



Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени

Шубина К.М., Алиева А.М., Никитин И.Г.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – общий термин, включающий доброкачественный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с возможностью развития фиброза печени (ФП), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), являющихся естественными эволюционными стадиями заболевания. Широкая распространенность НАЖБП – чрезвычайно актуальная медико-социальная проблема для общественных систем здравоохранения большинства стран мира. Изучение вопросов профилактики НАЖБП или замедления прогрессирования заболевания становится глобальной задачей для научного сообщества и практического здравоохранения. Изменение образа жизни остается главной рекомендацией лечения, несмотря на различные попытки проведения клинических исследований препаратов широкого фармакологического спектра. Среди последних перспективными представляются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2). Процессы, регулируемые НГЛТ-2, такие как стресс эндоплазматического ретикулаума (ЭР) и окислительный стресс, вялотекущее воспаление, аутофагия и апоптоз, играют важную роль в патогенезе НАЖБП. В этом обзоре суммированы современные представления о патофизиологии НАЖБП, при этом особое внимание уделено актуальным данным исследований в экспериментальных моделях и клинической практики о потенциальном действии иНГЛТ-2 на развитие и прогрессирование НАЖБП. Учитывая эти данные, дальнейшие исследования будут способствовать более полному пониманию точных механизмов, лежащих в основе патогенеза НАЖБП, и потенциального влияния иНГЛТ-2 при лечении этого заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Шубина К.М., Алиева А.М., Никитин И.Г. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 45–54. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-06



Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and non-alcoholic fatty liver disease

Shubina K.M., Alieva A.M., Nikitin I.G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a general term that includes benign steatosis and non-alcoholic stethohepatitis (NASH) with the possibility of developing liver fibrosis (LF), liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC), which are natural evolutionary stages of the disease. The widespread prevalence of NAFLD is an extremely urgent medical and social problem for public health systems in most countries of the world. The study of the prevention of NAFLD or slowing the progression of the disease is becoming a global task for the scientific community and practical healthcare. Lifestyle changes remain the main recommendation of treatment, despite various attempts to conduct clinical trials of drugs of a wide pharmacological spectrum. Among the latter, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (iNGLT-2) are becoming a promising direction. Processes regulated by the sodium-glucose co-transporter (NGL-2), such as stress on the endoplasmic reticulum (ER) and oxidative stress, sluggish inflammation, autophagy and apoptosis, play an important role in the pathogenesis of NAFLD. In this review, we summarize the current understanding of the pathophysiology of NAFLD and focus on the potential impact of iNGLT-2 on the development and progression of NAFLD, providing current research data in experimental models and clinical practice. Given these findings, further research will contribute to our fuller understanding of the exact mechanisms underlying the pathogenesis of NAFLD and the potential effects of iNGLT-2 in the treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Shubina K.M., Alieva A.M., Nikitin I.G. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and non-alcoholic fatty liver disease. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 45–54. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-06

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является глобальной проблемой для систем здравоохранения во всем мире

в связи с ее широкой распространенностью и значимым взаимным влиянием на течение многих других социально значимых заболеваний – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и свя-

занных с ними острых сосудистых событий, хронической болезни почек и др. Распространенность НАЖБП неуклонно растет: по данным современных эпидемиологических исследований, эта патология регистрируется примерно у 13% населения Африки, у 30–32% жителей стран Европы и у 40–43% населения Юго-Восточной Азии. Дефиниция НАЖБП подразумевает определенный спектр состояний, включающий жировое поражение печени (более чем 5% гепатоцитов) или стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), сопровождающийся хроническим воспалением и цитолизом гепатоцитов, и фиброз печени (ФП); среди их возможных исходов — цирроз печени (ЦП) и даже гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Замедление темпов прогрессирования или обратное развитие НАЖБП становятся глобальными задачами для систем здравоохранения во всем мире [1, 2]. Современные статистические данные свидетельствуют о том, что именно НАЖБП сегодня является одним из основных заболеваний, по поводу которого выполняется трансплантация печени [1–3].

Изменение образа жизни (индивидуально подобранная диета с соответствующим суточным калоражем, адекватное повышение физической активности с индивидуализированным режимом энергозатрат и, как следствие, снижение массы тела) с позиции современной доказательной медицины служит основой лечения НАЖБП, так как больше половины пациентов с этим заболеванием имеют повышенный индекс массы тела (ИМТ). Что касается медикаментозной терапии НАЖБП, то она пока продолжает активно изучаться, поскольку на сегодняшний день еще во многом носит эмпирический характер. Вот почему коррекция ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), остается во многом основополагающим принципом лечения обсуждаемой категории пациентов [2, 3].

Поскольку кардиометаболические нарушения, связанные с НАЖБП, являются причиной повышенной заболеваемости и смертности у пациентов с этим заболеванием, группа международных экспертов недавно предложила термин «метаболически (дисфункциональная) ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) как более точно отражающий известный (лишь в некоторой степени) к настоящему моменту времени патогенез НАЖБП. Например, согласно современным эпидемиологическим данным, НАЖБП регистрируется у 94,82% пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД2, характеризуясь при этом более высокими значениями индексов морфологического воспаления и цитолиза в паренхиме печени и стойко повышенным уровнем трансаминаз. Интересно также, что у 58,52% пациентов с МС и у 96,82% с СД2 был диагностирован НАСГ [1, 4]. Учитывая взаимосвязь инсулинорезистентности

