

Лекарственная терапия неалкогольного стеатогепатита – настоящее и будущее

Л.В. Масловский

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Drug therapy of non-alcoholic steatohepatitis - present and future

L.V. Maslovsky

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В статье представлены современные данные по патогенезу и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Освещены механизмы действия и клиническая эффективность новых препаратов (обетихолевая кислота, элафибранор, селонсертиб, сеникриворок), созданных для терапии неалкогольного стеатогепатита, находящихся в III фазе клинических испытаний. Приведены результаты последних исследований, посвященных изучению эффективности препаратов полиенилфосфатидилхолина (в том числе изготовленных по усовершенствованной технологии) в лечении неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, лечение, препараты полиенилфосфатидилхолина.

Abstract

The article presents current data on the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. The mechanisms of action and clinical efficacy of new drugs (obeticholic acid, Elafibranor, Seloncertib, senicoriks) aimed at the therapy of non-alcoholic steatohepatitis, which are in phase III clinical trials, are highlighted. The results of recent studies on the efficacy of polyenylphosphatidylcholine preparations (including those made according to improved technology) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease are shown.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, treatment, polyenylphosphatidylcholine.

Ссылка для цитирования: Масловский Л.В. Лекарственная терапия неалкогольного стеатогепатита – настоящее и будущее. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 59–65.

На сегодняшний день наибольшей эффективностью в лечении неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) обладают нелекарственные способы воздействия: снижение веса и модификация образа жизни (нормализация питания, активизация физической активности). Снижение веса на 5% приводит к уменьшению стеатоза, потеря 7–10% способствует улучшению гистологических показателей воспаления по шкале NAS (NASH Activity Score), уменьшение веса $\geq 10\%$ сопровождается разрешением НАСГ в 90% и регрессией фиброза в 45% случаев [1–3]. Однако количество пациентов, способных достичь такого снижения веса, составляет около 10%, поэтому основной массе больных требуется медикаментозное лечение.

Фармакотерапия показана: больным с прогрессирующим течением НАСГ (стадия фиброза F2 и выше); больным на начальных стадиях НАСГ при высоком риске прогрессирования фиброза (возраст старше 50 лет, сахарный диабет, метаболический синдром, повышение АЛТ); больным с активным НАСГ с высокой некрово-

спалительной активностью. Основные цели лечения: уменьшение смертности, связанной с НАСГ, предупреждение развития цирроза печени и ГЦК. Необходимыми условиями являются безопасность и переносимость терапии, так как обширная сопутствующая патология ассоциирована с полипрагмазией и высоким риском развития лекарственных повреждений печени [4,5].

Препаратов, официально одобренных для проведения фармакотерапии НАСГ, в настоящее время нет. Допускается использование агониста PPAR γ – пиоглитазона или витамина Е или их комбинации [4,5]. Обоснование для применения данных препаратов было получено в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании PIVENS (Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Non-diabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis). Было рандомизировано 247 больных с гистологически подтвержденным диагнозом НАСГ [4–5 баллов по шкале NAS (nonalcoholic fatty liver disease activity score)]. Проводилась терапия пиоглита-

зоном 30 мг/день (80 больных), витамином Е 800 МЕ/день (84 больных) или плацебо (83 пациента) в течение 96 нед. Первичной конечной точкой в данном исследовании было улучшение гистологических данных (уменьшение на 1 и более баллов по шкале баллонной дистрофии гепатоцитов; отсутствие увеличения по шкале фиброза; снижение общего балла по NAS до 3 и менее). Вторичные конечные точки включали изучение динамики: индивидуальных компонентов стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза; уровня трансамина, инсулинерезистентности (ИР) и антропометрических показателей. Результаты исследования показали, что терапия витамином Е превосходила плацебо по динамике гистологических показателей (43% против 19%, $p = 0,001$), в то время как улучшение при лечении пиоглитазоном было недостоверным (34% против 19%, $p = 0,04$). Уровни аланиновой и аспартагиновой трансамина достоверно снижались при лечении витамином Е и пиоглитазоном по сравнению с плацебо. Терапия обеими препаратами приводила к уменьшению стеатоза ($p = 0,005$ для витамина Е и $p < 0,001$ для пиоглитазона) и лобулярного воспаления ($p = 0,02$ для витамина Е и $P = 0,004$ для пиоглитазона), но не влияла на выраженность фиброза. Наблюдались достоверное уменьшение ИР и прибавка веса у пациентов, получавших пиоглитазон. Через 24 нед после окончания терапии наблюдали возвращение уровней трансамина к исходным значениям, что можно расценивать как рецидив заболевания [6].

