

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25

## Перспективные стратегии терапии неалкогольной жировой болезни печени: от эксперимента к практике

Бакулин И. Г., Белоусова Л. Н., Назаренко Л. И., Сушилова А. Г.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул. 41

## Perspective strategies for non-alcoholic fatty liver disease therapy: from trial to practice

I. G. Bakulin, L. N. Belousova, L. I. Nazarenko, A. G. Sushilova

Federal public budget educational institution of higher education "North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya Str. 41

**Для цитирования:** Бакулин И. Г., Белоусова Л. Н., Назаренко Л. И., Сушилова А. Г. Перспективные стратегии терапии неалкогольной жировой болезни печени: от эксперимента к практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10): 18–25.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25

**For citation:** Bakulin I. G., Belousova L. N., Nazarenko L. I., Sushilova A. G. Perspective strategies for non-alcoholic fatty liver disease therapy: from trial to practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 18–25. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25

✉ *Corresponding author:*

**Белоусова Лия Николаевна**

Liya N. Belousova

liya-belousova@yandex.ru

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса**Белоусова Лия Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса**Назаренко Л. И.**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса**Сушилова А. Г.**, студентка лечебного факультета**Igor G. Bakulin**, professor, MD, Ph D. Head of the Chair of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Ryss**Liya N. Belousova**, docent, MD, Ph D. Docent of the Chair of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Ryss**L. I. Nazarenko**, professor, MD, Ph D. Professor of the Chair of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Ryss**A. G. Sushilova**, student of the medical faculty

### Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний печени во всем мире, при этом в настоящее время нет одобренных к использованию препаратов, влияющих на фиброз печени, являющийся предиктором как общей, так и печёночной смертности у данной группы пациентов. Инновационные методы лечения НАЖБП, в том числе в фазе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), включают несколько основных путей: уменьшение накопления жира в печени; влияние на окислительный стресс, воспаление и апоптоз; воздействие на кишечный микробиом и метаболическую эндотоксемию; антифибротические средства. Ряд препаратов, которые в настоящее время одобрены для использования при других заболеваниях (например, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 при сахарном диабете), показали в клинических исследованиях эффективность также и при НАСГ. Большое количество лекарственных агентов из разных фармакологических групп, рассмотренных в данной статье, находятся в стадии 2 и 3 фаз международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Вероятно, в скором времени будут предложены варианты лечения НАСГ, позволяющие обуздать тенденцию роста НАЖБП-ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени, цирроз печени, антифибротические препараты.

### Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common diseases all over the world, but there is no so much approved medicines treating liver fibrosis, which is a predictor of total and hepatic mortality in this group of patients. Innovation methods of treating the NAFLD/NASH include several ways: decrease fat accumulation in the liver; influence

on oxidative stress; inflammation and apoptosis; impact on the intestinal microbiome and metabolic endotoxemia; antifibrotic drugs. A few drugs which have recommended to use in treating other diseases (for example GLP-1RA for diabetes), demonstrated the good effect of treating NAFLD in clinical trials. There is a big number of drugs from different pharmacological groups, which are on the second and third stage of international multicenter randomized clinical trials, reviewed in this article. Probably, versions of treating NAFLD, which will reduce the growth trend of NAFLD-associated diseases, will be proposed in the near future.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis, liver cirrhosis, antifibrotic drugs.

## Актуальность

Растущая распространенность ожирения сделала НАЖБП наиболее распространенным хроническим заболеванием печени [1–3]. Как следствие, НАЖБП и особенно её воспалительная форма НАСГ являются наиболее быстро растущей причиной терминальной стадии заболевания печени (цирроз) и гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5]. Есть данные, что гепатоцеллюлярная карцинома также может развиваться при «нецирротическом» НАСГ [6].