(ИР) с СД2 и развитием НАСГ, исследователи предположили, что последний может выступать одним из ранних проявлений СД2. Следует отметить, что НАЖБП, особенно в стадии НАСГ, связана с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от возраста, пола, курения, холестерина и остальных элементов метаболического синдрома [1, 4, 5]. Ряд проспективных, обсервационных и перекрестных исследований, метаанализов продемонстрировал, что НАЖБП ассоциирована с доклиническим атеросклеротическим повреждением коронарного, церебрального русла и периферическими сосудистыми событиями, что во многом определяет клинические исходы у пациентов. Кроме того, тяжесть ФП по данным биопсии была независимо связана с ухудшением как систолической, так и диастолической сердечной дисфункции [5–7].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2) являются гипогликемизирующими препаратами, которые улучшают контроль уровня глюкозы, способствуют снижению веса и снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Эта группа лекарственных средств демонстрирует значительные положительные эффекты даже у пациентов без диабета, характеризуется хорошим профилем переносимости, в связи с чем рекомендована к использованию в том числе у пациентов без диабета, страдающих хроническими заболеваниями почек и сердечной недостаточностью или их сочетанием [1]. Помимо гипогликемизирующего эффекта и способности снижать массу тела, иНГЛТ-2, по-видимому, оказывают мощное антиоксидантное и противовоспалительное действие. Таким образом, их применение начинает рассматриваться как перспективное направление при лечении НАЖБП.

Результаты экспериментальных работ на биологических и животных моделях, а также продолжающиеся в настоящее время клинические исследования продемонстрировали безусловное положительное влияние иНГЛТ-2 на накопление жировой ткани в печени, что подтверждается улучшением показателей маркеров НАЖБП, а также данными визуализирующих методов, в основном у пациентов с СД2.

Патогенез НАЖБП: современные представления

Основная теория патогенеза НАЖБП постоянно меняется в связи с изменениями в понимании этого мультифакториального заболевания. Длительное время ведущей теорией возникновения заболевания была так называемая теория двух ударов. В соответствии с ней первый «удар» представляет собой с морфологической точки зрения стадию простого стеатоза, а именно накопление липидов в гепатоцитах и развитие печеночной резистентности к инсулину. Вто-

рой же «удар» сопряжен с такими факторами, как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), синтез липидов *de novo*, окислительный стресс, образование активных и весьма агрессивных форм свободного кислорода, вследствие чего развивается, поддерживается и прогрессирует воспаление печени, возникают НАСГ и ФП [8, 9].

В последнее время с получением новых данных о сложном патогенезе НАЖБП в противовес первой теории была разработана концепция «множественных ударов», которая значительно глубже и лучше объясняет сложные механизмы прогрессирования заболевания [10, 11]. Согласно ей, различные эпигенетические факторы и факторы окружающей среды взаимодействуют друг с другом, вследствие чего может развиваться и прогрессировать НАЖБП. Выявленные таким образом механизмы прогрессирования НАЖБП включают некоторые специфические генетические полиморфизмы и эпигенетические изменения, а также факторы МС: высококалорийное питание, не соответствующее фактическим энергозатратам, недостаток, а иногда и полное отсутствие адекватной физической нагрузки, ожирение, ИР, нарушение нормальной регуляции адипонектина, липотоксичность, дисбиоз кишечной микрофлоры, дистресс митохондриальной функции в части адекватного энергообеспечения клетки, нарушение регуляции аутофагии, стресс ЭР, дисбаланс между цитолизом и физиологической регенерацией гепатоцитов, значительная активация звездчатых клеток и прогрессирующий ФП [10–12]. Примечательно, что при утрате способности печени справляться с первичными метаболическими энергетическими субстратами в ней накапливаются токсичные виды липидов, что влечет за собой дисфункцию гепатоцитов и апоптоз, а также метаболически обусловленное воспаление и последующий ФП [13–15].

Характерным паттерном патогенеза НАЖБП является дисфункция гепатоцитов, когда развивается способность адипоцитов накапливать энергию с поступающей пищей. В условиях повышенного поступления энергии в клетках печени (преимущественно гепатоцитах) усиливаются процессы липогенеза *de novo*, что является неотъемлемым условием для возникновения стресса ЭР; в результате формируется порочный круг. Накопление липидов в печеночной паренхиме регулируется балансом между их синтезом, поглощением и лизисом. Дезорганизация процессов липолиза и липогенеза приводит к внутриклеточному накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и выраженному последующему гепатоцеллюлярному повреждению, ИР, ухудшению функции печени, формированию стеатоза печени, прогрессированию НАСГ, ЦП и развитию ГЦК [8, 11, 13–16].

У большинства пациентов с НАЖБП дисрегуляция адипокинов (например, лептина и адипонектина) и метаболически индуцированное воспаление нарушают передачу сигналов инсулина в адипоцитах. Это

нарушение, в свою очередь, способствует снижению захвата ЖК и ускорению липолиза в подкожной жировой ткани с их избыточной доставкой в печень. Когда гепатоциты перегружены липидами, значительно активными становятся так называемые второстепенные пути β -окисления в пероксисомах и в ЭР, а это, в свою очередь, значительно увеличивает выработку клетками печени активных форм кислорода (АФК) с образованием высокореактивных и весьма токсичных альдегидных побочных продуктов. Происходящие дефекты клеточного энергометаболизма вызывают повреждение как ядерной, так и митохондриальной ДНК, разрушение фосфолипидных мембран и, как следствие, гибель клеток. Митохондриальная дисфункция и связанные с ней нарушения β -окисления всегда являются неотъемлемой частью биохимического дисбаланса при НАЖБП. СЖК альтернативно этерифицируются и группируются в липидных каплях в ЭР, при этом образуются высокотоксичные и агрессивные липидные метаболиты: церамиды, диацилглицерины, различные виды лизофосфатидилхолина. Именно эти соединения реализуют феномен липотоксичности, приводящей к нарушению функции ЭР и повреждению гепатоцитов. Основным адаптивным гомеостатическим механизмом стресса ЭР называется ответом развернутого белка (UPR). Этот адаптивный паттерн всегда нарушен у пациентов с НАЖБП. Кроме того, следует упомянуть возможность активации дополнительных клеточных факторов стресса, оказывающих существенное влияние на стимуляцию воспаления и апоптоза.