Таким образом, терапия была эффективна у 43% больных, получавших витамин Е, и 34%, получавших пиоглитазон. Так как прекращение двухгодичного лечения сопровождалось рецидивом НАСГ, терапия, видимо, должна быть перманентной. Частота побочных эффектов в настоящем исследовании была незначительной и одинаковой в трех группах. Однако известно, что применение витамина Е повышает риск кровотечения, особенно в дозах выше 400 МЕ/день; увеличивает риск развития рака простаты (РП) у пожилых и геморрагического инсульта (ГИ) [7-9]. По этим причинам нецелесообразно использование витамина Е у больных с семейным и индивидуальным анамнезом, отягощенным по РП и ГИ, при неконтролируемой артериальной гипертензии (риск-фактор ГИ). При проведении терапии пиоглитазоном необходимы мониторинг и профилактика прибавки веса - модификация образа жизни, активизация физической активности, диета.

Активно проводится разработка новых лекарственных препаратов, целенаправленно воздействующих на конкретные патофизиологические

процессы через те или иные рецепторы, транспортеры или ферменты. В зависимости от стадии НАЖБП предпринимаются попытки влияния на инсулинерезистентность, метаболизм липидов, оксидативный стресс, воспаление, фиброз (табл. 1). Основными критериями эффективности в проводимых клинических испытаний

Таблица 1
Патофизиологические процессы как мишени для терапевтического воздействия

Патофизиологический механизм	Точка приложения	Препарат
Инсулинерезистентность/ метаболизм липидов	PPAR γ /GLP-1	Пиоглитазон Лируглутид, семаглутид
	ACC	GS-0976, PF-05221304
	SCD1	Арамхол
	SGLT1/2	LIK066
	FGF21	BMS-986036
	THR- β	MGL-3196
Липотоксичность / оксидативный стресс	PPAR α/δ	Элафибранор
	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$	IVA337
	PPAR α/γ	Сароглитазар
	mTOT	MSDC-0602K
	FXR	OCA, GS-9674, LJN-452, LMB-763
	TGR5	INT-767, INT-777
	ASBT	Воликсибат
	FGF19	NGM282
Воспаление/активация иммунной системы	CCR2/5	Сеникриворок
	AOC3	BI 1467335
	TLR4	JKB-121
Апоптоз/некроз	ASK1	Селонсертиб
	Каспазы	Эмрикасан
Фиброгенез	LOXL2	Симтузимаб
	Галектин	GR-MD-02

PPARs – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом; ACC – ацетил коэнзим А карбоксилаза; SCD – stearoyl CoA desaturase – ингибитор липогенеза de novo; GLP – Glucagon-like peptide 1- повышает выработку и чувствительность к инсулину; FGF-21, FGF-19 – фиброзирующий фактор роста (пептидные гормоны, повышающие чувствительность к инсулину, снижающие липогенез de novo); GHRH – growth hormone-releasing hormone; lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) – фермент, ответственный за образование поперечных связей коллагеновых волокон; Галектин-3 (Galectin-3) – белок, который экспрессируется в основном иммунными клетками и связывается с остатками галактозы гликопротеинов и играет важную роль в фиброзообразовании в печени; ASBT – апикальный натрийзависимый транспорт желчных кислот; FXR – фарнезоидный X рецептор; TGR5 – Такеда G-протеин-связанный рецептор 5; ASK – апоптоз сигнальрегулирующая киназа; mTOT – митохондриальная мишень тиазолидиниона; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; CCR2/5 – хемокиновый рецептор; AOC – мельцер- содержащая аминооксилаза; OCA – обетихолевая кислота.

