород алмаштирувчиси 3
NLR – NOD-ўхшаш рецепторлар
NPС1L1 – Ниманн-Пик C1-ўхшаш 1

PCSK – Пропропротеин конвертаза субтилизин-кексин 9-тури
PDF – Протон зичлиги фракциясидаги ёғ
PNPLA3 – Пататинга ўхшаш фосфолипаза доменига эга оксил 3 (адипонутрин гени)
POLG – ДНК-полимераза гамма субъекдиницаси
PPAR – Пероксисома пролиферациясини фаоллаштирувчи рецепторлар
PRRs – Намуна (паттерн)ни танувчи рецепторлар
SREBP-1c – Стероидларни тартибга солувчи элементга боғланувчи транскрипция фактори 1c
SREBP-2 – Стероидларни тартибга солувчи элементга боғланувчи транскрипция фактори 2
TGF-β – Бета ўсишни трансформацияловчи омил
TGR5 – Такада G-протеинга боғлиқ 5-рецептор
Th – Т-хелпер (ёрдамчи Т-хужайра)
THR-β – Қалқонсимон без гормонининг бета-рецептори
TLR – Толл-ўхшаш рецепторлар
TM6SF2 – 6-трансмембранали суперсемеияства аъзоси-2
VDR – D витамини рецептори

Терминлар ва таърифлар

Артериал гипертензия (АҚБ) — бу гипертония касаллиги ёки симптоматик АҚБ билан боғлиқ ҳолда клиник артериал босимнинг юқори чегаралардан ошиши синдромидир (систолик АБ ≥ 140 мм с.у.б. ва/ёки диастолик АБ ≥ 90 мм с.у.б.). Бу мезонлар эпидемиологик ва рандомизация қилинган назоратли тадқиқотлар асосида белгиланган бўлиб, юрак-қон томир хавфининг ошиши ва АБни ушбу чегаралардан пастроқ даражага тушириш орқали даволаш мақсадга мувофиқ эканлиги ва фойдаси аниқланган.

Дислипидемиялар — қондаги липидлар ва липопротеидлар концентрациясининг меъёрий чегаралардан ташқарига чиқиши ҳолати.

Жигарнинг ёғли касаллиги — бу нозологиялараро тушунча бўлиб, жигарда стеатоз ва стеатогепатит билан кечувчи барча ҳолатларни ўз ичига олади.

Далилли тиббиёт — беморнинг саломатлиги ва даволаш бўйича қарор қабул қилишда замонавий энг яхши далиллар (клиник тадқиқотлар натижалари)ни шифокорнинг шахсий клиник тажрибаси, беморнинг қадриятлари ва афзалликлари билан уйғунлаштирган ҳолда мақсадли, тизимли ва оқилона қўллашдир.

Касаллик — патоген омиллар таъсири натижасида пайдо бўладиган ҳолат бўлиб, у организм фаолияти, меҳнат қобилияти ва ташқи ҳамда ички муҳит ўзгаришига мослашиш қобилиятининг бузилиши, шунингдек, химоявий-компенсатор ва мослашувчан механизмларнинг ўзгариши билан кечади.

Натижа (исход) — сабабий омил, профилактик ёки терапевтик аралашув натижасида юзага келиши мумкин бўлган ҳар қандай ҳолат; аралашув натижасида пайдо бўлган соғлиқ ҳолатларидаги ўзгаришлар.

Аниқ этиологияга эга жигарнинг ёғли касаллиги — бу нозологиялараро тушунча бўлиб, моноген касалликлар, дори воситалари билан боғлиқ жигар шикастланишининг айрим фенотиплари ва метаболик дисфункция ёки алкоголь истеъмолисиз юзага келадиган стеатоз/стеатогепатитни келтириб чиқарувчи бошқа касалликларни ўз ичига олади.

Кардиометаболик хавф омиллари — юрак-қон томир касалликлари, 2-тур қандли диабет ва алкогольсиз ёғли жигар касаллигининг ривожланиш хавфини оширадиган омиллар.

Манфаатлар тўқнашуви — тиббиёт ёки фармацевтика ходимида касбий фаолиятини амалга ошириш чоғида шахсан ёки компания вакили орқали моддий ёки бошқа манфаатлар олишга қизиқиш пайдо бўлган ҳолат бўлиб, бу қизиқиш бемор манфаати билан тўқнашиб, касбий вазифаларни тўлиқ ва адолатли бажарилишига таъсир қилиши ёки таъсир қилиши мумкин.

Дори воситалари — касалликларни олдини олиш, диагностика қилиш, даволаш, реабилитация, ҳомиладорликни сақлаш, олдини олиш ёки узиш мақсадида ишлатиладиган дори шаклидаги моддалар.

Тиббий аралашув — тиббий ходим ёки тиббий фаолиятни амалга ошириш ҳуқуқига эга бўлган бошқа мутахассис томонидан беморга нисбатан бажариладиган, инсоннинг жисмоний ёки руҳий ҳолатига таъсир этувчи, профилактика, диагностика, даволаш, реабилитация ёки илмий тадқиқот мақсадларида амалга ошириладиган тиббий кўриклар ва (ёки) тиббий манипуляциялар, шунингдек, сунъий равишда ҳомиладорликни узишни ўз ичига олади.

Алкогол истеъмоли билан боғлиқ метаболик ёғли жигар касаллиги (МетАЖБП) — бу жигарнинг сурункали касаллиги бўлиб, унда метаболик

дисфункция билан боғлиқ ёғли жигар касаллиги (ЖАЁК) алкоголь истеъмоли билан бирга кечади (аёллар учун кунига 20–50 г, эркеклар учун 30–60 г).

Неалкогол (метаболик) ёғли жигар касаллиги (ЖАЁК) — метаболик дисфункция билан боғлиқ бўлган жигарнинг сурункали касаллиги бўлиб, гепатоцитларнинг камида 5% да макровезикуляр стеатоз аниқланади.

Неалкогол стеатогепатит (НАСГ) — ЖАЁКнинг илгарилаб борувчи шакли бўлиб, жигарда ёғ тўпланиши (стеатоз), тўқима ичида яллиғланиш, гепатоцитларнинг шарсимон деградацияси билан намоён бўлади ҳамда марказий веналар атрофи ва синусоидлар бўйлаб (баъзан портал зоналарда) фиброз ривожланиши мумкин.

Турмуш тарзини ўзгартириш — тана вазнини, овқатланиш хусусиятларини ва жисмоний фаолликни меъёрлаштиришга қаратилган тадбирлар бўлиб, улар касалликларнинг олдини олиш ва даволашга қаратилган.

Тана массаси индекси (ТМИ) — ортиқча вазн ва семизликни аниқлаш, шунингдек, унинг даражасини баҳолаш учун ишлатиладиган кўрсаткич (тана вазни (кг) бўйи квадрат метрига (m^2) бўлинган ҳолда ҳисобланади).

Клиник тадқиқот — инсон иштирокида амалга ошириладиган ҳар қандай тадқиқот бўлиб, у клиник ва/ёки фармакологик таъсирларни аниқлаш, тадқиқот объекти бўлган моддаларнинг нохуш таъсирларини баҳолаш, ҳамда уларнинг сўрилиши, тарқалиши, метаболизми ва чиқарилишини ўрганиш орқали хавфсизлик ва самарадорликни баҳолашни кўзда тутди.

Семизлик — организмда ёғ тўқималарининг ортиқча тўпланиши билан намоён бўладиган ва соғлиқ учун хавф туғдирадиган сурункали касаллик бўлиб, кўплаб бошқа сурункали касалликлар ривожланишининг асосий хавф омили ҳисобланади.

Бел айланаси — висцерал ёғ тўпланишини, яъни қорин соҳасидаги семизликни аниқлаш учун ишлатиладиган кўрсаткич.

Бемор — тиббий ёрдам кўрсатилаётган ёки тиббий ёрдам сўраб мурожаат қилган шахс, касаллик мавжудлиги ёки унинг ҳолатига қарамай.

Преиабет — қон глюкозаси даражаси меъёрдан юқори, лекин қандли диабет диагностикаси учун етарли бўлмаган ҳолат; бу ҳолатга қуйидагилар киради: оч қаринда гликемиянинг бузилиши ва глюкозага толерантликнинг бузилиши.

Клиник тавсияларни ишлаб чиқиш/актуализация қилиш бўйича ишчи гуруҳ — клиник тавсияларни ишлаб чиқиш ва/ёки янгилаш мақсадида биргаликда ва мувофиқлаштирилган ҳолда иш олиб борадиган мутахассислар жамоаси бўлиб, улар ушбу иш натижалари учун умумий жавобгарликни олади.

Синдром — ягона патогенезга эга бўлган бир неча симптомлар йиғиндисининг барқарор йиғиндиси.

Ҳолат — патоген ва (ёки) физиологик омиллар таъсирида организмда ривожланадиган ўзгаришлар бўлиб, тиббий ёрдам кўрсатишни талаб этади.

2-тур қандли диабет – углеводлар алмашинуви бузилиши, асосан инсулинга резистентлик ва нисбий инсулин етишмовчилиги ёки инсулин секрециясининг бузилиши билан (инсулинга резистентлик билан ёки унсиз) намоён бўладиган ҳолат.

Жигар стеатози – жигарда ёғ тўпланиши бўлиб, бунда гепатоцитларнинг 5% ёки ундан ортиғида липидлар йиғилиши кузатилади.

Стеатогепатит – жигарда ёғ тўпланиши, у ички бўлакли яллиғланиш, гепатоцитларнинг баллонсимон деградацияси ва фиброз ривожланиши билан кечади.

Далилларнинг ишонч даражаси – тиббий аралашув натижасидаги таъсир ҳақиқийлигига бўлган ишонч даражаси.

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси – аралашув самарадорлиги ва бу тавсияларга амал қилиш муайян ҳолатларда зарарга нисбатан кўпроқ фойда келтиришига бўлган ишонч даражаси.

Хроник буйрак касаллиги – буйрак шикастланиши ва/ёки буйрак функцияси пасайиши белгилари 3 ой ёки ундан ортиқ вақт давомида сақланадиган ҳолатлар бирлашмасини ифода этувчи умумий тушунча.

1. Касаллик ёки ҳолат (касалликлар гуруҳи) ҳақида қисқача маълумот

1.1. Касаллик ёки ҳолат (касалликлар гуруҳи) таърифи

Неалкогол ёғли жигар беморлиги (НМЖБЖ) – метаболик дисфункция билан боғлиқ бўлган сурункали жигар касаллиги бўлиб, гепатоцитларнинг 5% ёки ундан кўп қисмида макровезикуляр стеатоз аниқланади [1, 2]. НМЖБЖ патологик ҳолатлар спектрини – оддий стеатоздан то стеатогепатит ва жигар циррозига (ЖЦ) қадар қамраб олади. Сўнгги йиллардаги қарашларга кўра, стеатоз (оддий стеатоз) ва **неалкогол стеатогепатит (НМСГ)** турли прогнозга эга бўлган икки мустақил патологик ҳолат (фенотип ёки шакл) ҳисобланади [3]:

а) **Оддий стеатоз** – яллиғланиш ва фиброзсиз ҳолат; шу билан бирга, стеатоз ўзи систе-томир касалликлари (ҚТК) ва уларнинг асоратлари ривожланиши учун мустақил хавф омили ҳисобланади [3]. Оддий стеатоз баъзан фиброз ривожланиши билан кечиши мумкин, аммо у НМСГга нисбатан анча секин суръатда ривожланади [4].

б) **НМСГ** – стеатоз, ички бўлакли яллиғланиш, гепатоцитларнинг баллонсимон деградацияси билан тавсифланади ва перисинусоидал, перисентрал (баъзан портал) фиброз ривожланиши билан кечиши мумкин. НМСГ НМЖБЖнинг клиник жиҳатдан илгарилаб борувчи шакли ҳисобланади; у ЖЦ, **гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК)**, шунингдек, ҚТК ва уларнинг асоратлари ривожланиши хавфини оширади [3].

2023 йилда халқаро мутахассислар гуруҳи томонидан **жигар ёғли касалликлари** учун янгиланган номенклатура эълон қилинди [2]. «Жигар ёғли касалликлари» тушунчаси умумий ёки "зонти" терминига айланди, унда бир нечта нозологиялар, жумладан НМЖБЖ ажратиб кўрсатилди. Экспертлар НМЖБЖ учун янги атама – **Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (МАЖБЖ)** – метаболик дисфункция билан боғлиқ стеатозли жигар касаллиги таклиф қилишди ва унинг ташхис қўйиш мезонларини оптималлаштиришди. Россия клиник амалиётида ушбу янгиланган ташхис мезонларини қўллаш ва ушбу клиник тавсияларга киритиш тавсия этилди. Шу билан бирга, расмий тиббий хужжатларда **НМЖБЖ** ва **НМСГ** атамаларини қўллаш (ХКК-10 талаблари сабабли) маъқул деб топилди. Илмий мақсадларда эса янги атамалардан фойдаланиш мумкин, масалан: **МАЖБЖ** – НМЖБЖ ўрнига, **МАСГ** – НМСГ ўрнига (метаболик ассоциялашган стеатогепатит) [5].

1.2. Этиология ва патогенез

ЖАЁК патогенезига оид аввалги “икки зарба” назарияси [6] ҳозирги пайтда кўп омилли патогенез тушунчаси билан алмаштирилди. У параллел кечувчи бир қанча жараёнларни ўз ичига олади: инсулинга резистентлик (ИР), аутофагиянинг бузилиши, липотоксиклик, яллиғланиш, цитокин ва адипокинлар дисбаланси, туғма иммунитет ва микробиота фаоллашуви, экологик ва генетик омиллар таъсири [7, 8]. **ЖАЁК** ривожланишидаги асосий нуқталардан бири бу – умумий энергетик

мувозанатнинг бузилиши бўлиб, бу асосан углевод ва ёғ кислоталари субстратларининг ортиғи билан характерланади. Жигарга келиб тушувчи эркин (этерифланмаган) ёғ кислоталарининг асосий манбалари қуйидагилар ҳисобланади: адипоцитлардан ортиқча ажралиши (тахминан 60%), жигарда углеводларнинг липогенез *de novo* орқали айланиши (26%) ва озиқ-овқат орқали ёғларнинг ортиқча қабул қилиниши (14%) [9, 10].

Инсулинга резистентлик. Инсулинга резистентлик (ИР) – периферик тўқималар (мушак, ёғ тўқимаси, жигар)нинг инсулинга бўлган сезувчанлигининг пасайиши билан характерланади. Эпидемиологик тадқиқотлар кўрсатишича, юқори углеводли рацион ва ЖАЁК ўртасида корреляция мавжуд. Углеводларнинг ортиқча қабул қилиниши ва қондаги глюкоза даражасининг кўтарилиши ҳужайраларга зарарли таъсир кўрсатади (глюкотоксиклик). Жигарда ИР ривожланиши глюконеогенезнинг ортиши ва гликогенезнинг пасайиши, яъни гипергликемия билан кечади [11–13]. ИР адипоцитлар ва мушаклар томонидан глюкозани ўзлаштиришнинг пасайишига олиб келади, шунингдек гепатоцитлар томонидан 4-тур дипептидилпептидаза (ДПП-4) секреция қилинишига сабаб бўлади. Бу эса ёғ тўқимасида яллиғланиш ва ИР шаклланишига хизмат қилади [12, 13]. Адипоцитлардаги метаболик дисрегуляция триглицеридлар (ТГ)нинг ортиқча липолизи, эркин ёғ кислоталарининг (ЭЮК) қонга чиқиши ва уларнинг жигарга тушиши учун шароит яратади [14]. ЖАЁКда гепатоцитларда глюкоза ва фруктозанинг ортиғи липогенез *de novo* жараёнини кучайтиради [15]. Бунда фруктозанинг бу жараёнда иштирок этиши глюकोлиз томонидан бошқарилмаслиги билан глюкозадан фарқ қилади [16].

Ёғ тўқимаси нафақат ЭЮК манбаи, балки адипокинлар секреция қилувчи эндокрин орган сифатида ҳам фаолият кўрсатади. Висцерал адипоцитлар томонидан ишлаб чиқариладиган лептин ва адипонектин ЖАЁКга таъсир қилиб, иштаҳа, ёғ таРКТби, инсулинга сезувчанлик ва яллиғланишни бошқаради. ЖАЁКда адипонектин ишлаб чиқарилиши камайиб, лептин синтези ортиб кетади, НАСГда эса сийдикдаги лептин даражаси соғломларга нисбатан юқори бўлади [17, 18]. Гиперлептинемия ва лептиннинг ечимли рецепторининг паст даражалари (лептинга боғланувчи оқсил) лептинга резистентлик ҳолатини англатади ва бу ҳолат ЖАЁК бўлган беморларда жигар стеатозисиз семиз беморларга қараганда кўпроқ кузатилади [19].

Висцерал ёғ тўқимасидаги макрофаглар томонидан яллиғланиш цитокинларининг ортиқча ишлаб чиқарилиши семизликда системали яллиғланиш ривожланишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Фаоллашган макрофаглар цитокин ва хемокинлар (ўсма некрози омили-альфа (ФНО- α), интерлейкинлар (ИЛ) 1 β , ИЛ-6 ва ССЛ2) секреция қилиб, маҳаллий ИР ривожланишига олиб келади ва липид алмашинувининг бузилишига ҳамда системали ИР шаклланишига хизмат қилади [20, 21]. Яллиғланиш медиаторлари JNK (Jun N-охиридаги киназа) ва NF- κ B (ядровий каппа-В омили) каби асосий транскрипция омилларини фаоллаштириб, гепатоцитларнинг шикастланиши, яллиғланиш ва фиброз ривожланишига олиб келади [22].

Аутофагия ва липотоксикликнинг бузилиши. Аутофагия — универсал ҳужайравий катаболик жараён бўлиб, у липофагия, митофагия, ретикулофагия ва пексофагияни ўз ичига олади. Бу жараёнда дисфункционал ёки ортиқча органеллалар (масалан, митохондриялар, пероксисомалар, эндоплазматик ретикулум, липид томчилари) аниқланади, белгиланади, лизосомаларга етказилади

ва парчаланиш учун сўрилади. Бу парчаланиш натижасида ҳосил бўлган моддалар ҳужайра эҳтиёжлари учун қайта ишлатилади. Селектив аутофагиянинг махсуслиги уни ЖАЁК патогенезида аномал органеллалар тўпланишидан келиб чиқадиган гепатоцитлар шикастланишини камайтиришда муҳим жараёнга айлантиради; бу вазифани ҳеч қандай бошқа система бажара олмайди [23].

Аутофагия ва апоптоз ўртасидаги тўғридан-тўғри боғланиш уни ҳужайравий ҳаёт ва ўлимни бошқаришда муҳим омилга айлантиради. Ушбу жараёнларда асосий роль беклин-1 (beclin-1) оксигенига тегишли бўлиб, у фагофоранинг шаклланиши ва етилишига старт беради. Беклин-1 Bcl-2 (ўсимта ҳужайраси лейкоз/лимфома 2) оксигени билан комплекс ҳосил қилиб аутофагияни ингибициялайди. Бу боғланиш бузилганда Bcl-2/Bax (BCL2 билан боғлиқ X оксигени) комплекси ҳосил бўлиб, аутофагия фаоллашади. Демак, беклин-1 ва Bcl-2 орасидаги ўзаро таъсир аутофагия ва апоптоз ўртасидаги “молекуляр калит” вазифасини бажаради [24].

Ҳужайравий стресс, хусусан СЖҚнинг ортиқча кириши ва триглицеридлар тўпланиши аввалида гепатоцитнинг мослашувчанлигини фаоллаштиради, кейинчалик эса бу ресурслар тугайди [25]. Натижада ҳужайрада аденозинтрифосфат (АТФ) камайиб, аденозинмонофосфат (АМФ) кўпаяди ва бу аденозинмонофосфат-активланадиган протеинкиназа (АМПК)ни фаоллаштиради. Ушбу фермент аутофагияни бошлайди, ЖАЁК ҳолатида у липид томчиларни (липофагия), шикастланган митохондрияларни (митофагия), триглицеридлар синтезининг оралиқ маҳсулотларини йўқ қилишга қаратилган бўлади.

Шунингдек, АМПК жигардаги липогенезни қуйидаги механизмлар орқали модуляциялайди:

— SREBP-1c (стерол билан боғлиқ регулятор элемент транскрипция омиллари)ни фосфорлаш ва фаоллигини пасайтириш орқали, у глюкоза утилизацияси ва ёғ кислоталари синтези учун масъул генларни экспрессиясини рағбатлантиради ва жигар стеатозига олиб келади;

— SREBP-2 — холестерин алмашинувининг асосий регуляторини фаоллаштиришни тўхтатади, у холестерин синтези ва ўзлаштирилишини оширади;

— ChREBP (карбогидратларга жавоб берувчи элемент билан боғланувчи оксил) — бу оксил ёғ тўқимасида глюкозадан липогенезни рағбатлантиради, жигарда эса гликолиз ва липогенезни тезлаштиради, шунинг учун 2-тур қандли диабет, дислипидемия ва жигар стеатози ривожига олиб келади.