В последнее время появляется все больше данных о взаимоотношении кишечной микробиоты и НАЖБП. Различные патогены, имеющие в качестве источника своего происхождения кишечник, а также иные молекулярные соединения активируют паренхиматозный цитолиз посредством передачи сигналов Toll-подобного рецептора и активации воспалительной сомы, содержащей домен пирина семейства NLR-3 (NLRP3). Это, в свою очередь, запускает активацию клеток иннатного иммунитета печени – в процесс вовлекаются клетки Купфера и дендритные клетки, а также звездчатые клетки печени (ЗКП). Результатом происходящих процессов становится паренхиматозная инфильтрация печени клеточными элементами – нейтрофилами, моноцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами, а секретируемые этими клетками факторы роста и цитокины значительно стимулируют воспалительный процесс, усиливая фиброгенез как процесс неадекватной регенерации [13–15]. В настоящее время совершенно очевидно, что НАЖБП характеризуется весьма сложным, патогенетическим механизмом, а точнее сказать, механизмами, в которые вовлечены различные паттерны. Поэтому создание «чудо-лекарства» для лечения НАЖБП является весьма важной, актуальной, но в то же время сложной задачей.

Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа

Исторически прародителем иНГЛТ-2 считается флоризин. По своему химическому строению он является б-D-глюкозидом и состоит из глюкозного фрагмента и агликона, в котором два ароматических карбоцикла соединены алкильной группой. Это вещество, представляющее собой неселективный иНГЛТ-2, было выделено из коры яблони в 1835 г. Первоначально флоризин использовался как антипиретик и средство лечения некоторых инфекционных заболеваний [17, 18].

Спустя примерно пятьдесят лет было отмечено, что флоризин в высоких дозах снижает уровень глюкозы в плазме. В качестве основного механизма его гипогликемизирующего действия предполагалась глюкозурия, не зависящая от секреции инсулина. Однако точный механизм действия флоризина был открыт только в начале 1970-х гг.: установлено его воздействие на систему транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почки.

Последующие исследования значительно детализировали фармакодинамические свойства флоризина и позволили дать ответ на вопрос о возможности его применения в качестве гипогликемизирующего средства. Пероральное использование флоризина сопровождается гидролизом О-гликозидной связи глюкозидазами кишечника. Эта реакция приводит к образованию флоретина — соединения, блокирующего транспортер глюкозы (GLUT) и разобщающего окислительное фосфорилирование. При этом было установлено, что флоризин характеризуется низкой селективностью к НГЛТ-2, быстрой деградацией, ингибированием транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1), неудовлетворительной кишечной абсорбцией, а также вызывает некоторые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и др.), обусловленные его значительно более высокой активностью в отношении НГЛТ-1. Это вынудило исследователей отказаться от его применения в качестве гипогликемизирующего препарата.

Чтобы преодолеть вышеупомянутые недостатки флоризина, фармакологи разработали его аналог с улучшенной биодоступностью и стабильностью, а также с большей селективностью в отношении НГЛТ-2, чем НГЛТ-1. Первоначально они сосредоточились на разработке аналогов О-глюкозида, таких как Т-1095, серглифлозин и ремоглифлозин. Однако из-за их неудовлетворительной стабильности и неполной селективности к НГЛТ-2 фармацевтическая промышленность обратилась к другим производным флоризина, известным как С-глюкозиды.

С тех пор предпринимались и предпринимаются многочисленные попытки синтезировать разновариантные аналоги флоризина (С-глюкозида), обладающие селективным ингибирующим действием на НГЛТ-2 и достаточной эффективностью. Это в итоге привело к созданию в 2008 г. **дапаглифлозина** [17, 18]. Дапаглифлозин продемонстрировал более высокую (в 1200

раз) активность в отношении человеческого НГЛТ-2 по сравнению с НГЛТ-1. Помимо этого лекарственного средства, в последующие годы различные территориальные регуляторные и надзорные органы одобрили уже достаточно широкую и весьма эффективную линейку препаратов — ингибиторов С-глюкозида. К примеру, это **канаглифлозин** — тиофеновое производное С-глюкозида, чье ингибирующее действие на человеческий НГЛТ-2 более чем 400 раз выше, чем на НГЛТ-1 [17, 18]. Еще один представитель этой группы лекарств, **эмпаглифлозин**, имеет самую высокую селективность в отношении НГЛТ-2 — она приблизительно в 2700 раз превосходит таковую в отношении НГЛТ-1. Эмпаглифлозин стал еще одним препаратом, одобренным регуляторными органами Европейского союза и США [17, 18]. Другие представители этого класса препаратов, такие как **лузеоглифлозин** и **топоглифлозин**, в настоящее время одобрены к практическому применению исключительно в Японии, а **ипраглифлозин** — только в Японии и России.

Химическое строение флоризина и иных иНГЛТ-2 представлены на рисунке 1. Их тонкая химическая структура, особенности фармакокинетики и фармакодинамики широко освещены в научных статьях, а структура соединений запатентована [17, 18].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Экспрессия котранспортеров НГЛТ-1 и НГЛТ-2 выявлена в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2), при этом НГЛТ-2 был идентифицирован еще и в immortalized клетках гепатоцитов человека (HuS-E/2), а также в immortalized клетках печени, полученных из гепатоцитов человека (L02).

