

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-16-24>



Фармакотерапия фиброза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита

Д.В. Гарбузенко

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора: описать современное состояние проблемы фармакотерапии ассоциированного с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) фиброза печени.

Основные положения. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями лечебные мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени должны заключаться в изменении образа жизни, нормализации массы тела, специфической фармакотерапии ассоциированного с НАСГ фиброза печени и лечении связанных с метаболическим синдромом заболеваний. Несмотря на отсутствие утвержденных схем антифибротической терапии при НАСГ, существует ряд препаратов, которые в клинических испытаниях фазы 3 продемонстрировали адекватный профиль эффективности и безопасности у разных больных, включая пациентов с компенсированным циррозом печени. Это позволяет одобрить их для проверки и подтверждения практической пользы в клинических испытаниях фазы 4.

Заключение. Учитывая, что развитие фиброза печени является неблагоприятным событием естественного течения неалкогольной жировой болезни печени, очевидно, что скорейшее внедрение и широкое применение методов антифибротической терапии улучшит результаты лечения НАСГ и позволит избежать связанных с ним осложнений.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, фармакотерапия

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Фармакотерапия фиброза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):16–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-16-24>

Drug Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Fibrosis

Dmitry V. Garbuzenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. An overview of current pharmacotherapy for non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-associated liver fibrosis.

Key points. In current clinical recommendations, therapeutic measures in non-alcoholic fatty liver disease should include lifestyle change, body weight normalisation, NASH-associated liver fibrosis-specific drug therapy and treatment for metabolic syndrome-related diseases. Given a lack of approved antifibrotic therapies in NASH, several drugs have nevertheless demonstrated an adequate efficacy and safety in phase 3 clinical trials, also in compensated cirrhosis, which allows their practical validation in phase 4.

Conclusion. The understanding of liver fibrosis as an adverse natural consequence of non-alcoholic fatty liver disease clearly attests for an early introduction and wide use of antifibrotic therapy to improve NASH outcomes and avoid associated complications.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, drug therapy

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Garbuzenko D.V. Drug Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Fibrosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):16–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-16-24>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространенным заболеванием, которое встречается в среднем у 20–33 % взрослого населения планеты. В 2007 г. частота выявления этой патологии в Российской Федерации составила 27,0 %, а в 2014 г. — 37,1 %, что сделало ее лидером среди всех болезней печени — 71,6 % [1]. В ближайшее десятилетие прогнозируется рост заболеваемости НАЖБП и прежде всего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также связанной с ним смертности [2].

Распространенность НАЖБП идет рука об руку с увеличением числа людей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом. Из-за мульти-системного эффекта эта комбинация представляет собой реальную угрозу для их жизни и здоровья, при этом она во многом ответственна за высокую смертность как от осложнений, связанных с патологией печени, так и от сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний [3].

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями лечебные мероприятия при НАЖБП должны заключаться в изменении образа жизни, нормализации массы тела, специфической фармакотерапии ассоциированного с НАСГ фиброза печени (ФП) и лечении связанных с метаболическим синдромом заболеваний [4].

Гайдлайны Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) показаниями к медикаментозному лечению НАЖБП считают:

- прогрессирующий НАСГ (наличие мостовидного ФП и цирроза печени (ЦП));
- ранние стадии НАСГ, но с большим риском его прогрессирования (возраст более 50 лет, метаболический синдром, сахарный диабет II типа и повышенные сывороточные уровни АЛТ);
- НАСГ с высокой некрвоспалительной активностью [5].

Руководства Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) рекомендуют ее исключительно пациентам с НАСГ, имеющим ФП [4, 6], тогда как Итальянская ассоциация по изучению печени (AISF) — только при высоком риске прогрессирования заболевания [7]. В то же время в предписаниях управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) отмечается, что на сегодняшний день нет ни одного лекарственного средства, которое было бы одобрено для лечения НАСГ. Во всех руководствах также признается, что любые прописанные для лечения НАЖБП препараты следует рассматривать как внепрограммную терапию, которую необходимо обсудить с пациентом, тщательно соблюдая баланс между преимуществами и безопасностью. При этом рекомендации по их применению сильно различаются [8].

Развитие ФП печени является неблагоприятным событием естественного течения НАЖБП, который выявляется у 20–30 % страдающих ей пациентов. Принимая во внимание склонность к быстрому прогрессированию заболевания [9], ожидают, что в ближайшем будущем НАСГ станет основной причиной ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы и, следовательно, наиболее частым показанием к трансплантации печени [10]. Действительно, в недавнем ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных United Network for Organ Sharing в период с 2002 по 2012 год отмечалось, что самым быстрорастущим показанием к трансплантации печени среди молодых взрослых американцев в возрасте от 18 до 40 лет являлся НАСГ, а сейчас по поводу него в этой возрастной группе она выполняется почти в 5 % случаев [11].

