



Фармакотерапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Мулюкова Э. Э.¹, Новикова Е. Л.², Скирдов И. А.³, Усманова К. С.⁴, Юсифзаде Н. В.⁴

¹ Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Россия)

² Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, (просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, 295007, Россия)

³ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Одесская, 54, Тюмень, 625023, Россия)

⁴ Российский университет медицины Минздрава России, (ул. Долгоруковская, 4, Москва, 127006, Россия)

Для цитирования: Мулюкова Э. Э., Новикова Е. Л., Скирдов И. А., Усманова К. С., Юсифзаде Н. В. Фармакотерапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 156–163 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-156-163

✉ Для переписки:

Мулюкова Эльвина

Эмильевна

mulyukovaelvina14@

rambler.ru

Мулюкова Эльвина Эмильевна, специалист

Новикова Екатерина Леонидовна, специалист

Скирдов Иван Алексеевич, специалист

Усманова Карина Сергеевна, специалист

Юсифзаде Нигяр Вугаровна, специалист

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой прогрессирующее заболевание, которое тесно связано с метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. В последние годы наблюдается значительное увеличение заболеваемости МАЗБП, что вызывает необходимость в разработке эффективных терапевтических стратегий. Данная статья представляет собой обзор современных фармакологических подходов к лечению МАЗБП. Рассмотрены различные классы препаратов, такие как агонисты GLP-1, ингибиторы SGLT2, а также препараты, направленные на активацию фарнезоеидного X-рецептора и рецепторов пероксисомных пролифераторов. Обобщены данные клинических исследований, которые подтверждают эффективность данных групп препаратов в снижении стеатоза, улучшении гистологических показателей печени и коррекции метаболических нарушений. Агонисты GLP-1-рецепторов продемонстрировали улучшение метаболического профиля и гистологических показателей, включая уменьшение воспалительного процесса и позитивные изменения в стадии фиброза. Ингибиторы SGLT2 показали способность снижать не только уровень глюкозы в крови, но и улучшать функции печени, что подтверждается улучшением визуализационных и биохимических показателей. Показано, что эффективность гепатопротекторов при прогрессирующих формах МАЗБП оказывается ограниченной. Оценены перспективы применения новых препаратов, активирующих рецепторы пероксисомных пролифераторов, которые продемонстрировали потенциал в улучшении метаболического здоровья и гистологических характеристик печени.

EDN: MWGDJH



Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, инсулинорезистентность, GLP-1 агонисты, SGLT2 ингибиторы, гепатопротекторы, FXR-рецепторы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



Pharmacotherapy of metabolically associated fatty liver disease

E. E. Mulyukova¹, E. L. Novikova², I. A. Skirdov³, K. S. Usmanova⁴, N. V. Yusifzade⁴

¹ Bashkir State Medical University, (3, Lenin str., Ufa, 450008, Russia)

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, (4, Academician Vernadsky ave., Simferopol, 295007, Russia)

³ Tyumen State Medical University, (54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia)

⁴ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia)

For citation: Mulyukova E. E., Novikova E. L., Skirdov I. A., Usmanova K. S., Yusifzade N. V. Pharmacotherapy of metabolically associated fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 156–163. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-156-163

✉ *Corresponding author:*

Mulyukova Elvina

Emil'evna

mulyukovaelvina14@rambler.ru

Elvina E. Mulyukova, specialist degree; ORCID: 0009–0004–8309–3341

Ekaterina L. Novikova, specialist degree; ORCID: 0009–0004–0196–6285

Ivan A. Skirdov, specialist degree; ORCID: 0009–0009–5012–8671

Karina S. Usmanova, specialist degree; ORCID: 0009–0008–7071–2114

Nigar V. Yusifzade, specialist degree; ORCID: 0009–0004–2774–1252

Summary

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) is a progressive condition closely linked to metabolic disturbances such as insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and arterial hypertension. In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of MASLD, highlighting the need for the development of effective therapeutic strategies. This article provides a review of current pharmacological approaches for the treatment of MASLD. Various classes of drugs are discussed, including GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, and drugs targeting the activation of farnesoid X receptor and peroxisome proliferator-activated receptors. Clinical research data are summarized, demonstrating the effectiveness of these drug classes in reducing steatosis, improving hepatic histological markers, and correcting metabolic abnormalities. GLP-1 receptor agonists have shown improvement in metabolic profiles and histological markers, including a reduction in inflammation and positive changes in fibrosis stage. SGLT2 inhibitors have been shown to not only lower blood glucose levels but also improve liver function, as evidenced by improved imaging and biochemical markers. It has been shown that the effectiveness of hepatoprotective agents is limited in more advanced stages of MASLD. The prospects of using new drugs activating peroxisome proliferator-activated receptors are evaluated, demonstrating their potential in improving metabolic health and hepatic histological characteristics.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, insulin resistance, steatosis, physical activity, GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, hepatoprotectors, PPAR agonists