Исследования показали, что большинство иНГЛТ-2 проявляет антипролиферативную активность в нескольких линиях гепатоцеллюлярных клеток посредством ослабления поглощения глюкозы. Канаглифлозин в различных концентрациях в условиях инкубации с клеточными линиями L02 и HepG2 в течение 18–24 ч приводил к существенному подавлению пролиферации клеток за счет увеличения G0/G1 и уменьшению популяции клеток в фазе G2/M [18, 19]. В свою очередь, специфическая активация каспазы 3 в клеточных линиях HepG2 указывала на выраженный апоптотический эффект этого иНГЛТ-2. Таким образом, именно регуляторы клеточного роста, циклин-зависимые киназы (ЦЗК) и циклины являются прямыми мишенями иНГЛТ-2 в части регуляции и контроля процессов пролиферации и выживания. Клетки HepG2, обработанные канаглифлозином, продемонстрировали повышенную экспрессию регулятора клеточного роста ядерного фактора гепатоцитов 4α (HNF4α) [1, 18, 19]. Кроме того, после лечения канаглифлозином сообщалось о снижении

экспрессии циклина D1, циклина D2 и cdk4, приводящей к остановке клеточного цикла в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) [1, 18, 19].

В другом исследовании инкубация клеток HepG2 с канаглифлозином вызывала снижение выживаемости клоногенных клеток и повышение антиканцерогенного потенциала γ -облучения за счет модуляции стресс-опосредованной на ЭР аутофагии и апоптоза клеток [1]. Напротив, трилобатин, новый ингибитор НГЛТ-1/2, увеличивал скорость пролиферации клеток HepG2 в дозах 10, 50 и 100 мкМ, тогда как инкубация клеток ГЦК человека с тофоглифлозином в различных концентрациях не изменяла скорость пролиферации клеток ГЦР. Инкубация клеток HepG2 с такими лекарственными препаратами, как дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин, не влияла на способность к адгезии и выживаемость раковых клеток. В то же время чувствительность клеток HepG2 к дапаглифлозину значительно усиливалась после подавления UDP-глюкуронозилтрансферазы. Напомним, что UDP-глюкуронозилтрансфераза является членом A9 семейства 1 (UGT1A9), и именно UGT1A9, согласно исследованиям, метаболизируется и деактивируется дапаглифлозином. Наряду с этим терапия дапаглифлозином значительно подавляла накопление липидов и содержание ТГ в клетках L02 за счет увеличения β -окисления ЖК, индуцированных олеиновой кислотой. Свидетельством реализации данного механизма служат повышенные уровни и высокая функциональ-

ность активированного пролифератором рецептора гамма-коактиватора-1 альфа (PGC-1 α) [1]. Хорошо известно, что именно AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK) выступает основной мишенью сигнального пути рапамицина (mTOR) у всех млекопитающих. Несколько исследований *in vitro* показали, что AMPK является ключевым регулятором, который опосредует различные полезные эффекты ингибитора НГЛТ-2, связанные с метаболизмом холестерина и глюкозы в клетках печени. Канаглифлозин, активируя AMPK, значительно снижал или вовсе предотвращал абсорбцию глюкозы за счет снижения экспрессии НГЛТ-2 в стимулированных ОК клетках HuS-E/2. Вместе с тем инкубация клеточной линии с соединением С — мощным ингибитором AMPK — полностью устраняла этот эффект канаглифлозина. Более того, исследователями выявлен такой интересный эффект канаглифлозина в процессе обработки клеток HepG2, как значимый отток холестерина из печени за счет активации AMPK [1]. Кроме того, активация AMPK ассоциирована со значительным увеличением экспрессии X-рецептора печени (LXR), а также его нижестоящих белков. Это обстоятельство приводило к последующей стимуляции обратного транспорта холестерина. Установлено, что активация LXR также ускоряет выведение холестерина с калом, и основной механизм данного феномена — регуляция экспрессии транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC) ABCG5 и ABCG8. Обработка клеточных линий канаглифлозином влекла за собой