Исходя из серьезности проблемы, скорейшее внедрение методов фармакотерапии ассоциированного с НАСГ ФП чрезвычайно необходимо. Эта непростая задача напрямую связана с проведением адекватных и хорошо спланированных контролируемых клинических испытаний, устанавливающих, что выбранный препарат влияет на суррогатные конечные точки, которые либо непосредственно отражают результаты лечения, либо с достаточной вероятностью предсказывают исход заболевания. Во многих исследованиях в качестве первичной и/или вторичной конечной точки используются неинвазивные биомаркеры ФП. Следует иметь в виду, что ни один из них не является абсолютно точным в определении успешности антифибротической терапии. При этом окончательно ее практическая польза должна быть подтверждена постмаркетинговыми исследованиями с учетом информации о том, как пациент «чувствует себя, функционирует или выживает» (критерии FDA) [12].

В клинических испытаниях новых лекарственных препаратов у пациентов с НАСГ, имеющих умеренный или выраженный ФП (F2–3), «золотым стандартом», подтверждающим их эффективность, является биопсия печени [5]. Тем не менее дороговизна методик всесторонней гистологической оценки, инвазивность процедуры, потребность в специальном оборудовании, а также, в ряде случаев, некорректная интерпретация результатов из-за сильного влияния как систематической ошибки выборки, так и систематической ошибки наблюдателя, существенно ограничивают широкое применение биопсии печени в качестве инструмента скрининга [13].

Известны три основные системы оценки морфологических изменений в печени при НАЖБП: шкалы Brunt, NASH CRN и SAF [14]. В частности, шкала NASH CRN была учреждена Национальным институтом диабета, болезней органов пищеварения и почек США для изучения «патогенеза НАСГ, его естественного течения, прогностических особенностей и лечения» с акцентом на клинические исследования и представляет собой

модификацию шкалы Bunt. Она дает возможность определить выраженность стеатоза, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию ФП [15].

У пациентов с НАСГ, имеющих умеренный или выраженный ФП (F2–3), суррогатными гистологическими конечными точками в клинических испытаниях фазы 3 могут быть:

- разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП (по шкале NASH CRN);
- улучшение ФП на ≥ 1 стадию (по шкале NASH CRN) без ухудшения стеатогепатита;
- как разрешение стеатогепатита, так и улучшение ФП на ≥ 1 стадию (по шкале NASH CRN).

Эти суррогатные конечные точки были основаны на кривой Каплана – Мейера, демонстрирующей снижение общей выживаемости и увеличение связанной с печенью смертности, которая встречалась при более тяжелом ФП [16]. Действительно, ЦП (F4) достаточно точно предсказывает самую высокую смертность по сравнению с умеренным или выраженным ФП (F2–3), при котором, в свою очередь, она оказалась выше, чем при F0–1 стадиях патологического процесса. Тяжесть ФП также позволяет эффективно прогнозировать связанные с печенью клинические исходы. Кроме того, была обнаружена сильная корреляция между гистологическим разрешением стеатогепатита и улучшением ФП [17, 18].

В соответствии с рекомендациями FDA в предмаркетинговых исследованиях пациентов с НАСГ оценка гистологической суррогатной конечной точки обычно планируется через 12–18 месяцев лечения. Однако, учитывая медленное постепенное прогрессирование либо наоборот – уменьшение воспалительных изменений и ФП, она может быть определена спустя два года и больше. Кроме того, необходимо обеспечить длительное наблюдение за пациентами, которые получают лечение в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), чтобы определить клинические результаты в постмаркетинговых условиях.

После основанной на гистологических конечных точках оценки эффективности лекарственного препарата как средства фармакотерапии ассоциированного с НАСГ ФП, для окончательного его одобрения требуется проведение клинического испытания фазы 4. С этой целью в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучаются события, свидетельствующие о стабилизации либо улучшении течения НАСГ, а также замедление прогрессирования связанного с ним ЦП, ослабление выраженности признаков его декомпенсации (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, асцит, печеночная энцефалопатия и др.), улучшение показателей шкал Child-Pugh и MELD, снижение смертности от патологии печени и всех причин, уменьшение необходимости в трансплантации печени и др. [12].

В настоящее время наиболее изученными в клинической практике препаратами, которые применялись для фармакотерапии ассоциированного с НАСГ ФП, являются витамин Е и пиоглитазон [19].

Витамин Е служит антиоксидантом полиненасыщенных жирных кислот, влияющим на НАСГ через антиоксидант-зависимые и независимые механизмы [20]. Гайдлайны AASLD считают возможным назначать витамин Е только пациентам с гистологически подтвержденным НАСГ [4], тогда как руководства EASL и AISF требуют дополнительных доказательств его эффективности [5, 7], а APASL применение витамина Е не рекомендуют [6].

При НАСГ витамин Е уменьшает активность аминотрансфераз, улучшает стеатоз и воспаление, однако данные о его влиянии на ФП противоречивы [21]. В классическом исследовании PIVENS 247 не страдающих сахарным диабетом взрослых пациентов с НАСГ были рандомизированы для приема в течение 96 недель пиоглитазона (30 мг/день), витамина Е (800 МЕ/день) или плацебо. Терапия витамином Е была связана со значительно более высокой скоростью улучшения гистологической картины НАСГ (43 против 19 %, $p = 0,001$), но без уменьшения тяжести ФП [22].