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) в настоящее время рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, патогенетически связанная с компонентами метаболического синдрома. Ранее данное заболевание классифицировалось как неалкогольная жировая болезнь печени, но терминология была пересмотрена в связи с накоплением доказательств, которые подтверждают роль метаболической дисфункции, (инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия), в его развитии и прогрессировании [1]. По результатам метаанализа Zobair M. Younossi et al., глобальная распространенность МАЗБП на 2024 года среди взрослого населения достигла 38%, с наивысшими значениями в странах Латинской Америки

(44,4%) и наименьшими — в странах Западной Европы (25,4%) [2]. Данные показатели свидетельствуют о существенном бремени заболевания и его потенциальном влиянии на общую структуру хронических болезней печени.

Особую группу риска составляют пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2), среди которых частота выявления МАЗБП достигает 65,3%, что подтверждено данными другого метаанализа Zobair M. Younossi et al. (2024 год), в котором приняло участие 2,2 миллиона человек [3]. Прогрессирование стеатоза может приводить к развитию метаболически ассоциированного стеатогепатита, фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что формирует клинически значимую цепочку осложнений.

Учитывая высокую распространенность МАЖБП и неблагоприятные исходы при отсутствии эффективной терапии, изучение современных подходов к лечению данного заболевания представляет собой

приоритетное направление гепатологии. Настоящее исследование направлено на анализ имеющихся терапевтических стратегий, описанных в литературе последних лет.

Материалы и методы

В целях проведения литературного обзора современных терапевтических подходов к лечению МАЖБП был осуществлен поиск научной литературы в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary. Поиск охватывал публикации за период с 2019 года по настоящее время. В качестве ключевых слов использовались следующие термины на русском языке: «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени», «лечение МАЖБП», «фармакотерапия стеатоза печени», «гепатопротекторы», «GLP-1 агонисты при МАЖБП», «инновационные подходы к лечению стеатогепатита»; а также их эквиваленты на английском языке:

«metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease», «MASLD treatment», «pharmacological therapy for MASLD», «hepatoprotective agents», «GLP-1 receptor agonists in MASLD», «novel therapeutic strategies in steatohepatitis». В обзор включались оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры, а также клинические рекомендации, содержащие достоверные данные о методах лечения МАЖБП. Критериями исключения служили публикации с малыми выборками, низким уровнем доказательности, а также статьи, не прошедшие рецензирование или не имевшие четко обозначенных методов оценки эффективности терапии.

Классификация МАЖБП

Согласно современной номенклатуре, принятой в 2023 году международными гепатологическими сообществами (American Association for the Study of Liver Diseases — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени и European Association for the Study of the Liver — Европейская ассоциация по изучению печени), термин МАЖБП заменил устаревшее понятие неалкогольная жировая болезнь печени [1]. Новая классификация предполагает наличие стеатоза печени при отсутствии значимого потребления алкоголя, наряду

с одним или несколькими метаболическими дисфункциями: абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, СД2, гиперлипидемией или артериальной гипертензией. В структуре МАЖБП выделяют две основные формы: простая стеатозная форма, при которой отсутствуют признаки воспаления и фиброза, и метаболически ассоциированный стеатогепатит, характеризующийся наличием воспалительного компонента, баллонной дегенерации гепатоцитов и прогрессирующего фиброза [4].

Фармакотерапия МАЖБП

Гипогликемические препараты

Современные представления о патогенезе МАЖБП определяют инсулинорезистентность и хроническое системное воспаление как звенья, формирующие метаболический и гепатоцеллюлярный дисбаланс. Гипогликемические препараты с плейотропными метаболическими эффектами, в частности агонисты рецептора GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1 — глюкагоноподобный пептид-1) и ингибиторы SGLT2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа) представляют собой перспективное направление фармакотерапии МАЖБП.