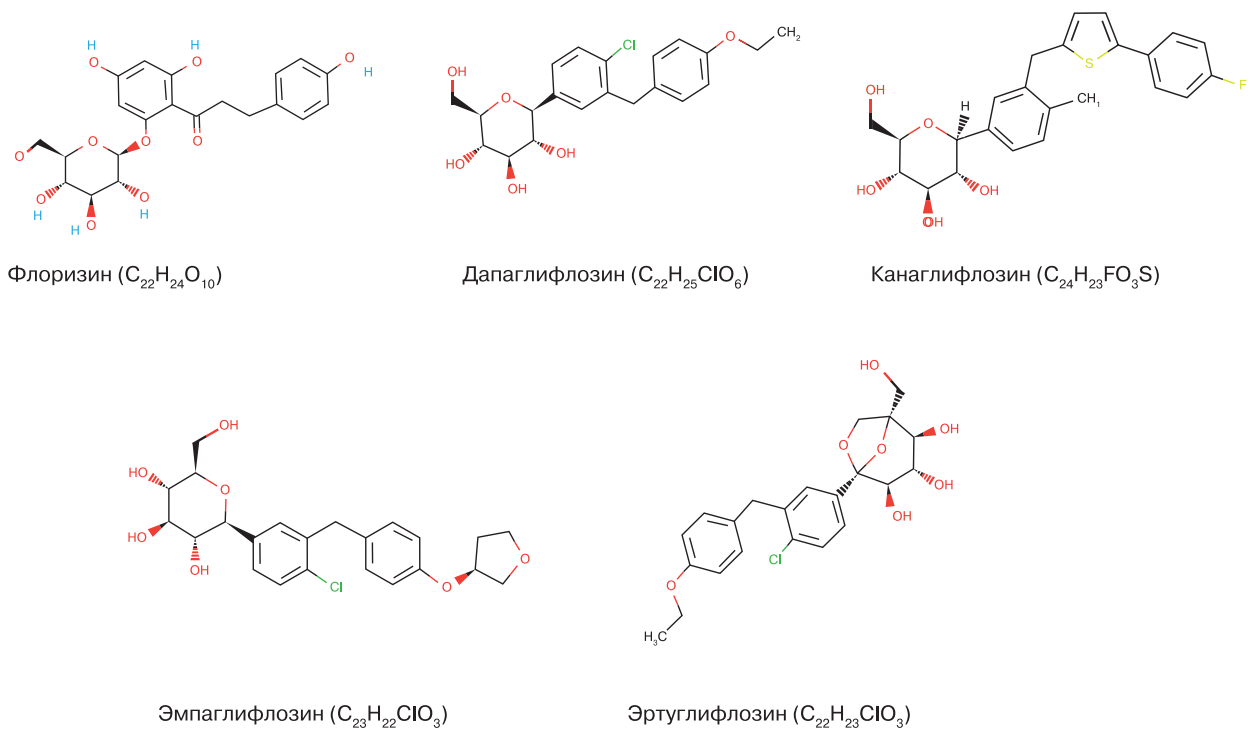


Рисунок 1. Структура флоризина и ингибиторов натрий глюкозного котранспортера 2 типа, одобренных к применению территориальными регуляторными органами различных стран мира. Адаптировано из [1]

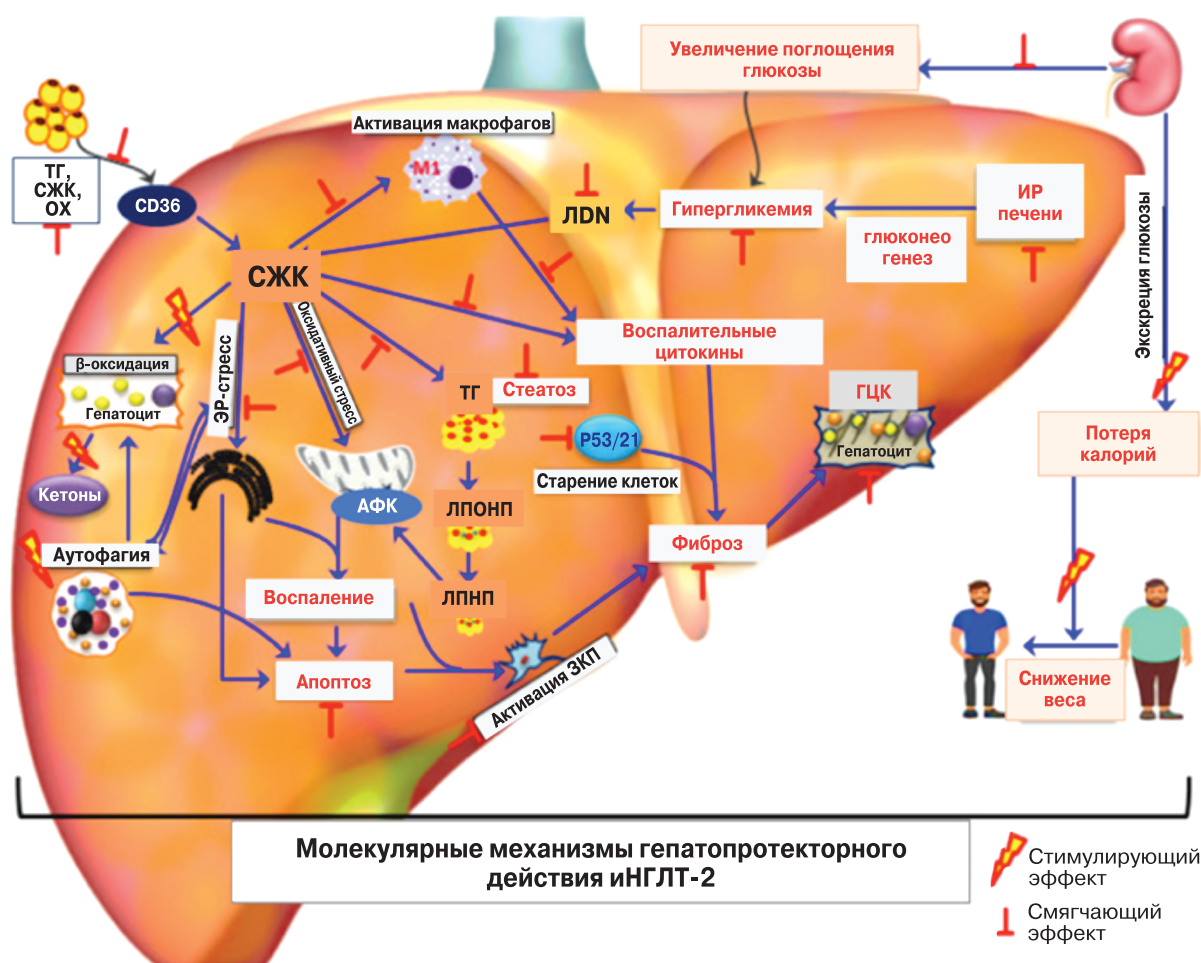


Рисунок 2. Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера типа 2 как перспективные препараты для лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / неалкогольным стеатогепатитом

Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты; ЛДН – липогенез de novo; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЗКП – звездчатые клетки печени; ИР – инсулинорезистентность; АФК – активные формы кислорода. Адаптировано из [1].