В ретроспективном исследовании E. Vilar-Gomez и соавт. [23] лечение витамином Е (800 МЕ/день) в течение не менее двух лет 90 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и мостовидным ФП или ЦП (F3–4) сопровождалось более высокой скорректированной выживаемостью без трансплантации по сравнению с не получавшими его лицами контрольной группы (78 против 49 %, $p < 0,01$) и более низкими показателями печеночной декомпенсации (37 против 62 %, $p = 0,04$). Эти преимущества были очевидны как у имеющих сопутствующий сахарный диабет II типа, так и без такового.

Пиоглитазон влияет на НАСГ через модуляцию опосредованного адипонектином эффекта на чувствительность к инсулину и метаболизм жирных кислот в печени, а также действует как селективный агонист рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR) γ . Подобно витамину Е, гайдлайны AASLD считают возможным назначать пиоглитазон только пациентам с гистологически подтвержденным НАСГ [4]. Рекомендации EASL более осторожны и в целом предлагают рассматривать его применение для лечения сахарного диабета II типа у пациентов с сопутствующей НАЖБП [5].

Было показано, что назначение пиоглитазона пациентам с НАСГ в течение 48 недель способствует увеличению сыровоточного уровня адипонектина с 3,7 до 10,3 мкг/мл ($p < 0,01$) без изменений показателей провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (9,1 против 8,8 пг/мл), интерлейкина 1 α (3,9 против 3,4 пг/мл), интерлейкина 6 (19,4 против

13,4 нг/мл) и лептина (24,8 против 29,6 нг/мл) ($p > 0,05$ для всех). Терапия пиоглиситазоном также была связана с уменьшением стеатоза, паренхиматозного воспаления, повреждения клеток и ФП печени [24].

Данные о влиянии пиоглиситазона на ФП неоднозначны. Так, в упомянутом ранее исследовании PIVENS его улучшения не наблюдалось [22]. Напротив, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 101 пациента с подтвержденным биопсией НАСГ и преддиабетом или сахарным диабетом II типа среди получавших случайным образом пиоглиситазон (45 мг/день в течение 18 месяцев) 58 % достигли основного показателя конечного эффекта, а у 51 % наблюдалось разрешение стеатогепатита. Лечение пиоглиситазоном также сопровождалось улучшением индивидуальных гистологических и метаболических показателей, включая стадию ФП; снижение содержания триглицеридов в печени с 19 до 7 % и повышение чувствительности к инсулину жировой ткани, печени и мышц ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо для всех). Принципиальных их изменений на протяжении последующих 36 месяцев терапии не отмечалось [25].

В проспективном исследовании F. Vril и соавт. [26], включающем 101 пациента с гистологически подтвержденным НАСГ (52 с сахарным диабетом II типа и 49 с преддиабетом), применение пиоглиситазона (45 мг/день в течение 18 месяцев) приводило к снижению значений шкалы NAS (от англ. NAFLD activity score) на ≥ 2 балла без ухудшения ФП у 48 % пациентов с сахарным диабетом II типа и у 46 % без такового. Разрешение стеатогепатита было достигнуто у 44 % пациентов с сахарным диабетом II типа по сравнению с 26 % его не имеющих. Значительное улучшение ФП относительно исходного уровня наблюдалось только у пациентов с сахарным диабетом II типа ($p = 0,035$).

В метаанализе восьми РКИ были обобщены данные об эффективности тиазолидиндионов при лечении ФП у 516 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ. В пяти исследованиях применяли пиоглиситазон, в трех — росиглиситазон. Во всех случаях терапия тиазолидиндионами в течение 6–24 месяцев была связана с улучшением продвинутого ФП (F3–4) (OR 3,15, 95 % ДИ: 1,25–7,93; $p = 0,01$; $I^2 = 0$ %), ФП любой стадии (OR 1,66, 95 % ДИ: 1,12–2,47; $p = 0,01$; $I^2 = 0$ %) и разрешением стеатогепатита (OR 3,22; 95 % ДИ: 2,17–4,79; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %). РКИ с участием пациентов без сахарного диабета показали аналогичные результаты по улучшению продвинутого ФП (F3–4) (OR 2,95, 95 % ДИ: 1,04–10,90; $p = 0,02$; $I^2 = 0$ %), ФП любой стадии (OR 1,76, 95 % ДИ: 1,02–3,03; $p = 0,02$; $I^2 = 0$ %) и разрешению стеатогепатита (OR 3,40; 95 % ДИ: 1,95–5,93; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %) [27].

Двойной антагонист хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5 *цениккривирок* в эксперименте

на животных с моделью ФП способствовал значительному снижению рекрутирования моноцитов/макрофагов и уменьшению отложения коллагена [28]. В рандомизированном двойном слепом многонациональном исследовании фазы 2b (CENTAUR) 289 пациентов с НАСГ, имеющие значения шкалы NAS ≥ 4 баллов и ФП F1–3 стадий в течение 12 месяцев случайным образом получали *цениккривирок* (150 мг/день) или плацебо. В итоге если на фоне отсутствия ухудшения стеатогепатита значения шкалы NAS между группами практически не отличались, то среди принимавших *цениккривирок* было в два раза больше пациентов, имевших улучшение ФП на ≥ 1 стадию, что оказалось характерным для всех его стадий, но особенно F2 и F3 [29]. Первоначальные результаты исследования CENTAUR были дополнены окончательными данными последующего двухлетнего наблюдения. Из 242 пациентов, которые достигли улучшения ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита, 24 % получали *цениккривирок* и 17 % принимали плацебо ($p = 0,37$). У отвечающих на лечение *цениккривироком* обнаруживалось последовательное снижение уровней сывороточного биомаркера ФП — N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и улучшение значений теста ELFTM, в то время как толерантные к нему пациенты показали ухудшение показателей индекса APRI и шкалы FIB-4. Профиль безопасности в группах сравнения был сопоставим [30].