Агонисты рецептора GLP-1 (Лираглутид, Семаглутид) являются инкретиновыми препаратами, повышающими секрецию инсулина в глюкозозависимом режиме, подавляющими глюкагоновую секрецию, замедляющими опорожнение желудка и способствующими снижению массы тела [5]. Их действие на печень опосредовано несколькими механизмами: повышение чувствительности к инсулину, уменьшение липогенеза в гепатоцитах, снижение массы висцеральной жировой ткани и противовоспалительный эффект. В исследовании Zhu K. et al. была проведена

оценка эффективности и безопасности применения Семаглутида у пациентов с МАЖБП [6]. В анализ вошли три рандомизированных контролируемых исследования с общей численностью 458 пациентов (321 — получали Семаглутид, 137 — плацебо). Продолжительность наблюдения варьировалась от 48 до 72 недель, дозы Семаглутида: от 0,1 мг до 2,4 мг. Семаглутид продемонстрировал значительное влияние на гистологические параметры у пациентов с МАЖБП, включая повышение вероятности разрешения неалкогольного стеатогепатита без ухудшения стадии фиброза (ОШ = 3,18, 95% ДИ: 1,70–5,95, $p < 0,001$), улучшение стеатоза (ОШ = 2,83, 95% ДИ: 1,19–6,71, $p = 0,03$), снижение выраженности лобулярного воспаления (ОШ = 1,81, 95% ДИ: 1,11–2,96, $p = 0,02$) и баллонизации гепатоцитов (ОШ = 2,92, 95% ДИ: 1,83–4,65, $p < 0,001$). Изменение стадии фиброза не достигло статистической значимости (ОШ = 0,71, 95% ДИ: 0,15–3,41, $p = 0,67$). Радиологически Семаглутид способствовал снижению жесткости печени (средняя разница (СР) = –0,48, 95% ДИ: –0,86 до –0,11, $p = 0,01$) и уменьшению степени стеатоза (СР = –4,96%, 95% ДИ: –9,92 до 0,01, $p = 0,05$). Биохимически

отмечено достоверное снижение уровней АЛТ (СР = -14,06 Ед/л, 95% ДИ: -22,06 до -6,07, $p < 0,001$) и АСТ (СР = -11,44 Ед/л, 95% ДИ: -17,23 до -5,65, $p < 0,001$). Кардиометаболические эффекты включали уменьшение массы тела (СР = -6,53 кг, 95% ДИ: -11,21 до -1,85, $p = 0,006$) и снижение гликированного гемоглобина (СР = -0,77%, 95% ДИ: -1,18 до -0,37, $p < 0,001$), у пациентов с СД2 эффект был более выражен (СР = -1,10%, 95% ДИ: -1,48 до -0,72, $p < 0,001$), тогда как у пациентов без СД2 снижение не достигло статистической значимости (СР = -0,37%, 95% ДИ: -0,79 до 0,06, $p = 0,09$). Среди побочных эффектов наиболее часто отмечались желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, запоры) (ОШ = 3,72, 95% ДИ: 1,68–8,23, $p = 0,001$), а серьезные нежелательные явления не отличались от группы плацебо (ОШ = 1,40, 95% ДИ: 0,75–2,62, $p = 0,29$).

В данном исследовании Семаглутид продемонстрировал высокую эффективность в улучшении гистологических признаков МАЖБП, включая разрешение стеатоза и снижение жесткости печени по данным визуализационных методов. Препарат также улучшал метаболические параметры при приемлемом профиле безопасности. Однако эффект на регрессию фиброза не был достоверно установлен.

Ингибиторы SGLT2 (Дапаглифлозин, Эмпаглифлозин) уменьшают реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, способствуя глюкозурии и снижению уровня гликемии без стимуляции инсулиновой секреции [7]. Кроме глюкозоснижающего действия, препараты данной группы способствуют снижению массы тела и артериального давления, а также способствуют снижению висцерального жира. В контексте МАЖБП ингибиторы SGLT2 демонстрируют способность снижать степень печеночного стеатоза за счет уменьшения липотоксичности, улучшения митохондриальной функции и снижения продукции провоспалительных цитокинов.

В работе Shojaei F. et al. оценивалось влияние Эмпаглифлозина на параметры, ассоциированные с МАЖБП, у пациентов с СД2 [8]. Исследование включало 119 пациентов с СД2 и подтвержденным стеатозом печени. Участники в возрасте 20–70 лет получали Эмпаглифлозин на протяжении 6 месяцев (10–25 мг, $n=69$ человек). Степень жировой инфильтрации печени оценивалась

с использованием ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, биохимические и метаболические параметры определялись на исходном уровне, через 3 и 6 месяцев. Рассматривались такие показатели, как уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, а также уровень гликированного гемоглобина, глюкозы натощак, липидный профиль и артериальное давление.