Все современные клинические рекомендации по лечению НАЖБП определяют снижение массы тела и физические упражнения как терапию первой линии с уровнем доказательности 1А [7]. При ожирении на фоне избыточной энергетической ценности рациона не исключается наличие дефицита ряда нутриентов, в частности, белка. Сочетание потери скелетных мышц и прироста жировой ткани называется саркопеническим ожирением и наблюдается у значительного числа пациентов с циррозом печени, связанных с НАСГ. Данные различных исследований показывают, что снижение массы тела улучшает состояние пациентов с ожирением с компенсированным циррозом печени [8], при этом диета направлена на то, чтобы гарантировать как умеренное ограничение энергетической ценности, так и адекватное потребление белка, необходимого для поддержания мышечной массы из-за потенциального риска прогрессирования саркопении во время мероприятий по снижению массы тела.

Что касается физических нагрузок при НАЖБП, то ранее были рекомендованы исключительно ежедневные аэробные нагрузки. В настоящее время нагрузка при НАЖБП должна быть адаптирована с учетом предпочтений пациентов: упражнения с отягощениями показаны пациентам, неспособным выполнять аэробные упражнения, например, из-за ограниченного кардиореспираторного резерва [9].

Несмотря на то, что НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире, в настоящее время нет утвержденной фармакотерапии, особенно антифибротической. Диетические рекомендации и изменение образа жизни рассматриваются как терапия первой линии для пациентов с «неагрессивным» типом НАЖБП (отсутствие или низкая выраженность воспаления, фиброз 0–1), в то время как фиброз стадии 2 или выше и высокий риск прогрессирования фиброза (пожилой возраст, диабет, метаболический синдром, повышение АЛТ, высокая

некрвоспалительная активность), являющиеся самыми существенными предикторами смертности, связанной с заболеваниями печени [10], обосновывают назначение фармакотерапии, направленной в первую очередь на уменьшение степени фиброза и активности некрвоспалительных изменений [11].

Лекарственная терапия для НАСГ является быстро развивающейся областью. Инновационные методы лечения НАСГ включают следующие основные патогенетические пути [12].

1. Первый подход направлен на уменьшение накопление жира в печеночной ткани. С данной целью используются лекарственные средства, модулирующие рецепторы пролифератора-активатора пероксисом (например, пемафибрат, элафибранор), лекарственные средства, нацеленные на ось рецептора фарнезоида X (обетихоловая кислота), ингибиторы липогенеза *de novo* (арамхол) и аналоги фактора роста фибробластов-21.
2. Вторая цель – влияние на окислительный стресс, воспаление и апоптоз. Этот класс лекарственных средств включает ингибитор апоптоз-сигнальной киназы 1 (ASK1) и эмрикасан (необратимый ингибитор каспазы).
3. Третья цель – кишечный микробиом и метаболическая эндотоксемия. В настоящее время проводятся клинические исследования нескольких агентов, таких как IMMe124, антагонист TLR4 и солитромицин (из группы макролидных антибиотиков).
4. И, наконец, к четвертой группе следует отнести препараты, конечной целью которых является воздействие непосредственно на фиброз печени, который тесно связан с общей или печеночной смертностью при НАСГ. Антифибротические агенты представляют собой, например, антагонист хемокинового рецептора-2/5 цистеин-цистеинового мотива (ценикривирока малеат) и антагонист галектина 3.

Говоря об основных классах лекарственных средств, которые потенциально могут рассматриваться как препараты для лечения НАСГ и уменьшения выраженности фиброза, следует выделить:

- агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR (на рис. 1 представлены как селективные  $\alpha$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -агонисты, так и препараты, влияющие на несколько рецепторов),
- противодиабетические и гиполипидемические препараты,

- препараты, влияющие на лиганд фарнезоидного X-рецептора (FXR),
- противовоспалительные и антиапоптозные средства,
- средства, влияющие на кишечный микробиом,
- непосредственно антифибротические агенты.

Большинство из этих препаратов, показав себя перспективными на экспериментальных моделях, в настоящее время находятся в стадии клинических испытаний 2 и 3 фаз рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Ниже (таблицы 1–7) приведён разбор основных групп потенциальных фармакологических агентов с учётом механизма действия, потенциальных

эффектов при НАЖБП\НАСГ и данных о текущих исследованиях.