Обетихоловая кислота является агонистом фарнезоидного X-рецептора (FXR), регулирующего метаболизм глюкозы и липидов [31]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 назначение обетихоловой кислоты (25 или 50 мг/день в течение 6 недель) пациентам с сахарным диабетом II типа и НАЖБП хорошо переносилось, повышало чувствительность к инсулину и снижало маркеры воспаления и ФП [32].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ в параллельных группах фазы 2b (FLINT), включающем 283 пациента с НАСГ, у 50 (45 %) из 110 получавших в течение 72 недель обетихоловую кислоту (25 мг/день) отмечалось улучшение гистологических показателей шкалы NASH CRN (ФП, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления) по сравнению с 23 (21 %) из 109 в группе плацебо (RR 1,9, 95 % ДИ: 1,3–2,8; $p = 0,0002$) [33]. У имеющих к 24-й неделе позитивные результаты показатели индекса APRI уменьшились на 34 %, шкалы FIB-4 — на 10 % и шкалы оценки ФП при НАЖБП (NFS, от англ. NAFLD fibrosis score) — на 4 %. В отличие от группы плацебо у всех получавших обетихоловую кислоту пациентов к 72-й неделе лечения они оставались достоверно низкими (для индекса APRI $p < 0,0001$, для шкалы FIB-4 $p < 0,0001$, для шкалы NFS $p < 0,05$). При этом снижение показателей индекса APRI ($p = 0,015$) и шкалы FIB-4 ($p =$

0,036), но не шкалы NFS ($p = 0,201$) значимо коррелировало с улучшением ФП на ≥ 1 стадию [34].

В продолжающемся исследовании FLINT многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ фазы 3 (REGENERATE) 1968 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и ФП F1–3 стадий (931 – F2–3) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для орального приема плацебо, обетихоловой кислоты 10 мг/день и обетихоловой кислоты 25 мг/день. Первичными конечными точками промежуточного анализа через 18 месяцев служили улучшение ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита или разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП. Конечная точка улучшения ФП была достигнута у 12 % пациентов в группе плацебо, у 18 % в группе получавших обетихоловую кислоту 10 мг/день ($p = 0,045$) и у 23 % в группе получавших обетихоловую кислоту 25 мг/день ($p = 0,0002$). Конечная точка разрешения стеатогепатита не была достигнута у 8 % пациентов в группе плацебо, у 11 % в группе получавших обетихоловую кислоту 10 мг/день ($p = 0,18$) и у 12 % в группе получавших обетихоловую кислоту 25 мг/день ($p = 0,13$). Наиболее частым побочным явлением оказался легкий или умеренный кожный зуд. Этот промежуточный анализ показывает клинически значимое гистологическое улучшение, которое с достаточной вероятностью позволяет прогнозировать пользу обетихоловой кислоты у пациентов с НАСГ при оценке отдаленных результатов [35].

Следует добавить, что наиболее существенными предикторами гистологического ответа у получавших обетихоловую кислоту пациентов с НАСГ являются исходные значения шкалы NAS > 5 баллов, сывороточный уровень триглицеридов ≤ 154 мг/дл, МНО ≤ 1 , сывороточный уровень АСТ ≤ 49 Ед/л и редукция сывороточного уровня АЛТ к 24-й неделе лечения [36].

Было показано, что индуцированная FXR экспрессия сильного ингибитора синтеза желчных кислот в печени кишечного гормона FGF19 уменьшает стеатоз печени и повышает ее чувствительность к инсулину; таким образом, частично опосредует метаболические преимущества активации FXR [37]. Для первоначальной оценки эффективности неонкогенного рекомбинантного аналога FGF19 препарата NGM282 (новое название – *альдафермин*), S. A. Harrison и соавт. [38] в открытом исследовании провели парные биопсии печени у 43 пациентов с НАСГ, получавших его подкожно (1 мг/день, $n = 24$, и 3 мг/день, $n = 19$) в течение 12 недель. К концу лечения NGM282 вызывал существенное улучшение как значений шкалы NAS ($-1,9$; 95 % ДИ: от $-2,6$ до $-1,2$; $p < 0,001$ в группе получавших препарат в дозе 1 мг/день и $-2,2$, 95 % ДИ: от $-3,1$ до $-1,3$; $p < 0,001$ в группе получавших препарат в дозе 3 мг/день), так и ФП ($-0,5$, 95 % ДИ: от $-0,9$ до 0; $p = 0,035$ в группе получавших препарат в дозе 3 мг/день). В целом

применение NGM282 в дозе 1 или 3 мг/день способствовало:

- улучшению значений шкалы NAS на ≥ 2 балла без ухудшения ФП у 50 и 63 % пациентов соответственно;
- улучшению ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита у 25 и 42 % пациентов соответственно;
- относительному снижению содержания жира в печени (-58 и -67 % соответственно);
- ослаблению измеренного с помощью МРТ фибровоспаления печени (-8 и -9 % соответственно),
- редукции сывороточных уровней АЛТ (-67 и -60 % соответственно) и АСТ (-57 и -52 % соответственно);
- уменьшению значений маркера синтеза коллагена III типа – Pro-C3 (-22 и -33 % соответственно) и теста ELFTM (-3 и -6 % соответственно).