В группе Эмпаглифлозина наблюдалось значительное снижение степени стеатоза: у 17,5% пациентов (12 из 69) степень жировой инфильтрации снизилась с 3 до 1, в то время как в контрольной группе ($n=50$) — лишь у 6% (3 из 50). В ходе исследования было установлено, что относительные шансы ухудшения степени стеатоза печени в контрольной группе были существенно выше: по данным магнитно-резонансной томографии ОШ составило 48,0 (95% ДИ: 15,5–148,5), а по результатам ультразвукового исследования — 52,0 (95% ДИ: 15,2–178,1). Среди функциональных биомаркеров печени в группе Эмпаглифлозина зафиксировано достоверное снижение уровня АЛТ: СР составила -15,33 Ед/л (95% ДИ: -18,8 до -11,88), относительный риск отклонения от нормы — 0,72 (95% ДИ: 0,62–0,84), а разница рисков — -0,27 (95% ДИ: -0,38 до -0,16). Уровень АСТ также снизился: СР = -12,82 Ед/л (95% ДИ: -15,5 до -10,13), однако разница рисков составила -0,02 (95% ДИ: -0,19 до 0,15). Концентрация ГГТ уменьшилась на -15,58 Ед/л (95% ДИ: -18,68 до -12,47), однако снижение не достигло клинической значимости согласно порогам минимально значимого клинического различия. Для щелочной фосфатазы разница рисков составила -0,12 (95% ДИ: -0,19 до -0,04). Также было выявлено достоверное снижение систолического артериального давления: СР = -6,31 мм рт. ст. (95% ДИ: -8,65 до -3,97) и стандартизированная СР = -0,87, что свидетельствует о выраженном эффекте терапии.

Данная работа продемонстрировала, что назначение Эмпаглифлозина на протяжении 6 месяцев у пациентов с СД2 приводит к значимому снижению степени жирового гепатоза, уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ), а также к умеренному снижению систолического артериального давления. Полученные данные указывают на перспективность применения Эмпаглифлозина в качестве дополнительной терапии для коррекции нарушений при метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Гепатопротекторы и антиоксиданты

В терапии МАЖБП гепатопротекторы и антиоксиданты применяются в качестве патогенетически обоснованных средств, направленных на уменьшение оксидативного стресса, стабилизацию мембран гепатоцитов, улучшение метаболической активности печени и снижение степени воспаления [9]. Их использование обусловлено ролью перекисного окисления липидов и дефицита антиоксидантной защиты в патогенезе заболевания. Одним из наиболее изученных антиоксидантов является α -токоферол (витамин Е). Его механизм действия основан на ингибировании перекисного окисления

липидов в клеточных мембранах и блокировании каскада свободнорадикальных реакций, что способствует уменьшению цитолитического повреждения гепатоцитов.

Статья Muhammad Amjad Pervez et al. была посвящена сравнительному анализу эффективности двух форм витамина Е — δ -токотриенола (δ ТЗ) и α -токоферола (α ТФ) при лечении МАЖБП [10]. Всего было включено 100 пациентов с МАЖБП, которым случайным образом назначали либо δ ТЗ в дозе 300 мг дважды в день (группа А, $n = 50$), либо α ТФ в дозе 268 мг (400 МЕ) дважды в день (группа В,

n = 50). Продолжительность наблюдения составила 48 недель. Первичными конечными точками были изменения от исходного уровня индекса жировой болезни печени, соотношения плотности печени к селезенке и индекса инсулинорезистентности. Вторичные конечные точки включали уровни провоспалительных цитокинов, лептина, адипонектина, малонового диальдегида, цитокератина-18, а также печеночных ферментов.