Сахарный диабет 2 типа и НАСГ являются ассоциированными состояниями. Важной проблемой является то, какие виды лекарств являются наиболее подходящими для НАСГ / НАЖБП у пациентов с диабетом. С точки зрения лечения НАСГ, «идеальные» антидиабетические препараты должны приводить к снижению веса, уменьшению сердечно-сосудистых осложнений и профилактике гепатоцеллюлярной карциномы [16]. Из зарегистрированных в настоящее время лекарственных препаратов только пиоглитазон может быть рекомендован при НАСГ [17]. Новые противодиабетические препараты являются «кандидатами» для лечения НАСГ.

Рисунок 1.

Агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR). [12]

Figure 1.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists [12].

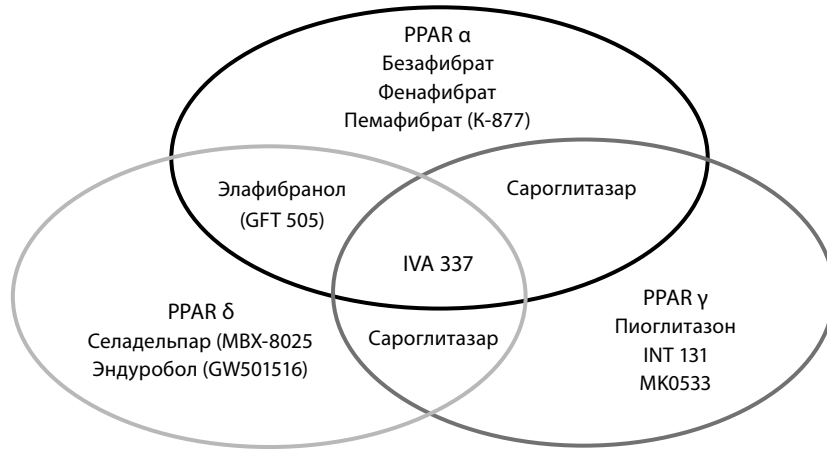


Таблица 1

Агонисты рецепторов, активируемых PPAR [по 13–15]

Table 1

PPAR agonists

Рецептор	Название препарата	Эффекты при НАЖБП\НАСГ
PPAR α	Безафибрат, Фенафибрат	Широко используются при лечении гипертриглицеридемии, но нет убедительных данных о влиянии на НАСГ / НАЖБП. Безафибрат эффективен у больных раком молочной железы с индуцированным тамоксифеном НАСГ
	Пемафибрат К-877	Одобен в Японии в 2017 году для лечения дислипидемии: снижает активность АЛТ и АСТ, нормализует липидный профиль. Улучшает структуру печени в модели НАСГ, вызванного диетой у грызунов. Перспективное терапевтическое средство для лечения НАСГ человека, клинические испытания для лечения НАЖБП / НАСГ начнутся в ближайшее время
PPAR γ	Пиоглитазон	Значительно уменьшал стеатоз и некровоспаление по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом и НАСГ. Минусы: повышенный риск при раке предстательной железы или поджелудочной железы, увеличение массы тела, задержка жидкости, перелом костей у женщин и увеличение сердечно-сосудистых событий
	INT131	Дозозависимое снижение уровня HbA1c, эквивалентное 45 мг пиоглитазона, но с меньшим накоплением жидкости и увеличением веса. Нет никаких исследований с INT131 для лечения НАСГ
	MSDC-0602K	EMMINENCE: оценка безопасности, переносимости и эффективности трёх доз MSDC0602K или плацебо у пациентов с НАСГ. перорально один раз в день у лиц с подтвержденным биопсией НАСГ с фиброзом и без цирроза (NCT02784444)
PPAR δ + PPAR α	Элафибранол (GFT505)	Уменьшает стеатоз, воспаление и фиброз на мышинной модели НАЖБП. GOLDEN-505: гистологически улучшение НАСГ без ухудшения фиброза печени у пациентов с NAS ≥ 4, без эффекта у пациентов с NAS <4. RESOLVE-IT: фаза 3 для оценки эффективности и безопасности элафибранора при НАСГ без цирроза (NCT02704403)
PPAR α + PPAR γ	Сароглитазар	Одобен для лечения дислипидемии у пациентов с диабетом в Индии. EVIDENCES II: фаза 2, сравнение трех доз сароглитазара (1, 2 или 4 мг) с плацебо при НАЖБП (NCT03061721)
PPAR α + PPAR γ + PPAR δ	IVA337	Эффективен при экспериментальном фиброзе кожи и легочном фиброзе. NATIV: фаза 2b безопасность и эффективность двух доз IVA337 (800 и 1200 мг / день) в течение 24-недельного периода терапии НАСГ (NCT03008070)