В дальнейшем альдафермин был изучен в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ фазы 2, включающем 278 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и значениями шкалы NAS ≥ 4 баллов, ФП F2–3 стадий по шкале NASH CRN и абсолютным содержанием жира в печени ≥ 8 . Больные случайным образом были распределены на группы получавших препарат подкожно в дозе 1 мг ($n = 53$) или плацебо ($n = 25$) ежедневно в течение 24 недель. К концу лечения альдафермин существенно снижал абсолютное содержание жира в печени (на 7,7 % по сравнению с плацебо (на 2,7 %; разница $-5,0$ %, 95 % ДИ: 8,0–1,9 %; $p = 0,002$), уменьшал уровни 7α -гидрокси-4-холестен-3-она, желчных кислот, аланина и АСТ, а также значения Pro-C3. Улучшение ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита было достигнуто у 38 % получавших препарат пациентов по сравнению с 18 % в группе плацебо ($p = 0,10$), а разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП наблюдалось у 24 и 9 % пациентов соответственно ($p = 0,20$) [39].

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (GOLDEN-505), в котором изучались безопасность и эффективность агониста PPAR α/δ *элафибранора*, 276 пациентов с НАСГ, 234 из которых имели значения шкалы NAS ≥ 4 баллов, случайным образом были разделены на получавших препарат в дозе 80 мг/день ($n = 93$), 120 мг/день ($n = 91$) и плацебо ($n = 92$) на протяжении 52 недель. Оптимальной оказалась доза элафибранора 120 мг/день, которая по окончании лечения способствовала разрешению стеатогепатита без ухудшения ФП (по шкале NASH CRN) в 19 % случаев по сравнению с 12 % плацебо (OR 2,31, 95 % ДИ: 1,02–5,24; $p = 0,045$) и улучшению стеатогепатита у 20 % пациентов со значениями шкалы NAS ≥ 4 баллов по сравнению с 11 % плацебо (OR 3,16, 95 % ДИ: 1,22–8,13; $p = 0,018$). Кроме того, препарат хорошо переносился без усугубления профиля кардиометаболического риска, но вызы-

вал умеренное обратимое повышение сывороточного уровня креатинина по сравнению с плацебо (на $4,31 \pm 1,19$ мкмоль/л; $p < 0,001$) [40].

В ряде публикаций сообщалось о позитивном влиянии на НАЖБП ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа — относительно нового класса пероральных противодиабетических препаратов, которые устраняют гипергликемию за счет стимулирования экскреции глюкозы с мочой. Так, в рандомизированном активно контролируемом открытом исследовании, включающем 57 пациентов с сахарным диабетом II типа и НАЖБП, было обнаружено, что у принимавших *дапаглифлозин* в дозе 5 мг/день ($n = 33$) на 24 неделе лечения наблюдалась достоверная редукция контролируемого параметра ультразвукового затухания с 314 ± 61 до 290 ± 73 дБ/м ($p = 0,0424$), в то время как в контрольной группе значимых изменений не было. Кроме того, у получавших *дапаглифлозин* имела место тенденция к уменьшению измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени с $9,49 \pm 6,05$ до $8,01 \pm 5,78$ кПа, а у 14 пациентов с исходными значениями жесткости печени $\geq 8,0$ кПа она снизилась с $14,7 \pm 5,7$ до $11,0 \pm 7,3$ кПа ($p = 0,0158$). *Дапаглифлозин* также способствовал редукции сывороточных уровней АЛТ, ГГТ и снижению массы висцерального жира [41].

В многоцентровом РКИ фазы 2 с участием 72 пациентов с НАСГ, имеющих ФП F2–3 стадий, был изучен низкомолекулярный селективный ингибитор киназы ASK1 *селонсертиб*. Оказалось, что доля лиц с улучшением ФП на ≥ 1 стадию в группе получающих его на протяжении 24 недель в дозе 18 мг/день ($n = 30$) составляла 43 % (95 % ДИ: 26–63), а в дозе 6 мг/день — 30 % (95 % ДИ: 14–50). Улучшение ФП проявлялось уменьшением оцененной посредством МР-эластографии жесткости печени, гистологически подтвержденным снижением содержания коллагена и выраженности лобулярного воспаления, а также сывороточных биомаркеров апоптоза и некроза [42]. Вместе с тем два последующих рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фазы 3 (STELLAR-3 и STELLAR-4) не показали столь оптимистических результатов. Применение в течение 48 недель 6 или 18 мг/день *селонсертиба* не улучшало ФП ≥ 1 стадию без прогрессирования стеатогепатита (первичная конечная точка эффективности). Кроме того, у пациентов с НАСГ он не улучшал ФП F3–4 стадий по сравнению с плацебо. В исследовании STELLAR-3 при F3 стадии ФП первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12 % пациентов с НАСГ, получавших *селонсертиб* в дозе 6 мг/день ($p = 0,93$), и у 10 % пациентов — в дозе 18 мг/день ($p = 0,49$). В исследовании STELLAR-4 при F4 стадии ФП (ЦП) это соотношение составляло 14 % ($p = 0,56$) и 13 % ($p = 0,93$) соответственно [43].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 назначение пациентам с НАСГ ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы препарата *GS-0976126* (новое название — *фирсокостам*) в дозе 20 мг было безопасным и приводило к дозозависимому снижению уровня прямого сывороточного биомаркера ФП — тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП)-1 без существенных различий в динамике измеренных посредством МР-эластографии показателей жесткости печени по сравнению с получавшими препарат в дозе 5 мг и плацебо [44].