ЖАЁК бўлган беморларда АМПК фаоллиги пасайган бўлади, ва унинг агонистлари ушбу касалликни даволашда самарали бўлиши мумкин [26–30].

АМПКга боғлиқ аутофагияга катта таъсир қилувчи омиллардан бири бу — mTOR (рапамициннинг механик нишонли киназаси) ферментининг гиперактивлиги бўлиб, у лизосомал биогенез ва аутофагия жараёнларини ингибициялайди. Бу Ca^{2+} ионининг цитозолда ортиқча йиғилиши, СЖҚ ва бошқа липид моддалари (диацилглицерин, церамидлар, лизофосфатидилхолин, холестерин) томонидан индукцияланган оксидатив стресс фонида рўй беради. Бунинг натижасида эндоплазматик ретикулум стресс ҳолатига тушади, лизосомал дисфункция юзага келади, липидларнинг перекис оксидланиши кучаяди ва гепатоцитларнинг шикастланиши ёки ўлимига олиб келади [31, 32].

Оксидатив стресс ва митохондриал дисфункция. Жигарга эркин ёғ кислоталарининг (СЖҚ) ортиқча кириши уларнинг пероксисомал α - ва β -оксидацияси ҳамда цитохром P-450 иштирокидаги ω -микросомал оксидациясини кучайтиради, бу эса липидларнинг перекис оксидланишини (ПОЛ) бошлайди.

Шунингдек, СЖҚнинг митохондрияларда юқори даражада утилизация қилиниши фаол кислород шакллари ва бирикмаларининг ҳосил бўлишига олиб келади, бу органеллаларни шикастлаб, митохондриял дисфункция ва кучайиб бораётган энергия етишмовчилигига сабаб бўлади [33]. Натижада гепатоцитлардаги асосий энергияга боғлиқ жараёнлар сусаяди, антиоксидант химоянинг ферментатив ва ноферментатив элементлари ишдан чиқади, янги эркин радикаллар ва липид гидроперекисларининг ҳосил бўлиши кучаяди. Темир ионлари иштирокида бу моддалар иккинчи даражали эркин радикал бирикмаларини ҳосил қилади. Бу оксидатив каскад гепатоцитлар шикастланишига, яллиғланиш ривожига, юлдузсимон хужайралар (ЮХ) фаоллашуви ва фиброгенезга олиб келади [34].

Иммун яллиғланиш ва фиброгенез механизмлари. СЖҚ ёки бошқа патогенлар (масалан, эндотоксинлар) ичакдан жигарга ортиқча кирганда, Купфер хужайралари бу патоген омилларни фагоцитлаб, паттернни таниш рецепторлари (PRRs) орқали уларни намоён этади [35]. Бу рецепторларга толл-ўхшаш рецепторлар (TLR) ва нуклеотидли олигомеризация домен рецепторлари (NLRs) киради [36]. Инфламмасомалар NLR оқили орқали ҳодисалар занжирини фаоллаштиради, натижада транскрипция омили NF-κB фаоллашади [37, 38]. Купфер хужайралари ташқи таъсирчига қараб M1 ёки M2 фенотипларига дифференцияланади. M1 фенотипи яллиғлантирувчи цитокинлар — ФНО-α, ИЛ-1 ва ИЛ-12 ишлаб чиқаради, M2 фенотипи эса яллиғланишга қарши таъсирга эга ИЛ-4, ИЛ-10 ва трансформирловчи ўсиш омили бета (TGF-β) секрециясини стимуллаштиради [39]. Фаоллашган макрофаглар ишлаб чиқарадиган ИЛ-6 ва ФНО-α НАСГнинг прогрессиясига жавобгар ҳисобланади [40, 41].

Жигардаги яллиғланиш жараёнида Т-хелпер лимфоцитлар ҳам иштирок этади. Иммун фаоллашувидан сўнг Т-хужайралар Th1, Th2 ва Th17 эффектор хужайраларга айланади. НАСГ Th1 ҳосила цитокинларининг ортиқча миқдори (масалан, интерферон γ), ва Th2 цитокинларининг (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) етишмаслиги билан характерланади [42]. Th17 хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган ИЛ-17 НАСГда жигарга инфильтрацияланиб, яллиғланиш ва фиброзни кучайтиради, макрофаглар ва ЮХга таъсир қилади [9]. ЖАЁКда жигардаги цитотоксик CD8⁺ Т-хужайралар интерферон γ ва ФНО-α ишлаб чиқаради, бу стеатоз, инсулинга резистентлик, яллиғланиш ва ЮХ фаоллашувини кучайтиради [43]. Бунинг натижасида ЮХ миофибробластлар фенотипига айланиб, жадал пролиферацияга ўтади ҳамда коллаген, фибронектин, ламинин, гиалурон кислотаси, матрикс металлопротеиназалар ва уларнинг тўқима ингибиторларини ишлаб чиқаради [44]. I ва III типдаги фибриллалар коллагенлар Диссе бўшлиғида тўпланиб, синусоидларнинг капиллярашуви, жигар архитектурасининг бузилиши, локал гипоксия ва фибрознинг ривожланишига сабаб бўлади.

«Ичак – жигар» ўқи. Одам ичагида яшайдиган комменсал организмлар орасида 4 асосий тур: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ва Proteobacteria устунлик қилади. Ичак микробиотаси ичак деворининг яхлитлиги ва ўтказувчанлигини сақлашда муҳим роль ўйнайди. Шунингдек, микробиота талқин кислоталарининг биокинетикасида фаол иштирок этиб, уларнинг метаболитларини ҳосил қилади, шу орқали ЖАЁК ривожига таъсир кўрсатади. Бу таъсир талқин кислоталари рецепторлари — фарнезоид X-рецептор (FXR), мембран талқин кислоталари рецептор (TGR5, GPR109A) ва витамин D рецептори (VDR) орқали амалга ошади, улар озуқа моддалари метаболизмининг ва инсулинга сезувчанликни модуляция қилади [45]. Микробиота таРКТбининг бузилиши ичак эпителийига

шикаст етказиши, туғилиш жойи оқсилларини бузиши мумкин, бу эса ичакдан бактериялар, этанол ва эндотоксинларнинг портал қон оқимиға ўтишиға олиб келади [46, 47]. Бу ҳолат жигарда яллиғланиш ва фиброгенезни индукция қилиб, унинг шикастланишиға олиб келади [48, 49].

Генетик жиҳатлар. Турли мамлакатларда, асосан европеоидлар орасида ўтказилган кенг қамровли генетик тадқиқотлар (геном бўйлаб ассоциациялар қидируви) давомида ЖАЁК ва НАСГ ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган ўнлаб ген полиморфизмлари аниқланган [50, 51]. Энг ишончли маълумотлар кўпчилик популяцияларда ЖАЁКнинг ноқулай кечиши (НАСГ, фиброз ва ГЦР ривожланиши) билан боғлиқ деб ҳисобланган PNPLA3 генининг rs738409 полиморфизми (пататинга ўхшаш доменли 3-фосфолипаза, адипонутрин гени) ва TM6SF2 генининг rs58542926 полиморфизми (трансмембран оқсил 6 супероиласининг 2 аъзоси) бўйича топилган [52–55].

Қалқонсимон без гормонлари ва ЖАЁК. Қалқонсимон без гормонлари жигарда глюкоза ва липидлар метаболизмини модуляция қилади. Гипотиреоз ЖАЁК ривожланиши ва прогрессиясидаги роли муҳокама қилинмоқда [56, 57], чунки қалқонсимон без гормонлари рецепторлари (THR-β) фаоллигининг камайиши митохондриял дисфункция орқали стеатоз ошишиға олиб келади [58].

Хулоса. ЖАЁК патогенези ўзаро боғлиқ ва параллел кечувчи бир неча патологик жараёнларни қамраб олади. Бу патогенетик механизмлар хилма-хиллиги ЖАЁКни кўп соҳали ёндашувни талаб қилувчи касаллик сифатида тавсифлайди. Демак, даволаш стратегияси бемордаги патологик ўзгаришларнинг барча йўналишларини тўғрилашга қаратилган бўлиши лозим.

1.3. Эпидемиология

ЖАЁК бугунги кунда энг кенг тарқалган сурункали юқумсиз жигар касаллиги ҳисобланади ва кўплаб мамлакатларда катталарнинг 25–30%ини қамраб олган [59, 60]. Россияда ЖАЁК эпидемиологияси бир неча тадқиқотларда ўрганилган. Кўп марказли DIREG (2007) ва DIREG-2 (2015) тадқиқотларига кўра, амбулатор беморлар орасида ЖАЁК тарқалиши мос равишда 27% ва 37,3%ни ташкил этган, яъни ўсиш тенденцияси кузатилган [61, 62].

2022 йилги ЭССЕ-РФ-2 эпидемиологик тадқиқотига кўра, ЖАЁК тарқалиши эркаклар орасида 38,5%, аёллар орасида эса 26,6% бўлган [63]. 96 680 беморни қамраб олган 5 та тадқиқот асосида яқинда ўтказилган мета-таҳлилда ҳам шунга ўхшаш тарқалиш кўрсаткичлари ва ўсиш тенденцияси қайд этилган [64].

НАСГ тарқалишини аниқ баҳолаш қийин, чунки тўғри ташхис қўйиш учун жигар биопсияси талаб этилади — бу эса қиммат ва инвазив усул бўлиб, ҳамма жойда ҳам амалга ошириш имкони йўқ. Адабиётларда кўрсатилишича, дунё бўйича НАСГ 3–5% аҳолида учрайди, уларнинг аксариятида бир неча ҳамроҳ касалликлар мавжуд [65]. Бошқа томондан, ўрта ёшли инсонлар орасидаги катта когортани қамраб олган проспектив тадқиқотга кўра, НАСГ 14% ҳолларда қайд этилган ва у 2-тур қандли диабет ҳамда семизлик билан яққол боғланган [66].

НАСГда фиброз ривожланиши клиник натижаларни белгилайди: тахминан 20% беморларда цирроз (ЖЦ) ва/ёки гепатоцеллюляр карцинома (ГЦР) ривожланади ва бу ўлимнинг асосий сабабларидан бирига айланади. Марков модели асосида СД2 ва семизлик тарқалиши ҳисобга олинганда, 2030 йилга келиб НАСГ тарқалиши бутун дунёда 15–56%га етиши мумкинлиги кўрсатилган [67].

ЖАЁК турли коморбид ҳолатлар билан яқин боғлиқ:

– **Семизлик** ЖАЁКли беморларда 51,34% (95% ишончли интервал (ИИ) 41,38–

61,20%), НАСГда эса 81,83% (95% ИИ 55,16–94,28%) ташкил этади;
– **2-тур қандли диабет** мос равишда 22,51% (95% ИИ 17,92–27,89%) ва 43,63% (95% ИИ 30,28–57,98%) ҳолларда;

– **Гиперлипидемия/дислипидемия** ЖАЁКда 69,16% (95% ИИ 49,91–83,46%), НАСГда 72,13% (95% ИИ 54,59–84,78%);

– **Артериал гипертензия (АГ)** ЖАЁКда 39,34% (95% ИИ 33,15–45,88%), НАСГда 67,97% (95% ИИ 56,31–77,74%);

– **Метаболик синдром (MetС)** ЖАЁКли беморларда 42,54% (95% ИИ 30,06–56,05%), НАСГда эса 70,65% (95% ИИ 54,64–82,79%) ҳолларда аниқланган [67].

Сўнгги ўн йилликларда бутун дунё бўйлаб ЖАЁК цирроз (ЖЦ) этиологиясидаги асосий омил сифатидаги улуши ортиб бораётгани, шунингдек, **циррозсиз ҳолатда ҳам ГЦР ривожланишига олиб келиши** ҳақида далиллар кўпаймоқда [68, 69].

1.4 Касаллик ёки ҳолатни (касалликлар/ҳолатлар гуруҳини) Халқаро статистик касалликлар ва соғлиққа боғлиқ муаммолар классификацияси (ХСКБ) бўйича кодлаш хусусиятлари

К75.8 – Жигарнинг бошқа аниқланган яллиғланиш касалликлари

К76.0 – Жигар ёғли инсуфицияси (дегенерацияси), бошқа рубрикаларга киритилмаган

1.5 Касаллик ёки ҳолат (касалликлар/ҳолатлар гуруҳи) классификацияси ЖАЁКнинг икки асосий фенотипи (шакли) мавжуд:

– Стеатоз

– НАСГ

НАСГ ташхиси гистологик тасдиқни талаб қилгани учун ушбу клиник тавсиялар матнида ташхис қўйиш ва даволаш чора-тадбирларини белгиловчи кўрсатмаларда асосан **ЖАЁК** атамасидан фойдаланилади.

НАСГга боғлиқ ҳолда ЖЦ билан беморларни бошқариш масалалари ****"Жигар циррози ва фибрози"** бўйича клиник тавсиялар (КТ)**да кўриб чиқилган (ID 715) ва НАСГда сезиларли фарқларга эга эмаслиги туфайли мазкур КТда муҳокама этилмайди.

1.6 Касаллик ёки ҳолат (касалликлар/ҳолатлар гуруҳи) клиник манзараси ЖАЁК учун кам симптомли ёки симптомсиз кечиш хос. Энг кўп учрайдиган шикоятлар – гепатоген заифлик/чарчаниш (70%дан ортиқ беморларда), ўнг қовурғалар остида оғирлик ҳисси ёки ноқулайлик [71, 72]. Кўпинча беморлар шикоятлари коморбид ҳолатлар (семизлик ва бошқалар) билан боғлиқ бўлади. Аниқ клиник белгиланиш НАСГ ва ЖЦ ривожланганда, унинг асоратлари билан намоён бўлади (қаранг: КТ **"Жигар циррози ва фибрози"**, ID 715).

2. Касаллик ёки ҳолат (касалликлар/ҳолатлар гуруҳи) диагностикаси, диагностика усуллари қўллаш учун тиббий кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар

ЖАЁК ташхиси қўйилади, агар:

1. Жигарда ёғ тўпланиши (стеатоз) визуализация усуллари ёки жигар тўқимаси гистологик таҳлили билан тасдиқланса;

2. Қуйидаги кардиометаболик хавф омилларидан камида бири аниқланса:
– Тана массаси индекси (ТМИ) > 25 кг/м² ёки бел айланаси эркакларда > 94 см, аёлларда > 80 см (ёки маҳаллий этник гуруҳлар учун белгиланган меъёрлардан юқори);

– Нотўйланган қонда глюкоза > 5,6 ммоль/л ёки овқатдан сўнг глюкоза > 7,8 ммоль/л

ёки $HbA1c > 5,7\%$ ёки 2-тур қандли диабет (СД2) олдиндан ташҳис қилинган ёки СД2 бўйича даволаниш олиб борилаётган бўлса;

– Артериал босим $\geq 130/85$ мм сим. бост. ёки АГга доир даволаниш олиб борилаётган бўлса;

– Қонда триглицеридлар (ТГ) $\geq 1,70$ ммоль/л ёки гиполипидемик терапия олинаётган бўлса;

– Юқори зичликдаги липопротеидлар холестерин (ЮЗЛП-ХС) $< 1,0$ ммоль/л (эркакларда) ва $< 1,3$ ммоль/л (аёлларда) ёки шу мақсадда даволаниш олинаётган бўлса;

3. Жигарда ёғ тўпланишига олиб келувчи бошқа асосий сабаблар (1-жадвал) истисно қилинса [2, 73].

1-жадвал. Жигарнинг ёғли касаллигининг сабаблари

Ёғли жигар касаллигининг варианты	Сабаблар гуруҳи	Сабаблар
ЖАЁК (МАЗБП)	Метаболик дисфункция	
Алкоголли жигар касаллиги	Спиртли ичимликни меъёрдан ортиқ истеъмол қилиш	
Аниқ этиологияли ёғли жигар касаллиги	Моноген касалликлар	Вильсон касаллиги, абеталипопротеинемия, гипобеталипопротеинемия, туғма липодистрофия, оилавий гиперлипидемия, лизосомал кислота липазаси етишмовчилиги, цитруллинемия (2-тур) ва бошқалар
	Дорилар билан боғлиқ жигар шикастланиши	Метотрексат**, тамоксифен**, амиодарон**, иринотекан** ва бошқалар
	Атроф-муҳит токсинлари	Металлар (қўрғошин, мышьяк, симоб, кадмий); гербицидлар, пестицидлар; полихлорланган дифениллар, хлорорганик моддалар (перхлорэтилен, трихлорэтилен, винилхлорид)
	Инфекциялар	Гепатит С вируси (3-генотип), ОИТС инфекцияси
	Овқатланиш/ичак муаммоларига боғлиқ сабаблар	Қатъий озиш (бариатрия жарроҳлиги, очлик), озиқланмаслик, тўлиқ парентерал озиқланиш, қисқа ичак синдроми, кичик ичакда ортиқча бактерия ўсиши ва микробиом ўзгаришлари, целиакия, ичак яллиғланиш касалликлари, панкреатэктомия
	Ҳомиладорлик	Ҳомиладорликда жигарнинг ўткир

билан боғлиқ касалликлар	ёғли дистрофияси
Эндокрин бузилишлар	Гипотиреоз, поликистоз тухумдон синдроми, гипоталамус/гипофиз дисфункцияси, ўсиш гормони етишмовчилиги

2.1. Шикоятлар ва анамнез

Шикоятлар ва анамнез тўплаш кардиометаболик хавф омилларини, ЖАЁК таъхиси учун зарур бўлган, шунингдек боғлиқ касалликлар ва уларнинг асоратларини (ортикча тана вазни / семизлик, АГ, 2-тур қандли диабет, дислипидемия, атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари (АЮҚТК), сурункали буйрак касаллиги (СБК)) аниқлаш, ҳаёт тарзи, овқатланиш хусусиятлари, алкоголь истеъмоли ҳақида маълумот тўплашга қаратилган бўлиши керак.

2.2. Жисмоний кўрик

- ЖАЁК бўлган беморларда анамнез тўплаш ва жисмоний кўрик вақтида бел айланаси, тана вазнини аниқлаш, БМИ ҳисоблаш ҳамда даволаш тактикасини танлаш мақсадида кардиометаболик хавф омилларини баҳолаш тавсия этилади [74].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 5).

Изоҳлар: Объектив кўриқда, одатда, ортикча тана вазни ёки семизлик, эркақларча (абдоминал) турда ёғ тарқалиши аниқланади. БМИ, бел ва сон айланасини баҳолаш зарур. ЖАЁК бўлган беморларда, агар илгари фиброз белгилари бўлмаса, шикастланган жигарни пальпация ва перкуссияда ўртача катталашган ҳолда аниқлаш мумкин, унинг чети юмалоқ, консистенцияси чўрқоқ бўлади. Агар фиброз юқори даражада бўлса, жигар зичлашади, цирроз босқичида жигар белгилари, спленомегалия, асцит аниқланиши мумкин [74].

2.3. Лаборатор диагностика тадқиқотлари

- ЖАЁК бўлган беморларда гемоглобин, тромбоцитлар, лейкоцитлар даражасини баҳолаш учун умумий (клиник) қон таҳлилинини ўтказиш тавсия этилади [74, 75].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 5).

Изоҳлар: Умумий қон таҳлилидаги ўзгаришлар ЖАЁК бўлган беморларда кўпроқ оғир фиброз/ЖЦ босқичида кузатилади ва цитопения (асосан турли даражадаги тромбоцитопения) билан намоён бўлади. Икки ва учта қон ўсиши бўйича цитопения бўлиши мумкин, бу гиперспленизм синдромини кўрсатади [74, 75]. Шунингдек, умумий қон таҳлили кўрсаткичлари фибрознинг инвазив бўлмаган индексларини ҳисоблашда ҳам қўлланилади.

- Қуйидаги кўрсаткичларни ўз ичига олган умумий биокимёвий таҳлил тавсия этилади: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ишқорий фосфатаза (ЩФ), γ-глутамилтрансфераза (ГГТ), умумий билирубин, тўғридан-тўғри билирубин, умумий оқсил, альбумин – ЖАЁК бўлган беморларда жигар ҳолатини баҳолаш (яъни яллиғланиш, холестаза, функция камайиши белгилари) учун [74–76].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 5).

Изоҳлар: Биокимёвий таҳлилда АЛТ ва АСТ, ГГТ (айрим ҳолларда унинг фаоллиги якка ҳолда ошган бўлиши мумкин), ЩФ ва билирубин даражалари ошиши мумкин. Кўплаб клиник тадқиқотларда АЛТ даражаси ошиши ва яллиғланиш ҳамда фиброз даражаси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик ҳар доим кузатилмаслиги кўрсатилган. ЖАЁКда АЛТ ва АСТ даражалари, одатда, ВГНдан 4–5 марта ошмайди. АЛТ ҳам, АСТ ҳам устун бўлиши мумкин, лекин АСТ/АЛТ нисбати 1,3 дан ошмайди [78]. Бу нисбат алкоғолли жигар касаллигини ЖАЁКдан фарқлашда фойдали бўлиши мумкин (алкоғолли касалликда бу нисбат одатда 2 дан юқори бўлади). ГГТ фаоллиги 2–3 марта ошиши мумкин ва баъзи беморларда бу таҳлилдаги ягона ўзгариш бўлиши мумкин. ЩФ фаоллиги камроқ ҳолларда ошади ва кўпинча нормадан 2 марта ошмайди [75].