Фармакологическая группа	Название	Данные об эффективности при НАЖБП	
PPAR $\gamma$ – агонист	Пиоглитазон	Значительно уменьшал стеатоз и некровоспаление по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом и НАСГ. Минусы: повышенный риск при раке предстательной железы или поджелудочной железы, увеличение массы тела, задержка жидкости, перелом костей у женщин и увеличение сердечно-сосудистых событий	
Бигуаниды	Метформин	нет данных об улучшении ферментов печени и гистологии при НАСГ / НАЖБП	
Инкретин-ассоциированные лекарственные средства	Ингибиторы дипептил-пептидазы-4 DPP4	Ситаглиптин	Данные об эффективности у пациентов с НАСГ / НАЖБП с диабетом противоречивы. РКИ по влиянию на НАЖБП/ НАСГ не проводились
		Вилдаглиптин	
	Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1RA)	Лираглутид	LEAN: значимое улучшение гистологических признаков за 48 недель в группе из 52 пациентов с НАСГ, доказанным биопсией
		Дулаглутид	Переносится лучше, чем лираглутид
Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа SGLT2	Канаглифлозин	Снижение риска сердечно-сосудистых событий. Исследований, оценивающих влияние на гистологию печени, пока нет	
	Лусеоглифлозин		
	Ипраглифлозин Эмпаглифлозин		

Таблица 2. Противодиабетические препараты в лечении НАЖБП [по 17–19]

Table 2. Antidiabetic drugs in the treatment of NAFLD

Эзетимиб (ингибитор абсорбции холестерина)	МОZART: 10 мг перорально ежедневно в течение 24 недель не оказывает значительного влияния на стеатоз печени по сравнению с плацебо. Метаанализ с использованием шести исследований (два РКИ и четыре пилотных) показал, что эзетимиб может снижать сыровоточные ферменты печени и стеатоз печени, но <i>гистологическая эффективность остается неопределенной.</i>
Омега-3 жирные кислоты	EPЕ-A, WELCOME: терапевтическая польза омега-3 жирных кислот у пациентов с НАСГ / НАЖБП не выявлена
Статины	Так как пациенты с НАЖБП имеют высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, статины могут быть использованы для лечения <b>дислипидемии</b> у этой группы пациентов.
Пемафибрат, селективный модулятор PPAR- $\alpha$	Одобен в Японии в 2017 году для лечения дислипидемии: снижает активность АЛТ и АСТ, нормализует липидный профиль. Улучшает структуру печени в модели НАСГ, вызванного диетой, у грызунов. Перспективное терапевтическое средство для НАСГ человека, клинические испытания начнутся в ближайшее время.
Арамхол, конъюгат желчно-арахидовой кислоты	Эксперименты на животных показали выраженное <b>снижение накопления жира в печени</b> . Фаза 2b: высокие дозы арамхола (400 и 600 мг) тестируются у пациентов с НАСГ без цирроза.
Ацетил-КоА-карбоксилаза (GS0976)	Открытое, проверенное концепцией исследование, пациенты с НАСГ. Данные десяти пациентов, получавших 20 мг GS-0976, принимаемых перорально один раз в день в течение 12 недель, показали, что лечение было связано со <b>статистически значимым</b> уменьшением содержания жира в печени и неинвазивными маркерами фиброза.