снижение экспрессии ABCG5, ABCG8 и LXR; такой же эффект вызывало и соединение С. Активация AMPK ассоциирована с увеличением соотношения AMP/ADP. Известно также, что иНГЛТ-2 косвенно активируют сигнальный путь AMPK и снижают уровень клеточного аденозинтрифосфата (АТФ). На примере дапаглифлозина было продемонстрировано снижение внутриклеточного уровня АТФ посредством регуляции метаболизма глюкозы [1].

Процессы, происходящие в гепатоцитах при НАСГ, весьма схожи с морфологическими и биохимическими изменениями, воспроизводимыми стимуляцией клеточных линий печени пальмитиновой кислотой (ПК). Инкубация ПК-стимулированных клеточных линий L02 и HepG2 с дапаглифлозином ассоциировалась со значительным снижением внутриклеточного накопления липидов. Этот эффект объясняется дисбалансом регуляции белков, участвующих в процессах синтеза липидов, и активацией генов, которые являются ключевыми в механизмах окисле-

ния жирных кислот (например, рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксисомы (PPAR α) и карнитинпальмитилтрансферазы 1 (CPT1a)), аутофагией и регуляцией пути AMPK/mTOR. Уже хорошо нам известное соединение С в процессе инкубации дапаглифлозина оказывало выраженное влияние на внутриклеточное накопление липидов. Суммируя все приведенные выше данные, можно с уверенностью констатировать, что морфологическое и биохимическое улучшение НАЖБП, вызванное приемом иНГЛТ-2, напрямую зависит от активации передачи сигналов AMPK [1].

Таким образом, разнообразные эффекты иНГЛТ-2 в части их влияния на пролиферацию, выживаемость и апоптоз клеток – важных процессов развития и прогрессирования ГЦК, позволяют предположить, что эта группа лекарственных препаратов может быть перспективной у пациентов с НАЖБП в плане профилактического снижения циррозогенного и онкогенного потенциала этого заболевания (рис. 2) [1].

Проведенные к настоящему времени клинические исследования подтверждают пользу применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и НАЖБП (табл.) [1]. Практически все эти исследования позволили сделать вывод о том, что использование иНГЛТ-2 в обсуждаемой популяции лиц приводит к улучшению сывороточных уровней ферментов печени и стеатоза. Дополнительные эффекты этой группы лекарств оценивались с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), неинвазивных биомаркеров фиброза, таких как индекс отношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) к тромбоцитам (APRI), показатель фиброза НАЖБП (NFS) и показатель фиброза-4 (FIB-4), в ряде исследований выполнялась даже двойная биопсия печени (БП). В некоторых из этих исследований улучшение ФП было обнаружено с помощью транзитной эластографии (ТЭ) или БП, хотя, стоит отметить, что эти результаты не были столь однозначными.

Ряд других сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионы и ингибиторы дипептидилпептидазы-4) по результатам опубликованных исследований также показал эффект снижения выраженности стеатоза печени; это обстоятельство позволяет сделать заключение о их благоприятном влиянии на НАЖБП через контроль гликемии. Подобного рода исследования, конечно же, необходимо продолжить и значительно укрупнить популяционную выборку, поскольку подавляющее большинство вышеупомянутых работ было ограничено небольшим числом пациентов, гетерогенными критериями включения, особенно в отношении наличия НАЖБП. Чрезвычайно важным критерием эффективности и безопасности таких медикаментозных стратегий служит объективная оценка продолжительности лечения и длительности последующего наблюдения. Именно поэтому в последующем были проведены метаанализы для лучшей оценки истинной пользы иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и НАЖБП. Так, один из самых крупных среди них включал 9 рандомизированных исследований с участием 7281 пациента. Основная группа в метаанализе включала 4088 пациентов, принимавших иНГЛТ-2, тогда как группа сравнения (3193 человека) получала в качестве лечения иную терапию или плацебо. Результаты метаанализа продемонстрировали, что использование иНГЛТ-2 приводило к улучшению показателей печеночных ферментов цитолиза, массы тела и доли жира в печени. По мнению авторов метаанализа, эти позитивные для пациента сдвиги происходят главным образом за счет достижения гликемического контроля и снижения веса. Вместе с тем в некоторых исследованиях было показано, что хороший гликемический контроль и снижение массы тела — совсем не единственные механизмы положительного влияния на стеатоз у пациентов с НАЖБП. Примером может служить исследование, проведенное Kahl et al. [1], которое включило 84 пациента с СД2 и отлич-

ным гликемическим контролем. Все его участники были рандомизированы в группы эмпаглифлозина или плацебо; именно у пациентов, принимавших активный препарат, наблюдалось достоверно более выраженное снижение содержания жира в печени по данным МРТ.

Весьма интересной представляется перспектива использования иНГЛТ-2 у пациентов с НАЖБП без СД2. В доступной нам литературе мы встретили лишь небольшое одноцентровое исследование, в котором изучались 12 пациентов, получавших дапаглифлозин, и 10 пациентов, принимавших дипептидилпептидазы-4 тенегилиптин на протяжении 12 нед. [1]. Печеночные ферменты снизились в обеих группах больных, однако среди участников, применявших дапаглифлозин, наряду с этим значительно снизилось и общее количество воды и жира в организме, что привело к уменьшению общей массы тела исследуемых.