- ЖАЁК бўлган беморларда кардиометаболик хавф омилларини баҳолаш учун қон глюкозаси ва (ёки) гликирланган гемоглобин (HbA1c) даражасини ва (ёки) глюкозотолерантлик тестини (ГТТ) ўтказиш тавсия этилади [2].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 5).

- ЖАЁКга шубҳа бўлганда, асосий кардиометаболик хавф омиллари мавжуд бўлмаган ҳолатларда НОМА-IR индекси бўйича баҳолаш учун қондаги инсулин даражасини аниқлаш тавсия этилади [2].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 5).

Изоҳлар: ЖАЁК ташхисини қўйиш қоидаларига кўра, кардиометаболик хавф омилларига қуйидагилар киради: глюкоза (плазма) натошак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), глюкозотолерантлик тестида $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл) ёки HbA1c $\geq 5,7\%$ (39 ммоль/л) [2]. ЖАЁК бўлган беморларда 2-тур қандли диабет ва бошқа углевод алмашинуви бузилишларини скрининг қилиш мақсадга мувофиқ. НОМА-IR индекси қуйидаги формула бўйича ҳисобланади: $\text{НОМА-IR} = \text{натошакдаги плазма инсулини (мкЕД/мл)} \times \text{натошакдаги плазма глюкозаси (ммоль/л)} / 22,5$. $\text{НОМА-IR} \geq 2,5$ бўлса, инсулинрезистентлик мавжудлигини кўрсатади. Аниқ ифодаланган ҚД бўлган беморларда мазкур индекснинг диагностик қиймати камаяди [2, 80].

- ЖАЁК бўлган беморларда кардиометаболик хавф омилларини ва юрак-қон томир асоратлари хавфини баҳолаш учун липид алмашинуви бузилишлари: умумий холестерин, ПЗЛП, ЮЗЛП, триглицеридлар (ТГ) таҳлилинини ўтказиш тавсия этилади [2, 81, 82].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 4).

Изоҳлар: ЖАЁК ташхисини қўйиш қоидаларига кўра, $\text{ТГ} \geq 1,70$ ммоль/л, $\text{ЮЗЛП} \leq 1,0$ ммоль/л (эркаклар) ва $\leq 1,3$ ммоль/л (аёллар) кўрсаткичлар хавф омилларидан ҳисобланади [2]. ЮҚТК асоратларини баҳолаш учун умумий холестерин, ПЗЛП ва ЮЗЛП даражалари аниқланиши лозим [83].

- ЖЦ босқичида ЖАЁК бўлган беморларда қоннинг коагуляцион ҳолатини баҳолаш ва жигар функциясини аниқлаш учун коагулограмма (халқаро нормализацияланган нисбат, протромбин индекси, протромбин вақти, АЧТВ, фибриноген) ўтказиш тавсия этилади [84–89].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси 4).

- ЖАЁКнинг ҳар қандай босқичида СБК скрининги ва пешоб инфекциясини истисно қилиш мақсадида умумий (клиник) пешоб таҳлили, альбумин/оқсил миқдорининг ярим миқдорда баҳоланиши билан, тавсия этилади [90, 91].

Тавсия этилган тавсиялар ишончлилиги даражаси – В (далиллар ишончлилиги даражаси 2).

- ЖАЁКнинг ҳар қандай босқичида СБК скрининги мақсадида қондаги креатинин даражасини аниқлаш тавсия этилади [90, 91].

Тавсия этилган тавсиялар ишончлилиги даражаси – В (далиллар ишончлилиги даражаси 2).

Изоҳлар: СБК тарқалиши ЖАЁК бўлган беморларда 20–55%, ЖАЁК бўлмаганларда эса 5–30% деб баҳоланади. Бу икки ҳолатни бирлаштирувчи умумий хавф омиллари мавжуд. Агар СБК скрининг тестларида аниқланса, кейинги текширувлар СБК бўйича КР асосида амалга оширилади [92]. ЖАЁК ва 2-тур ҚД бўлган беморлар пешоб инфекцияларига мойил бўлади [92, 93].

- ЖАЁКнинг ҳар қандай босқичида гиперурикемияни истисно қилиш ёки баҳолаш учун қондаги мочевина кислотаси даражасини аниқлаш тавсия этилади [94, 95].

Тавсия этилган тавсиялар ишончлилиги даражаси – В (далиллар ишончлилиги даражаси – 2).

Изоҳлар: ЖАЁК ривожланишининг предикторлари сифатида мочевина кислотасининг маълум даражада аҳамияти бор. Унинг даражаси ЖАЁК билан мустақил боғлиқликка эга. Шунингдек, мочевина кислотаси даражасининг юқорилиги семизлик, инсулинрезистентлик, жигар шикастланишининг оғирлик даражаси ва ЖАЁК оғир кечиш хавфи билан боғлиқ. Гиперурикемия маркери сифатида мочевина кислотаси даражаси 360 мкмоль/л дан юқори бўлган ҳолатни ҳисобга олиш мақсадга мувофиқ [93].

- ЖАЁКга шубҳа бўлган беморларда жигар касалликларининг бошқа этиологик сабабларини истисно қилиш учун В ва С гепатит вируслари маркерларини аниқлаш: В вируси (HBsAg) антигенини ва С вирусига (anti-HCV IgG ва anti-HCV IgM) антитаналарни аниқлаш, қондаги иммуноглобулин G (IgG), трансферрин ва церулоплазмин даражаларини текшириш тавсия этилади [1, 75].

Тавсия этилган тавсиялар ишончлилиги даражаси – С (далиллар ишончлилиги даражаси – 5).

Изоҳлар: Клиник амалиётда катталар популяциясида кўп учрайдиган жигар касалликларини истисно қилиш доимо амалга оширилади. Улар қуйидагиларни ўз ичига олади:

- Хроник В ва С гепатити (тегишли скрининг тестлар: HBsAg ва anti-HCV IgG / IgM);

- Аутоиммун гепатит (скрининг – IgG ёки γ-глобулинлар даражаси, уларнинг ошиши аҳамиятга эга);

- Ирдий гемомохроматоз (скрининг – трансферрин темир билан тўйинганлик даражаси > 45%);

- Вильсон касаллиги (скрининг – сийворткада церулоплазмин даражаси < 20 мг/дл) [96–98].

2.4. Инструментал диагностика тадқиқотлари

- ЖАЁК бўлган беморларда жигар улчамлари ва УЗ-хусусиятларини (эхогенлигини, портал гипертензия белгилари, асцит, қон томирлар диаметри, талакак улчами) баҳолаш, жигарда ўчоқли тузилмаларни истисно қилиш, қон

томирлар ўтказувчанлигини текшириш мақсадида қорин бўшлиғи органларининг комплекс УЗИ текшируви тавсия этилади [99, 100].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси – 5).

Стеатоз диагностикаси

● ЖАЁКга шубҳа бор беморларда стеатозни аниқлаш учун биринчи навбатда қўлланиладиган метод сифатида қорин бўшлиғи органларининг комплекс УЗИси тавсия этилади [99–101].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – В (далиллар ишончилиги даражаси – 2).

Изоҳлар: ЖАЁК учун УЗ белгилар қуйидагилардан иборат:

- паренхиманинг диффуз гиперэхогенлиги ва тузилишида номукамаллик;
- қон томир тасвири аниқ эмаслиги ёки ўта белгиланганлиги;
- эхосигналнинг дистал сўнишлари [99, 100].

Кўп ҳолларда стеатозни аниқлашда оддий трансабдоминал УЗИ қўлланилади, чунки у оммавий, хавфсиз, арзон ва самарали ҳисобланади. 34 та тадқиқот (2815 нафар бемор) мета-таҳлилида УЗИнинг сезувчанлиги 85% (95% ИШ 80–89%), махсуслиги эса 94% (95% ИШ 87–97%) ни ташкил этган. Чекловлар: УЗИ стеатозни фақат ёғ миқдори ≥ 12.5 –20% бўлганда аниқлайди, семизликда аниқлиги камаяди ва оператор малакасига боғлиқ [101].

● ЖАЁКга шубҳа бор беморларда стеатозни аниқлаш ва унинг даражасини баҳолаш учун ихтисослаштирилган муассасаларда (ЛПУ) "назоратли сўниш параметри" (Controlled Attenuation Parameter – CAP) бўйича текширув тавсия этилади, агар бу усул мавжуд бўлса [103, 104].

Тавсия этилган тавсиялар ишончилиги даражаси – А (далиллар ишончилиги даражаси – 2).

Изоҳлар: Стеатоз даражасини аниқлашда CAP усули FibroScan қурилмаси орқали амалга оширилади. Бу усул минимал ва ўртача даражадаги стеатозни аниқлашда юқори сезувчанлик ва махсусликка эга. Агар стеатоз кучли бўлса, натижалар гетероген бўлади (ТМИ, ёш, зонд тури таъсири). 16 тадқиқотнинг мета-таҳлилида (2346 бемор) CAP натижалари гистология билан солиштирилган:

- стеатоз ва нормани фарқлашда AUROC 0,819 (95% ИШ 0,769–0,869);
 - енгил ва оғирроқ стеатозни фарқлашда AUROC 0,754 (95% ИШ 0,720–0,787).
- Оптимал чегара қиймати – 294 дБ/м (сезувчанлик 0,790; махсуслик 0,740) [103].

CAP — стеатозни тез ва стандарт аниқлашнинг истиқболли усулидир, лекин МРТ-PDFF билан солиштирганда аниқлик жиҳатдан пастроқ.

● ЖАЁКга шубҳа қилинган беморларда стеатозни тасдиқлаш ва уни миқдорий баҳолаш учун, агар мавжуд бўлса, ихтисослаштирилган тиббиёт муассасаларида жигарда ёғ фракциясини аниқлаш имкониятига эга бўлган магнит-резонанс томография (МРТ-PDFF) қўлланилиши иккинчи даражали усул сифатида тавсия этилади [105].

Тавсия ишончилиги даражаси – А (далиллар ишончилиги даражаси – 1).

Изоҳлар: МРТ-PDFF усули жигардаги ёғ миқдорини аниқлаш имконини беради. Энг аниқ натижалар протон зичлигига асосланган ёғ фракциясини (Proton Density Fat Fraction – PDFF) баҳолаш орқали аниқланади. Аунан PDFF кўрсаткичи жигардаги ёғ миқдори ва ҳажми билан яқин боғлиқ. Яқинда ўтказилган мета-таҳлилида (635 нафар ЖАЁК гистологик тасдиқланган бемор қатнашган 6 тадқиқот) қуйидаги AUROC кўрсаткичлари қайд этилган:

5% учун – 0,98;
33% учун – 0,91;
66% учун – 0,90.

Сезувчанлик ва махсуслик мос равишда: 93 ва 94%, 74 ва 90%, 74 ва 87% [105].
Шунга қарамасдан, МРТ-PDFF усулининг юқори аниқлигига қарамай, унинг қимматлиги ва мавжудлик чекланганлиги уни кенг клиник амалиётда қўллашни чеклайди.

Стеатогепатит диагностикаси

● ЖАЁК билан оғриган ва НАСГга шубҳа бор беморларда жигар биопсияси (тешиб олиш ёки лапароскопик усулда) ва олинган тўқимага морфологик (патоморфологик) таҳлил ўтказиш тавсия этилади. Бу орқали яллиғланиш белгилари (стеатоз, баллон дистрофияси, лобуляр яллиғланиш), стеатоз ва фиброз даражаси ҳамда бошқа сабабларни истисно қилиш мумкин бўлади [75, 106].

Тавсия ишончилиги даражаси – С (далиллар ишончилиги даражаси – 5).

Изоҳлар: Ҳозирча яллиғланиш (стеатогепатит) учун ноинвазив ташхис усуллари мавжуд эмас, жигар биопсияси “олтин стандарт” ҳисобланади. НАСГ ташхисини қўйиш учун бир вақтда стеатоз, баллон дистрофия ва лобуляр яллиғланиш гистологик аниқланиши шарт [107–110].

Қуйидаги ўзгаришлар ҳам учраши мумкин, лекин ташхис учун шарт эмас:

- портал яллиғланиш,
- полиморфоядро инфилтратлар,
- Мэллори – Денк таначалари,
- апоптоз таналари,
- вакуолизацияланган ядролар,
- микровезикуляр стеатоз,
- мегамитохондриялар.

Перисинуоидал ва перицентрал фиброзлар тез-тез учрайди, аммо диагностик меъёр сифатида қабул қилинмаган.

«Чегаравий НАСГ» тушунчаси аниқ эмас ва қўлланмаслиги тавсия этилади.

«Сўнган (burned-out) НАСГ» – MetC хавф омиллари бўлган беморларда оғир НАСГ формаларининг орқага қайтиши (стеатоз, яллиғланиш ёки баллон дистрофиянинг камайиши) ҳолатини англатади.

СК-18 (цитокератин 18), клиник кўрсаткичлар комбинацияси, PNPLA3 I148M мутацияси билан боғлиқ моделлар ва бошқа визуализация усуллари (НАСГ учун) ҳозирча етарли тадқиқотлар билан тасдиқланмаган ёки клиник амалиётда оддий қўллаш учун қийин, шунинг учун тавсия этилмайди [106].

Шунингдек, биопсия ЖАЁКнинг қуйидаги хусусиятларини ҳам баҳолаш имконини беради:

- стеатоз мавжудлиги,
- фиброз даражаси,
- лобуляр яллиғланиш даражаси,
- жигар шикастланишининг бошқа сабабларини истисно қилиш.

2005 йилда морфолог мутахассислар консенсуси асосида ЖАЁК учун NAS (NAFLD Activity Score) шкаласи таклиф қилинган, у Brunt ва Matteoni (1999) шкалалари модификацияси бўлиб, морфологик ўзгаришларни 0 дан 8 гача баҳолайди:

- стеатоз,
- лобуляр яллиғланиш,

- баллон дистрофия,
- фиброз стадияси [110] (илова Г1).

Бу шкала даволаш самарадорлигини баҳолашда ҳам қўлланилиши мумкин [77, 111].

2012 йилда морбид семизликда жигар ҳолатини баҳолаш учун SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis) тизими таклиф қилинган ва 2014 йилда валидизация қилинган. У қуйидаги компонентлардан иборат:

- S – стеатоз даражаси,
- A – баллон дистрофия ва лобуляр яллиғланиш,
- F – фиброз стадияси.

Натижалар индекси S1A2F3, S2A1F1 каби ифода қилинади (илова Г2) [109].

SAF тизими FLIP (Fatty Liver Inhibition of Progression) алгоритми асосида морфологик ташхис сифати ва стандартлашувини оширишга хизмат қилади [109].

Агар жигар тўқимасининг гистологияси бўлмаса, лекин яллиғланиш маркерлари (трансаминазалар кўтарилиши), фиброз ҳақида ноинвазив маълумотлар бўлса, мутахассислар фикрига кўра, “эҳтимолий НАСГ” ташхисини қўйиш мумкин.

Фиброзни диагностикаси

- NAJBP бўлган беморларда кучли фиброз ва циррозни истисно қилиш мақсадида NFS (NAFLD Fibrosis Score – NAJBPда фиброзни баҳолаш) ва FIB-4 (Fibrosis-4 index – фиброз индекси-4) каби ноинвазив патентланмаган тестлардан кенг клиник амалиётда фойдаланиш тавсия этилади [112].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Эркин фойдаланиш мумкин бўлган ноинвазив тестлар орасида энг синовдан ўтган ва ишончлилари – бу NFS ва FIB-4. Клиник амалиётда қуйидаги чегара қийматлардан фойдаланилади: FIB-4 учун 1,3 ва NFS учун –1,455 (юқори сезувчанлик), FIB-4 учун 3,25 ва NFS учун 0,676 (юқори махсуслик). NFS ва FIB-4 қуйидаги афзалликларга эга: 1) оддий ва клиникада кенг тарқалган кўрсаткичларга асосланган; 2) натижаларни бемор ётоғида бепул онлайн-калькуляторлар орқали осонча аниқлаш мумкин; 3) оғир фиброзни аниқлашда яхши умумий диагностик аниқликка эга – буни мета-таҳлил (36 та тадқиқот, 9074 бемор) тасдиқлайди: AUROC FIB-4 учун 0,80, NFS учун 0,78, NPV \geq 90% [112]. Камчиликлар: 1) оғир фиброз учун хато ижобий натижалар эҳтимоли – PPV < 70%; 2) 1/3 ҳолатда натижа ноаниқ (чегара қийматлар орасида); 3) катта ёшда ташхис аниқлигига таъсир эҳтимоли бор. Бу муаммо 65 ёшдан катталар учун юқори чегара қийматлари қабул қилиниши билан ҳал этилган: FIB-4 учун 2,0, NFS учун 0,12 [113]. Катта ёшлилар ва ҚД бўлган беморларда индексларнинг ахборотлик даражаси паст бўлиши мумкин [114].

- ЖАЁК бўлган беморларда кучли фиброзни истисно қилиш мақсадида, агар мавжуд бўлса, FibroTest® каби ноинвазив патентланган тестлардан фойдаланиш тавсия этилади [112, 366, 367].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Патентланган сийворотка тестларидан энг кенг тарқалганлари – FibroMeter™, FibroTest® ва ELF™. Бу тестларнинг умумий диагностик аниқлиги қоникарли, аммо клиник амалиётда кенг қўлланиши уларнинг юқори нархи ва чекланган мавжудлиги билан чекланган [102, 112, 366, 367].

- ЖАЁК бўлган беморларда фиброз стадиясини баҳолаш ва кучли фиброз/ЖЦни истисно қилиш мақсадида, агар мавжуд бўлса, махсус ихтисослаштирилган тиббий муассасаларда жигарнинг транзиент

эластографиясини ўтказиш тавсия этилади [112].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Транзиент эластография – ЖАЁК бўлган беморларда жигар тўқимасининг қаттиқлигини баҳолашда энг кенг қўлланиладиган усул бўлиб, у бўйича энг кўп маълумот тўпланган. Катта мета-таҳлилда (17 та тадқиқот, М-датчик, 2642 бемор; 3 та тадқиқот, XL-датчик, 318 бемор) ушбу усулнинг 3-босқич фиброз ва циррозни аниқлашда яхши диагностик аниқликка эга экани кўрсатилган: АУС – М-датчик учун 0,87 ва XL-датчик учун 0,86; цирроз учун – М-датчик 0,92 ва XL-датчик 0,94 [112]. ЖАЁКда оғир фиброзни ташхислаш учун жигар тўқимаси қаттиқлигининг чегара қиймати бўйича ягона фикр йўқ, аммо сўнгги маълумотларга кўра ≥ 8 кПа қиймати таклиф этилмоқда, сезувчанлик – 93% [115]. Натижага яллиғланиш фаоллиги таъсир қилиши мумкин (АЛТ юқори бўлса, натижа ишончсиз бўлади).

- ЖАЁК бўлган беморларда жигар тўқимаси қаттиқлигини баҳолаш мақсадида, агар транзиент эластография мавжуд бўлмаса, УЗИ асосидаги эластометрия (сйрак тўлқинли ультратовуш эластометрияси) қўлланилиши тавсия этилади [102,112].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Сйрак тўлқинли ультратовуш аппарати билан жигар қаттиқлигини ўлчаш транзиент эластографияга яқин аниқликка эга, аммо ЖАЁК бўлган беморларда бу бўйича маълумотлар чекланган. Жигар қаттиқлигини аниқлашда энг аниқ усул – магнит-резонанс эластографияси, аммо у қиммат, мавжудлиги чекланган ва асосан клиник тадқиқотларда қўлланилади.

- ЖАЁК бўлган беморларда кучли фиброз/ЖЦ ҳолатида портал гипертензия белгилари (ёзувча ва ошқозон варикоз томирлари, портал гастропатия белгилари)ни аниқлаш мақсадида эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) ўтказиш тавсия этилади [116].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далиллар ишонч даражаси 5).

3. ЖАЁКни даволаш, шу жумладан дори воситаларисиз ва дори воситалари билан терапия, диетотерапия, оғриқни камайтириш, даволаш усуллари қўллаш бўйича тиббий кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар

ЖАЁКни даволаш икки мақсадни ўз ичига олиши керак:

1. жигар касаллигининг илгариллашини олдини олиш, стеатоз, стеатогепатит ва фиброзни қайтариш;

2. кардиометаболик хавф омилларини камайтириш.

Принципиал жиҳатдан ЖАЁКни даволаш дори воситаларисиз (диета ва жисмоний фаоллик) чора-тадбирларга ва фармакотерапияга бўлинади.