К 48-й неделе обе группы продемонстрировали достоверное улучшение по индексу жировой болезни печени, показателю инсулинорезистентности и отношению плотности печени к плотности селезенки: снижение индекса составило $-13,96 \pm 9,13$ в группе $\delta T3$ и $-12,58 \pm 8,20$ в группе αTF ($p = 0,086$); повышение отношения плотности составило $+0,20 \pm 0,10$ и $+0,19 \pm 0,12$ соответственно ($p = 0,733$); снижение индекса инсулинорезистентности — $-1,26 \pm 1,21$ против $-1,10 \pm 1,41$ ($p = 0,677$). $\delta T3$ обеспечил статистически значимо более выраженное снижение массы тела ($-4,98$ кг против $-3,73$ кг; $p < 0,001$), индекса массы тела ($-1,77$ против $-1,31$; $p < 0,001$), окружности талии ($-4,02$ см против $-3,04$ см; $p = 0,001$), уровней интерлейкина-6 ($-3,59 \pm 1,89$ против $-2,66 \pm 1,62$; $p = 0,009$), фактора некроза опухоли-альфа ($-2,81 \pm 1,45$ против $-2,04 \pm 1,79$; $p = 0,035$), лептина ($-3,29 \pm 2,20$ против $-2,46 \pm 1,70$; $p = 0,021$), цитокератина-18 ($-48,2 \pm 40,1$ против $-28,4 \pm 41,6$; $p = 0,042$) и более выраженное повышение уровня адипонектина ($+3,02 \pm 1,60$ против $+2,06 \pm 2,05$; $p = 0,026$).

Биохимические маркеры печени, включая АЛТ, АСТ и ГГТ, достоверно снизились в обеих группах ($p < 0,001$), однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости (АЛТ: $-14,84 \pm 18,8$ против $-15,26 \pm 16,5$, $p = 0,355$; АСТ: $-11,68 \pm 6,6$ против $-11,92 \pm 8,0$, $p = 0,886$). Аналогичная картина наблюдалась по индексам фиброза: значительное улучшение относительно базового уровня,

но отсутствие различий между группами (все $p > 0,1$). Авторы отмечают, что ни в одной из групп не было зарегистрировано побочных эффектов, что подтверждает благоприятный профиль безопасности данных соединений. Результаты исследования подтверждают, что и $\delta T3$, и αTF являются эффективными средствами в коррекции стеатоза, инсулинорезистентности и маркеров оксидативного стресса у пациентов с НАЖБП. Однако $\delta T3$ продемонстрировал преимущество в отношении контроля массы тела, системного воспаления и маркеров апоптоза гепатоцитов, что делает его более перспективным препаратом в терапии данного состояния.

Другим гепатопротективным средством является Урсодезоксихолевая кислота. Несмотря на ее традиционное использование при холестатических заболеваниях печени, в контексте МАЖБП УДХК проявляет антиапоптотические и мембраностабилизирующие свойства, способствует улучшению желчеоттока, снижению гидрофобных токсичных желчных кислот и уменьшению уровня трансфераз [11]. К числу гепатопротекторов с антиоксидантной активностью также относится Адеметионин (S-аденозил-L-метионин). Он является предшественником глутатиона — внутриклеточного антиоксиданта, а также участвует в метилировании фосфолипидов и белков. Его действие направлено на восстановление метаболизма гепатоцитов, детоксикационные процессы и снижение фиброгенеза [12].

В качестве вспомогательной терапии также рассматриваются эссенциальные фосфолипиды, обладающие мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Механизм их работы заключается в встраивании в поврежденные участки клеточных мембран, нормализации липидного состава и функциональной активности гепатоцитов.

Перспективные препараты в лечении МАЖБП

В последние годы активно изучаются препараты, направленные на патогенетические мишени МАЖБП, включая рецепторы ксенообитиков FXR (Farnesoid X Receptor — фарнезоидный X-рецептор) и рецепторы PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом) [13].

Агонисты FXR представляют собой класс препаратов, способных модулировать ключевые метаболические и воспалительные процессы. Данные рецепторы экспрессируются преимущественно в печени и кишечнике и регулируют гомеостаз желчных кислот, липидный обмен и глюконеогенез. При активации рецепторов происходит подавление экспрессии фермента CYP7A1 (Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1 — Цитохром P450 7A1), ответственного за синтез желчных кислот, снижение липогенеза через подавление гена *SREBP-1c* (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c — Белок, связывающийся с элементом регуляции стеролов 1c), а также угнетение провоспалительных и фиброгенных каскадов за счет