Таблица 3. Препараты, влияющие на липиды [по 20–21]

Table 3. Lipid-altering agents

Рецептор	Название препарата	Эффекты при НАЖБП/НАСГ
Синтетический вариант природной желчной кислоты	Обетихоловая кислота (OCA)	FLINT: 46% пациентов – уменьшение воспаления при НАСГ без ухудшения фиброза, 22% пациентов – разрешение НАСГ. FLINT-J: высокие дозы (40 мг/день) значительно улучшили НАСГ по сравнению с плацебо (p= 0,049) Влияние на фиброз сходно с таковым в группе плацебо. REGENERATE: фаза 3. Недостатки: повышение ЛПНП, зуд, высокая стоимость.
	INT-767	двойной агонист рецептора 5, связанного с G-белком FXR (TGR5). В модели на животных INT-767 улучшил гистологическую картину при НАСГ, модулировал активацию моноцитов в печени.
Селективные синтетические агонисты FXR нежелчной кислоты	GS-9674	2 фаза, пациенты с НАСГ (NCT02854605)
	LJN452	2 фаза, пациенты с НАСГ (NCT02855164)
	LMB763	2 фаза, пациенты с НАСГ (NCT02913105)
Рецептор гормонов щитовидной железы $\beta$ (THR $\beta$ )	MGL-3196	У крыс с НАЖБП, вызванной жировой диетой, снижает стеатоз печени. Фаза 2: пациенты с гистологически верифицированным НАСГ и стеатозом печени $\geq 10\%$ , результат оценивается с помощью MRI-PDFF (NCT02912260).

Таблица 4. Препараты, влияющие на лиганд фарнезоидного X-рецептора (FXR) [по 22–23]

Table 4. Farnesoid X receptor (FXR) ligand

**Таблица 5**  
Противовоспалительные и антиапоптозные средства [по 24–25]

**Table 5**  
Anti-inflammatory and anti-apoptosis agents

Название препарата	Механизм действия	Эффекты при НАЖБП/НАСГ
Пентоксифиллин РТХ	Производное метилксантина обладает противовоспалительным действием и уменьшает окислительный стресс.	Терапия РТХ в течение 1 года значительно улучшает гистологическую картину НАСГ по сравнению с плацебо. Метаанализ, оценивающий пять исследований, показал улучшение гистологических показателей, таких как лобулярное воспаление и NAS, без влияния на липидные профили.
Эмриказан	Необратимый ингибитор каспазы.	Улучшает НАСГ и фиброз в мышинной модели. ENCORE-NF: Фаза 2b, пациенты с НАСГ (фиброз 1–3) (NCT02686762). ENCORE-PH: Фаза 2b у пациентов с НАСГ с циррозом печени и тяжелой портальной гипертензией (NCT02960204).
Селонсертиб GS-4997	Ингибитор ASK1 (апоптоз-регулирующая сигнакиназа 1). ASK1 активируется внеклеточным TNFα, внутриклеточным окислительным стрессом, что приводит к апоптозу и фиброзу.	Открытое исследование фазы 2: у пациентов с НАСГ с фиброзом печени от умеренной до тяжелой степени (стадии 2/3), за 24 недели регресс фиброза, который параллельно был связан со снижением других показателей повреждения печени (прогрессирование до цирроза печени, жесткость печени (измеряется MRE) и содержание жира в печени (измеряется с помощью MRI-PDFF)). Программа STELLAR: фаза 3, селонсертиб у пациентов с НАСГ со стадией фиброза 3 (STELLAR3, NCT03053050) или циррозом печени (STELLAR4; NCT03053063).
Типелукаст MN-001	Биодоступное низкомолекулярное соединение. Антагонизм к лейкотриеновым рецепторам, ингибирование фосфодиэстераз (в основном 3 и 4), ингибирование 5-липоксигеназы.	Антифиброзная и противовоспалительная активность в доклинических моделях Продолжается открытое исследование для оценки эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики Типелукаста по уровням холестерина и триглицеридов в сыворотке при НАСГ / НАЖБП с гипертриглицеридемией (NCT02681055).
BI 1467335	Ингибитор белка адгезии сосудистого белка-1 (VAP-1), мембраносвязанной аминоксидазы, принимающей непосредственное участие в активации звездчатых клеток.	Блокирование VAP-1 может привести к снижению адгезии лейкоцитов и уменьшению воспаления и фиброза. Фаза 2a, пациенты с клиническими признаками НАСГ (NCT03166735).