3.1. ЖАЁКда дори воситаларисиз терапия

3.1.1. Жисмоний фаоллик

- ЖАЁК бўлган беморларга жигарда ёғ миқдорини камайтириш мақсадида мунтазам жисмоний фаоллик тавсия этилади [117, 118].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан катталар учун жисмоний фаоллик бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган бўлиб, улар ЖАЁК билан боғлиқ бир қатор касалликларнинг олдини олишга қаратилган [117]. ЖАЁК бўлган беморларга ҳафтанинг давомида ўртача шиддатли аэробик жисмоний фаолликка камида 150–300 дақиқа ёки юқори шиддатли аэробик фаолликка камида 75–150 дақиқа ажратиш ёки ҳафта давомида ўртача ва юқори шиддатли фаолликни бирлаштириш тавсия этилади. Ҳафтада камида икки марта аэробик юкламаларни

ўртача ёки юқори шиддатли жисмоний фаоллик (куч машқлари) билан тўлдириш керак, бу машқлар тананинг барча мушак гуруҳларига қаратилган бўлиши лозим [117, 118].

Интенсивлик – бу жисмоний фаолликнинг суръати ёки муайян машқни ёки фаолиятни бир вақт бирлигида бажариш учун талаб қилинадиган куч миқдоридир (масалан, 5 км/соат тезликда юриш). Интенсивлик шундай тавсифланиши мумкин: инсон белгиланган фаолиятни бажаришда қанчалик куч сарфлаётгани.

Ўртача шиддатли жисмоний фаоллик юрак уриш частотасини оширади, бироқ фаоллик пайтида бемалол суҳбатлашиш мумкин. Намуналар: тез юриш, рақс, боғ иши, уй юмушлари, болалар билан фаол ўйинлар, ит билан юриш ва ҳ.к.

Юқори шиддатли жисмоний фаоллик (масалан, югуриш, аэробика, узоқ масофага сузиш, тез велосипед ҳайдаш, тоғга чиқиш ва ҳ.к.) юрак уришини ва нафас олиш частотасини кескин оширади, кўп терлашга олиб келади [117].

Жисмоний фаоллик бўйича тавсиялар беморнинг жисмоний тайёргарлиги ва юкламага боғлиқ касалликлари хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда шакллантирилиши лозим. Чунки ЖАЁК бўлган беморларнинг 95%ида ортиқча вазн ёки семизлик мавжуд, шу сабабли «Семизлик» клиник протоколи қоидаларини ҳам ҳисобга олиш мақсадга мувофиқ [119].

Систематик таҳлил ва мета-таҳлилларда жисмоний машқлар жигардаги ёғ миқдорини тананинг умумий оғирлигини сезиларли даражада камайтирмасдан ҳам камайтириши аниқланган [118, 120–123]. 115 нафар ЖАЁК ва предиабетли беморлар иштирок этган тадқиқотда ҳафтасига 2–3 марта, 30–60 дақиқалик юқори шиддатли аэробик машқлар 6 ой ва ундан ортиқ муддатда жигарда ёғ миқдорини 24,4%га камайтиргани кўрсатилган [124]. Систематик таҳлилда ҳафтасига 3 марта 12 ҳафта давомида бажарилган аэробик ва куч машқларининг самараси тасдиқланган [120]. ЖАЁК бўлган беморларда МРТ ва спектроскопия усулида жигардаги ёғ миқдорини баҳолашга асосланган тадқиқотда ҳафтасига 3 марта 30–40 дақиқа давомида бажарилган юқори шиддатли велоэргометр машқлари фаолсиз ҳаёт тарзи кечирувчи гуруҳ билан солиштирилганда ёғ миқдорини сезиларли камайтиргани кўрсатилган [125, 126].

Аэробик юкламаларни бажаришда қийинчиликка дуч келадиган беморларга (масалан, паст кардиореспиратор тайёргарлик) куч машқлари (оғирлик билан машқлар) тавсия қилиниши мумкин, чунки улар ҳам липидлар алмашинувини яхшилайдди ва ЖАЁК кечишини яхшилайдди [120].

Умуман олганда, беморларни жисмоний фаолликка кўпроқ эътибор қаратишга ундаш керак. Фаолликнинг давомийлиги ва шиддати бўйича энг мақбул юклама индивидуал равишда танланиши лозим [127].

3.1.2 Диета

Диетадаги ўзгаришлар ЖАЁКни дори воситаларисиз даволаш ва ортиқча вазни камайтириш учун энг самарали усул ҳисобланади.

● ЖАЁК бўлган беморларга жигарда ёғ миқдорини камайтириш мақсадида Ўрта Ер денгизи (Средиземноморье) туридаги овқатланиш тамойилларига риоя қилинган ҳолда мувозанатлаштирилган диета тавсия этилади [128–130].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Ўрта Ер денгизи туридаги овқатланиш – бу, аввало, макронутриентлар таРКТбига (углеводлар 50–60%, ёғлар 30%, оқсиллар 20%) ва мувозанатли ёндашувга асосланган илмий концепциядир. Бу турдаги овқатланишда табиий антиоксидантлар, яллиғланишга қарши фаолликка эга биологик компонентлар кўп

ва гликемик индекс паст бўлади. Ушбу турдаги овқатланишда асосий ёғ манбаси сифатида зайтун ёғи ишлатилади, сабзавотлар, мевалар, ёнғоқлар, буғдой ва дуккакли маҳсулотлар, балиқ ва денгиз маҳсулотлари кўп миқдорда истеъмол қилинади; сут маҳсулотлари ва гўшт маҳсулотлари кам миқдорда истеъмол қилинади. Бу овқатланиш турининг фойдали таъсири полифеноллар, каротиноидлар, олеин кислотаси, кўп кўш боғли ёғ кислоталари (КҚБЁК), озиқ-овқат толалари, кверцетин каби моддалар билан боғланган [128, 131]. Иккита кўндаланг тадқиқотда Ўрта Ер денгизи туридаги овқатланишга риоя этиш ЖАЁК ва НАСГ ривожланиш хавфи билан тескари корреляцияда экани кўрсатилган [132, 133].

Рандомизация қилинган айланма тадқиқотда 6 ҳафта давомида Ўрта Ер денгизи туридаги овқатланиш фон бўлганида, стандарт камёғли юқори углеводли диета билан солиштирилганда жигарда ёғ миқдори 39%га (7%га нисбатан) камайгани ва НОМА-IR кўрсаткичи тана вазни ўзгаришидан қатъи назар пасайгани аниқланган [134]. Бу турдаги овқатланишга риоя қилиш ЖАЁК оғир кечишини ижобий прогностик факторлардан бири ҳисобланади [135]. Унинг афзалликлари шундаки, у узок муддат давомида соғлиққа зарарсиз амалга оширилиши мумкин ва беморнинг географик жойлашуви ҳамда шахсий таъбидан келиб чиқиб мослаштириш имкони мавжуд [127].

- ЖАЁК бўлган беморларга жигарда ёғ тўпланишини камайтириш мақсадида кўшимча фруктоза сақловчи маҳсулотлар истеъмолидан воз кечиш тавсия этилади [136, 137].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Кўшимча фруктоза (асосан ширинликлар ва қандли ичимликларда бўлади) истеъмоли ЖАЁК ривожланишига ҳисса қўшади. Назоратли тадқиқотлар мета-таҳлиллари шундан далолат бердики, кўшимча фруктозани истеъмол қилиш жигарда ёғ миқдорини ва АЛТ даражасини сезиларли оширади. Бу салбий таъсир қисман овқатнинг калориялиги ортиши билан боғлиқ. Табiiй манбалардан (асал, мева, қуритилган мевалар) олинадиган фруктозанинг ЖАЁКга салбий таъсири аниқланмаган, агар овқатланиш энергия баланси сақланса [136, 137].

- ЖАЁК бўлган, лекин ортиқча вазн ёки семизлиги йўқ беморларга ҚТК ва саркопениянинг олдини олиш, висцерал ёғни камайтириш ва инсулинга резистентликни пасайтириш мақсадида ЖССТ тавсияларига мувофиқ мунтазам жисмоний фаоллик ва Ўрта Ер денгизи туридаги овқатланишга риоя қилиш тавсия этилади [117, 128, 363].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 3).

Изоҳ: ЖАЁК ва нормал тана вазнига эга беморларни бошқариш клиник муаммодир. Бу ҳолатда жигар ёғлиги кам учрайдиган сабабларини (моноген касалликлар, дори таъсири ва ҳ.к.) инкор этиш учун пухта дифференциал ташхис талаб этилади. Умумий вазни камайтириш тавсияси кўпинча улар учун тўғри келмайди, бироқ РКТда ҳаёт тарзини ўзгартириш нормал вазни ЖАЁК беморларида 3–5% вазн камайиши фонда ремиссияга олиб келиши кўрсатилган [1, 138, 139]. Бу гуруҳдаги беморларда диета ва жисмоний машқлар ИРни камайтириш, мушак массасини ошириш, ҚТК ва унинг асоратларини профилактика қилиш нуқтаи назаридан фойдали бўлиши мумкин. Бундай беморларга алкоголь, кўшимча фруктоза, то‘йинган ёғлар, оддий углеводлар, кучли қайта ишланган маҳсулотлар истеъмолини камайтириш тавсия этилади [140].

- ЖАЁК бўлган беморларга жигарда ёғ тўпланиши ва фиброз илгариланишининг

олдини олиш учун ҳар қандай миқдордаги алкогольни истеъмол қилмаслик тавсия этилади [141].

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси В (далиллар ишонч даражаси 3).

Изоҳ: Ҳозирги кунда маълумки, кардиометаболик хавф омилларидан ташқари, спиртли ичимликларни қабул қилиш ҳам стеатоз, стеатогепатит ва жигар фиброзини ривожлантиради. Аёллар учун кунлик 20 г, эркаклар учун 30 г этанол миқдоридан ортиқ алкоголь қабул қилиш билан боғлиқ. Алкогол ёки асосий сабаб сифатида (алкоголли жигар ёғлилиги), ёки касалликни кучайтирувчи омил сифатида таъсир қилиши мумкин [142, 143]. Систематик таҳлилда шу нарса ҳам кўрсатилдики, ҳатто шартли равишда хавфсиз деб ҳисобланган дозалар ҳам касалликнинг илгарилашини кучайтиради [141].

Семизлик бўлган беморларда вазни камайтиришга оид тавсиялар 3.3.2 «ЖАЁКни семизлик билан биргаликда даволаш» бўлимида келтирилган.

3.2. ЖАЁКни медикаментоз терапияси

Ҳозирги кунда ЖАЁК патогенези, клиник кечиши ва прогнозини тушунишда эришилган ютуқларга қарамай, ушбу касалликни дори воситалар билан даволаш масалалари ҳали ҳам муҳокама қилинмоқда. Углевод ва липид алмашинуви, тиреоид йўли, аутофагия ва апоптоз каби метаболик йўлларга йўналтирилган препаратлар бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. ЖАЁКни даволашда асосий нишонлар – стеатоз (кардиометаболик хавфнинг мустақил омили), яллиғланиш ва фиброзидир [144, 145]. ЖАЁКнинг барча фенотиплари КТК, эндокрин касалликлар ва бошқа метаболик бузилишлар хавфининг ошиши билан боғлиқ [146]. ЖАЁКнинг ўзига хос жиҳати – унинг мультитизимли ва коморбид характерда бўлиши бўлиб, бу терапевтик ёндашувларга таъсир қилади. Шу асосда ЖАЁК терапиясида икки асосий мақсад шаклланади:

1. гепатоцитлардаги липид миқдорини камайтириш, яллиғланиш фаоллигини пасайтириш, фиброз ривожланишининг олдини олиш ёки секинлаштириш;

2. гепатоцитларда ортиқча липид, яллиғланиш ва/ёки фиброз билан боғлиқ бўлган беморнинг кардиометаболик хавфини камайтириш.

Шу боис, оптимал дори воситаси ушбу икки мақсадга бир вақтда эришишни таъминлаши, иқтисодий жиҳатдан мақбул бўлиши ва хавфсизлик профили юқори бўлиши керак.

ЖАЁКни даволашда қўлланиладиган дори воситаларини шартли равишда 2 гуруҳга бўлиш мумкин:

1. гепатотроп таъсирга эга препаратлар, жумладан ЖАЁК учун рўйхатдан ўтказилган кўрсаткичли дори воситалари; айримлари полипотент таъсирга эга бўлиб, юрак-қон томир тизими, липид ва углевод алмашинувида таъсир кўрсатади;

2. ЖАЁКга хос коморбид ҳолатларни даволаш учун рўйхатдан ўтказилган, бироқ гепатотроп таъсирга ҳам эга бўлган препаратлар. Масалан, статинлар (ГМГ-КоА редуктаза ингибиторлари) – гиперхолестеринемия ва дислипидемияни даволашда; ГЛП-1 аналоглари (лираглутид, семаглутид**) ва SGLT-2 ингибиторлари (дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**, ипраглифлозин**) – 2-тур қандли диабетни даволашда.

Ушбу бўлимда 1-гурӯҳ – гепатотроп препаратлар кўриб чиқилади. 2-гурӯҳ препаратлари коморбид ҳолатларни даволаш бўлимида ёритилади.

Гепатотроп препаратлар самарадорлиги қуйидагилар орқали баҳоланади:

- АЛТ даражаси динамикаси (яллиғланишнинг суррогат маркери);

- жигарда ёғ миқдорини баҳоловчи ноинвазив усуллар – CAP ёки MPT-PDF (агар мавжуд бўлса);

- фиброзни баҳоловчи ноинвазив методлар (ҳисоблаш индекслари, эластография) (2-бўлимга қаранг: «Касалликни ташхислаш»).

Сийдик-аланинтрансаминаза (АЛТ) ва аспартаттрансаминаза (АСТ) гепатоцеллюляр шикастланишнинг (яллиғланишнинг) ишончли лаборатор белгилари бўлиб, уларнинг пасайиши даволаш самарадорлигини баҳолашда асос бўлади. АЛТ гепатоцит шикастланиши учун АСТга нисбатан аниқроқ кўрсаткич ҳисобланади [147]. Сийрак, лекин йўналтирувчи маълумотлар мавжуд: АЛТ ва АСТ даражалари ошиши ҳазм тизими (айниқса, жигар), онкология ва ҚТКдан ўлим кўрсаткичлари билан ижобий корреляцияда [148, 149]. АЛТ >30 ед/л (эркаклар) ва >19 ед/л (аёллар) бўлиши жигар касалликлари ва СДдан ўлим хавфи ошиши билан боғлиқ [147, 150]. ЖАЁК ва АЛТ юқори бўлган беморларда Фрамингем шкаласи бўйича ИБС ривожланиши хавфи ошган, айтиқса аёлларда [151].

Ҳозирча ЖАЁКни даволашда гистологик маълумотлар (биопсия) асосида самарани баҳоловчи тадқиқотлар кам ва «қатъий» якуний нукталар (умр давомийлиги, ўлим) билан боғлиқ ишланмалар деярли мавжуд эмас. Аммо суррогат маркерлар (АЛТ, ГГТ даражалари) ва фиброзни баҳоловчи тадқиқотлар (РКТ ва кузатув тадқиқотлари, мета-таҳлиллар) анча кўп. Бу биопсиянинг инвазивлиги, қимматлиги ва ҳар жойда мавжуд эмаслиги билан изоҳланади.

Ҳозирги клиник амалиётда даволаш самарадорлиги асосан АЛТ динамикаси орқали баҳоланади, стеатоз ва фибрознинг динамикасини баҳоловчи замонавий ноинвазив усуллар мавжуд [1]. Даво воситасини танлаш касалликнинг клиник кўриниши, фенотипи ва кечиши хусусиятларига боғлиқ бўлиб, ҳар бир бемор учун индивидуал равишда врач томонидан белгиланади.

- ЖАЁКни медикаментоз терапияси ҳаёт тарзини ўзгартириш (жисмоний фаоллик ва тўғри овқатланиш) чоралари билан биргаликда тавсия этилади, айтиқса улар самарасиз бўлган ёки амалга оширишда тўсиқлар мавжуд бўлса, шунингдек касаллик прогрессия қилса [152, 153].

Тавсия даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 1).

Изоҳ: Жисмоний фаоллик ва овқатланиш тартибини ўзгартириш ЖАЁКни даволашда асосий рол ўйнайди. Тадқиқотларга кўра, фақат 10% беморлар жисмоний фаолликка асосланган ёндашув фонида бир йилда вазни камайтиради ва уларнинг ярмидан камроғи 5 йил ичида натижани сақлаб қолади [154]. Шунингдек, сўнгги йиллардаги мета-таҳлиллар ҳаёт тарзига таъсир қилувчи чораларнинг ЖАЁКнинг узоқ муддатли натижаларига таъсири ноаниқ эканини кўрсатмоқда, бу тадқиқотлар муддатининг қисқалиги (2 йилдан кам) ва гетерогенлиги билан боғлиқ [152, 153, 155].

- ЖАЁК бўлган беморларга гепатоцитларда ёғ миқдорини камайтириш, яллиғланишни пасайтириш ва фибрознинг ривожланишининг олдини олиш мақсадида урсодезоксихол кислотаси (УДХК)** ни 13–15 мг/кг/сут дозада тайинлаш тавсия этилади [156, 157].

Тавсия даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 1).

Изоҳ: Гистологик тасдиқланган НАСГ ва жуфт биопсияга эга бўлган беморларда 12 ой давомида УДХК** ни 13–15 мг/кг суткалик дозада қўллаш жигар стеатози даражасини, АЛТ, АСТ, ГГТ ва ЩФ миқдорини камайтиришда назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли самара берган [158]. Шунингдек, 6 ойлик даволашда ҳам шунга ўхшаш натижалар қайд этилган [159].

Бошқа бир тадқиқотда УДХК** ни юқори дозада (28–35 мг/кг/сут – йўриқномада кўрсатилган дозадан юқори) 12 ой давомида қўллаш, биопсия орқали тасдиқланган НАСГ бўлган беморларда АЛТ даражасининг ишончли камайишига олиб келган: тадқиқот охирида ҳар бешинчи беморда АЛТ нормаллашган, плацебо гуруҳида эса бу кўрсаткич тахминан ҳар йигирманчи беморда кузатилган. Бу натижалар беморларнинг вазнидаги ўзгаришлардан мустақил бўлган. УДХК** гуруҳида FibroTest® кўрсаткичларининг ишончли камайиши қайд этилган (антифибротик таъсир эҳтимоли). Салбий ҳолатлар кузатилмаган [160].

2018 йилда ўтказилган 4 та тадқиқот асосида 510 нафар иштирокчида ўтказилган миллий мета-таҳлил натижаларига кўра, УДХК** ЖАЁКда юқори хавфсизлик профилига эга, аммо гистологик ва биокимёвий кўрсаткичларга таъсири аниқланмаган [161]. Бироқ кейинги систематик шарҳ ва икки мета-таҳлилда УДХК** қўлланилиши АЛТ, АСТ ва ГГТ даражалари камайиши ҳамда жигар стеатози пасайишига олиб келиши кўрсатилган [156, 162, 163]. «ЮТУҚ» номли проспектив, кўп марказли кузатув тадқиқотида ЖАЁК бўлган беморларга 15 мг/кг дозада 6 ой давомида УДХК** қўлланилиши АЛТ, АСТ, ГГТ, умумий холестерин, триглицеридлар, ПЗЛП миқдорларини ва FLI (Fatty Liver Index) индекси даражасини статистик жиҳатдан ишончли камайтиргани аниқланган ($p < 0,001$). NFS индекси бўйича фиброз ривожланиши қайд этилмаган [164].

Молекуляр тадқиқотларга кўра, УДХК** ўзининг стеатоз ва яллиғланишни камайтириш таъсирини аутофагияни модуляция қилиш орқали амалга оширади. У гомеостазнинг асосий интрацеллюляр сенсорларидан бири – АМПКни фаоллаштиради, унинг фаоллиги жигар стеатози пайтида пасаяди [25, 165]. ЖАЁК бўлган беморларда УДХК** липофагия ва митофагияни стимуляция қилиб, жигардаги ёғ миқдорини, липотоксик таъсирни ва яллиғланишни камайтиради. Аутофагия Bcl-2/беклин-1 оқсиллари орқали апоптоз билан боғлиқ бўлиб, УДХК** антиапоптотик таъсири яхши маълум [166]. Стеатоз ва яллиғланишнинг камайиши фиброз ривожланишига тўсқинлик қилади. Доклиник тадқиқотларда УДХК** жигар стеатозини TGR5 лиганди сифатида камайтириши аниқланган [167]. ЖАЁК моделидаги тадқиқотда УДХК** стеатоз ва фиброз ривожланишининг олдини олиши, аммо гепатоцитлар деградациясига сезиларли таъсир кўрсатмаслиги исботланган. У жигарда липогенезни камайтиради, тўқималарнинг инсулинга сезгирлигини оширади, ўсимлик кислоталарини синтез қилишни тиклайди ва GPBAR1 фаоллигини ижобий модуляция қилади [168].

УДХК** ни қўллаш тавсия этилган даври – камида 6 ой; клиник тадқиқотларда энг самарали доза – 13–15 мг/кг/сут.