Таблица 2

Препараты, находящиеся в III фазе клинических испытаний

Препарат	Обетихолевая кислота	Элафибранор	Селонсертиб	Сеникривирок
Механизм действия	Агонист FXR	Агонист PPAR α/δ :	Ингибитор ASK1	Ингибитор CCR2/5
Исследование	REGENERATE	RESOLVE IT	STELLAR3 STELLAR4	AURORA TANDEM
Исследуемая популяция	НАСГ с F1-F3	НАСГ с F1-F3	НАСГ с F1-F3 НАСГ с компенсированным циррозом	НАСГ с F2 и F3
Критерии эффективности	Уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ, разрешение НАСГ без усиления выраженности фиброза, общая смертность, смертность, связанная с патологией печени	Разрешение НАСГ без усиления выраженности фиброза, общая смертность, смертность, связанная с патологией печени	Уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ	Уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ, общая смертность, смертность, связанная с патологией печени
Данные по эффективности (II фаза) Разрешение НАСГ	Нет (22% против 13%, $P = 0.08$).	Да (19% против 12%, $P = 0.045$).	Нет	Нет (16% против 19%, $P = 0.5$).
Уменьшение степени фиброза	Да (35% против 19%, $P = 0.002$).	Нет	Да (НД) (43/30% против 20%).	Да (20% против 10%, $P = 0.02$).

ях являются: разрешение НАСГ без усиления выраженности фиброза, уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ.

Несколько препаратов с разными механизмами действия (обетихолевая кислота, элафибранор, селонсертиб, сеникриворок) в настоящее время проходят III фазу клинических испытаний (табл. 2).

Модуляция метаболических путей, ориентированных на текущие потребности организма требует координированной работы по индукции или репрессии разных генов. Во многих случаях такая координация осуществляется ядерными рецепторами. Ядерные рецепторы — это внутриклеточные рецепторы, локализованные в ядре или в цитозоле. После активации лигандом они связываются в ядре с генами-мишениями и изменяют их экспрессию, обеспечивая тот или иной эффект [10]. Ядерные рецепторы подразделяются на 7 подсемейств NR0-NR6, из которых наибольшее значение в патогенезе НАЖБП отводится подсемейству NR 1. В него входят: рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPARs), фарнезоидный X рецептор (FXR), pregnановый X рецептор (PXR), ретиноидный X рецептор (RXR), конститутивный андростанпрегнановый рецептор (CAR), печеночный X рецептор (LXR) и др. Лигандами этих рецепторов выступают желчные и жирные кислоты, продукты метаболизма липидов, лекарства (фibrаты, тиазолидиндионы), ретиноиды и другие природные и синтетические субстанции.

FXR активируется желчными кислотами, играет центральную роль в их метаболизме. При этом его активация приводит к регуляции генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы, липидов и липопротеинов. Печеночный FXR ингибирует синтез и захват жирных кислот, глюконеогенез, увеличивает β -окисление и чувствительность к инсулину. Лечение больных НАЖБП агонистом FXR — обетихолевой кислотой приводило к снижению стеатоза и ожирения, уменьшению инсулинорезистентности [15]. Активация кишечных FXR способствует снижению веса, уровня циркулирующих триглицеридов, продукции глюкозы печенью, уменьшает инсулинорезистентность, стеатоз, воспаление и фиброз. Частично эти эффекты опосредованы фактором роста фибробластов FGF19 (fibroblast growth factor-19), который ингибирует CYP7A1, приводя к снижению синтеза желчных кислот и усилиению окисления жирных кислот [11].

PPARs имеют три изоформы: PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ . PPAR α представлены в основном в печени, а также в сердце, почках, скелетных мышцах. Лигандами PPAR α являются жирные кислоты и простагландинсы. PPAR α регулируют β -окисление и удаление холестерина, контролируя продукцию наиболее важных ферментов митохондриального окисления ЖК. При НАЖБП сниженная экспрессия PPAR α способствует развитию стеатоза. В экспериментальных моделях применение активаторов PPAR α улуч-