**Таблица 6**  
Средства, влияющие на кишечный микробиом [по 26]

**Table 7**  
Intestinal microbiome agents

Название препарата	Механизм действия	Эффекты при НАЖБП/НАСГ
Солитромицин	Сильнодействующий макролидный антибиотик следующего поколения.	Открытое исследование фазы 2: снижение NAS и уровня АЛТ после 90 дней лечения (NCT02510599).
ИММ-124е	Обогащенный IgG экстракт молозива крупного рогатого скота от коров, иммунизированных против липополисахарида (LPS). ИММ-124е может уменьшить воздействие на печень бактериальных продуктов из кишечника и LPS.	Открытое клиническое исследование фазы ½: улучшение ферментного профиля, а также гликемический контроль за счет повышения сывороточных уровней GLP-1, адипонектина и T-регуляторных клеток у пациентов с гистологически верифицированным НАСГ. Фаза 2, пациенты с НАСГ (NCT02316717).
JKB-12	Неселективный опиоидный антагонист Toll-like рецептора 4 (TLR4).	Предотвращает воспалительное повреждение печени, вызванное LPS, в модели НАЖБП на крысах с дефицитом метионина / холина. In vitro JKB-12 нейтрализовал или уменьшал вызванное LPS высвобождение воспалительных цитокинов, дезактивированных звездчатых клеток печени, ингибировал пролиферацию звездчатых клеток печени и экспрессию коллагена. Ингибирование сигнального пути TLR4 может обеспечить эффективную терапию для предотвращения воспалительного повреждения печени и фиброза печени у пациентов с НАСГ. Фаза 2 для лечения НАСГ (NCT02442687).

Название препарата	Механизм действия	Эффекты при НАЖБП\НАСГ
Ценикривирок Cenicriviroc	Антагонист рецептора хемокинов С-С с локусом $\frac{2}{5}$ (CCR2/5). Активация макрофагов через CCR2 в жировой ткани играет роль в развитии инсулинорезистентности и СД 2 типа. Введение антагониста CCR2 приводит к умеренному улучшению гликемических показателей по сравнению с плацебо. Ожидается, что антагонист CCR5 нарушит миграцию, активацию и пролиферацию коллаген-продуцирующих звездчатых клеток печени.	Разработан как противовоспалительный агент, также обладает антифибротическим действием и улучшает чувствительность к инсулину. CENTAUR, фаза 2b: значительное улучшение фиброза без ухудшения НАСГ после 1 года лечения. AURORA, Фаза 3: НАСГ с фиброзом $\frac{3}{4}$ стадии (NCT03028740) – продолжается набор в настоящее время.
GR-MD-02	Антагонист галектина-3. Белок галектин-3 стимулирует фиброз печени, его экспрессия значительно повышена при НАСГ в макрофагах, окружающих липидные гепатоциты.	На мышцах ингибитор галектина-3 приводил к заметному улучшению гистологии печени со значительным снижением активности НАСГ и отложением коллагена. Фазы 2a, пациенты с НАСГ с фиброзом 3: не было проблем с безопасностью, не было очевидного улучшения в трех неинвазивных тестах для оценки фиброза печени. NASH-CX, фаза 2b: оценка безопасности и эффективности для лечения фиброза печени и результирующей портальной гипертензии у пациентов с циррозом (NCT02462967)
ND-LO2-s0201	HSP47 (белок теплового шока 47) представляет собой коллаген-специфический молекулярный шаперон, который необходим для созревания и секреции коллагена. ND-LO2-s0201 – связанная с витамином А липидная наночастица, содержащая м-РНК против HSP47.	Открытое исследование фазы 1 завершено у пациентов с тяжелым фиброзом печени (стадия $\frac{3}{4}$ ) (NCT02227459).