- ЖАЁК бўлган беморларда стеатоз ва яллиғланиш даражасини камайтириш, касалликнинг прогрессиясини секинлаштириш мақсадида, агар фиброз F2 ва ундан юқори бўлса, α -токоферол ацетати (Е витамини) ни 800 ХЭ/сутка дозада тайинлаш тавсия этилади [169–173].

Тавсия даражаси: А (далиллар ишонч даражаси 1).

Изоҳ: Е витамини гистологик тасдиқланган прогрессирловчи НАСГ бўлган беморларда ЖАЁКни даволашда қўлланилади ва PIVENS рандомизацияланган тадқиқоти натижаларига асосланган клиник тавсияларга киритилган [1, 174–177]. 800 ХЭ/сут дозада 22 ой давомида қўлланган Е витамини плацебога нисбатан стеатоз, яллиғланиш ва баллон дистрофияга ижобий таъсир кўрсатган, аммо фиброзга таъсир этмаган [169].

Агар НАСГ 2-тур қандли диабет билан бирга кечса, гистологик самара фақат #витамин Е (800 ХЭ/сут) ва #пиоглитазон (45 мг/сут) комбинациясида 18 ойлик даволашдан кейин қайд этилган; фиброзга таъсир қайд этилмаган [170]. Катта миқёсли назорат тадқиқотида гистологик тасдиқланган НАСГ ва илгарилаган фиброз (мостовид фиброз, цирроз) бўлган беморларда #витамин Е ни 800 ХЭ/сут дозада 2 йилдан ортиқ даволаш ўлим, трансплантация ва декомпенсация хавфини камайтирган. Ўртача кузатув муддати – 5,6 йил [173]. Мета-таҳлилларга кўра, #витамин Е лаборатор кўрсаткичларни яхшилайти, стеатоз ва яллиғланишнинг гистологик белгиларига ижобий таъсир кўрсатади [171, 172].

Бироқ юқори дозада #витамин Е қўллашнинг хавфсизлигига оид масала – барча сабабларга кўра ўлим ва геморрагик инсулт хавфининг ошиши – 2005 ва 2013 йиллардаги мета-таҳлилларда кўрсатилган [178, 179], аммо 2014 йилдаги кейинги мета-таҳлилда бу маълумотлар тасдиқланмаган [180]. Шунингдек, Е витаминини қабул қилиш билан простата саратони ривожланиши хавфи ўртасида боғлиқлик муҳокама қилинган [181]. Бироқ бу тадқиқотларда Е витаминининг ЖАЁК бўлган беморлар учун хавфсизлиги баҳоланмаган.

- Е витаминининг (>300 мг/сут) юқори дозалари ацетилсалицил кислотаси**, варфарин**, тамоксифен** ва циклоспорин** билан бирга қўлланилганда ушбу дори воситаларининг фаолиятини ўзгартириши мумкинлиги ҳисобга олиниши керак [182]. Шу сабабли, юқори дозада Е витамини тайинлашда эҳтиёткорликка риоя қилиниши ва беморнинг дори воситаларига оид анамнези инobatга олиниши лозим. ЖАЁК ва 2-тур қандли диабет (ҚД2) бўлган беморларда Е витамини тайинлашнинг эҳтимолий фойдаси муҳокама қилинган [56, 170]. Тавсия этиладиган даволаш давомийлиги – камида 12 ой.

- ЖАЁК ва ҳолсизлик/чарчоқдан шикоят қилувчи беморларга ушбу ҳолатни тузатиш мақсадида адеметионинни** 10–25 мг/кг/сут (лекин суткада 1600 мг дан ортиқ эмас) дозада оғиз орқали қабул қилиш тавсия этилади [183, 184].

Тавсия даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Гепатоген ҳолсизлик/чарчоқ беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради ва жисмоний фаолликни ошириш бўйича тавсияларга риоя қилишни чеклайди. Адеметиониннинг** ЖАЁК ва бошқа жигар касалликлари билан боғлиқ ҳолсизлик/чарчоқ ҳолатига таъсири систематик шарҳлар ва мета-таҳлилларда кўрсатилган [183, 184]. НАСГ бўлган беморлар ўртасидаги бир марказли тадқиқотда ва ЖАЁК бўлган беморлар ўртасидаги кўп марказли кузатув тадқиқотида адеметионин қўлланилганда ҳолсизлик/чарчоқнинг камайиши қайд этилган [185, 186]. Қисқа муддатли (2–4 ҳафтанги) адеметионин қабул қилишда ҳам таъсир кўринади, курсни узайтириш билан симптомларнинг янада камайишига эришилади [183, 184]. Тавсия этиладиган даволаш муддати – камида 4 ҳафта.

- ЖАЁК (НАСГ) бўлган, АЛТ даражаси ўртача ёки юқори даражада ошган беморларга (АЛТ > 3 ва > 5 ВГН) 24 ҳафта давомида бициклолни 75–150 мг/сут дозада тайинлаш тавсия этилади [187, 188].

Тавсия даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 1).

Изоҳ: Доклиник тадқиқотларда бициклол трансминазалар даражасининг ошиб кетишини, жигарда липид тўпланишини ва фиброгенезни тўхтатгани, шунингдек, юксак ёғли парҳез фониди яллиғланиш ва оксидловчи стресс билан боғлиқ сигнал йўллариини ингибитсия қилгани аниқланган [189–191].

ЖАЁК бўлган 1008 нафар бемор иштирок этган 12 та тадқиқотни қамраб олган мета-таҳлилга кўра, бициклол монотерапияда ва бошқа дори воситалари билан

биргаликда қўлланилганда АЛТ, АСТ, триглицерид ва холестерин даражаларини камайтирган ва яллиғланиш ва липид алмашинуви кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатган [187].

93 нафар иштирокчида олиб борилган когорт тадқиқотида 24 ҳафта давомида бициклол қабул қилган беморларда лаборатор кўрсаткичларнинг яхшиланиши билан бирга фиброз ва стеатоз белгилари ҳам камайдигани фиброэластометрия орқали кўрсатилган [192]. 51 нафар жигарнинг сурункали диффуз касалликлари (улардан 29 нафариди ЖАЁК) бўлган беморлар иштирок этган очик кузатув тадқиқотида бициклол қўлланилиши АЛТ даражасини камайтирган ва нормаллаштирган. Бу ҳолат даволаш бошланганидан кейин 2 ҳафта ичида статистик жиҳатдан ишончли даражада кузатилган [188]. Экспертлар фикрига кўра, АЛТ мўътадил ошиши деб унинг ВГН (норма чегараси)дан 3–5 баробар юқори бўлиши ҳисобланади; оғир ошиш – 5 баробардан ортиқ. Тавсия этиладиган даволаш муддати – 24 ҳафтани ошмаслиги керак.

● ЖАЁК бўлган беморларга клиник белгилари ва лаборатор кўрсаткичларни яхшилаш мақсадида, жумладан кундузги стационарда ҳам, стационар даволаш босқичида инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтар кислотаси** дан иборат мустаҳкамланган комбинацияни 400 мл/сут дозада тайинлаш тавсия этилади [193, 194].

Тавсия даражаси: С (далиллар ишонч даражаси 3).

Изоҳ: Инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтар кислотасидан** иборат мустаҳкамланган комбинация инфузион эритма кўринишида жигар тўқимасига йўналтирилган таъсирга эга бўлиб, бу таъсир ЖАЁК пайтида ривожланадиган митохондриял дисфункцияни тузатишда янтар кислотасининг сукцинатдегидрогеназа фаолиятини қўллаб-қувватлаш ва макроэргларнинг ишлаб чиқарилишини ошириш қобилияти орқали амалга ошади. Метионин – муҳим аминокислота бўлиб, қўллаб ҳужайравий функцияларнинг асосий регулятори сифатида иштирок этади. Инозин аденозиннинг А2а ва А3 рецепторлари билан ўзаро таъсир қилиб, уларни фаоллаштиради, бу эса гипоксия ва эркин ёғ кислоталари (СЖК) билан боғлиқ гепатоцитларнинг шикастланишини камайтиради ва NF-κB фаолиятини модуляциялаш орқали яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади. Никотинамид NAD-га боғлиқ фермент тизимларининг коферменти сифатида, протонларни электрон ташиш занжири орқали қабул қилувчи ва ташувчи вазифасини бажаради, шу билан ҳужайравий нафас, энергия ишлаб чиқариш, регенерация, биосинтез ва оқсил, углевод ва липидлар алмашинувини стимуллаштиришда иштирок этади. Никотинамид шунингдек сиртуинлар орқали амалга ошадиган жараёнлар (ДНК таъмири, митохондриялар биогенези, апоптоз, яллиғланиш)да ҳам иштирок этади. Меглюмин янтар кислотасининг биомембраналар орқали ўтишини яхшилади [193].

Кичик РКТ тадқиқотларда ушбу комбинирланган препарат (400 мл, кунига 1 марта, 10–11 кун давомида) НАСГ бўлган беморларда цитоллиз ва холестаэзинг лаборатор кўрсаткичларини яхшилагани кўрсатилган [195, 196]. Солиштирма тадқиқотда ЖАЁКнинг стеатогепатит шаклидаги беморларда бу комбинацияни даво схемасига қўшиш астено-вегетатив ва диспепсия синдромларини тезроқ бартараф этишга, цитолитик ва холестатик синдромларнинг биокимёвий ифодаланишини камайтиришга олиб келган [194].

Мустаҳкамланган комбинация “инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтар кислотаси**” 400 мл дозада кунига 1 марта, 10 кун давомида,

стационар босқичда томир ичига томизиб тайинланади. Стационар даволаш учун кўрсатмалар 6-бўлимда “Тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этиш” да баён этилган.

- ЖАЁК ва унга боғлиқ иккинчи даражали холестаза бўлган беморларга ушбу ҳолатни тузатиш мақсадида адеметионинни** 10–25 мг/кг/сут дозада (лекин суткада 1600 мг дан ортиқ эмас) оғиз орқали қабул қилиш тавсия этилади [185].

Тавсия даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 3).

Изоҳ: ЖАЁКда морфологик хусусиятларни баҳолаш бўйича тадқиқотлар натижаларига кўра, холестазанинг гистологик белгилари 27,0–30,1% ҳолларда кузатилади, аммо лаборатор холестатик профилда кам ҳолларда акс этади [197, 198]. ЖАЁКда иккинчи даражали холестаза касаллигининг фаол кечишига, кечки босқичларининг ривожланишига ва прогноз ёмонлашишига ишора қилади [198, 199].

Жигарнинг сурункали касалликлари ва ЖАЁКда эндоген адеметионин синтезининг камайиши ичкаридан жигардаги холестазанинг ривожланишига ҳисса қўшади, бу эса BSEP (Bile Salt Export Pump) фаолиятининг пасайиши ва гепатоцит мембраналари яхлитлигининг бузилиши билан боғлиқ [200]. Прогрессияловчи ЖАЁКда адеметионин қабул қилиш муддати 4 ойдан кам бўлмаслиги керак, даволашнинг максимал давомийлиги чекланмаган [185]. Икки босқичли терапия схемаси мумкин: парентерал равишда 5–12 мг/кг/сут дозада бошлаб, кейин оғиз орқали 10–25 мг/кг/сут дозада (1600 мг/сут дан ошмаслиги керак) ўтиш.

- ЖАЁК бўлган беморларда гипераммониемияни тузатиш мақсадида орнитинни 9 г/сут дозада оғиз орқали қабул қилиш тавсия этилади [201–204].

Тавсия даражаси: С (далиллар ишонч даражаси 5).

Изоҳ: ЖАЁК бўлган беморларнинг жигар биопсиялари тадқиқотида мочевина ва глутамин синтези фаолиятининг назорат гуруҳига нисбатан анча пасайгани аниқланган [205], НАСГнинг экспериментал моделларида эса орнитин цикли генлари ва оксил экспрессиясининг бузилиши қайд этилган [206]. ЖАЁКнинг циррозгача бўлган босқичларида гипераммониемия кўп беморларда кузатилади [203, 204, 207].

Орнитин препаратлари орасида энг кўп далил базасига эга бўлган шакл – орнитин (L-орнитин-L-аспартат, LOLA)нинг оғиз орқали қўлланиладиган кўриниши бўлиб, у аминокислоталарга диссоциация қилинади ва перипортал гепатоцитларда мочевина, перивеноз гепатоцитлар, скелет мушаклари ва мияда глутамин синтезини стимуллаштиради. LOLA ЖАЁКда гипоаммониемик таъсирдан ташқари, метаболик трансформация орқали L-глутамин, L-аргинин ва глутатионга айланиш механизмлари орқали ижобий таъсир кўрсатиши мумкин, бу эса эркин радикалларни камайтиради, яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади ва портал гемодинамикани яхшилайдди [201, 202].

Параллел назоратли клиник тадқиқотда 12 ҳафтанги оғиз орқали LOLA курси НАСГ бўлган беморларда жигарнинг лаборатор ва томографик кўрсаткичларини дозага боғлиқ ҳолда яхшилаган [208]. Экспериментал тадқиқотларда LOLA скелет мушакларига тўғридан тўғри ижобий таъсир кўрсатиши, НАСГ моделларида миостеатоз ривожланишини олдини олиши ва мушак тўқимасининг сифат ўзгаришларини чеклашини, шунингдек жисмоний юкламага мослашувни яхшилашини кўрсатган [209, 210]. Тавсия этиладиган даволаш муддати – камида 12 ҳафта.

Гепатотроп дори воситаларини биргаликда қўллаш

Қатор гепатотроп дори воситаларини фиксация қилинмаган ёки фиксация қилинган

комбинациялар кўринишида биргаликда қўллаш учун патогенетик асослар мавжуд. Бундай ёндашув уларнинг гепатотроп таъсир доирасини кенгайтириш ёки муайян фармакологик таъсирни бир томонлама кучайтиришга (аддитивлик, суммация, потенциялаш) ёрдам беради. Кўпгина ўтказилган клиник тадқиқотлар юқори далил даражасига эга бўлмаганига қарамай, улар айрим препаратларни рутин клиник амалиётда биргаликда қўллаш учун асос бўла олади [211]. Шу билан бирга, фақат ЖАЁК ёки НАСГ бўйича ўрганилган, кўшимча кўрсатмалар ва қарши кўрсатмаларни ҳисобга олган комбинацияларгина қўлланилиши керак.

- ЖАЁК бўлган беморларда УДХК** самарасиз бўлганда, УДХК** терапиясига #альфа-токоферол ацетати (Е витамини) қўшиш тавсия этилади — бу касалликнинг яллиғланиш фаоллигини ва стеатоз даражасини камайтиришга қаратилган [212, 213].

Тавсия этувчи далиллар даражаси — В (исбот даражаси 2).

Изоҳ: НАСГ бўлган беморларда ўтказилган қиёсий тадқиқотда УДХК** (12–15 мг/кг/кун) ва #Е витамини (800 МЕ/кун) комбинациясини 2 йил давомида қўллаш қонда адипонектин даражасининг статистик аҳамиятли ўсишига олиб келган, бу эса жигар стеатозининг камайиши билан боғлиқ бўлган [214]. Бошқа тадқиқотда такрорий биопсия таҳлили шундан далолат бердики, фақат УДХК** ва #Е витаминини биргаликда қабул қилган беморлардагина гистологик фаоллик индекси камайган ва стеатоз регрессияси кузатилган [212]. Комбинацияни 4 йил (1–12 йил оралиғида) давомида қўллаш (ўртача УДХК** — 16,6 мг/кг/кун, #Е витамини — 555 МЕ/кун) АЛТ, АСТ ва ГГТ даражасини 65–80% беморларда камайтирди ва жигар гистологиясини яхшилади, ножўя таъсирлар сони эса 5%дан ошмади [213]. Комбинация таркибидаги препаратлар дозаси алоҳида ҳолда қўлланадиган чегара дозалардан ошмаслиги керак: #Е витамини — 800 МЕ/кундан кўп эмас; УДХК** — 10–15 мг/кг/кун.

3.3. ЖАЁК ва боғлиқ ҳолатларни даволаш

3.3.1 ЖАЁК ва 2-тур қандли диабет билан биргаликда кечувчи ҳолатларда даво

- ЖАЁК ва 2-тур қандли диабет (ҚД 2) бўлган беморларда тананинг инсулинга сезувчанлигини яхшилаш ва жигардаги ёғ миқдорини камайтириш мақсадида турмуш тарзини ўзгартириш (овқатланишни тўғрилаш ва жисмоний фаолликни ошириш) орқали тана оғирлигини нормаллаштириш тавсия этилади [79, 215].

Тавсия этувчи далиллар даражаси — А (исбот даражаси 2).

Изоҳ: ҚД 2 ва ЖАЁК бир хил патогенетик механизмларга эга. Ушбу ҳолатларда турмуш тарзини ўзгартириш "Катталарда 2-тур қандли диабет" бўйича клиник тавсияларга мос бўлиши керак [79]. ЖАЁК ва ҚД 2да овқатланиш принциплари бир-бирига зид эмас. Тана оғирлигининг камайиши ЖАЁК ва НАСГда гистологик кўрсаткичларнинг яхшиланиши билан боғлиқ. 12 ойлик проспектив тадқиқотда 10% ёки ундан ортиқ вазн йўқотган барча беморларда NAS шкаласига кўра гистологик кўрсаткичлар яхшиланган: 90%да НАСГ ремиссияси ва 45%да фиброз регрессияси кузатилган [216].

Углеводлар кам, оксил миқдори юқори бўлган парҳезни 6 ҳафта давомида ушлаб туриш гликемия назоратини яхшилаган, қонда триглицеридлар даражасини пасайтирган ва жигар стеатозини (МР-спектроскопия маълумотларига кўра) камайтирган [215].

ҚД 2 ва ЖАЁК умумий патогенезга эга эканлиги туфайли, ҚД 2ни даволашда қўлланадиган айрим препаратлар ЖАЁКда ҳам самарали ҳисобланади. Ҳозирда гипогликемик воситалар ичида ЖАЁК ва НАСГга ижобий таъсир кўрсатувчи дори

излаш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган. Бундай восита вазни камайтиши, кардиоваскуляр ҳолатлар хавфини камайтириши, ЖАЁКнинг кеч босқичларига ўтишининг олдини олиши, арзон, узоқ муддатли хавфсиз ва ҳаёт сифатини яхшилайдиган бўлиши керак.

- ЖАЁК ва ҚД 2 бўлган беморларда вазни камайтириш, инсулин резистентлигини камайтириш ва яллиғланиш лаборатор кўрсаткичларини пасайтириш мақсадида глюкагонга ўхшаш пептид-1 (GLP-1) аналогларини (#лираглутид – 1,8–3,0 мг/кун, #семаглутид** – 2,4 мг/ҳафта) қўллаш тавсия этилади [217–220].

Тавсия этувчи далиллар даражаси — А (исбот даражаси 2).

Изоҳ: Инкретиномиметиклар, жумладан GLP-1 аналоглари, ҚД 2 ва семизликни даволашда қўлланилади. Улар глюкозага боғлиқ инсулин секрециясини рағбатлантиради, de novo липогенезни камайтиради, тана оғирлигини, инсулин резистентлигини ва трансминазалар даражасини пасайтиради. GLP-1 аналогларини қўллаш ЖАЁКни даволаш учун жуда истиқболли усул ҳисобланади, аммо бу дори воситалар гепатоцитларга тўғридан-тўғри таъсир қиладими ёки таъсир фақат вазни камайтириш ҳисобига амалга ошадими — ҳали аниқ эмас.

Лираглутид ҚД 2 ва ЖАЁК бўлган беморларни даволашда энг кўп ўрганилган препаратлардан бири ҳисобланади. 8 та тадқиқот мета-таҳлилида ушбу препарат ТМИни, бел айланасини ва жигардаги ёғ миқдорини камайтирган (ноинвазив баҳолаш бўйича) ҳамда #метформин**, инсулин ва DPP-4 ингибиторларидан устун экани кўрсатилган [217, 218]. Шунингдек, лираглутид қондаги трансминазалар, билирубин даражасини камайтирган ва APRI (AST/тромбоцитлар нисбати) индекси яхшиланган [217].

GLP-1 аналоглари гуруҳидан яна бир препарат — #семаглутид** бўйича НАСГ ва фиброзли беморларда II фаза клиник тадқиқоти тугатилган. #Семаглутид** НАСГда статистик аҳамиятли регрессияни таъминлаган, аммо фиброз даражаси пасайиши бўйича плацебо билан фарқ аниқланмаган [219]. Гистология бўйича фиброз пасайишига далиллар етарли эмас, бироқ айрим метаанализларда жигар тўқимаси қотишлиги камайтгани ҳақида хабар берилган [220–222].

Лираглутид ва семаглутидни ҚД 2 бўлган беморларда қўллаш юрак-қон томир ва мия-қон томир асоратларини камайтиргани кузатилган [223, 224], бу таъсир озиш билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин [225]. Тавсия этиладиган даволаш муддати: лираглутид — камида 48 ҳафта, семаглутид — 48–72 ҳафта.