Таким образом, процессы улучшения течения НАЖБП при лечении иНГЛТ-2 весьма многогранны. В настоящее время с учетом получения новых научных данных выявляются все более разнообразные эффекты этой группы препаратов, уточняются и детализируются различные механизмы их фармакологического действия. Лечение иНГЛТ-2 ассоциировано с гипогликемизирующим эффектом и снижением уровня инсулина (особенно у пациентов с СД2), что, в свою очередь, вызывает значительное уменьшение синтеза липидов в печени *de novo*. Кроме того, альфа-клетки поджелудочной железы, секретирующие глюкагон, также экспрессируют НГЛТ-2, поэтому введение иНГЛТ-2 дополнительно стимулирует и выработку этого гормона. Повышенный уровень глюкагона в плазме стимулирует β -окисление, и это изменение в углеводном обмене приводит к снижению содержания триглицеридов в печени и, как следствие, редукции стеатоза печени. Другой потенциальный механизм влияния на печеночную функцию опосредован антиоксидантным действием иНГЛТ-2. Помимо способности снижать выраженность окислительного стресса, вызванного глюкозой, иНГЛТ-2 подавляют образование и «время жизни» свободных радикалов, угнетают их прооксидантную активность с одновременной активацией антиоксидантных систем, таких как супероксиддисмутаза и глутатион пероксидаза [1, 18, 19].

Заключение

В настоящее время совершенно обоснованно растет интерес к многообещающим эффектам и-НГЛТ2 для лечения НАЖБП независимо от наличия сопутствующего СД2 [1, 19–21]. Помимо снижения веса, положительное влияние иНГЛТ-2 на развитие и прогрессирование НАЖБП может быть напрямую связано с регуляцией множества процессов, включая стресс ЭР, окислительный стресс, вялотекущее воспаление, аутофагию и апоптоз. Экспе-

Таблица. Исследования по изучению влияния иНГЛТ-2 на НАБЖП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Иссле-дование, год	Дизайн исследования	иНГЛТ-2 (препараты)	Контрольная группа	Продолжи-тельность исследо-вания (недели)	Метод диагнос-тики НАБЖП	Ключевые результаты
Eriksson J. et al., 2018	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Дапаглифлозин	ПНЖК или плацебо	12	МРТ	Снижение сывороточных трансаминаз, СК-18, FGF-21 в груп-пе дапаглифлозина и жира печени в группе дапаглифлозина + в группе ПНЖК
Kahl S. et al., 2020	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Эмпаглифлозин	Плацебо	24	МРТ	Снижение содержания жира только в группе эмпаглифлозина
Chehrehgosha H. et al., 2021	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Эмпаглифлозин	Пиоглитазон или плацебо	24	Тран-зиентная эласто-графия	Лучше параметр контролируемого затухания, нет различий по сравнению с пиоглитазоном для сывороточных трансаминаз или FIB-4
Gaborit B. et al., 2021	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Эмпаглифлозин	Плацебо	12	МРТ	Снижение содержания жира в печени по сравнению с плацебо
Bando Y. et al., 2017	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин	Стандарты оказания помощи	12	КТ	Улучшение активности сывороточных трансаминаз, висцераль-ного жира, жесткости печени, соотношения печени к селезенке относительно группы сравнения
Ito D., et al., 2017	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин	Пиоглитазон	24	КТ или УЗИ	Статистически незначимые различия между группами в улучшении соотношения печени к селезенке, АЛТ, ферритина; ипраглифлозин способствовал снижению веса и уменьшению объема висцерального жира
Kuchay M.S. et al., 2018	Рандомизированное, открытое, проспективное	Эмпаглифлозин	Стандарты оказания помощи	20	МРТ	Уменьшение жира печени и АЛТ
Shibuya I. et al., 2018	Рандомизированное, открытое, протективное	Лузеоглифлозин	Метформин	26 (6 месяцев)	КТ или УЗИ	Улучшение соотношения печени к селезенке по сравнению с базовым уровнем
Shimizu M. et al., 2019	Рандомизированное, открытое, проспективное	Дапаглифлозин	Стандарты оказания помощи	24	УЗИ	Улучшение параметра контролируемого затухания и жесткости печени, особенно при высокой жесткости печени в начале исследования
Han, E. et al., 2020	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин (метформин + пиоглитазон)	Метформин + пиоглитазон	24	УЗИ	Улучшение показателей индекса стеатоза печени, параметра контролируемого затухания, шкалы оценки содержания жира в печени при НАЖБП
Kinoshita, I. et al., 2020	Рандомизированное, открытое, проспективное	Дапаглифлозин	Пиоглитазон (n = 33), глимепиред (n = 33)	28	КТ	Улучшение соотношения печени к селезенке и АЛТ при приеме пиоглитазона и дапаглифлозина
Takahashi H. et al., 2021	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин	Стандарты оказания помощи, за исключением пиоглитазона, арГПП-1	72	Биопсия печени	Статистически значимое улучшение разрешения НАСГ и уменьшение фиброза при использовании иНГЛТ-2 в сравнении с лечением по стандартам оказания помощи