ингибирования активности ядерного фактора капта-В для активированных В-клеток. и трансформации звездчатых клеток печени. Одним из наиболее изученных представителей является Обетихоловая кислота, показавшая положительное влияние на гистологические маркеры воспаления и фиброза в ряде клинических исследований, однако сопровождающаяся выраженным побочным эффектом в виде зуда кожи и увеличением уровня холестерина низкой плотности. В статье Thanatharaiyil Sathian Aishwarya et al. была проведена оценка эффективности и безопасности применения Обетихоловой кислоты у пациентов с МАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом [14]. В анализ были включены 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования ($n = 2399$, 600 человек получали плацебо). Результаты метаанализа показали, что применение Обетихоловой кислоты у пациентов с МАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом приводило к достоверному снижению уровня АЛТ (стандартизованная средняя разница (ССР) = $-0,29$; 95% ДИ: $-0,38$ до $-0,19$; $p < 0,00001$;

$I^2 = 15\%$) и АСТ (ССР = $-0,22$; 95% ДИ: $-0,32$ до $-0,13$; $p < 0,00001$; $I^2 = 48\%$), а также ГГТ (ССР = $-0,49$; 95% ДИ: $-0,70$ до $-0,28$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Уровень щелочной фосфатазы повышался (ССР = $0,66$; 95% ДИ: $0,48$ до $0,85$; $p < 0,00001$; $I^2 = 37\%$). Также выявлено статистически значимое улучшение гистологических признаков заболевания, включая стеатоз (отношение рисков (ОР) = $1,25$; 95% ДИ: $1,03$ – $1,52$; $p = 0,02$; $I^2 = 53\%$), баллонизацию гепатоцитов (ОР = $1,39$; 95% ДИ: $1,17$ – $1,64$; $p = 0,0001$; $I^2 = 0\%$), дольковое воспаление (ОР = $1,23$; 95% ДИ: $1,07$ – $1,40$; $p = 0,002$; $I^2 = 29\%$) и фиброз (ОР = $1,85$; 95% ДИ: $1,44$ – $2,38$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Кроме того, в группе пациентов, которые принимали Обетихоловую кислоту наблюдалось достоверное снижение массы тела (ССР = $-0,23$; 95% ДИ: $-0,33$ до $-0,12$; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$). На фоне терапии повышался уровень общего холестерина (ССР = $0,52$; 95% ДИ: $0,09$ – $0,94$; $p = 0,02$), снижался уровень липопротеинов высокой плотности (ССР = $-0,49$; 95% ДИ: $-0,89$ до $-0,08$; $p = 0,02$), изменения уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности не достигли статистической значимости. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами были кожный зуд (ОР = $2,20$; 95% ДИ: $1,38$ – $3,53$; $p = 0,001$; $I^2 = 75\%$) и запор (ОР = $2,04$; 95% ДИ: $1,56$ – $2,67$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$), тогда как риск диареи, напротив, снижался (ОР = $0,57$; 95% ДИ: $0,45$ – $0,73$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). В данном исследовании Обетихоловая кислота продемонстрировала потенциал в качестве эффективного терапевтического средства для лечения НАЖБП улучшая биохимические и гистологические показатели, а также снижая массу тела. Однако применение препарата сопровождается рядом нежелательных явлений, особенно кожным зудом и запором, что требует тщательного мониторинга.

Агонисты рецепторов PPAR представляют собой гетерогенную группу соединений, направленных на модуляцию липидного обмена, чувствительности к инсулину и воспаления. Рецепторы PPAR подразделяются на три изоформы: α , γ и δ . Агонисты PPAR- α (Фенофибрат) активируют окисление жирных кислот в печени, уменьшая внутриклеточное накопление липидов и снижая уровень триглицеридов [15]. Агонисты PPAR- γ (Пиоглитазон) улучшают инсулиночувствительность и оказывают антифибротическое действие за счет регуляции экспрессии адипонектина и торможения трансформации клеток Ито [16]. Комбинированные агонисты PPAR- α/δ , такие как Элановифибранор, в клинических испытаниях продемонстрировали снижение активности воспаления и регресс фиброза у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [17]. Новый мультиагонист Ланифибранор,