шает течение стеатоза и препятствует развитию НАСГ. Агонисты PPAR α — фибраторы — уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы, что свидетельствует о противовоспалительной активности. Протективный эффект ω -3-ЖК коррелирует с активацией PPAR α . PPAR γ наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, обнаружены также в скелетной и сердечной мышце, печени и почках. PPAR γ стимулируют образование новых адипоцитов, переводя избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань и снижая содержание ЖК в мышечной ткани. При этом уменьшается липотоксичность и восстанавливается чувствительность к инсулину. PPAR γ регулируют метаболизм жиров, повышая выработку адипонектина, и угнетают продукцию провоспалительных цитокинов жировой тканью и макрофагами, ингибируя NF- κ B. Тиазолидинодионы — агонисты PPAR γ , обладают противовоспалительной и антифибротической активностью. PPAR β/δ широко представлены в мышечной ткани, где обеспечивают утилизацию СЖК мышцами. Они также играют важную роль в метabolизме жирных кис-

лот, активизация PPAR β/δ приводит к уменьшению стеатоза.

Элафибранор является агонистом PPAR α/δ рецепторов, способствует улучшению гомеостаза глюкозы и инсулина, уменьшает воспаление. Результаты исследований II фазы показали, что препарат в дозе 120 мг/день достоверно чаще способствует разрешению НАСГ без ухудшения фиброза по сравнению с плацебо (19% ротив 12%, $P=0,045$) [14].

При повреждении гепатоцитов развивается воспалительный ответ с активацией макрофагов, моноцитов, купферовских (КК) и звездчатых клеток (ЗК). КК, моноциты и ЗК экспрессируют хемокиновые рецепторы 2-го и 5-го типов (CCR2 и CCR5), активация которых способствует усилию воспаления при повреждении печени. Антагонист данных рецепторов — сеникривирок — был использован для лечения НАСГ. Достоверного улучшения гистологических параметров воспаления не наблюдали, однако было обнаружено уменьшение выраженности фиброза [12,13].