Yoneda M. et al., 2021	Рандомизированное, открытое, проспективное	Топоглифлозин	Пиоглитазон	24	MPT	Уменьшение стеатоза печени в обеих группах, снижение массы тела при приеме топоглифлозина
Arai I. et al., 2021	Открытые, проспективные	Канаглифлозин. Ипраглифлозин. Топоглифлозин. Дапаглифлозин. Лузеоглифлозин. Эмпаглифлозин	Стандарты оказания помощи	48	УЗИ	Снижение жесткости печени и параметра контролируемого затухания при применении иНГЛТ-2 во время лечения. Статистически значимое снижение АЛТ, FIB-4 на иНГЛТ-2 в сравнении с лечением по стандартам оказания помощи
Akuta, N. et al., 2017	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	24	Биопсия печени	Улучшение показателей шкалы НАС, стеатоза печени. Улучшение фиброза печени у 2 пациентов
Itani I. et al., 2018	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	26 (6 мес.)	УЗИ	Улучшение АЛТ, ферритина, FIB-4 через 3 и 6 мес.
Miyake I. et al., 2018	Несравнительное исследование, проспективное	Ипраглифлозин	Нет сведений	24	12 биопсий печени, 41 УЗИ	Уменьшение сывороточных трансаминаз, параметра контролируемого затухания, статистически незначимое уменьшение фиброза
Sumida X. et al., 2019	Несравнительное исследование, проспективное	Лузеоглифлозин	Нет сведений	24	УЗИ	Уменьшение трансаминаз, сывороточного ферритина и жира печени на MPT
Akuta N. et al., 2019	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	24	Биопсия печени	Улучшение при гистологическом исследовании у всех пациентов
Akuta N. et al., 2020	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	24	Биопсия печени	Гистологическое улучшение через 24 нед., сохраняется до 1 года, уровень трансаминаз и ферритина улучшился через 24 нед.
Seko Y. et al., 2017	Ретроспективное	Канаглифлозин. Ипраглифлозин	Ситаглиптин	24	Биопсия печени	Существенное уменьшение сывороточных трансаминаз при использовании всех препаратов (статистически не значимое различие между иНГЛТ-2 и ситаглиптином)
Choi D.H. et al., 2018	Ретроспективное	Дапаглифлозин + Метформин)	идПП-4+ метформин	44,4 ± 18,4 для дапаглифлозина и 50,4 ± 21,6 для идПП4	УЗИ	Статистически значимое снижение веса и АЛТ при применении дапаглифлозина по сравнению с идПП-4
Yamashima M. et al., 2019	Ретроспективное	Ипраглифлозин. Дапаглифлозин. Тофоглифлозин. Эмпаглифлозин	Нет сведений	52 (n = 52) и 104 (n = 15)	12 биопсий печени, 10 УЗИ	Снижение уровня сывороточных трансаминаз через 12 и 24 месяцев, улучшение параметра контролируемого затухания и скорости поперечной волны через 12 месяцев
Yano K. et al., 2020	Ретроспективное	Дапаглифлозин. Канаглифлозин. Ипраглифлозин. Эмпаглифлозин	Стандарты оказания помощи	162	Биопсия печени	Улучшение сывороточных трансаминаз в обеих группах (прямое сравнение не проводилось)
Euh W. et al., 2021	Ретроспективное	Дапаглифлозин. Эмпаглифлозин. Ипраглифлозин	Стандарты оказания помощи, за исключением инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1	39	УЗИ	Статистически значимое уменьшение АЛТ и массы тела при использовании иНГЛТ-2 при сравнении со стандартами оказания помощи

Примечания. КТ – компьютерная томография, MPT – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; АЛТ – аланинаминотрансфераза; FIB-4 – индекс фиброза печени FIB-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2; иГПП1 – ингибиторы глюкагоноподобного пептида 1.

риментальные и клинические исследования и наблюдаемые различия между представителями иНГЛТ-2 в проявляемых ими эффектах позволяют предположить, что существуют особенности, специфичные для отдельных препаратов этого класса в отношении

основного механизма(ов) действия и их соответствующего воздействия на НАЖБП. При этом, безусловно, необходимо активное продолжение подобных исследований и новое осмысление полученных данных.

Литература/References

1. Andrastakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: Expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6): 3107. doi: 10.3390/ijms23063107.

2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.

3. Hui JM, Kench JG, Chitturi S et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38(2): 420–27. doi: 10.1053/jhep.2003.50320.

4. Bugianesi E, Leone N, Vanni E et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002; 123(1): 134–40. doi: 10.1053/gast.2002.34168.

5. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(11): 901–10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.

6. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ.* 2021; 372: m4747. doi: 10.1136/bmj.m4747.

7. 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.

8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE 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.

9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7): 1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.

10. Fouad Y, Waked I, Bollipo S et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD' *Liver Int.* 2020; 40(6): 1254–61. doi: 10.1111/liv.14478.

11. Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R et al. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome: A narrative review. *Antioxidants.* 2021; 10(2): 270. doi: 10.3390/antiox10020270.

12. Masarone M, Rosato V, Aglitti A et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS ONE.* 2017; 12(6): e0178473. doi: 10.1371/journal.pone.0178473.

13. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.

14. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(37): 13306–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.

15. Galiero R, Caturano A, Vetrano E et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22(3): 755–68. doi: 10.31083/j.rcm2203082.

16. Petta S, Argano C, Colomba D et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Association with the severity of liver disease. *J Hepatol.* 2015; 62(4): 928–33. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.

17. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA Approves New Treatment for a Type of Heart Failure. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>

18. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA Approves Treatment for Chronic Kidney Disease. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>

19. Kim JW, Lee YJ, You YH et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, and alpha-glucosidase inhibitor, voglibose, on hepatic steatosis in an animal model of type 2 diabetes. *J Cell Biochem.* 2018; 120(5): 8534–46. doi: 10.1002/jcb.28141.

20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism.* 2016; 65(8): 1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.

21. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018; 68(2): 268–79. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Шубина Ксения Михайловна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Алиева Амина Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5416-8579; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

***Никитин Игорь Геннадиевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку

Рукопись получена 02.07.2024. Рецензия получена 23.09.2024. Принята к публикации 27.09.2024

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Kseniya M. Shubina — Postgraduate student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Amina M. Alieva — C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5416-8579; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

***Igor G. Nikitin** — Dr. of Sci. (Med), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

*Corresponding author: igor.nikitin.64@mail.ru

Received: 02.07.2024. Revision Received: 23.09.2024. Accepted: 27.09.2024