активирующий сразу три изоформы PPAR, показал в исследовании фазы IIb (NATIVE trial) улучшение печеночной гистологии без ухудшения фиброза [18]. Целью исследования Soogeman M. P. было оценить влияние Ланифибранора, на гистологические характеристики печени и кардиометаболическое здоровье у пациентов с метаболически ассоциированным стеатогепатитом, который представляет собой прогрессивную форму МАЖБП. В исследовании приняло участие 247 пациентов, которым назначали Ланифибранор в дозах 1200 мг, 800 мг или плацебо один раз в день в течение 24 недель. Оценивались вторичные и дополнительные исходы, включая инсулинорезистентность, липидный и углеводный обмен, системное воспаление, артериальное давление и стеатоз печени с использованием различных клинических и лабораторных методов. В результате применения Ланифибранора значительное снижение уровня инсулина в крови (СР с плацебо -79 пмоль/л для дозы 1200 мг, $p < 0,001$) и улучшение по индексу инсулинорезистентности (СР с плацебо $-4,1$, $p < 0,001$) были отмечены как у пациентов с СД2, так и без него. Также было выявлено значительное снижение уровня триглицеридов (СР с плацебо $-0,5$ ммоль/л, $p < 0,001$), повышение уровня холестерина (СР с плацебо $+0,16$ ммоль/л, $p < 0,001$) и снижение уровня апопротеина В (СР с плацебо $-9,7$ мг/дл, $p < 0,001$) при использовании Ланифибранора. Ланифибранор также снизил уровень С-реактивного белка и ферритина (СР с плацебо $-2,2$ мг/л и $-71,8$ мкг/л соответственно, $p < 0,001$). Данный препарат продемонстрировал снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (СР с плацебо $-0,84$ ммоль/л и $-0,49\%$ соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, принимающих Ланифибранор, наблюдалось улучшение гистологического состояния печени, особенно при дозе 1200 мг, где 35% пациентов улучшили показатели на 2 и более балла по шкале NASH-CRN (NASH Clinical Research Network — Сеть клинических исследований по неалкогольному стеатогепатиту), по сравнению с 5% в группе плацебо. Изменения по основным кардиометаболическим и печеночным маркерам были независимы от изменений в весе пациентов. Ланифибранор в данном исследовании продемонстрировал обоснованную эффективность в улучшении кардиометаболического здоровья и состоянии печени у пациентов с МАЖБП, что подтверждает его терапевтический потенциал для лечения как метаболических нарушений, так и заболевания печени, что требует дальнейших исследований для оценки воздействия на клинические исходы, в том числе на сердечно-сосудистые события.

Обсуждение

В условиях растущей глобальной распространенности МАЖБП и ее ассоциации с СД2, поиск эффективных терапевтических стратегий продолжает оставаться актуальным. Современные фармакологические подходы к лечению МАЖБП направлены на коррекцию метаболических нарушений, таких

как инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия. Одним из наиболее перспективных классов препаратов являются агонисты GLP-1-рецепторов, которые демонстрируют многосторонний механизм действия, включая улучшение инсулинорезистентности, снижение липогенеза в печени

и уменьшение воспаления. Но несмотря на положительные результаты в отношении гистологических показателей, в частности, улучшения стеатоза и снижения уровня воспаления, эффективность в отношении процесса фиброза не была статистически значимой в большинстве исследований, что подчеркивает необходимость дальнейших клинических испытаний, направленных на более полное изучение воздействия агонистов GLP-1-рецепторов на прогрессирование заболевания.

Ингибиторы SGLT2 оказывают влияние на несколько метаболических мишеней, включая снижение уровня глюкозы, артериального давления и массы тела, и степени печеночного стеатоза. Результаты клинических исследований показывают, что препараты данной группы способствуют значительному улучшению печени по биохимическим и визуализационным маркерам, включая снижение уровней печеночных ферментов

и жировой инфильтрации. Однако влияние данных препаратов на фиброз и клинические исходы заболевания остается не до конца исследованным.

Гепатопротекторы и антиоксиданты традиционно используются в терапии МАЖБП с целью уменьшения оксидативного стресса и стабилизации клеточных мембран гепатоцитов. Но эффективность данных препаратов в клинической практике ограничена, особенно при прогрессирующих формах заболевания, таких как метаболически ассоциированный стеатогепатит.

Препараты, направленные на активацию рецепторов FXR и PPAR представляют собой новое направление в лечении МАЖБП. Их применение продемонстрировало улучшение гистологических и биохимических показателей заболевания, однако имеются некоторые побочные эффекты (кожный зуд), которые могут ограничивать применение в клинической практике.