Таблица 7  
Антифибротические агенты  
[по 27–28]

Table 7  
Antifibrotic agents

Кроме препаратов, представленных в таблицах 1–7, существует ещё несколько потенциальных фармакологических агентов для лечения НАСГ. Например, МТ3995, новый нестероидный антагонист минералокортикоидного рецептора (MRA), в настоящее время тестируется в Японии для лечения НАСГ (фаза 2, NCT02923154). Успешно завершён протокол BMS-986036, фаза 2 многоцентрового исследования рекомбинантного фактора роста фибробластов-21 (FGF-21) у пациентов с НАСГ, подтвержденным биопсией со стадией фиброза 1–3 и долей жировой ткани печени  $\geq 10\%$ , оцененной с помощью MRI-PDFF (NCT02413372) [29]. Оба режима дозирования BMS-986036 (10 мг в день или 20 мг в неделю) значительно снижали уровень жира в печени по данным MRI-PDFF по сравнению с плацебо (6,8 и 5,2%, соответственно, 1,3%,  $p = 0,0004$  и  $p = 0,008$ ). Обе схемы дозирования также улучшали Pro-C3 (N-концевой коллагеновый пропептид типа III, биомаркер фиброза), жесткость печени, оцениваемую с помощью МР-эластографии, а также адипонектин, липидный профиль, АЛТ и АСТ

[30]. Запланировано международное исследование фазы 3 BMS-986036 для лечения НАСГ со стадией  $\frac{3}{4}$ . Амлексанокс – ингибитор неканонических IκB киназ IKK-ε и TANK-связывающей киназы 1 – также может быть интересным кандидатом для клинической оценки при лечении НАЖБП. Лечение мышей с ожирением амлексаноксом увеличивает расход энергии за счет усиления термогенеза, снижения веса, улучшения чувствительности к инсулину и снижения стеатоза [31]. В настоящее время продолжается открытое исследование и протокол фазы 2 у пациентов с диабетом, ожирением и НАЖБП (NCT01975935 и NCT01842282). В качестве антифибротического агента у человека может рассматриваться пирфенидон – перорально биодоступное производное пиридола, которое используется для лечения идиопатического легочного фиброза; в экспериментальных моделях он заметно ослаблял связанный с уменьшением апоптоза клеток печени фиброз и повреждение печени у мышей с дефицитом рецепторов меланокортина 4 (MC4R-KO), получавших питание по западному рациону [32].

## Заключение

В настоящее время из множества разрабатываемых лекарственных препаратов для лечения НАЖБП/НАСГ лишь некоторые находятся в 3 фазе международных клинических исследований. Авторы надеются,

что в течение ближайшего времени будут найдены эффективные варианты лечения НАСГ, что сможет снизить тенденцию роста более тяжелых ее форм – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