- ЖАЁК ва 2-тур қандли диабет (ҚД 2) бўлган беморларда жигардаги стеатоз ва яллиғланишни камайтириш мақсадида, агар АЛТ даражаси ЮКҚ (юқори чегара қиймати)дан 2,5 мартадан ошмаган бўлса, #пиоглитазонни 30–45 мг/кун дозада тайинлаш кўриб чиқилиши тавсия этилади [176, 226–227, 364].

Тавсия даражаси: А (далиллар ишонч даражаси – 1).

Изоҳ: Тиазолидиндионлар — инсулинга тўқнашувни камайтирувчи, липидлар алмашинувини тартибга солувчи антидиабетик дори воситалар синфи ҳисобланади. Ушбу синф вакили — #пиоглитазон 30–45 мг/кун дозада плацебо билан таққосланган бир қатор тадқиқотлар ва метаанализларда НАСГ бўлган ҚД 2 беморларида ва ҚД бўлмаган беморларда ҳам лаборатор тестлар (жигар панеласи) ва гистологик кўрсаткичларни (стеатоз ва яллиғланиш фаоллиги даражасини) яхшиловчи самарани намоён этган [176, 227, 228].

Пиоглитазон қўлланилган тадқиқотлар бўйича систематик таҳлилларда, ЖАЁК ва ҚД 2 бўлган беморларда жигар стеатози белгилари камайтгани қайд этилган ва бу

гистологик тасдиқланган [228]. Фиброзга тўғридан-тўғри таъсири аниқ бўлмаган бўлса-да, жигар қотишлиги транзиент ва МР-эластометрия маълумотларига кўра пасайган. Шу билан бирга, IV тур коллагеннинг 7S фракциясида ўзгариш кузатилмаган, бу қотишликнинг асосан ёғ қатламининг камайиши ҳисобига пасайганини кўрсатади.

Ушбу тадқиқотда, шунингдек, яллиғланиш лаборатор кўрсаткичлари (АЛТ, АСТ, ГГТ фаоллиги) ва дислипидемия (ПЗЛП камайиши, ЮЗЛП кўпайиши) бўйича ҳам ижобий самара қайд этилган [172].

#Пиоглитазон билан даволашнинг салбий томонлари:

- вазн ошиши,
- сийдик қопчаси саратони ривожланиш хавфи (узок муддатда),
- остеопороз.

Препарат қуйидаги ҳолларда тавсия этилмайди:

- сурункали юрак етишмовчилиги (ХСН),
- инсулин ёки унинг аналоглари, ёки амлодипинни юқори дозада қабул қилувчи беморлар [229].

Европа ва АҚШнинг жигар касалликлари бўйича жамиятлари #пиоглитазонни фақат айрим беморлар гуруҳида қўллашни маъқуллашади, юқоридаги хавфлар ҳисобга олиниб. Тавсия этилган доза: 30–45 мг/кун, даволаш муддати: камида 24 ҳафта. Қарши кўрсатма: агар АЛТ ЮОҚдан 2,5 мартадан юқори бўлса [230].

● ЖАЁК ва ҚД 2 бўлган беморларда гликемия назоратини таъминлаш ва жигарда ёғ миқдорини камайтириш мақсадида 2-тур натрийга боғлиқ глюкоза кўчирувчи модул (SGLT-2) ингибиторларини қўллаш тавсия этилади [231, 233].

Тавсия даражаси: А (далиллар ишонч даражаси – 1).

Изоҳ: SGLT-2 ингибиторлари — бу янги авлод антидиабетик воситалар бўлиб, улар глюкозанинг буйрак проксимал каналъларида реабсорбциясини инсулинга боғлиқ бўлмаган механизм орқали тўсади. Улардан ташқари, кардиопротектор ва нефропротектор таъсирларга ҳам эга. Сўнгги вақтларда бу препаратлар ЖАЁКга ҳам ижобий таъсир кўрсатиши мумкинлиги кўрсатилади [232].

10 та РКТни ўз ичига олган метаанализда (573 нафар ЖАЁК ва ҚД 2 бемори иштирок этган) маълум бўлишича, асосан #дапаглифлозин** ва #ипраглифлозин** препаратларини 12 ҳафта ёки ундан кўпроқ муддат қўллаш АЛТ, АСТ даражасини камайтирган, FIB-4 индексини пасайтирган, бошқа перорал гипогликемик воситаларга қараганда самаралироқ бўлган. Шунингдек, тана оғирлиги, висцерал ёғ ва жигардаги ёғ миқдори (MPT-PDFF бўйича) ҳам камайган [233].

Катта метаанализда ҳам шунга ўхшаш натижалар қайд этилган. Бироқ, фиброз баҳосида FIB-4 ўрнига IV тур коллаген 7S бўйича фарқ статистик аҳамиятли бўлмаган. ИНПГ-2 препаратларини 24 ҳафтадан ортиқ қабул қилган беморларда ПЗЛП даражаси анча яхшиланган.

Муҳим жиҳат — ИНПГ-2нинг хавфсизлик даражаси юқори экани: урогенитал инфекция хавфи ошса-да, тадқиқотлар гуруҳлар орасида статистик фарқнинг аҳамиятсиз эканини кўрсатди [234].

16 РКТ (699 нафар бемор) ва 18 РКТ (1330 нафар бемор) асосидаги 2 метаанализ натижаларига кўра, ИНПГ-2 препаратлари (#дапаглифлозин**, #эмпаглифлозин**, #ипраглифлозин**) 12–24 ҳафта мобайнида жигардаги стеатоз (MPT), фиброз (FIB-4, жигар қотишлиги, CAP-параметр, IV тур коллаген 7S миқдори) кўрсаткичларини статистик аҳамиятли даражада камайтирган [235, 236].

Тавсия этилган доза: – #дапаглифлозин** — 5–10 мг/кун, – #эмпаглифлозин** — 10–25 мг/кун.

Препаратлар узоқ муддатли қўллашга мўлжалланган, монотерапия ёки комбинацияда.

● **ЖАЁК ва ҚД 2 бўлган беморларда гипогликемик терапия схемаларига УДХКни 13–15 мг/кг/кун дозада қўшиш гликемияни яхшилаш учун тавсия этилади [237, 238].**

Тавсия даражаси: А (далиллар ишонч даражаси – 1).

Изоҳ: 6 ҳафтадан 2 йилгача давом этган клиник тадқиқотлар метаанализи УДХК қўллашнинг гликемик кўрсаткичларга таъсири борлигини кўрсатган [237]. 7 та тадқиқотдаги 8 та даволаш гуруҳида қондаги глюкоза даражасининг статистик аҳамиятли пасайиши (ўртача –3,30 ммоль/л) аниқланган.

2 та гуруҳдаги метаанализ гликирланган гемоглобиннинг статистик аҳамиятли пасайишини кўрсатган (–0,41%). 4 гуруҳни қамраб олган таҳлилда қондаги инсулин даражаси пасайган, НОМА-IRга таъсир қилмаган. УДХК** қонда глюкоза, гликирланган гемоглобин ва инсулин даражаларини камайтириш орқали глюкоза гомеостазини яхшилаши аниқланган.

2021 йилда 240 нафар иштирокчи билан ўтказилган РКТда #эмпаглифлозин** (25 мг) ва УДХК** (250 мг/кун) 6 ой давомида қўлланган.

#Эмпаглифлозин** гуруҳида МРТ-PDFF бўйича стеатоз ва ТГ, глюкоза даражалари кўпроқ пасайган. УДХК** эса жигар фиброз индекси ва инсулин резистентлигига яхшироқ таъсир кўрсатган. ТМИ ва трансминазалар икки гуруҳда ҳам ўхшаш даражада ўзгарган.

Ҳар икки препарат ҳам самарали ва хавфсиз деб баҳоланган, ЖАЁК ва ҚД 2ни даволашда қўллаш мумкин [238]. Тавсия этилган доза: УДХК** – 13–15 мг/кг/кун, даволаш муддати – камида 6 ҳафта.

3.3.2. ЖАЁК ва семизликни биргаликда даволаш

Дорисиз (немедикаментоз) терапия

● **ЖАЁК ва семизликка чалинган беморларга ҳаёт тарзини ўзгартириш (овқатланишни тузатиш, жисмоний фаолликни ошириш) тавсия этилади — вазни камайтириш, жигардаги стетоз, яллиғланиш ва фиброзни камайтириш учун мажбурий чоралар сифатида [239].**

Тавсия этилган чоранинг асосланганлик даражаси: В (исбот даражаси 1).

Изоҳ: Ҳаёт тарзини ўзгартириш (овқатланиш ва жисмоний фаоллик) ҳам ЖАЁК, ҳам семизликни даволашнинг асосий йўли ҳисобланади ва шифокор назоратида амалга оширилганда самаралироқ бўлади. ЖАЁК ва семизлик билан касалланган беморларни даволашда «Семизлик» бўйича клиник тавсиялардан ҳам фойдаланиш керак [119]. Вазни камайтириш жигар стетози ва стеатогепатит фаоллигига ижобий таъсир кўрсатади — бу ҳам қисқа муддатли тадқиқотларда, ҳам мета-таҳлиллар маълумотларида кўрсатилган [239, 240], гарчи узоқ муддатли сифатли кузатув натижалари ҳозирча етишмаса ҳам [155, 239, 240].

Аэробик машқлар ва кучли машқлар жигардаги ёғ миқдорини самарали камайтиради. Машқлар беморнинг шахсий хоҳиш-эҳтиёжларига қараб танланади, бу унинг машқларга содиқлигини оширади [174]. Жисмоний тайёргарлиги паст бўлган беморлар ёки аэробик машқларга дош бера олмайдиганлар учун кучли машқлар мақбулроқ бўлиши мумкин. Аэробик ва кучли машқлар бир хил частота ва давомийликда (ҳафтасига 3 марта, ҳар сафар 40–45 дақиқа, 12 ҳафта давомида) ЖАЁК билан боғлиқ стетозни камайтиради [120].

ЖАЁК ва семизликни самарали даволаш учун парҳез тавсияларига риоя қилиш ва жисмоний фаолликни ошириш бир вақтда амалга оширилиши шарт. 80 нафар иштирокчи билан ўтказилган РКТ тадқиқотига кўра, калорияларни чеклаш ва ўртача жисмоний фаолликни ўз ичига олган парҳез комбинацияси MRI-PDFF бўйича жигар стетозининг сезиларли камайиши, вазни тушиши, ёғ микдорининг, бел айланаси ва липид алмашинув кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келган, бу эса алоҳида амалга оширилган парҳез ёки фаолликдан кўра яхши натижалар берган [241]. Бироқ, калорияларни кескин чеклаш ва тез вазн ташлаш фиброзининг авж олиши ва қондаги трансминазлар даражасининг ошишига сабаб бўлиши мумкин. Шунинг учун тавсия этилган вазни камайтириш суръати — ҳафтасига 0,5–1 кг [175, 242, 243].

Мақсадли вазн йўқотишга эришиш, ушбу жараёнда беморнинг содиқлигини сақлаш ва натижани мустаҳкамлаш учун шифокорнинг тавсиясига кўра кўшимча чоралар кўрилгани мақсадга мувофиқ: даволашнинг бошида нисбатан тез вазн йўқотиш, шахсий мулоқот орқали фикр алмашиш, тиббий ходимлардан ижобий муносабат, яқинлардан (дўстлар ва оила аъзолари) қўллаб-қувватлаш, вазни камайтиришга қаратилган махсус дастурларда иштирок этиш каби [244, 245].

Доривор терапия

- ЖАЁК ва семизликка чалинган, ҳаёт тарзини ўзгартиришга ижобий жавоб бермаган беморларга, вазни камайтириш ва ЖАЁК оқимини яхшилаш мақсадида семизликни даволаш учун расман рўйхатдан ўтган препаратлар тавсия этилади [174, 175, 246, 247].

Тавсия этилган чоранинг асосланганлик даражаси: А (исбот даражаси 1).

Изоҳ: Агар дорисиз чоралар фонида етарли вазн камайишига эришилмаган бўлса, ёки семизликни даволаш самарадорлигини ошириш зарур бўлса, доривор терапия тавсия этилади: лираглутид (GLP-1 аналог) — 0,6–1,8 мг/сут, ёки орлистат (периферик таъсирли доривор восита) — 120 мг/сут, ёки сибутрамин (марказий таъсирли восита) — 10–15 мг/сут. Ушбу дори воситалар вазни камайтиришга, овқатланиш бўйича тавсияларга амал қилишга ёрдам беради, янги овқатланиш одатларини шакллантиради ва эришилган натижани узоқ муддат сақлашга кўмаклашади [174, 175, 246, 247]. Ушбу дори воситалари семизликни даволаш учун КР «Семизлик» доирасида тавсия этилади [119].

- Вазни камайтириш даврида, парҳез терапияси ёки бариатрия операциялари фонида ЖАЁК бўлган беморларга, жигарда тошлар ҳосил бўлишининг олдини олиш мақсадида УДХК (урсодезоксихол кислотаси) — 10–15 мг/кг/сут микдорда қабул қилиш тавсия этилади. Даволаш тана вазни барқарорлашгунга қадар давом эттирилади [248–250, 365].

Тавсия этилган чоранинг асосланганлик даражаси: А (исбот даражаси 1).

Изоҳ: Семизликка чалинган беморларда жигар тошлари (ЖКБ) хавфи юқори бўлади. Айниқса, ёғларни қаттиқ чекловчи парҳез ёки тез вазн йўқотиш орқали тошлар ҳосил бўлиши, симптомли ЖКБ ёки холецистэктомия эҳтимоли ортади [251, 252]. Мета-таҳлилларга кўра, вазни камайтириш парҳези пайтида УДХК қўллаш жигарда тош ҳосил бўлиш хавфини камайтиради [248], бариатрия жарроҳлигидан кейин УДХК давоси симптомли ЖКБ хавфини пасайтиради [249, 250, 253]. ЖКБ профилактикаси бўйича тадқиқотда УДХК қўлланган беморларнинг 84 %ида ЖАЁК мавжуд бўлган [365].

Жарроҳлик давоси

Семизлик ($\text{БМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$) ва ЖАЁКга чалинган, ҳаёт тарзи ўзгариши ёки фармакотерапия фонида ижобий натижага эришмаган беморларда бариатрия жарроҳлиги амалга оширилиши мумкин (3.4-бўлим «Жарроҳлик давоси»га қаранг).

3.3.3. ЖАЁК (ноалкогол ёғли бўйрак касаллиги)ни дислипидемия ва АҚТК (атеросклеротик қон.томир касалликлари) билан биргаликда даволаш

ЖАЁК аллақачон стеатоз босқичидаёқ ҚТК ривожланиши учун мустақил хавф омили ҳисобланади, бу ҳолат 2-тур қандли диабет, дислипидемия ёки семизликдан мустақил. ЖАЁК ва дислипидемияга эга беморларда липид алмашинуви кўрсаткичларининг мақсадли даражалари юрак-қон томир хавфига қараб белгиланади. ЖАЁК бўлган беморларга гиполипидемик терапия тайинланганда, липидлар бўйича мақсадли даражалар «Липид алмашинуви бузилиши» бўйича клиник тавсиялар асосида белгиланади [83].

- ЖАЁК ва дислипидемия/АҚТК бўлган беморларга ХС ПЗЛП (паст зичликдаги липопротеинлар холестерин) мақсадли даражасига эришиш учун зарур бўлган дозада ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статинлар)ни тайинлаш тавсия этилади. Бу ҚТК асоратларининг ривожланиш хавфини олдини олиш ва ЖАЁК кечишини яхшилашга ёрдам беради [83, 254, 255].

Тавсиялар ишончилиги даражаси: А (далиллар ишончилиги даражаси – 1).

Изоҳлар: ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статинлар) жигарда ХС синтезини бостиради ва дислипидемия, АҚТК билан боғлиқ ҳолларда ҚТК профилактикасининг биринчи ва иккинчи даражаларида кенг қўлланилади. ЖАЁК кўпинча дислипидемия ва бошқа кардиометаболик бузилишлар: АГ, ЮИК, СЮЕ, ритм ва ўтказувчанлик бузилишлари билан биргаликда учрайди [93, 256]. Шунинг учун бундай беморларга статинлар тез-тез тайинланади. Статинлар дозаси «Липид алмашинуви бузилиши» КРга мувофиқ ҳисоблаб чиқилади [83, 257].

Систематик кўриб чиқишлар ва мета-таҳлилларга кўра, ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари ЖАЁКда хавфсизлик профили яхши ва улар АЛТ, АСТ ва ГГТ даражасини пасайтиришга ёрдам беради [255, 258, 259]. Бу айниқса, ингибитор қабул қилишдан олдин жигар ферментлари даражаси юқори бўлган беморлар учун долзарб. Қатор тадқиқотларда ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари НАСГ ва дислипидемияга эга беморларда стеатоз, яллиғланиш ва фиброзни камайтиришда самарали экани кўрсатилган [255, 258–261].

Гиполипидемик терапия тайинланганда, трансминазалар назорати терапия бошланганидан сўнг 8–12 ҳафта ўтиб амалга оширилади. Агар АЛТ даражаси меъёрдан 3 марта юқори бўлса, препарат бекор қилинади. НАСГ ва дастлабдан АЛТ кўрсаткичи юқори бўлган беморларда меъёр ўрнига шу кўрсаткич асос қилиб олинади [262].

- ЖАЁК ва дислипидемия/АҚТК бўлган беморларда стандарт усуллар самарасиз ёки ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларининг юқори дозаларини кўтара олмаслик ҳолатида, гиполипидемик таъсирни кучайтириш учун ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларини УДХК** (урсодезоксихол кислотаси) 10–15 мг/кг дозасида биргаликда қўллаш тавсия этилади [263–264].

Тавсиялар ишончилиги даражаси: С (далиллар ишончилиги даражаси – 4).

Изоҳлар: Гиперхолестеринемияга эга беморларда ўтказилган рандомизация қилинган клиник тадқиқотларда симвастатин** (20 мг/кун) ёки аторвастатин** (20 мг/кун) монотерапияси самарасиз бўлган ҳолатда, уларнинг УДХК** билан комбинацияси умумий ХС ва ХС ПЗЛП даражаларига таъсир қилишда икки марта дозани оширишга нисбатан анча самарали экани аниқланган [265].

РАКУРС кўпмарказли кузатув тадқиқотида жигарнинг сурункали касалликлари ва ҚТК бўлган беморларда статинлар ва УДХК** ни биргаликда тайинлаш самарадорлиги ва хавфсизлиги баҳоланди. УДХК** кўшилиши монотерапияга нисбатан яхшироқ натижаларни кўрсатди: 6 ойлик даволаш давомида ГМГ-КоА-редуктазалар + УДХК** қабул қилган беморларнинг 37%да мақсадли ХС ПЗЛП даражасига эришилди, фақат статинлар қабул қилганлар орасида эса бу кўрсаткич 20%ни ташкил этди. Шунингдек, УДХК** ва статинлар комбинацияси трансминазаларнинг статинлар орқали кўтарилишига тўсқинлик қилди [263].

РАКУРС тадқиқоти қайта таҳлил қилинганда, иштирокчилар орасида ЖАЁК бўлган беморлар (89%) ажратиб олинди. Бир ойлик статинлар монотерапияси липид алмашинуви кўрсаткичларида ижобий динамика берди ва жигар функция тестларига салбий таъсир қилмади. 6 ойлик ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари ва УДХК** комбинацияси эса умумий ХС ва ХС ПЗЛП даражаларининг статистик аҳамиятли пасайишига олиб келди [264].

ЖАЁКнинг экспериментал моделларида УДХК**, #розувастатин ва #эзетимиб комбинацияси АЛТ даражасини статистик аҳамиятли даражада пасайтириши, апоптоз ва фиброзга қарши таъсир кўрсатиши аниқланган; бу таъсир #розувастатин + #эзетимиб комбинациясига нисбатан самаралироқ бўлган [266]. УДХК** ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларининг таъсирини кучайтириши мумкин. Бу, айниқса, паст дозалар самарасиз ёки юқори дозаларга тоқатсизлик ҳолатларида муҳим. Тавсия этиладиган доза: 10–15 мг/кг/сут.

● ЖАЁК ва дислипидемия/АҚТК бўлган беморларга ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари самарасиз ёки кўтарилмаслигини ҳисобга олган ҳолда, #эзетимибни 10 мг/сут дозасида моно ёки комбинация шаклида тайинлаш тавсия этилади. Бу ҚТК асоратлари хавфини камайтириш ва ЖАЁК кечишини яхшилаш мақсадида амалга оширилади [83, 267].

Тавсиялар ишончлилиги даражаси: В (далиллар ишончлилиги даражаси – 2).

Изоҳлар: #Эзетимиб энтероцитларнинг апикал мембранасининг стерол ташувчиси NPC1L1 ни блоклаб, овқатдан ХС сўрилишини камайтиради ва ЖАЁК гистологик белгиларида ижобий ўзгаришларга олиб келиши мумкин. ЖАЁК бўлган беморларда статинларнинг монотерапияси ёки #эзетимиб билан комбинацияси СС самарадорлигини сақлаб қолади [267].