Выводы

Лечение МАЖБП требует комплексного подхода с учетом патогенетических механизмов заболевания. Фармакотерапия, включая агонисты GLP-1 и ингибиторы SGLT2, показывает высокую эффективность у пациентов с сопутствующим СД2. Гепатопротекторы и антиоксиданты обеспечивают

лишь умеренное улучшение, не являясь средствами выбора. Перспективными считаются препараты, воздействующие на рецепторы FXR и PPAR, однако их широкое применение требует дополнительных клинических исследований с анализом гистологических и отдаленных исходов.

Литература | References

1. Webinar: embracing change: a shift in steatotic liver disease nomenclature from NAFLD to MASLD / AASLD // URL: https://liverlearning.aasld.org/Listing/2023-Webinar-Embracing-Change-A-Shift-in-Steatotic-Liver-Disease-Nomenclature-from-NAFLD-to-MASLD-5288?utm_source (date of access: 07.04.2025).
2. Younossi Z. M., Golabi P., Price J. K., Owringi S., Gundu-Rao N., Satchi R., Paik J. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(10):1999–2010. e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006.
3. Younossi Z. M., Kalligeros M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2025;(31): S32–S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
4. Habibullah M., Jemmie K., Ouda A., Haider M. Z., Malki M. I., Elzouki A. N. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;(11). doi: 10.3389/fmed.2024.1291501.
5. Nevala R., Epifani R., Imbriani S., Tortorella G., Aprea C., Galiero R., Rinaldi L., Marfella R., Sasso F. C. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1703. doi: 10.3390/ijms24021703.
6. Zhu K., Kakkar R., Chahal D., Yoshida E. M., Hussaini T. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2023;29(37):5327–5338. doi: 10.3748/wjg.v29.i37.5327.
7. Androutsakos T., Nasiri-Ansari N., Bakasis A. D., Kyrou I., Efstathopoulos E., Randeve H. S., Kassi E. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: Expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3107. doi: 10.3390/ijms23063107.
8. Shojaei F., Erfanifar A., Kalbasi S., Nikpour S., Gachkar L. The effect of empagliflozin on non-alcoholic fatty liver disease-related parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2025;(25):52. doi: 10.1186/s12902-025-01882-8.
9. Mohammadian K., Fakhar F., Keramat S., Stanek A. The Role of Antioxidants in the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(7):797. doi: 10.3390/antiox13070797.
10. Pervez M. A., Khan D. A., Mirza S. A., Slehria A. U. R., Nisar U., Aamir M. Comparison of delta-tocotrienol and alpha-tocopherol effects on hepatic steatosis and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind active-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2022;(70):102866. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102866.
11. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E., Nersesov A., Kaibullayeva J., Konysbekova A., Raissova A., Khamrabaeva F., Zueva E. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(10):959–975. doi: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
12. Korochanskaya N. V., Durlsheter V. M., Basenko M. A. S-adenosylmethionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(7):68–73. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-68-73.

- Корочанская Н. В., Дурлештер В. М., Басенко М. А. S-адemetионин в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(7):68–73. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-68-73.
13. Li Y. Y., Cao C. Y., Zhou Y. L., Nie Y. Q., Cao J., Zhou Y. J. The roles and interaction of FXR and PPARs in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2020;21(3):162–168. doi: 10.1016/j.ajg.2020.04.018.
 14. Thanatharayil S. A., Nadella M., Gayatri V., Ramu A. Effect of obeticholic acid in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a systematic review and meta-analysis. *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports*. 2022;1(1):001. doi: 10.1093/rpsppr/rqac001.
 15. Mahmoudi A., Jamialahmadi T., Johnston T. P., Sahebkar A. Impact of fenofibrate on NAFLD/NASH: A genetic perspective. *Drug Discovery Today*. 2022;27(8):2363–2372. doi: 10.1016/j.drudis.2022.05.007.
 16. Idoia G., Kenneth C. Pharmacological Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current and Future Therapies. *Diabetes Spectr*. 2024;37(1):48–58. doi: 10.2337/dsi23-0012.
 17. Kosmalski M., Frankowski R., Ziółkowska S., Różycka-Kosmalska M., Pietras T. What's new in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J. Clin. Med*. 2023;12(5):1852. doi: 10.3390/jcm12051852.
 18. Cooreman M. P., Butler J., Giugliano R. P., Zannad F., Dzen L., Huot-Marchand P., Baudin M., Beard D. R., Junien J. L., Broqua P., Abdelmalek M. F., Francque S. M. The pan-PPAR agonist lanifibranor improves cardiometabolic health in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Nat Commun*. 2024;(15):3962. doi: 10.1038/s41467-024-47919-9.