В РКИ фазы 2b 392 пациента с НАСГ, имеющих мостовидный ФП или компенсированный ЦП (F3–4), были рандомизированы для получения плацебо, *селонсертиба* 18 мг, нестероидного агониста FXR *цилофексора* 30 мг и *фирсокоста* 20 мг, отдельно или в комбинации из двух препаратов один раз в день в течение 48 недель. Большинство пациентов имели ЦП (56 %) и значения шкалы NAS ≥ 5 баллов (83 %). Первичная конечная точка (улучшение ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита к концу лечения) была достигнута у 11 % пациентов, получавших плацебо, по сравнению с *цилофексором*/фирсококатом (21 %; $p = 0,17$), *цилофексором*/селонсертибом (19 %; $p = 0,26$), *фирсококатом*/селонсертибом (15 %; $p = 0,62$), *фирсококатом* (12 %; $p = 0,94$) и *цилофексором* (12 %; $p = 0,96$). Изменения печеночного коллагена при морфометрии были незначительными, но комбинация *цилофексор*/фирсококатат приводила к существенному улучшению ФП по шкале NASH CRN ($p = 0,040$): с F3–4 до \leq F2 стадии [45].

Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 *лираглутид*, способный увеличивать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, с 2010 года был одобрен FDA для лечения сахарного диабета II типа. В последнее время он привлекает все больше внимания как терапевтический агент, потенциально влияющий на НАСГ. Проведенное в четырех медицинских центрах Великобритании многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2 показало, что из 23 пациентов с НАСГ, которым в течение 48 недель подкожно вводился *лираглутид* в дозе 1,8 мг/день, у 9 (39 %) имело место разрешение заболевания по сравнению с двумя (9 %) из 22 в группе плацебо (RR 4,3, 95 % ДИ: 1,0–17,7; $p = 0,019$). У двух получавших *лираглутид* пациентов (9 %) наблюдалось прогрессирование ФП по сравнению с 8 (36 %) в группе плацебо (RR 0,2, ДИ: 0,1–1,0; $p = 0,04$). Большинство нежелательных явлений были проходящими, легкой и умеренной степени тяжести, и аналогичными в группах сравнения. Исключение составили желудочно-кишечные расстройства, которые встретились у 21 получавшего *лираглутид* пациента (81 %) по сравнению с 17 (65 %) в группе плацебо. Они включали диарею — 10 (38 %)

против 5 (19 %) случаев соответственно, запоры — у 7 (27 %) по сравнению с их отсутствием соответственно и потерю аппетита — 8 (31 %) против 2 (8 %) случаев соответственно [46].

Другой препарат этой группы *семаглутид* был изучен в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2, включающем 320 пациентов с НАСГ (230 из них — с ФП F2–3 стадии), которые в течение 72 недель получали препарат подкожно в дозе 0,1 мг/день ($n = 80$), 0,2 мг/день ($n = 78$) и 0,4 мг/день ($n = 82$); 80 пациентов вошли в группу плацебо. Доля пациентов, достигших разрешения стеатогепатита без ухудшения ФП, среди получавших семаглутид в дозе 0,1 мг/день составила 40 %, 0,2 мг/день — 36 %, 0,4 мг/день — 59 % и в группе плацебо — 17 % ($p < 0,001$ для получавших семаглутид 0,4 мг/день по сравнению с плацебо). Статистически значимой разницы между группами в отношении числа пациентов с улучшением ФП выявлено не было: 43 % получавших семаглутид в дозе 0,4 мг/день и 33 % в группе плацебо ($p = 0,48$). Средние показатели потери веса составили 13 % у получавших семаглутид в дозе 0,4 мг/день и 1 % в группе плацебо [47].