## Литература | References

1. *Балукова Е. В., Барышников Н. В., Белоусова Л. Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2016. – Т. 2. – № 315. – С. 63–68. eLIBRARY ID: 25513498  
*Balukova E. V., Baryshnikova N. V., Belousova L. N.* Nonalcoholic fatty liver disease: current state of problem. Pharmateka. 2016, vol.2, no.315, pp. 63–68.
2. *Бакулин И.Г., Абацьева М. П., Скалинская М. И., Журавлева М. С.* Клиническое и медико-социальное значение НАЖБП через призму коморбидности // Терапия. – 2019. – № 6. – С. 76–86.  
*Bakulin I. G., Abatsieva M. P., Skalinskaya M. I., Zhuravleva M. S.* Clinical and medicosocial significance of NAFLD through the prism of comorbidity. Therapy. 2019, vol.6, no.32, pp.76–86. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565>
3. *Бакулин И.Г., Абацьева М. П.* Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2017. – Т. 20. – № 2. – С. 107–112.  
*Bakulin I. G., Abatsieva M. P.* Noninvasive methods in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation. 2017, vol.20, no.2, pp. 107–112.
4. *Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. Cancer. 2016, vol.122, no.9, pp.1312–37.
5. *Goldberg D. et al.* Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. Gastroenterology. 2017, vol.152, no.5, pp.1090–1099.
6. *Mittal S. et al.* Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016, vol.14, no.1., pp.124–131.
7. *Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al.* Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015, vol.149, no.2. pp.367–78.
8. *Zenith L. et al.* Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014, vol.12, no.11, pp.1920–1926.
9. *Van der Windt D. J. et al.* The effects of physical exercise on fatty liver disease. Gene Expression, The Journal of Liver Research. 2018, vol.18, no.2, pp.89–101.
10. *Dulai P. S. et al.* Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017, vol.65, no.5, pp.1557–1565.
11. *Chalasan N. et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018, vol.67, no.1, pp.328–357.
12. *Sumida Y., Yoneda M.* Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. Journal of gastroenterology. 2018, vol.53, no.3, pp.362–376. DOI: 10.1007/s00535-017-1415-1
13. *Cusi K. et al.* Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2016, vol.165, no.5, pp. 305–315.
14. *Ratziu V. et al.* Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and- $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. Gastroenterology. 2016, vol.150, no.5, pp.1147–1159.
15. *Avouac J. et al.* Pan-PPAR agonist IVA337 is effective in experimental lung fibrosis and pulmonary hypertension. Annals of the rheumatic diseases. 2017, vol.76, no.11, pp.1931–1940.
16. *Sumida Y. et al.* Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepatology research. 2017, vol.47, no.4, pp.266–280.
17. *Sberna A. L. et al.* European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2018, vol.35, no.3, pp.368–375.
18. *Armstrong M. J. et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. The Lancet. 2016, vol.387, no.10019, pp.679–690.
19. *Leiter L. A. et al.* Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. Diabetes & metabolism. 2016, vol.42, no.1, pp.25–32.
20. *Loomba R. et al.* Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). Hepatology. 2015, vol.61, no.4, pp.1239–1250.
21. *Ishibashi S., Yamashita S., Arai H., et al.; K-877-04 Study Group.* Effects of K-877, a novel selective PPAR $\alpha$  modulator (SPPARMa), in dyslipidaemic patients: a randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. Atherosclerosis. 2016, vol.249, pp.36–43.
22. *Neuschwander-Tetri B. A. et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. 2015, vol.385, no.9972, pp.956–965.
23. *McMahan R. H. et al.* Bile acid receptor activation modulates hepatic monocyte activity and improves nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Biological Chemistry. 2013, vol.288, no.17, pp.11761–11770.
24. *Loomba R. et al.* The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. Hepatology. 2018, vol.67, no.2, pp.549–559.
25. *Barreyro F. J. et al.* The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. Liver International. 2015, vol.35, no.3, pp.953–966.
26. *Adegboyega C.A., Rivera C.A. et al.* Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Journal of hepatology. 2007, vol.47, no.4, pp.571–579.
27. *Hagström H. et al.* Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. Journal of hepatology. 2017, vol.67, no.6, pp.1265–1273.

28. *Friedman S. L. et al.* A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018, vol.67, no.5, pp. 1754–1767.
29. *Itoh N., Nakayama Y., Konishi M.* Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2016, vol.4, 30 P.
30. *Leeming D. J. et al.* Estimation of serum “true collagen type III formation” (Pro-C3) levels as a marker of non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort. *Journal of Hepatology*. 2017, vol.66, no.1, 154 P.
31. *Reilly S. M. et al.* An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK- $\epsilon$  improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice. *Nature medicine*. 2013, vol.19, no.3, 313 P.
32. *Costabel U. et al.* An open-label study of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (RECAP). *Respiration*. 2017, vol.94, no.5, pp.408–415.