Апоптоз сигнальрегулирующая киназа 1 (ASK1) представитель семейства митогенакти-

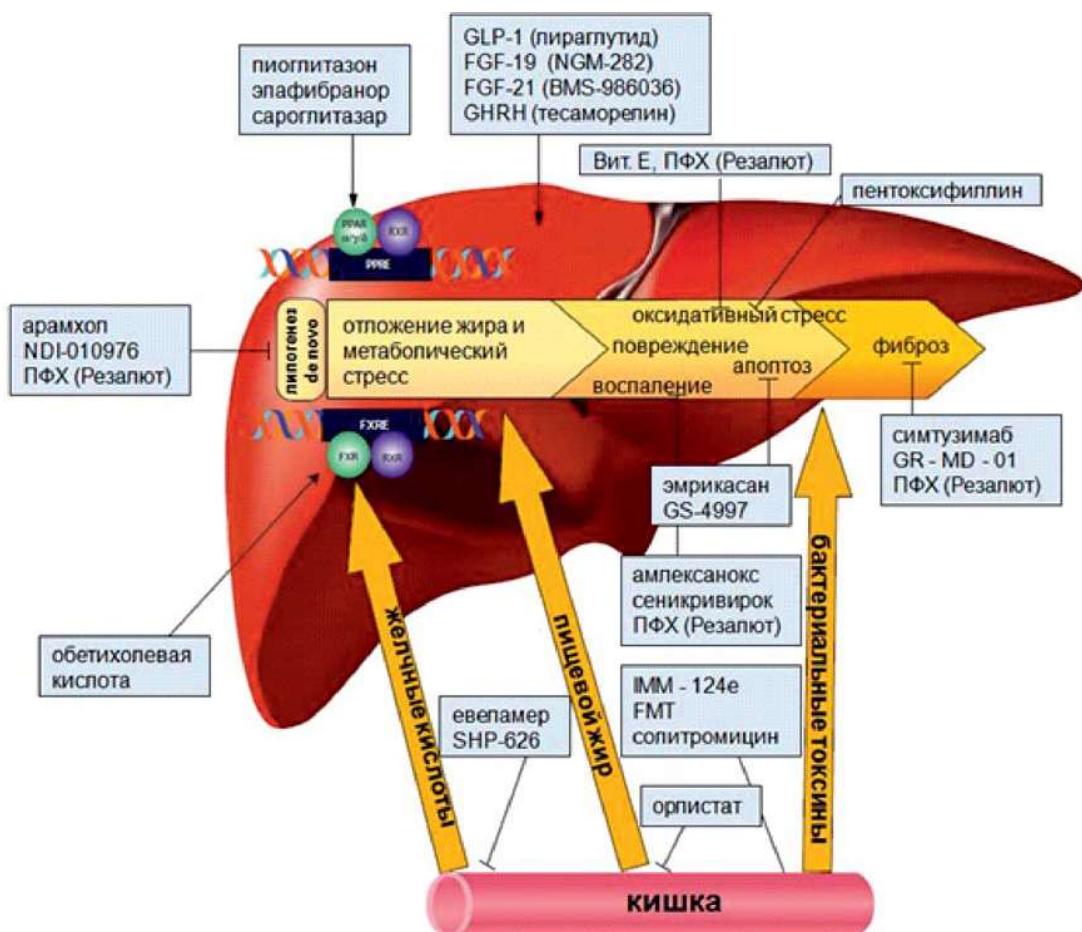


Рисунок. Основные группы лекарственных препаратов в зависимости от направленности их действия (адаптировано из [17] с изменениями).

вируемых протеиновых киназ - играет важную роль в ответе на стресс [16]. Активация ASK1 при оксидативном стрессе приводит к воспалению, апоптозу и фиброзу печени [17]. Терапевтический эффект селонсертиба - селективного ингибитора ASK1 – в дозах 6 или 18 мг/день был исследован в клинических испытаниях II фазы в виде монотерапии или комбинации с симтузумабом 125 мг/нед у больных НАСГ с фиброзом в течение 24 нед. Симтузумаб, как было показано ранее, оказался неэффективен в терапии фиброза и был использован как плацебо. Уменьшение фиброза наблюдали у 43 и 30% больных, получавших 18 или 6 мг селонсертиба, по сравнению с 20% в группе симтузумаба (плацебо) [18].

В патогенезе НАСГ задействованы **многие** механизмы. Разработка новых препаратов ориентирована на создание вещества, которое будет воздействовать на какой-то **один** субстрат (рецептор, фермент, цитокин и пр.). Достаточно скромные результаты клинических испытаний новых препаратов может свидетельствовать о том, что такая стратегия может оказаться неэффективной в терапии заболевания с комплексным и сложным патогенезом. Одним из вариантов преодоления недостаточной эффективности может быть анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей для выявления предикторов эффективности/неэффективности планируемой терапии. Другим подходом может быть применение комбинированной терапии, воздействующей на разные патогенетические звенья, схематично представленные на рисунке.

Рекомендации РОПИП/РГА (2016) допускают использование различных препаратов (витамина Е, пиоглитазона, гепатопротекторов) для лечения НАСГ [21]. Заслуживают внимания препараты полиенилфосфатидилхолина (ПФХ), которые широко используются при различной патологии печени [19,20].

Они повышают уровень ферментов антиоксидантной защиты и снижают маркеры перекисного окисления липидов, т.е. обладают доказанным антиоксидантным и противовоспалительным действием [28]. Препараты ПФХ замедляют синтез коллагена I типа, предупреждают трансформацию звездчатых клеток – оказывают антифибротическое действие [20].

Изучение клинической эффективности препаратов ПФХ при НАЖБП проводилось в различных, в том числе и плацебо-контролируемых, исследованиях. Применение ПФХ в дозе 1,8 г/день у больных ожирением и НАЖБП в течение 3 мес сопровождалось достоверным уменьшением уровня общего холестерина (ХС) на 10% и три-