6 та клиник тадқиқот мета-таҳлилида #эзетимиб трансминазалар ва ГТТ даражасини камайтиргани, жигардаги стеатоз ва гепатоцитларнинг баллонли дистрофиясини камайтиргани, лекин яллиғланиш ва фиброзга таъсир қилмагани қайд этилган [267]. Бошқа мета-таҳлилда эса, аксинча, #эзетимиб стеатогепатит фаоллигини камайтиргани, аммо стеатоз даражасига таъсир қилмагани кўрсатилган [268]. Бу фарқ тадқиқотлар сонининг камлиги ва гистологик баҳолаш етарли эмаслиги билан изоҳланади. ESSENTIAL номли очик РКТда #эзетимиб ва статинлар комбинацияси MPT-PDFP орқали баҳоланганда жигардаги ёғ миқдорини камайтирган [269].

#Эзетимиб ва ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари комбинацияси қўлланилганда лаборатор кўрсаткичлар (АЛТ, АСТ) назорати талаб қилинади. Агар трансминазалар ошса, бутун комбинацияни ёки фақат статинларни бекор қилиш ва дозани тузатиш бўйича қарор препаратнинг амалдаги йўриқномасига мувофиқ қабул қилинади. Цирроз ривожланганда ва жигар функцияси декомпенсацияланган

ҳолларда (Чайлд–Пью В–С синфида) #эзетимиб қўллашдан воз кечиш тавсия этилади.

- ЖАЁК ва гипертриглицеридемия/АСЮБ (атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари) бўлган беморларга триглицеридлар даражасини ва жигардаги стеатозни камайтириш мақсадида #омега-3 кислоталар этил эфирлари суткасига 4 г дозада тайинлаш тавсия этилади [276].

Тавсиялар ишончилиги даражаси В (далиллар ишончилиги даражаси 1).

Изоҳлар: #Омега-3 триглицеридлар, шу жумладан бошқа эфирлар ва кислоталар (омега-3 ПНЖК) — триглицерид даражасини пасайтириш учун қўлланиладиган препаратлардир. Доклиник тадқиқотларда #омега-3 триглицеридлари, шу жумладан бошқа эфирлар ва кислоталар жигарда липогенезни камайтириш ва инсулинга сезгирликни ошириш қобилятига эга эканлиги кўрсатилган [273]. REDUCE-IT тадқиқотида 8179 нафар бемор иштирокида эйкозапентаен кислотаси (#омега-3 триглицеридлар, бошқа эфирлар ва кислоталарни ўз ичига олган ҳолда) статинлар билан бирга қўлланилганда юрак-қон томир касалликлари билан боғлиқ «қаттиқ» якуний нуқталарга ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган [274]. Бошқа бир икки томонлама кўр-туз плацебо назоратли РКТ тадқиқотда эйкозапентаен кислотасини (#омега-3 триглицеридлар, бошқа эфирлар ва кислоталар) суткасига 2,4 г дозада қўллаш НАСГнинг гистологик кўрсаткичларига таъсир қилмаган, бироқ плацебога нисбатан ТГ даражасини камайтирган ва жиддий ножўя таъсирлар қайд этилмаган [275]. Яна бир тадқиқотда магнит-резонанс спектроскопия орқали жигардаги ёғ миқдори баҳоланиб, #омега-3 кислоталар этил эфирлари (докозагексаен кислотаси ва эйкозапентаен кислотасидан иборат комбинация) суткасига 4 г дозада жигардаги ёғ миқдорини камайтириши кўрсатилган [276]. Мета-таҳлилларга кўра, #омега-3 триглицеридлар, бошқа эфирлар ва кислоталар жигардаги ёғ миқдори, жигар ферментлари ва қондаги липидлар даражасини камайтириши мумкин [270–272].

Фақатгина дорихонадаги #омега-3 кислоталар этил эфирлари таркибидаги дори воситаси тавсия этилиши мумкин. Чунки биологик фаол қўшимчалар (БФК) таркибидаги омега-3 ПНЖК клиник кўрсатмалари тасдиқланмаган, терапевтик самарадорлиги ва фармацевтик-биологик эквивалентлиги исботланмаган бўлиб, улар рецепт бўйича бериладиган дори воситаларининг ўрнини босолмайди [277]. Қўллаш дозаси ва давомийлиги «Липид алмашинув бузилишлари» бўйича клиник тавсиялар билан тартибга солинади [83].

- ЖАЁК ва гипертриглицеридемия/АСЮБ бўлган беморларда юрак-қон томир хавфини ва трансминазлар даражасини камайтириш мақсадида #фенофибрат** 145–200 мг/сут дозада тайинлаш тавсия этилади [83, 278].

Тавсиялар ишончилиги даражаси С (далиллар ишончилиги даражаси 5).

Изоҳлар: Фибратлар дислипидемияни даволашда қўлланилади, аммо фақатгина #фенофибрат** статинлар билан бирга қўлланилиши мумкин. Экспериментал тадқиқотларда #фенофибрат** ЖАЁКга ижобий таъсир кўрсатиши мумкинлиги ҳақида назарий асослар мавжуд [279]. ЖАЁК бўйича йирик тадқиқотлар ўтказилмаган. Бир кичик РКТ тадқиқотда 48 ҳафтанинг фенофибрат терапияси аминотрансферазлар, глюкоза, ШФ ва ГГТ даражаларининг камайишига ва баллонли дегенерация камайишига олиб келган, лекин стеатоз, лобуляр яллиғланиш ва фиброз даражасига таъсир қилмаган [278]. ЖАЁК билан бирга кечувчи дислипидемияда фибратлар самарадорлигини ўрганган тадқиқотларда ножўя таъсирлар ошмаган, баъзиларда эса трансминазлар даражасининг камайиши

қайд этилган [278–280].

Фенофибрат тайинланганида биринчи йилида трансминазлар ва креатинин даражасини ҳар 3 ойда назорат қилиш талаб этилади, статинлар билан биргаликда қўлланилганда рабдомиолиз хавфи ошади.

- ЖАЁК ва қўшимча коморбид ҳолатлар (дислипидемия, семизлик, 2-тур қандли диабет) мавжуд беморларда дори самарадорлигини ошириш мақсадида фосфолипидлар (эссенциал фосфолипидлар – ЭФЛ) суткасига 1800 мг дозада қўллашни қўшимча терапия сифатида кўриб чиқиш тавсия этилади [281, 282].

Тавсиялар ишончилиги даражаси С (далиллар ишончилиги даражаси 4).

Изоҳлар: ЖАЁКни даволашда ЭФЛ қўллаш бўйича кўплаб тадқиқотлар мавжуд. Уларнинг аксарияти кичик ҳажмда бўлса-да, ушбу синфдаги препаратларни қўллашнинг илмий асосини ташкил қилади. ЭФЛ, асосан, гипогликемик, гиполипидемик терапия, УДХК** ёки пробиотиклар билан бирга қўлланилади. Бу уларнинг нафақат ўз фармакологик фаоллигига, балки биоэнхансер (биопотенциатор) сифатидаги хусусиятларига боғлиқ. Улар бошқа дорилар билан бирга қўлланилганда, уларнинг биокираликлигини (фармакокинетик энхансинг) ва биологик таъсирини (фармакодинамик энхансинг) ошириши мумкин [283, 284].

2843 нафар стеатоз ва кардиометаболик коморбид беморда ўтказилган кузатув тадқиқотида ЭФЛ қабул қилган беморларнинг 69,6% (3 ойда) ва 81,4% (6 ойда)да жигар ҳолатининг УЗИ кўрсаткичлари яхшилангани қайд этилган [281]. Систематик таҳлил ва метаанализ натижаларига кўра, ЭФЛ гипогликемик терапия билан биргаликда қўлланилганда АЛТ, ХС ва ТГ даражаларининг камайиши ҳамда УЗИ натижалари яхшиланишига олиб келган, бироқ тадқиқот усулидаги камчиликлар мавжуд [282].

- Бошқа гиполипидемик воситалар (#PCSK9 ингибиторлари) ЖАЁКни даволашда истиқболли деб ҳисобланади. Улар ЖАЁКнинг кечишига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин, лекин ҳозирча сифатли тадқиқотлар йўқ. 40 нафар гетерозигот оилавий гиперлипидемияли беморда ўтказилган кичик РКТ тадқиқотда 1 йиллик #эволокумаб** ва #алирокумаб** билан даволашдан сўнг аввал аниқланган ЖАЁК ва НАСГнинг йўқолгани, стеатоз, яллиғланиш ва фиброз белгилари аниқланмагани қайд этилган [285]. #PCSK9 ингибиторлари ЖАЁК бўлган беморларда хавфсиз препаратлар деб ҳисобланади [286], бироқ ушбу синфдаги препаратларнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш учун қўшимча тадқиқотлар талаб этилади.

3.3.4. ЖАЁК (ноалкогол ёғли жигар касаллиги) ҳамда сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) билан боғлиқ ҳолларда даволаш

ЖАЁК ва СБЕ ўртасида боғлиқлик мавжудлиги тўғрисидаги маълумотлар ортиб бормоқда, чунки улар ривожланишининг хавф омиллари умумий. Шу билан бирга, ушбу ҳолатлар ўртасида мустақил боғлиқлик мавжудлиги ҳақида маълумотлар мавжуд. ЖАЁК мавжудлиги протеинуриянинг кўпайиши, ҳисобланган клубочкалар фильтрацияси тезлигининг (хКФТ) пасайиши ҳамда СБЕ ривожланиши ва прогресслашуви билан боғлиқ [287, 288]. 2-тур диабет билан касалланган беморларда ЖАЁК мавжудлиги ёш, жинс ва артериал гипертониядан қатъий назар, СБЕ ривожланиши билан боғлиқ [289].

ЖАЁК бўлган шахсларда жигар функцияси билан боғлиқ бўлмаган СБЕ хавф омилларига қуйидагилар киради: кекса ёш, қандли диабет, артериал гипертония, дастлабдан паст хКФТ, чекиш, қалқонсимон без функциясининг бузилиши (гипотиреоз — ёғ тўпланиши билан, гипертиреоз — фаол кислород формалари

пайдо бўлиши билан боғлиқ), алкоголь истеъмоли. ЖАЁК бўлган беморларда СБЕ ривожланишига бир нечта яллиғланиш каскадлари орқали ишга тушириладиган тизимли паст интенсив яллиғланиш каби бир қатор омиллар таъсир кўрсатади [290–294].

- ЖАЁК ва СБЕ бўлган беморларга буйрак функцияси бузилишининг прогрессини секинлаштириш ва НАСГ (ноалкогол стеатогепатит) прогресслашувининг олдини олиш мақсадида ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААС)ни блокловчи препаратлар (ангиотензин айлантирувчи фермент ингибиторлари (иАПФ) ва ангиотензин II рецепторлари антагонистлари (АРА II)) қўллаш тавсия этилади [295, 296].

Тавсиялар ишончлилик даражаси: С (исбот даражаси 4).

Изоҳ: Илк тадқиқотларда лозартан**, телмисартан ва валсартаннинг НАСГда некроинфламатор ва лаборатор кўрсаткичларга ижобий таъсири аниқланган. Бу ерда телмисартан валсартанга нисбатан самаралироқ бўлган [297–299]. РААСни блокловчи иАПФ ва АРА II препаратларининг ЖАЁКга таъсири кичик РКТларда баҳоланган. Масалан, ЖАЁК, ҚД ва АГ бўлган беморларда телмисартан билан даволаш (у РРАР рецепторларига агонистлик хоссиётига эга) КТ орқали аниқланган жигардаги ёғ миқдорини ва сийрак юз берадиган кислоталар (СЖК) даражасини камайтирган, лозартанга нисбатан самарали бўлган [296]. Яна бир тадқиқотда 1 йилдан ортиқ иАПФ ёки АРА II қабул қилган СБЕ С3 босқичидаги, терминал СБЕ ёки буйрак трансплантацияси қилинган беморларда ЖАЁК ва жигар қотишув даражаси камроқ бўлган [293]. Экспериментал моделларда иАПФ ва АРА II жигар фиброгенезини ингибиторлаш қобилияти намоён этган [300]. 12 327 ЖАЁКли бемор иштирок этган 5 йиллик когорт тадқиқотда иАПФ (лекин АРА II эмас) қабул қилган беморларда жигар билан боғлиқ ҳолатлар (жигар раги, цирроз асоратлари) камайиши аниқланган, айниқса СБЕли беморларда [295].

- ЖАЁК ва СБЕ бўлган, 2-тур диабетдан қатъий назар, беморларга глюкозанинг 2-тип натрий-зависим ташувчиси ингибиторларини (ИНПГ-2) (#дапаглифлозин**, #эмпаглифлозин**) қўллаш тавсия этилади. Бу буйрак функцияси бузилиши прогрессини секинлаштириш, юрак-қон томир асоратларини камайтириш ва жигардаги ёғ миқдорини пасайтириш мақсадида қўлланилади [301].

Тавсиялар ишончлилик даражаси: С (исбот даражаси 5).

Изоҳ: ИНПГ-2 препаратлари афферент артериолалардаги вазоконстрикцияни камайтириб, клубочкалар гиперфилтрациясини камайтириш, оксидланиш стрессини ва проксимал каналча хужайраларида яллиғланишни олдини олиш каби механизмлар орқали нефропротекцияни таъминлайди [303, 304]. Дапаглифлозин плацебога нисбатан ҳКФТ 50%га пасайиши, терминал СБЕ ёки юрак/буйрак сабабли ўлим хавфини камайтирган. Шунингдек, у юрак-қон томир ўлимлари, СЮЕ сабабли госпитализация ва умумий ўлим даражасини камайтирган [305]. Эмпаглифлозин эса СБЕли беморларда (ҚД бўлса ҳам, бўлмаса ҳам) юрак-қон томир сабабли ўлим ёки СБЕ прогресси каби умумий натижаларни яхшилаган [306].

СБЕни даволаш бўйича клиник тавсиялар ҚД 2-тур ва СБЕ бўлган беморларга ИНПГ-2 қўллашни СБЕ ва юрак-қон томир асоратлари хавфини камайтириш мақсадида тавсия этади [92]. ИНПГ-2 препаратларининг ЖАЁКга таъсири 3.3.1 бўлимда (ЖАЁК ва 2-тур СД) батафсил баён этилган.

- ҚД 2-тур фонда ЖАЁК ва СБЕ бўлган беморларга жигар яллиғланишининг лаборатор кўрсаткичларини, юрак-қон томир хавфини ва буйрак функцияси

бузилиши прогрессини пасайтириш мақсадида глюкагонга ўхшаш пептид-1 (GLP-1) аналоглари (#лираглутид, #дулаглутид, #семаглутид**) тавсия этилади [92, 307].

Тавсиялар ишончлилик даражаси: А (исбот даражаси 1).

Изоҳ: GLP-1 аналогларининг нефропротектив таъсири натрийурезни ошириш, сАМР/РКА орқали протеинкиназа Ани фаоллаштириш, буйрак томирларининг эндотелийга боғлиқ бўшашувини тиклаш, тубулогломеруляр алоқанинг нормаллашуви, NHE3 фаоллигини пасайтириш ва ренал гипоксияни камайтириш орқали амалга ошади [308]. Бу препаратлар асосан макроальбуминуриянинг олдини олади ва камроқ даражада хКФТ пасайишини камайтиради. LEADER тадқиқоти (3,8 йил) ва SUSTAIN-6 тадқиқоти (2,1 йил) лираглутид ва семаглутид фойдаланилганида макроальбуминурия, креатинин икки баробар ошиши, диализ бошланиши ёки буйрак ўлими каби умумий почка нуқталари бўйича салбий натижаларни камайтирди [309, 310]. REWIND тадқиқотида дулаглутид макроальбуминурия ривожланишини камайтириши орқали умумий почка натижаларини яхшилади [311]. Лекин, буйрак асоратларини олдини олиш ва СЮЕдаги госпитализация хавфини камайтиришда ИНПГ-2 препаратлари GLP-1 аналогларига нисбатан самаралироқ эканлиги кўрсатилган [312].

Қўлланмага мувофиқ сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) бўлган ва 2-тур қандли диабет (ҚД2) билан касалланган беморларда СБЕ ривожланиши ва кардиоваскуляр ҳолатларнинг юзага келиш хавфини камайтириш мақсадида глюкагонга ўхшаш пептид-1 (GLP-1) аналогларини даволаш схемасига қўшиш тавсия этилади [92]. GLP-1 аналогларининг ЖАЁК (наонкологик ёғли боғлиқ жигар касаллиги) кечишига таъсири 3.3.1 бўлимда — «ЖАЁК ва ҚД2» мавзусида батафсил баён этилган.

3.3.5. ЖАЁК ортиқча спиртли ичимлик истеъмоли билан қўшилганда

1980-йилларда таклиф этилган ЖАЁК, НАСГ (нафасационгепатит) ва уларнинг диагностик мезонлари спиртли ичимликлар таъсирини мутлақо истисно қилган [313, 314]. Кейинги тадқиқотлар натижасида жигарнинг ёғли касалликлари аралаш генезга эга бўлиши мумкинлиги аниқланди. Кардиометаболик хавф омилларига эга бемор спиртли ичимликларни ортиқча истеъмол қилса, бу ҳолат стеатогепатитнинг ўсишига олиб келади. Шу муносабат билан 2023 йили ЖАЁКнинг янги шакли – спиртли ичимликларни ортиқча истеъмол қилиш билан бирга кечувчи метаболик алоқадор жигар бўйраш касаллиги (МетАЖБП) тушунчаси жорий этилди [2, 5].

● ЖАЁКга эга бўлиб, ортиқча спиртли ичимлик истеъмол қилган беморларга жигар фиброзининг илгарилашини ва гепатоцеллюляр карцинома (ГЦР) ривожланишини олдини олиш мақсадида спиртли ичимликларни тўлиқ тўхтатиш тавсия этилади [141, 315, 316].

Тавсиялар ишонч даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 3).

Изоҳ: Спиртли ичимликларни истеъмол қилиш метаболик фонга эга шахсларда стеатогепатит кечиши ва прогнозига салбий таъсир кўрсатади. Кўп сонли кохорт тадқиқотларида ЖАЁК ва спиртли ичимликларни ортиқча истеъмол қилган беморлар ўртасида ўлим даражаси юқори бўлганлиги кўрсатилган [317]. Яна бир проспектив тадқиқотда бир ойда бир марта бўлса ҳам спиртли ичимликларни ортиқча истеъмол қилиш НАСГда фибрознинг илгарилашиши билан боғлиқ экани аниқланган [318].

Айрим мета-таҳлилларда кам ва ўрта даражада спиртли ичимликлар истеъмол қилиш ЖАЁК учун протектив таъсир кўрсатиши мумкинлиги айtilган бўлса-да [319, 320], уларнинг кўпчилиги методологик нуқсонларга эга бўлган. Кейинги

тадқиқотлар шуни кўрсатдики, кам ва ўрта миқдорда спиртли ичимлик истеъмол қилиш ҳам НАСГда фибрознинг ривожланишига салбий таъсир кўрсатади [321, 322]. Умуман олганда, ўртача дозада спиртли ичимлик истеъмол қилган беморларда стеатоз даражасининг камайиши ва НАСГ барҳам топиш эҳтимоли камроқ бўлади [315]. Хатто ўртача даражада спиртли ичимлик истеъмол қилиш НАСГга эга беморларда ГЦР ривожланиш хавфини оширади [316]. 6 та узоқ муддатли кохорт тадқиқотларини ўз ичига олган систематик таҳлил ҳар қандай миқдорда спиртли ичимликлар истеъмоли ЖАЁК кечишига салбий таъсир кўрсатишини исботлади [141].

- ЖАЁКга ва спиртли ичимликларга боғлиқ жигар зарарланишига эга бўлган беморларга касалликнинг прогнози яхшиланиши учун адеметионин** тайинлашни кўриб чиқиш тавсия этилади [323].

Тавсиялар ишонч даражаси: С (далиллар ишонч даражаси 5).

Изоҳ: Адеметионин** спиртли жигар касалликларини даволашда кенг қўлланилади. Рандомизацияланган клиник тадқиқотларда у Чайлд–Пью бўйича А ва В классга кирувчи алкоголь циррозига эга беморларда ҳаёт давомийлигини ошириш билан боғлиқ бўлган [324, 325]. Мутахассисларнинг фикрича, адеметионин** спиртли ичимликларни ортиқча истеъмол қилувчи ЖАЁК беморларини даволашда ҳам қўлланилиши мумкин [323].

3.4 Жарроҳлик йўли билан даволаш

ЖАЁК ва ожизликка эга, тана массаси индекси (ТМИ) > 35 кг/м² бўлган беморларда, агар консерватив даволаш самарасиз бўлса, жарроҳлик орқали даволаш кўриб чиқилади. НАСГ сабабли цирроз ривожланган беморларда жигар кўчириш ёки портал гипертензия бўйича жарроҳлик амалиётлари ўтказилиши мумкин, лекин бу масалалар «Жигар фибрози ва циррози» КРда баён этилган ва НАСГ этиологиясида ўзига хосликка эга эмас.