В метаанализе 21 РКИ, включающих в общей сложности 1252 пациента с НАЖБП, была изучена эффективность *терапии, направленной на микробиом кишечника*. В 9 РКИ оценивалось применение пробиотиков, в 12 — синбиотиков с продолжительностью лечения от 8 до 28 недель. Оказалось, что их использование способствовало значительному снижению активности АЛТ (средневзвешенная разница (WMD) $-11,23$ МЕ/л, 95 % ДИ: от $-15,02$ до $-7,44$ МЕ/л; $I^2 = 90,6$ %) и уменьшению измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени (WMD $-0,70$ кПа, 95 % ДИ: от $-1,00$ до $-0,40$ кПа; $I^2 = 93,4$ %). Применение пробиотиков/синбиотиков также было связано с повышенными шансами на улучшение стеатоза печени по данным УЗИ (OR 2,40, 95 % ДИ: 1,50–3,84; $I^2 = 22,4$ %). Кроме того, использование пробиотиков (WMD $-1,84$; 95 % ДИ: от $-3,30$ до $-0,38$; $I^2 = 23,6$ %), но не синбиотиков (WMD $-0,85$; 95 % ДИ: от $-2,17$ до $0,47$; $I^2 = 96,6$ %) ассоциировалось со значительным снижением индекса массы тела [48].

Ингибитор стеароил-КоА десатуразы-1 *арамхол* представляет собой конъюгат из двух природных компонентов — холевой и арахидоновой кислот. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b (ARREST) с участием 247 пациентов с НАСГ, 60 % из которых изначально имели ФП F2–3 стадии, разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП наблюдалось

в 19,2 % случаев среди получавших 600 мг/день арамхола ($n = 78$) по сравнению с 7,5 % в группе плацебо ($n = 40$) (OR 4,74, $p = 0,051$). Кроме того, прием препарата также был связан с улучшением ФП ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита по сравнению с плацебо (29,5 против 17,5 %, OR 1,88, $p = 0,21$) [49].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что экстракт расторопши пятнистой *силимарин* может оказывать на печень противовоспалительное, антиоксидантное и антифибротическое действие [50]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была изучена его эффективность у 99 последовательных взрослых пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, разделенных на две группы: получавших силимарин (700 мг; $n = 49$) и плацебо ($n = 50$) 3 раза в день в течение 48 недель. Существенных различий между группами в количестве пациентов, достигших первичного результата (снижение значений шкалы NAS на 30 % и более) выявлено не было (32,7 и 26,0 % соответственно; $p = 0,467$). Однако улучшение ФП на ≥ 1 стадию в соответствии с данными гистологического исследования чаще встречалось у получавших силимарин, чем плацебо (22,4 и 6,0 % соответственно; $p = 0,023$), так же как уменьшение измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени более чем на 30 % (24,2 и 2,3 % соответственно; $p = 0,002$). Кроме того, они имели значительное снижение средних показателей сывороточных биомаркеров ФП по сравнению с исходным уровнем: индекса APRI на 0,14 ($p = 0,011$), шкалы FIB-4 на 0,20 ($p = 0,041$) и шкалы NFS на 0,30 ($p < 0,001$), что не наблюдалось в группе плацебо [51]. Следует отметить, что в рекомендациях APASL силимарин упоминается как потенциально полезное средство для лечения НАСГ [6].

Таким образом, несмотря на отсутствие утвержденных схем антифибротической терапии при НАСГ, существует ряд препаратов, которые в клинических испытаниях фазы 3 продемонстрировали адекватный профиль эффективности и безопасности, включая больных компенсированным ЦП. У пациентов с умеренным или выраженным ФП они также показали хорошую разницу между суррогатными гистологическими конечными точками. Результаты проведенных исследований позволяют одобрить эти лекарственные средства для проверки и подтверждения их практической пользы в клинических испытаниях фазы 4. Очевидно, что скорейшее внедрение и широкое применение методов антифибротической терапии улучшит результаты лечения НАСГ и позволит избежать связанных с ним осложнений.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeверov A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J gastroenterol, hepatol, coloproctol. 2016;26(2):24–42 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
2. Adams L.A., Roberts S.K., Strasser S.I., Mahady S.E., Powell E., Estes C., et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(9):1628–35. DOI: 10.1111/jgh.15009
3. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(Suppl 1):S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., 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;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
6. Wong V.W., Chan W.K., Chitturi S., Chawla Y., Dan Y.Y., Duseja A., et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(1):70–85. DOI: 10.1111/jgh.13857
7. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. Dig Liver Dis. 2017;49(5):471–83. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.147
8. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol. 2018;24(30):3361–73. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
9. Roskilly A., Hicks A., Taylor E.J., Jones R., Parker R., Rowe I.A. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int. 2021;41(5):982–95. DOI: 10.1111/liv.14749
10. Mikolasevic I., Filipic-Kanizaj T., Mijic M., Jakopcic I., Milic S., Hrstic I., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – Where do we stand? World J Gastroenterol. 2018;24(14):1491–506. DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1491
11. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Trimble G., AlQahtani S., Younossi I., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(3):580–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
12. Anania F.A., Dimick-Santos L., Mehta R., Toerner J., Beitz J. Nonalcoholic Steatohepatitis: Current Thinking From the Division of Hepatology and Nutrition at the Food and Drug Administration. Hepatology. 2021;73(5):2023–7. DOI: 10.1002/hep.31687
13. Longereich T., Schirmacher P. Determining the reliability of liver biopsies in NASH clinical studies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(11):653–4. DOI: 10.1038/s41575-020-00363-8
14. Cheah M.C., McCullough A.J., Goh G.B. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Transl Hepatol. 2017;5(3):261–71. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00009
15. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701
16. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwittaya P., et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
17. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Sanyal A.J., Neuschwander-Tetri B.A.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. Hepatology. 2019;70(2):522–31. DOI: 10.1002/hep.30418
18. Kleiner D.E., Brunt E.M., Wilson L.A., Behling C., Guy C., Contos M., et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912565. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12565
19. Campos-Murguía A., Ruiz-Margáin A., González-Regueiro J.A., Macías-Rodríguez R.U. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2020;26(39):5919–43. DOI: 10.3748/wjg.v26.i39.5919
20. Galli F., Azzi A., Birringer M., Cook-Mills J.M., Eggersdorfer M., Frank J., et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. Free Radic Biol Med. 2017;102:16–36. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017
21. Xu R., Tao A., Zhang S., Deng Y., Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(3):3924–34. PMID: 26064294
22. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675–85.
23. Vilar-Gomez E., Vuppalanchi R., Gawrieh S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O.W., et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. Hepatology. 2020;71(2):495–509. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
24. Lutchman G., Promrat K., Kleiner D.E., Heller T., Ghany M.G., Yanovski J.A., et al. Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(8):1048–52. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.005
25. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016;165(5):305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
26. Bril F., Kalavalapalli S., Clark V.C., Lomonaco R., Soldevila-Pico C., Liu I.C., et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(4):558–66. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.001
27. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(5):633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
28. Lefebvre E., Moyle G., Reshef R., Richman L.P., Thompson M., Hong F., et al. Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. PLoS One. 2016;11(6):e0158156. DOI: 10.1371/journal.pone.0158156

29. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A., Abdelmalek M.F., Aithal G.P., Caballeria J., et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754–67. DOI: 10.1002/hep.29477
30. Ratziu V., Sanyal A., Harrison S.A., Wong V.W., Francque S., Goodman Z., et al. Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology*. 2020;72(3):892–905. DOI: 10.1002/hep.31108
31. Markham A., Keam S.J. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(12):1221–6. DOI: 10.1007/s40265-016-0616-x
32. Mudaliar S., Henry R.R., Sanyal A.J., Morrow L., Marschall H.U., Kipnes M., et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
33. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., et al.; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
34. Chalasani N., Abdelmalek M.F., Loomba R., Kowdley K.V., McCullough A.J., Dasarathy S., et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2019;39(5):924–32. DOI: 10.1111/liv.13974
35. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z., et al.; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
36. Loomba R., Sanyal A.J., Kowdley K.V., Terrault N., Chalasani N.P., Abdelmalek M.F., et al. Factors Associated with Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(1):88–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.021
37. Li T., Chiang J.Y.L. Bile acid-based therapies for non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Hepatology Surg Nutr*. 2020;9(2):152–69. DOI: 10.21037/hbsn.2019.09.03
38. Harrison S.A., Rossi S.J., Paredes A.H., Trotter J.F., Bashir M.R., Guy C.D., et al. NGM282 Improves Liver Fibrosis and Histology in 12 Weeks in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2020;71(4):1198–212. DOI: 10.1002/hep.30590
39. Harrison S.A., Neff G., Guy C.D., Bashir M.R., Paredes A.H., Frias J.P., et al. Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021;160(1):219–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.004
40. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leheret P., Serfaty L., et al.; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147–59. DOI: 10.3390/ijerph16224334
41. Shimizu M., Suzuki K., Kato K., Jojima T., Iijima T., Murohisa T., et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):285–92. DOI: 10.1111/dom.13520
42. Loomba R., Lawitz E., Mantry P.S., Jayakumar S., Caldwell S.H., Arnold H., et al.; GS-US-384-1497 Investigators. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018;67(2):549–59. DOI: 10.1002/hep.29514
43. Harrison S.A., Wong V.W., Okanoue T., Bzowej N., Vuppalanchi R., Younes Z., et al.; STELLAR-3 and STELLAR-4 Investigators. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26–39. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.027
44. Loomba R., Kayali Z., Nouredin M., Ruane P., Lawitz E.J., Bennett M., et al. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1463–73. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.027
45. Loomba R., Nouredin M., Kowdley K.V., Kohli A., Sheikh A., Neff G., et al.; ATLAS Investigators. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology*. 2021;73(2):625–43. DOI: 10.1002/hep.31622
46. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
47. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al.; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
48. Sharpton S.R., Maraj B., Harding-Theobald E., Vittinghoff E., Terrault N.A. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(1):139–49. DOI: 10.1093/ajcn/nqz042
49. Ratziu V., Guevara L., Safadi R., Poordad F., Fuster F., Flores-Figueroa J., et al. One-year results of the global phase 2b randomized placebo-controlled arrest trial of aramchol, a steroyl CoA desaturase inhibitor, in patients with NASH. *AASLD Liver Meeting*, abstract LB-5, 2018.
50. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017;22(2):191. DOI: 10.3390/molecules22020191
51. Wah Kheong C., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1940–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.016

Сведения об авторе

Гарбузенко Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: garb@inbox.ru;
 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Information about the author

Dmitry V. Garbuzenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Faculty Surgery, South Ural State Medical University.
 Contact information: garb@inbox.ru;
 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Поступила: 25.05.2021 Принята: 10.07.2021 Опубликована: 15.11.2021
 Submitted: 25.05.2021 Accepted: 10.07.2021 Published: 15.11.2021