глицеридов (ТГ) на 9%, нормализацией трансаминаз у 87,5% больных, достоверным улучшением плотностных характеристик [по данным компьютерной томографии (КТ)] при отсутствии положительной динамики в группе, получавшей плацебо [22]. При лечении больных НАЖБП с сахарным диабетом препаратами ПФХ в дозе 1,8 г/день в течение 6 мес наблюдали достоверное уменьшение размеров печени, снижение уровней гамма-ГТ и глюкозы, с улучшением гистологических параметров более чем у 50 % больных. При этом в группе пациентов, получавших плацебо, отметили уменьшение уровня глюкозы и улучшение гистологической картины у 1 больного [23]. В другое исследование были включены 215 больных НАСГ с сахарным диабетом, из них 189 пациентов были доступны для последующего наблюдения. 152 больных получали базисную терапию (диета, физические упражнения и метформин 1,0 г/день) и 1,8 г ПФХ в течение 6 мес. Группа сравнения (37 пациентов) – только базисную терапию. Наблюдали достоверное уменьшение уровней трансаминаз, гамма-ГТ. Улучшение ультразвуковой картины печени отметили у 101 из 152 пациентов. У 114 больных основной группы продолжили терапию до 7 лет с улучшением ультразвуковых параметров у 93, и более эффективным контролем диабета у 98 пациентов (достоверное снижение гликемированного гемоглобина). По сравнению с контрольной группой отмечено достоверное замедление прогрессии фиброза печени и уменьшение стеатоза [24].

Усовершенствование технологии производства препаратов ПФХ привело к созданию качественно нового препарата, получившего название «Резалют Про». Использование в производстве препарата жидкого азота вместо активного кислорода позволило избежать образования потенциально опасных гидроперекисей. Содержание фосфотидилхолина составляет 76%, что соответствует его содержанию в других европейских коммерческих препаратах на основе ПФХ и обеспечивает его гепатопротективное действие. Оптимизировано соотношение омега-6 / омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, что потенцирует его гипохолестеринемический эффект, поэтому возможно использование данного препарата по показаниям (гиперлипидемия) на стадии стеатоза. Проведен ряд исследований эффективности данного препарата в терапии дислипидемий, метаболического синдрома, НАЖБП.

В многоцентровое проспективное открытые наблюдательное когортное исследование «RESALUT-01» для оценки изменений липидного профиля, активности печеночных ферментов,

состояния здоровья, безопасности на фоне терапии препаратом Резалют Про в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 3 мес были включены 602 пациента. Группу А (78%) составили пациенты с гиперхолестеринемией, ассоциированной с НАЖБП и другими заболеваниями внутренних органов. В группу В вошли пациенты с различной патологией печени, включая ХГС, АБП, лекарственно-индуцированные поражения печени. Результаты исследования показали наличие у препарата отчетливого гипохолестеринемического и гепатопротективного эффектов, а также его хорошую переносимость [25]. Нормализация показателей «печеночных проб», снижение маркеров холестаза, нормализация липидных фракций крови наблюдалось у 42 пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП после месячного курса терапии Резалютом [27]. 82 пациента с артериальной гипертонией и дислипидемиями были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала аторвастатин в дозе 10 мг/день, 2-я группа – аторвастатин 10 мг/день и Резалют® 2 капсулы 3 раза в день в течение 3 мес. Отмечено более выраженное снижение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций во 2-й группе [26]. Терапия данным препаратом 24 пациентов с алкогольным стеатогепатитом легкой и средней степени тяжести в течение месяца приводила к достоверному уменьшению маркеров цитолиза (уровень «печеночных проб») и холестаза (ГГТ, ЩФ) [29].

Резалют можно использовать для лечения больных АБП, НАЖБП в стадии стеатоза и гепатита, в комплексном лечении больных с ИБС и метаболическим синдромом (как гиполипидемический препарат, в том числе при возникновении цитолитического синдрома на фоне терапии статинами) [25].

Модификация образа жизни (диета, активизация физической активности) в настоящее время является наиболее эффективной стратегией лечения больных НАЖБП. Общепринятого стандарта медикаментозного лечения больных НАЖБП нет. Патогенетически обосновано применение препаратов ПФХ (Резалют Про), которые обладают гиполипидемическим, антистеатозным, антиоксидантным и антрафибротическим действием. Они могут использоваться в стадии стеатоза с продолжением лечения и на стадии НАСГ.

Перспективы фармакотерапии НАСГ состоят в создании препарата эффективно воздействующего (прямо или опосредованно) на разные патогенетические звенья заболевания или разработке рациональной комбинированной терапии.