- ТМИ > 35 кг/м² бўлган, ЖАЁК ва ожизликка эга бўлган ҳамда ҳаёт тарзи ва/ёки дори воситалари билан даволаш фонида ижобий натижаларга эришилмаган беморларда жигар стеатози, яллиғланиши ва фиброзини камайтириш, метаболик асоратларни юмшатиш мақсадида бариатрия жарроҳлиги тавсия этилади [174, 175, 326, 327].

Тавсиялар ишонч даражаси: В (далиллар ишонч даражаси 2).

Изоҳ: Бариатрия жарроҳлиги жигар стеатози, яллиғланиши ва фиброзини камайтиради, тана вазнини 30% гача барқарор камайтиради, ҚД2ни даволашда ва ўлим ҳолатларини камайтиришда ёрдам беради. Циррози аниқланмаган ЖАЁК/НАСГ беморларига бариатрия қарши кўрсатилган эмас. 3093 биопсия натижаларига асосланган 32 та кохорт тадқиқотларини ўз ичига олган мета-таҳлилга кўра, бариатрия жарроҳлиги жигар яллиғланиш фаоллигини, стеатоз ва фиброзни пасайтирган (66% ва 40% ҳолатларда). Аммо 12% беморларда гистологик ҳолат ёмонлашган [328]. Бошқа мета-таҳлилда стеатоз 88% беморда, фиброз эса 30% беморда камайган [329]. Эн кейинги мета-таҳлилда (37 тадқиқот), биопсия билан тасдиқланган ҳолда, стеатоз 56%, яллиғланиш 45%, фиброз 25% беморда камайган. Ру усули бўйича ошқозон шунтлаш стеатозни, рукавли гастрэктомия эса фиброзни регрессия қилтиришда энг самарали бўлган [330].

Бариатрия амалиёти тури ва кўрсатмалари мултидисциплинар жамоа томонидан индивидуал равишда белгиланиши керак.

4. Медицина реабилитацияси ва санатор-курорт даволаш

ЖАЁКга эга беморлар учун махсус реабилитация чоралари мавжуд эмас. Гастроэнтерология профили бўйича санатор-курорт шароитида даволаш, физиотерапевтик муолажалар, мунтазам жисмоний фаоллик, хавода сайр қилиш, спиртли ичимликлардан тўлиқ воз кечиш тавсия этилади.

5. Профилактика ва диспансер кузатув

Қуйидаги йўналишларда профилактика тадбирлари олиб борилиши керак:

- ЖАЁК шаклланишининг олдини олиш;
- ЖАЁК ва НАСГни ўз вақтида аниқлаш;
- ЖАЁК/НАСГнинг циррозгача илгарилашини олдини олиш;
- Гепатоцеллюляр карцинома (ГЦР) профилактикаси.

ЖАЁК беморлари қўшимча касалликлар (эндокрин, кардиология, диетология ва б.) профилига қараб шифокор мутахассислар назоратида бўлиши керак. Шифокорлар нафақат ЖАЁК, балки унга боғлиқ кардиометаболик касалликлар профилактикасига ҳам эътибор қаратиши зарур.

● ЖАЁКга шубҳа қилинган ҳолларда терапевт, умумий амалиёт шифокори ёки гастроэнтеролог кўригидан ўтиш тавсия этилади. Бу ташхис қўйиш, текширув ва даволашни бошлаш учун зарур [1].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

● ЖАЁК (ноалкогол ёғли жигар касаллиги) ривожланишининг олдини олиш учун соғлом турмуш тарзини шакллантириш, овқатланиш одатларини тўғрилаш, жисмоний фаолликни ошириш ва алкоголь истеъмолидан воз кечиш каби чора-тадбирлар тавсия этилади [331].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

● Кардиометаболик хавф омилларига эга, аммо ЖАЁК ташхиси қўйилмаган беморларга ЖАЁКни ўз вақтида аниқлаш мақсадида скрининг текширувлари тавсия этилади (қон суюқлигида тромбоцитлар, АЛТ, АСТ даражалари, қорин бўшлиғининг УЗИ, FIB-4 кўрсаткичи ҳисобланади) — ҳар 3–5 йилда бир марта [332].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

Изоҳ: ЖАЁК ташхиси метаболик дисфункцияга боғлиқ кардиометаболик хавф омилларининг мавжудлигини назарда тутати. Шу боис, семизлик, дислипидемия, 2-тур қандли диабет каби ҳолатлар ЖАЁК хавфи юқори бўлган гуруҳга киради. Аксарият ҳолларда ЖАЁК симптомсиз ёки ноаниқ аломатлар билан кечади, бу эса касалликнинг дер вақтда аниқланмаслигига сабаб бўлади. Диспансер кузатуви учун энг мақбул частота аниқланмаган, аммо Европа мутахассислари фикрига кўра, ЖАЁК белгилари йўқ, аммо метаболик хавф омилларига эга беморлар 3–5 йилда бир марта текширувдан ўтиши керак [332].

● 2-тур қандли диабет йўқ, бир дона кардиометаболик хавф омиллари мавжуд ва лаборатор ёки инструментал белгиларига кўра ЖАЁКнинг прогрессияси қайд этилмаган беморларга диспансер кузатув 2 йилда бир марта тавсия этилади. Бунинг доирасида FIB-4 каби ноинвазив фиброз индекси баҳоланиши керак [332].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

Изоҳ: Жуфт биопсиялар билан ўтказилган клиник тадқиқотлар мета-таҳлилига кўра, ЖАЁК билан касалланган беморларнинг 1/3 қисмида фиброз прогрессияси кузатилади. F0 босқичидан F1 га ўтиш ортача 14,3 йилда, НАСГ (ноалкогол стеатогепатит) билан — 7,1 йилда рўй беради [4]. Оптимал диспансер кузатув даврийлиги ҳали аниқланмаган, аммо Европа мутахассислари бу тоифадаги беморларга 2 йилда бир марта кузатувни тавсия этмоқда [332].

• Предиабет, 2-тур қандли диабет, икки ва ундан ортик кардиометаболик хавф омиллари, лаборатор ёки инструментал жиҳатдан прогрессия (фиброз) белгилари бор ЖАЁК беморларига фибрознинг прогрессиясини ўз вақтида аниқлаш ва баҳолаш мақсадида ҳар йили диспансер кузатув ва FIB-4 баҳоси тавсия этилади [1].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

Изоҳ: 2-тур қандли диабет ва бошқа кардиометаболик хавф омиллари ЖАЁКнинг оғирлашиши ва НАСГ ривожланишига туртки беради. НАСГга чалинган беморларнинг тахминан 1/4 қисмида цирроз ривожланади ва жигар ҳужайраси саратони (ГЦР) хатарини туғдиради [65]. Экспертлар фикрига кўра, 2-тур қандли диабет ёки бир неча хавф омиллари мавжуд беморларда фиброз ривожланиши йилига ёки ҳар 1–2 йилда бир марта баҳоланиши керак [1].

• ЖАЁК билан касалланган беморларга касалликнинг прогрессияси, коморбид ҳолатларнинг ривожланиши ва оғирлашувини олдини олиш мақсадида турмуш тарзини ўзгартириш (овқатланишни тўғрилаш, жисмоний фаолликни ошириш) тавсия этилади [130, 216, 333].

Тасдиқ даражаси В (далиллар ишончлилик даражаси 1).

Изоҳ: 3.1-бўлимда (ЖАЁКнинг дори воситаларисиз терапияси) атрофлича баён қилинган турмуш тарзидаги ўзгаришлар ЖАЁКни даволаш билан бирга, унинг олдини олиш ва оғирлашувини тўхтатишда энг самарали чоралардан бири ҳисобланади. Шунингдек, бу ўзгаришлар кўплаб коморбид ҳолатларга ҳам ижобий таъсир кўрсатади [129, 216]. Аммо немедикаментоз профилактика самарадорлиги бўйича ягона фикр мавжуд эмас, чунки кўпчилик рандомизация қилинган тадқиқотлар 1–2 йил мобайнида ўтказилган. ЖАЁКли беморлар ва аҳоли ўртасидаги ўлим ҳолатларини солиштириш учун эса 8–28 йиллик кузатувлар зарур [152]. Шунга қарамасдан, турмуш тарзини ўзгартириш бугунги кунда касалликнинг ноҳуш йўналишини олдини олишда асосий усул сифатида тавсия этилади.

• **ЖАЁК бўлган беморларга касалликнинг ноҳуш кечишининг олдини олиш учун коморбид ҳолатларни дори воситалари ва дори воситаларисиз тузатиш тавсия этилади [334].**

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

Изоҳ: ЖАЁК ва кўплаб коморбид касалликлар бир-бирига салбий таъсир кўрсатади. Шу сабабли, коморбид ҳолатларни тузатиш ЖАЁКнинг ноҳуш оқибатларини олдини олишда ижобий самара бериши мумкин. Қатор тадқиқотлар ЖАЁК, ҚД ва дислипидемияни даволашда ишлатиладиган айрим дори воситалари жигар ҳужайралари саратони (ГЦР) ривожланиш хавфини камайтиришини кўрсатган. Хусусан, бир неча мета-таҳлилларга кўра, #метформин жигар касалликларининг туридан қатъи назар, ГЦР ривожланиш хавфини тахминан 50% га камайтиради [335–337]. 10 та тадқиқотни қамраб олган мета-таҳлилида (4298 ГЦР ҳолати, умумий 1 459 417 нафар бемор) статинлар қабул қилиш ушбу ўсманинг ривожланиш хавфини, айниқса, Осиё популяциясида, сезиларли даражада камайтириши аниқланган [338]. Лекин кўпгина ушбу тадқиқотлар ЖАЁК/НАСГ беморларига қаратилмаганлигини инобатга олиш керак.

• **ҒЗ даражадаги фиброз ёки циррозгача борган ЖАЁК беморларига ГЦР скрининги мақсадида қорин бўшлиғи аъзоларининг УЗИ 6 ойда 1 марта ўтказилиши тавсия этилади [339, 340].**

Тасдиқ даражаси В (далиллар ишончлилик даражаси 2).

Изоҳ: Сўнгги йилларда ЖАЁК билан боғлиқ ГЦР улуши ўсиб бормоқда ва бу ҳолат ГЦР ҳолатларининг 15% ни ташкил этади, 1000 одам-йилга 0,44 (0,29–0,66)

ҳолатдан тўғри келади [341–343]. ГЦР кўпроқ НАСГ орқали ривожланган илгарилаб кетган фиброз ва цирроз босқичларида учрайди, аммо оддий стеатозда ҳам кузатилиши мумкин [344–346]. Энг юқори хавф СД, қарилик, алкоголь истеъмоли ва PNPLA3 P148M (rs738409) ген полиморфизмига эга беморларда кузатилади [340]. НАЗГ – циррозга эга бўлган ва скрининг дастурларида қатнашмаган беморларда, саратон кўпроқ илгарилаган босқичда аниқланган [347].

ЖАЁК – ГЦР бўлган беморларда альфа-фетопротеин даражаси вирусли ГЦРга қараганда паст бўлади [348].

УЗИ 6 ойда 1 марта бажарилиши керак. УЗИ орқали ГЦРни аниқлаш самарадорлиги – 94%, эрта аниқлашда – 63% [339]. ЖАЁК бор, аммо циррозсиз беморларни кузатиш зарурати ҳозирча аниқланмаган [340].

• **ЖАЁК бўлган беморларга ГЦР ривожланиш хавфини камайтириш мақсадида алкоголь ва тамакидан воз кечиш тавсия этилади** [316, 349].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

Изоҳ: ГЦР ҳолатларининг 2/3 қисмида бир нечта хавф омиллари аниқланган; алкоголь ва тамаки расман хавф омиллари сифатида тан олинган. ЖАЁК билан касалланган, алкоголь истеъмол қилувчи ва чекувчи беморларда ГЦР ривожланиш хавфи юқори экани кўрсатилган [316, 349]. Бу тавсия айниқса илгарилаб кетган фиброз ва циррозга эга беморлар учун долзарбдир [344–346].

• **НАСГ оқибатида илгарилаган фиброз ва циррозга эга беморларнинг биринчи даражали қариндошларига ЖАЁК ва фиброзни ўз вақтида аниқлаш мақсадида скрининг текшируви тавсия этилади** [1].

Тасдиқ даражаси С (далиллар ишончлилик даражаси 5).

Изоҳ: НАСГ – циррозга эга беморларнинг 1-даражали қариндошларида жигар фиброзининг илгарилаган босқичи ривожланиш хавфи 12 марта юқори [350].

• **Қарши кўрсатмалар бўлмаганда ЖАЁК беморларига фиброз ва ГЦР ривожланиш хавфини камайтириш мақсадида мунтазам кофе истеъмол қилиш тавсия этилади** [351–353].

Тасдиқ даражаси В (далиллар ишончлилик даражаси 2).

Изоҳ: Турли мета-таҳлиллар ва тадқиқотлар мунтазам кофе истеъмоли фиброзни камайтириш билан боғлиқ эканини кўрсатган [354–357]. Бошқа тадқиқотларда эса бу нафақат фиброз, балки ЖАЁК ривожланиш хавфини ҳам камайтирган [351, 352, 358]. Қолаверса, кофе ГЦК ривожланиш хавфини камайтириш билан боғлиқ экани кўрсатилган [353].

Қаҳванинг ҳимоявий хусусиятлари кофеин бўлишига боғлиқ эмас. Турли популяцияларда ўтказилган эпидемиологик тадқиқотлар ва «доза-таъсир» мета-таҳлилларда кофенинг дозасига боғлиқ самара аниқланган [359–362], бироқ қайси кунлик доза энг самарали экани ҳозирча номаълум.

6. Тиббий ёрдамни ташкил этиш

ЖАЁК бўлган беморларнинг аксарияти амбулатор шароитда кузатилади ва даволанади. Қуйидаги ҳолатларда режали госпитализация кўрсатилади:

• Амбулатор даволашдан натижа бўлмаслиги ёки касалликнинг ноодатий кечиши;

• Амбулатор шартларда ўтказиб бўлмайдиган диагностик тадбирларга эҳтиёж (масалан, жигар биопсияси);

• Жигарни зарарлантириши мумкин бўлган бошқа сабабларни истисно қилиш учун дифференциал ташхис зарурати;

• ЖАЁКнинг коморбид кардиометаболик ҳолатлар билан биргаликда кечиши ва беморни кўп соҳали мутахассислар томонидан ва/ёки кундузги кузатув талаб қилиниши.

Стационардан чиқариш мезонлари:

Режалаштирилган ташхис ва дифференциал ташхис тадбирлари яқунланган бўлиши керак.

7. Қўшимча маълумот (касалик ёки ҳолат оқибатига таъсир этувчи омиллар)

Қўшимча маълумот йўқ.

Тиббий ёрдам сифати баҳолаш мезонлари

№	Сифат мезони	Бажарилиш баҳоси
1	Гастроэнтеролог ёки терапевт шифокори томонидан бошланғич қабул (кўрик, маслаҳат) амалга оширилган	Ҳа/Йўқ
2	Кардиометаболик хавф омиллари баҳоланган	Ҳа/Йўқ
3	Қоннинг умумий (клиник) таҳлили ўтказилган	Ҳа/Йўқ
4	Қоннинг биокимёвий умумий терапевтик таҳлили (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, глюкоза, умумий билирубин, креатинин, умумий холестерин, ПЗЛП, ЮЗЛП, ТГ) ўтказилган	Ҳа/Йўқ
5	Қорин бўшлиғи аъзоларининг УЗИ (комплекс) бажарилган	Ҳа/Йўқ
6	БМТ (бадан массаси индекси) ҳисобланган, бел айланаси ўлчанган	Ҳа/Йўқ
7	FIB-4 ёки NFS индекси ҳисобланган	Ҳа/Йўқ
8	Турмуш тарзини ўзгартириш бўйича тавсиялар (овқатланиш, жисмоний фаоллик) тайинланган	Ҳа/Йўқ
9	ЖАЁК беморлари учун диспансер кузатув тайинланган: агар лаборатор ёки инструментал фиброз белгилари бўлмаса, 2 йилда бир марта; агар белгилари, ҚД 2-тур, предиабет ёки 2 ва ундан ортиқ кардиометаболик хавф омиллари мавжуд бўлса — 1 йилда бир марта	Ҳа/Йўқ

Адабиётлар рўйхати

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
2. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Прашнова М.К., Ивашкин В.Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-35-44>
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl. 1):S47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
4. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8–19. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001263>.
5. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478–492. <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>.
6. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181–205. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105331>.
7. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(2):109–116. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05>.
8. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>.
9. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713–723. <https://doi.org/10.1002/hep.26672>.
10. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313–3327. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>.
11. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726–735. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.
12. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981. <https://doi.org/10.3390/nu9090981>.
13. Yan FJ, Wang X, Wang SE, Hong HT, Lu J, Ye Q et al. C-Jun/C7ORF41/NF-κB axis mediates hepatic inflammation and lipid accumulation in NAFLD. *Biochem J*. 2020;477(3):691–708. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190799>.
14. Jin S, Li Y, Xia T, Liu Y, Zhang S, Hu H et al. Mechanisms and therapeutic implications of selective autophagy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Adv Res*. 2024;S2090-1232(24)00041-9. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.027>.
15. Prerna K, Dubey VK. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding. *Int J Biol Macromol*. 2022; 204:258–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.005>.

16. Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol.* 2023;78(2):415–429. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.020>.
17. Iizuka K, Takao K, Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:587189. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.587189>.
18. Ma M, Xie W, Li X. Identification of Autophagy-Related Genes in the Progression from Non-Alcoholic Fatty Liver to Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Int J Gen Med.* 2021; 14:3163–3176. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S317785>.
19. Barrientos-Riosalido A, Real M, Bertran L, Aguilar C, Martínez S, Parada D et al. Increased Hepatic ATG7 mRNA and ATG7 Protein Expression in Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Obesity. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2):1324. <https://doi.org/10.3390/ijms24021324>.
20. Syed-Abdul MM. Lipid Metabolism in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Metabolites.* 2023; 14(1):12. <https://doi.org/10.3390/metabo14010012>.
21. Branković M, Dukić M, Gmizić T, Popadić V, Nikolić N, Sekulić A et al. New Therapeutic Approaches for the Treatment of Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Increased Cardiovascular Risk. *Diagnostics (Basel).* 2024; 14(2):229. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020229>.
23. Zhao Y, Zhou Y, Wang D, Huang Z, Xiao X, Zheng Q et al. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci.* 2023; 24(24):17514. <https://doi.org/10.3390/ijms242417514>.
24. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(27):2974–2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>.
25. Ghazarian M, Revelo XS, Nøhr MK, Luck H, Zeng K, Lei H et al. Type I Interferon Responses Drive Intrahepatic T cells to Promote Metabolic Syndrome. *Sci Immunol.* 2017; 2(10): eaai7616. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai7616>.
26. Wang M, Li L, Xu Y, Du J, Ling C. Roles of hepatic stellate cells in NAFLD: From the perspective of inflammation and fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022; 13:958428. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.958428>.
27. Li Z, Yuan H, Chu H, Yang L. The Crosstalk between Gut Microbiota and Bile Acids Promotes the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Microorganisms.* 2023; 11(8):2059. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082059>.
28. Fairfield CJ, Drake TM, Pius R, Bretherick AD, Campbell A, Clark DW et al. Genome-Wide Association Study of NAFLD Using Electronic Health Records. *Hepatol Commun.* 2022; 6(2):297–308. <https://doi.org/10.1002/hep4.1805>.
29. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol.* 2020;73(3):505–515. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.003>.
30. Куртанов ХА, Сыдыкова ЛА, Павлова НИ, Филиппова НП, Додохов ВВ, Апсолихова ГА и др. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46(3):258–263. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263>.

31. Кролевец ТС, Ливзан МА, Ахмедов ВА, Новиков ДГ. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(11):24–32. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1088>.
32. Дьяконова АТ, Куртанов ХА, Павлова НИ, Соловьева НА, Соловьева ЮА, Филиппова НП, Александрова ТН. Полиморфизм rs58542926 гена TM6SF2 при хронических неинфекционных болезнях печени в якутской популяции. Современные проблемы науки и образования. 2019; (6). <https://doi.org/10.17513/spno.29334>.
33. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co- Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022; 28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
34. Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lugari S, Targher G. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? *Dig Liver Dis.* 2019; 51(4):462–470. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>.
35. Ramanathan R, Patwa SA, Ali AH, Ibdah JA. Thyroid Hormone and Mitochondrial Dysfunction: Therapeutic Implications for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Cells.* 2023; 12(24):2806. <https://doi.org/10.3390/cells12242806>.
36. Younossi ZM, Henry L. Understanding the Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Time for Action. *Diabetes Spectr.* 2024;37(1):9–19. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0010>.
37. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesa CM, Toma MM, Bustea C et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
38. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
39. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2023; 25(5):313–319. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
40. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 20(6):388–398. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>.