Литература

- Patel NS. et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15: 463–464.
- Promrat K. et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2010; 51: 121–129.
- Vilar-Gomez E. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149: 367–378.
- EASL—EASD—EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016, 64 (1): 388–402.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017; 7/11: 1–88.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(18): 1675–1685.
- Miller ER III. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 37–46.
- Klein E.A. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J.A.M.A.* 2011; 306: 1549–1556.
- Schürks M. et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ*. 2010; 341:c 5702
- Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть I-я. Российский журнал гастроэнтерологии, генетологии и калопроктологии. 2010; 3: 4–8 /Ivashkin VT. Nuclear receptors and liver pathology. Part 1. РЖГК 2010; 3: 4–8. In Russian].
- Arab J. P., Karpen S. J., Dawson P. A. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017; 65: 350–362
- Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, et al. Antifibrotic effects of the dual CCR2/CCR5 antagonist cenicriviroc in animal models of liver and kidney fibrosis. *PLoS ONE*. 2016; 11:e0158156.
- Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA et al. A randomized, placebocontrolled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*; doi: 10.1002/hep.29477.
- Ratziu V, Harrison SA, Francque S. et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1147–1159.e5.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid Xnuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2015; 385: 956–965.
- Hayakawa R, Hayakawa T, Takeda K. et al. Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signaling pathways. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2012; 88: 434–453.
- Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66: 180–190.
- Loomba R, Lawitz E, Mantry PS. et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018; 67: 549–559.
- Kuntz E, Kuntz HD, editors. *Hepatology*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2008: 894–896.
- Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Rep.* 2011; 63(3): 643–659.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкоголь-

- ной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и калопроктологии. 2016; 2: 24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov Ch S et al. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. РЖГК. 2016; 2: 24-42. In Russian].*
22. Li JH, Chen XY, Zhong CF, Min J. A randomized controlled study of essential phospholipids (Essentiale capsules) in the treatment of fatty liver. *Infect Dis Info.* 2000; 13(4): 180–181. China.
23. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann KJ, Johannes KJ. Randomised placebo-controlled double blind trial on “essential” phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig.* 1988; 17(1): 61–65.
24. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study [abstract]. *J Hepatol.* 2013; 58: S549.
25. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. *Российские медицинские вести.* 2012; XVII (1): 43-51 [Bakulin IG, Sandler YuG. Lipid-lowering therapy and liver. *Russian Medical News.* 2012; 17 (1): 43-51. In Russian].
26. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В., Корнеева О.Н. Влияние полиненасыщенных фосфолипидов на показатели микроциркуляции, функцию эндотелия сосудов и липидный спектр у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и дислипидемией. *Российские медицинские вести.* 2013; 18(1): 47-55 [Drapkina OM, Zyatenkova EV, Korneyeva ON. Effect of polyunsaturated phospholipids on microcirculation, endothelial function and lipid spectrum in patients with high risk arterial hypertension and dyslipidemia. *Russian Medical News.* 2013; 18(1): 47-55. In Russian].
27. Балукова Е.В., Успенский Ю.П.. Плейотропные эффекты эссенциальных фосфолипидов у больных с метаболическим синдромом. *Consilium medicum, гастроэнтерология. 2011; 2: 12-16 [Balukova EV, Uspensky YuP. Pleiotropic effects of essential phospholipids in patients with metabolic syndrome. Consilium medicum, gastroenterology. 2011; 2: 12-16. In Russian].*
28. Мязин Р.Г. Неалкогольная болезнь печени: новые возможности терапии. *Медицинский совет.* 2014; 13: 18-20. [Myazin RG. Non-alcoholic liver disease: new treatment options. *Medical Council.* 2014; 13: 18-20. In Russian].
29. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. Эффективная фармакотерапия. 2013; 41(4): 38-46 [Minushkin ON, Maslovsky LV. Treatment of fatty liver disease of varied etiology: current guidelines. Effective pharmacotherapy. 2013; 41(4): 38-46. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Масловский Леонид Витальевич/Maslovsky Leonid
lemas3@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует