

Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа у пациентов с заболеваниями печени

Л. Ю. Моргунов, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.ly@mail.ru

Х. С. Мамедгусейнов, hafiz094@bk.ru

ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа встречаются с большей частотой, чем в общей популяции. Сахарный диабет 2-го типа оказывает негативное влияние на состояние печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что ведет к развитию ее хронических заболеваний. Сочетание патологии печени и сахарного диабета является прогностическим фактором осложнений и летального исхода. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) оказывают позитивное влияние на уменьшение степени жирового гепатоза, снижение концентрации печеночных ферментов и активности воспалительного процесса в печени, улучшая гистологическую картину стеатоза и стеатогепатита. Прогрессирование изменений в печени при сахарном диабете 2 типа в виде неалкогольной жировой болезни печени, объединяющей неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит, имеющих общие механизмы с синдромом инсулинорезистентности, отражает этапы формирования заболеваний печени, приводящие в итоге к развитию ее цирроза. Проведенные исследования указывают на эффективность натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа у пациентов с циррозом печени. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа при лечении ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа отмечается улучшение гистопатологических характеристик при проведении биопсии печени. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось снижение индекса массы тела, окружности талии, уровня гликемии. У больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени, подверженных повышенному риску развития цирроза печени, при лечении ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа наблюдалось клинически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. Препараты хорошо переносятся пациентами с заболеваниями печени, безопасны в применении и могут с успехом использоваться у больных с печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, заболевания печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин.

Для цитирования: Моргунов Л. Ю., Мамедгусейнов Х. С. Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа у пациентов с заболеваниями печени // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 26-32. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.004

New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases

Leonid Yu. Morgunov, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.ly@mail.ru

Khafiz S. Mamedguseinov, hafiz094@bk.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Liver diseases in patients with type 2 diabetes mellitus occur with a higher frequency than in the general population. Type 2 diabetes mellitus has a negative effect on the condition of the liver, disrupting the metabolism of proteins, amino acids, fats and other substances in hepatocytes, which leads to the development of its chronic diseases. The combination of liver pathology and diabetes mellitus is a prognostic factor of complications and death. Type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin) have a positive effect on reducing the degree of fatty hepatosis, reducing the concentration of liver enzymes and the activity of the inflammatory process in the liver, improving the histological picture of steatosis and steatohepatitis. The progression of changes in the liver in type 2 diabetes mellitus in the form of non-alcohol fatty liver disease, combining non-alcoholic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, which have common mechanisms with insulin resistance syndrome, reflects the stages of formation of liver diseases, resulting in the development of cirrhosis of the liver. The conducted studies indicate the effectiveness of type 2 sodium-glucose transporters in patients with cirrhosis of the liver. In patients with non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus, when treated with inhibitors SGLT2, there is an improvement in histopathological characteristics during liver biopsy. In addition, these patients had a decrease in body mass index, waist circumference, and glycemic level. In patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease at increased risk of liver cirrhosis, a clinically significant decrease in serum alanine aminotransferase levels was observed during the treatment of inhibitors SGLT2. In patients with liver diseases, the drugs are well tolerated, safe to use and can be successfully used in patients with liver failure.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, liver diseases, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin.

For citation: Morgunov L. Yu., Mamedguseinov Kh. S. New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 26-32. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.004

По данным Американской диабетической ассоциации за последние 25 лет численность больных сахарным диабетом (СД) увеличилась более чем в 3 раза: в 1990 г. в мире их было зарегистрировано 130 млн, в 2015 г. эта цифра возросла до 415 млн. По данным Международной диабетической федерации к 2040 г. СД 2 типа будет страдать каждый 10-й житель планеты, что составит 642 млн человек [1].

СД 2 типа является гетерогенным заболеванием со сложным патогенезом, при котором как генетические факторы, так и приобретенные метаболические нарушения играют важную роль в развитии поражений многих органов и систем, в том числе различных заболеваний печени [2].

СД 2 типа оказывает негативное влияние на состояние печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что ведет к развитию ее хронических заболеваний. У пациентов с СД 2 типа может наблюдаться практически полный спектр заболеваний печени, который включает неалкогольную жировую болезнь (НАЖБП), цирроз (ЦП) и печеночную недостаточность (ПН). НАЖБП – предтеча развития криптогенного ЦП, ее распространенность во всем мире составляет 6-35% (в среднем 20%) [3].

Прогрессирование изменений в печени при СД 2 типа в виде НАЖБП, объединяющей неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит, имеющих общие механизмы с синдромом инсулинорезистентности (ИР), отражает этапы формирования заболеваний печени, приводящие к развитию ЦП. У пациентов с СД 2 типа развитие ЦП встречается в популяции в 2-3 раза чаще, чем без СД 2 типа [4]. Данное сочетание заболеваний является прогностическим фактором осложнений и летального исхода. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study [5] ЦП занимал четвертое место среди летальных исходов у пациентов с СД 2 типа (4,4% от всего количества смертей). При этом стандартизированное отношение «смертность – относительная частота события» по сравнению с таковым в общей популяции составило для ЦП 2,52 по сравнению с 1,34 для сердечно-сосудистых заболеваний. Если пациент получал инсулинотерапию, данный показатель возрастал до 6,84 [6]. В другом проспективном когортном исследовании [7] частота ЦП как причины летального исхода пациентов с СД 2 типа составила 12,5%. При ЦП часто выявляется нарушение метаболизма глюкозы, особенно при проведении глюкозотолерантного теста. Выявляемая при ЦП гиперинсулинемия является следствием нарушения восприимчивости гепатоцитов к инсулину. С другой стороны, несмотря на увеличение концентрации уровня инсулина у больных ЦП наблюдаются снижение толерантности к глюкозе и возникновение резистентности к инсулину как следствие уменьшения сродства или числа рецепторов инсулина в моноцитах, эритроцитах и адипоцитах. В некоторых случаях резистентность к инсулину может быть обусловлена дефектом рецепторов восприимчивых к инсулину клеток. ИР, с другой стороны, снова приводит к снижению толерантности к глюкозе. Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что патогенез гепатогенного СД 2 типа обуслов-

ливает порочный круг, при котором патология печени ведет к замедлению метаболизма глюкозы и, следовательно, к гипергликемии [8].

Основным механизмом, способствующим развитию патологии печени при СД 2 типа, является сочетание оксидативного стресса и аберрантной воспалительной реакции, что активизирует транскрипцию проапоптотических генов и способствует повреждению гепатоцитов.

Первоначальными и наиболее важными показателями оценки повреждения печени при СД 2 типа являются повышенные уровни в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Концентрации АЛТ в сыворотке коррелируют с резистентностью к инсулину и снижением чувствительности к нему в печени по сравнению с уровнями АСТ и ГГТ [11].

Для оценки структурных изменений в печени используется ряд инструментальных методов, в частности транзитная эластография (ТЭ) – метод на основе ультразвука, позволяющий одновременно оценивать степень стеатоза и фиброза печени, измеряющий параметр затухания и жесткость печени, коррелирующие со стадией ее фиброза [12]. Компьютерная томография (КТ) – еще один неинвазивный инструмент для диагностики НАЖБП и степени ее тяжести. S. H. Park и соавт. (2006) выявили, что пороговые значения от 0,9 до 58 единиц Хаунсфилда обеспечивают соответственно хорошую чувствительность и специфичность для выявления $\geq 30\%$ стеатоза [13].

Шкала фиброза при НАЖБП (NFS) – еще один неинвазивный инструмент, используемый для выявления пациентов с такой патологией. В ней используются шесть переменных: возраст, индекс массы тела (ИМТ), гипергликемия, количество тромбоцитов и соотношение АСТ/АЛТ. Параметр NFS менее $-1,45$ имеет 90%-ю чувствительность для исключения выраженного фиброза, тогда как более $0,67$ обладает 97%-й специфичностью для выявления выраженного фиброза [14]. Индекс фиброза -4 (FIB-4) – еще одна неинвазивная система оценки, которая используется для прогнозирования выраженного фиброза печени на основе данных возраста, количества тромбоцитов, АСТ и АЛТ. K. Imajo с соавт. (2016) сообщили, что индексы NFS и FIB-4 результативнее, чем другие неинвазивные индексы оценки прогнозирования развития фиброза печени, не уступающие магнитно-резонансной эластографии (МРЭ) в выявлении пациентов с НАЖБП с выраженным фиброзом, подтвержденным биопсией [15].

С момента появления в клинической практике ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ) – класса инсулин-независимых пероральных антигипергликемических препаратов, используемых при лечении СД 2 типа, были проведены клинические исследования, выявившие в том числе их благотворное влияние на уменьшение степени жирового гепатоза, снижение концентрации печеночных ферментов и активности воспалительного процесса в печени. Кроме того, началось изучение метаболических эффектов иНГЛТ2 на стеатоз и ЦП. В частности, у больных с СД 2 типа и НАЖБП, подверженных повышенному риску развития ЦП,

при лечении иНГЛТ2 наблюдалось клинически значимое снижение уровня АЛТ в сыворотке крови [16].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований, свидетельствующих, что применение иНГЛТ2 препятствует развитию НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита, а также улучшает гистологическую картину стеатоза или стеатогепатита [17].

Так, H. Yanaи и соавт. (2016) продемонстрировали, что иНГЛТ2 не только снижают массу тела, артериальное давление (АД), а также уровни липидов и мочевой кислоты, улучшают метаболизм глюкозы у пациентов с СД 2 типа [18], но и в значительной степени тормозят процесс прогрессирования заболеваний печени, обусловленных гипергликемией. ИНГЛТ2 благотворно влияют на НАЖБП посредством глюкозознезависимых механизмов, таких как снижение уровня воспалительных маркеров, окислительного стресса, липогенеза и увеличение окисления свободных жирных кислот [19].

В 2016 г. С. Komiya и соавт. подтвердили, что лечение иНГЛТ2 значительно снижает уровень АЛТ в сыворотке крови независимо от изменения массы тела у пациентов с СД 2 типа с НАЖБП, диагностированной с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [20].

В проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) изучалась эффективность иНГЛТ2 в качестве специфического лечения НАЖБП. Проводился поиск в трех электронных базах данных (до 31 октября 2020 г.) на предмет выявления плацебо-контролируемых или прямых РКИ, в которых иНГЛТ2 использовались для лечения НАЖБП. Первичные критерии оценки заключались в изменении уровней ферментов печени в сыворотке и стадии стеатоза при инструментальной визуализации, в метаанализ было включено 12 РКИ, в которых проверялась эффективность дапаглифлозина (6 РКИ), эмпаглифлозина (3 РКИ), ипраглифлозина (2 РКИ) или канаглифлозина (1 РКИ) для лечения НАЖБП в течение 24 недель с совокупными данными о 850 лицах среднего возраста с избыточной массой тела или ожирением (90% с СД 2 типа). По сравнению с плацебо лечение иНГЛТ2 значительно снижало уровень АЛТ в сыворотке, что предполагает возможность применения иНГЛТ2 в лечении хронических заболеваний печени [21].

Лишь в нескольких исследованиях была предпринята попытка оценить роль иНГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа и подтвержденным биопсией неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), но не сообщалось о проспективных исследованиях у пациентов с фиброзом и циррозом печени. Y. Seko и соавт. (2018) провели исследование пациентов с СД 2 типа и НАСГ (1-3 стадии фиброза печени, подтвержденные биопсией печени, n = 10), которые получали канаглифлозин (100 мг) однократно в сутки в течение 12 недель. Первичная конечная точка определялась как изменение показателя АЛТ от исходного уровня. Вторичные конечные точки включали маркеры фиброза и ЦП и вопросы безопасности. Изменение уровня АЛТ от исходного уровня к 12-й неделе составило $-23,9$ Ед/л (95% ДИ $-48,1-0,3$, $p = 0,0526$), а также снижение уровней маркеров фиброза печени, таких как АСТ и индекс фиброза. О серьезных ассоциированных с состоянием печени побочных эффектах не сообщалось. Таким образом, канаглифлозин эффективен и хорошо переносится пациентами с СД 2 типа и НАСГ, особенно на ранних стадиях НАСГ [22].

Экспериментальные исследования показали, что иНГЛТ2 улучшают гистологическую картину стеатоза печени или

стеатогепатита у мышей с ожирением или крыс с СД 2 типа, подавляя развитие НАЖП и/или НАСГ [23].

M. Dwinata с соавт. (2020) провели метаанализ 121 исследования в базах данных MEDLINE, CENTRAL и EMBASE, посвященных влиянию применения иНГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа и патологией печени. В анализ включили 5 полнотекстовых исследований [24]. Так, в двух РКИ в лечение включали дапаглифлозин (5 мг в день), в одном — добавляли эмпаглифлозин (10 мг в день), в другом — ипраглифлозин (50 мг в день) и еще в одном — лусеоглифлозин (2,5 мг в день) [25-29]. Первичной конечной точкой считалось снижение степени фиброза и/или стеатоза, оцененных гистологически или с помощью неинвазивных методов — ТЭ, магнитно-резонансной спектроскопии, компьютерной томографии. Вторичные конечные точки оценивали изменения уровня HbA_{1c} и висцеральной жировой ткани, АСТ, АЛТ, ГГТ или маркеров фиброза печени.

Все исследования показали снижение выраженности стеатоза. После терапии дапаглифлозином в дозе 5 мг в день наблюдалось снижение показателя жесткости печени с $9,49 \pm 6,05$ до $8,01 \pm 5,78$ кПа. Напротив, жесткость печени в контрольной группе возросла с $7,40 \pm 3,76$ до $7,85 \pm 4,18$ кПа ($p = 0,87$). У 14 пациентов с выраженным фиброзом жесткость печени снизилась с $14,7 \pm 5,7$ кПа на исходном уровне до $11,0 \pm 7,3$ кПа через 24 недели ($p = 0,02$) [30]. У пациентов группы иНГЛТ2 отмечено снижение индекса FIB-4 с $1,32$ ($0,74-2,10$) до $1,27$ ($0,77-1,91$), $p = 0,72$; между тем у пациентов контрольной группы наблюдалось повышение индекса FIB-4 с $1,11 \pm 0,64$ до $1,17 \pm 0,70$, $p = 0,93$.

В большинстве исследований лечение иНГЛТ2 сопровождалось статистически значимым снижением АЛТ, АСТ и ГГТ по сравнению с контрольной группой. Все 5 исследований показали, что лечение иНГЛТ2 ассоциировано со снижением степени стеатоза печени у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. Экспериментальные исследования показали, что лечение эмпаглифлозином уменьшало проявления стеатоза печени, воспаления и фиброза, предотвращая тем самым их прогрессирование [31]. Клинические исследования дали аналогичные результаты. Так, в проспективном исследовании N. Akuta с соавт. (2017) после 24 недель лечения иНГЛТ2 все пациенты с НАЖБП с СД 2 типа продемонстрировали улучшение гистопатологических характеристик при проведении серийной биопсии печени [32]. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось снижение ИМТ, окружности талии, уровня гликемии [33]. При этом ряд исследований продемонстрировал, что снижение проявлений стеатогепатита в значительной степени не зависит от изменения массы тела, висцеральной жировой массы или уровня HbA_{1c} [34, 35].

Потеря веса и снижение ИР при лечении иНГЛТ2 могут улучшить течение СД 2 типа [36]. ИНГЛТ2, снижая инсулинорезистентность и липотоксичность, уменьшают апоптоз и воспалительный процесс в гепатоцитах [37]. M. Shimizu с соавт. (2019) провели 24-недельное наблюдение 57 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, которых разделили на две группы. Первая группа получала лечение дапаглифлозином в дозе 5 мг/сут; вторая — стандартное лечение НАЖБП и СД 2 типа. На 24-й неделе лишь группа пациентов, получавших дапаглифлозин (5 мг/сут), продемонстрировала значительное снижение выраженности стеатоза печени, уровней АЛТ, ГГТ и количества висцерального жира. Кроме того, у 14 пациентов по данным ТЭ после лечения дапаглифлозином значительно уменьшился фиброз печени [38].

В 2019 г. в Японии было проведено крупное ретроспективное исследование влияния дапаглифлозина и канаглифлозина, ситаглиптина и лираглутида на изменение уровней АЛТ у 3667 пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Уровень АЛТ был ниже после лечения канаглифлозином и дапаглифлозином по сравнению с лечением лираглутидом или ситаглиптином (средней период наблюдения — 4,8 месяца). Кроме того, лишь в группе иНГЛТ2 отмечалось значительное снижение уровня АЛТ в динамике по сравнению с контрольной [39]. В аналогичном японском пилотном одноцентровом нерандомизированном исследовании пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, получавших дапаглифлозин 5 мг/сут в течение 24 недель, отмечено значительное снижение уровней АЛТ, АСТ, ферритина и коллагена IV типа, а также уменьшение количества висцерального жира [40].

В исследовании D. H. Choi и соавт. (2018) сравнивались эффекты дапаглифлозина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП4) у 102 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, у которых уровень АЛТ превышал 40 МЕ/л. В группе дапаглифлозина отмечалась большая потеря веса и снижение АЛТ, чем у получающих идПП4. Кроме того, доля пациентов с нормальным уровнем АЛТ после лечения была значительно выше в группе дапаглифлозина [41].

В том же году D. Wang и соавт. исследовали действие дапаглифлозина у мышей с ожирением, вызванным западной диетой (ЗД). Самцов мышей C57BL/6J, получавших низкожировую диету или ЗД, лечили дапаглифлозином в течение 26 недель. Дапаглифлозин достоверно снижал уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови; уменьшалось накопление липидов в печени при гистологическом исследовании [42]. В исследовании A. Gastaldelli и соавт. (2020) отмечалось наиболее благоприятное воздействие на функцию печени комбинации дапаглифлозина с эксенатидом. Оценивалось влияние комбинации на неинвазивные маркеры стеатоза печени (индекс жировой дистрофии печени) и фиброза (индекс FIB-4), а также ферменты печени и ИР на 28-й и 52-й неделе лечения. Исследователи отметили снижение уровня маркеров стеатоза и ЦП у пациентов с СД 2 типа при комбинированном лечении по сравнению с монотерапией дапаглифлозином [43].

Южнокорейские ученые изучили комбинированную терапию дапаглифлозином с метформином у больных с НАЖБП. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала метформин и дапаглифлозин, 2-я группа — метформин с идПП4. Группа дапаглифлозина продемонстрировала больший эффект снижения массы тела и снижение уровня АЛТ, чем группа идПП4 (–2,9 кг против –0,4 кг, $p = 0,005$; –21,1 Ед/л против –9,5 Ед/л, $p = 0,008$ соответственно). Количество пациентов с нормализацией уровня АЛТ также оказалось достоверно большим в группе дапаглифлозина (80,0% против 61,5%, $p = 0,041$) [44].

В исследовании Ribeiro Dos Santos и соавт. (2020) больные с НАЖБП принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг в среднем в течение 75 дней. Уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, инсулина, индекс ИР (НОМА-IR) и вес больных достоверно снизились по сравнению с началом терапии [45].

В пользу снижения уровня АЛТ в крови указывает исследование S. C. Shao с соавт. (2020), в которое набирали пациентов по исходному уровню АЛТ и оценивали изменения значений через год после начала приема иНГЛТ2. В исследование были включены 11 690 больных, принимающих иНГЛТ2, средний возраст составил $59,3 \pm 11,8$ года. Исходно средний уровень

НбА_{1с} и АЛТ составлял 8,9 (1,7) и 34,7 (28,9) Ед/л соответственно. Среднее изменение АЛТ составило –5,0 Ед/л (95% ДИ –6,4, –3,5) через 1 год после начала приема иНГЛТ2. У пациентов с уровнем АЛТ $\leq 1 \times$ верхний предел изменения уровня АЛТ составил 1,6 Ед/л (95% ДИ –0,1, 3,4), тогда как у пациентов с уровнем АЛТ $> 1 \times$ верхний предел изменения уровня АЛТ составлял –26,5 Ед/л (95% ДИ –28,6, –24,3). Изначально высокий уровень АЛТ у больных с СД 2 типа до начала лечения дапаглифлозином значительно снизился на фоне добавления к лечению дапаглифлозина, что подтверждает его гепатопротекторный эффект [46].

Интересна попытка оценки влияния монотерапии дапаглифлозином на лечение асцита у мышей линии NASH с СД 2 типа и НАСГ. Уменьшение асцита, вызванное приемом дапаглифлозина, сравнивали с таковым при приеме фуросемида с помощью микрокомпьютерной томографии. Время, необходимое для разрешения искусственного асцита, было значительно короче в группе дапаглифлозина, препарат при этом вызывал легкое снижение систолического АД, не влияя на частоту сердечных сокращений и концентрацию катехоламинов, ренина и альдостерона. Таким образом, в эксперименте дапаглифлозин обладал быстрым диуретическим эффектом, но при этом не оказывал отрицательного влияния на гемодинамику, поэтому может применяться для лечения пациентов с СД 2 типа и ЦП [47].

В 2018 г. M. S. Kuchau и соавт. изучили эффекты эмпаглифлозина у 50 пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, случайным образом распределенных в группы эмпаглифлозина (стандартное лечение СД 2 типа плюс эмпаглифлозин — 10 мг в день) или контрольную (стандартное лечение) в течение 20 недель. Исследовалась протонная плотность жировой фракции, измеренная с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Вторичными критериями оценки были изменения уровня АЛТ, АСТ и ГГТ. Выяснилось, что эмпаглифлозин снижает как степень стеатоза печени, так и уровень АЛТ у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП [48].

В пользу гепатопротекторного эффекта эмпаглифлозина также говорит исследование S. Shinozaki и соавт. (2020), которое показало, что препарат снижает ИМТ, уровни АСТ, АЛТ, ГГТ, глюкозы плазмы натощак, НбА_{1с}, сывороточного инсулина и уменьшает индекс альбумин/билирубин у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа [49].

A. M. Abdelhamid и соавт. (2020) оценили гепатопротекторный эффект эмпаглифлозина при алкогольной болезни печени и показали, что уровни АЛТ, АСТ и ЩФ в сыворотке крови под его воздействием снижались. Эмпаглифлозин также уменьшал содержание малонового диальдегида, оксида азота и увеличивал активность супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона в печени. Более того, эмпаглифлозин ингибировал высвобождение провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, посредством подавления ядерного фактора-каппа [50].

Гепатопротекторный эффект эмпаглифлозина также оценивался в проспективном 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, в котором участники с НАЖБП были рандомизированы на группы эмпаглифлозина (10 мг/день) ($n = 43$) или плацебо ($n = 47$). Степень стеатоза и фиброза печени оценивали с помощью ТЭ. Жесткость печени оказалась достоверно снижена в группе, получавшей эмпаглифлозин ($6,03 \pm 1,40$ до $5,33 \pm 1,08$ кПа; $p = 0,001$), в то время как в группе плацебо изменений не обнаруживалось. В группе эмпаглифлозина наблюдалось значительное уменьшение стеатоза печени при УЗИ, а также уровней АСТ, АЛТ

и инсулина натощак, в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось [51].

В 2018 г. P. C. Lee и соавт. провели исследование, в котором приняли участие 115 субъектов, 69 из которых получали дапаглифлозин, а 46 — эмпаглифлозин. После 6 месяцев лечения у всех пациентов отмечалось значительное снижение уровня АЛТ с $40,3 \pm 28,0$ до $29,0 \pm 14,1$ Ед/л ($p < 0,001$). Анализ Пирсона выявил положительную корреляцию между снижением уровня АЛТ, уровнями гликемии натощак ($p = 0,014$) и HbA_{1c} ($p = 0,043$) после лечения вышеуказанными иНГЛТ2 [52].

Эмпаглифлозин хорошо переносится больными с ПН. В 2018 г. в рамках клинического исследования данный препарат назначали 36 больным (по 8 пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени, классификация Чайлда — Пью) и 12 пациентам из контрольной группы с нормальной функцией печени в дозе 50 мг в сутки. По сравнению с субъектами с нормальной функцией печени, суммарная и максимальная концентрации препарата (AUC (0-∞) и C (макс.)) составили 123,15% (98,89-153,36) и 103,81% (82,29-130,95) соответственно у пациентов с ПН легкой степени, 146,97% (118,02-183,02) и 123,31% (97,74-155,55) — с умеренной ПН и 174,70% (140,29-217,55) и 148,41% (117,65-187,23) — с тяжелой ПН. Эмпаглифлозин хорошо переносился пациентами с ПН, коррекции дозы не требовалось [53].

M. Inoue и соавт. (2019) в проспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании в течение 12 месяцев оценивали влияние лечения канаглифлозином в дозе 100 мг в сутки на биохимические показатели крови. Степень фиброза печени оценивалась посредством эластометрии и МРТ. Показатель индекса фиброза печени (FIB-4) снизился с $17,6\% \pm 7,5\%$ до $12,1\% \pm 6,1\%$ через 12 месяцев, равно как и уровни ферментов печени и коллагена IV типа [54].

Y. Seko и соавт. (2018) провели исследование 10 пациентов с СД 2 типа и фиброзом печени 1-3 стадии, подтвержденным биопсией, принимавших канаглифлозин 100 мг в сутки в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было изменение уровня АЛТ в сыворотке крови, которое уменьшилось к 12-й неделе на 23,9 МЕ/л. Также отмечалось значительное снижение уровня АСТ и индекса фиброза печени. Несколько иная тенденция в изменении АЛТ наблюдалась между 1-й и 2-й/3-й группами; степень снижения АЛТ в 1-й группе с ранними стадиями патологии печени была выше [55].

В исследование T. Itani и соавт. (2018) включались 35 пациентов с НАЖБП (17 мужчин и 18 женщин), которые принимали канаглифлозин по 100 мг в сутки. После 3 и 6 месяцев лечения масса тела и уровни АСТ, АЛТ, ГГТ, триглицеридов, мочевой кислоты, HbA_{1c} , глюкозы крови и ферритина у этих пациентов значительно снизились. Уровни трансаминаз и значения индекса фиброза печени (FIB-4) несколько уменьшились после 3 месяцев лечения; эти результаты достигли большей значимости через 6 месяцев. Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови через 6 месяцев достоверно коррелировало с исходным уровнем HbA_{1c} и ферритина. Через 6 месяцев наблюдалась значимая корреляция между снижением массы тела и уровнем АЛТ в сыворотке крови, а также между уровнями АЛТ и ферритина [56].

N. Akuta и соавт. (2020) назначали канаглифлозин в дозировке 100 мг в сутки в течение 24 недель 7 пациентам с НАЖБП и СД 2 типа. Признаки стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза снизились, что подтвердилось при биопсии печени у 6 из 7 пациентов по сравнению с исходными данными [57].

Также были изучены эффекты и механизмы комбинированной терапии канаглифлозином и иДПП4 тенелиглиптином на прогрессирование НАЖБП недиабетического происхождения. Канаглифлозин и тенелиглиптин подавляли фиброгенез в печени. Канаглифлозин в качестве монотерапии или с тенелиглиптином значительно уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов в печени. Исследования *in vitro* показали, что канаглифлозин ингибирует пролиферацию клеток и фиброгенез в печени путем ослабления перекисного окисления липидов и воспаления. Сочетание этих препаратов подавляло ангиогенез *in vivo* и окислительное повреждение ДНК [58].

В 2015 г. D. Devineni с соавт. подтвердили, что ПН легкой или средней степени тяжести по шкале Чайлда — Пью существенно не влияет на фармакокинетику канаглифлозина. Участники исследования (по 8 пациентов в каждой группе) были разделены на группы согласно критериям шкалы Чайлда — Пью — нормальная функция печени, легкое нарушение (оценка по шкале Чайлда — Пью — 5-6 баллов) и умеренное нарушение (оценка по шкале Чайлда — Пью — 7-9 баллов) и получали канаглифлозин однократно в дозе 300 мг в сутки. Средняя максимальная концентрация препарата в плазме различались на $< 11\%$ между группой с нормальной функцией печени и с легкой и умеренной печеночной недостаточностью [59].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют обнадеживающие эффекты коррекции СД 2 типа с помощью иНГЛТ2 у больных, страдающих хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП, НАСГ и ЦП практически любой этиологии. На сегодняшний день исследования этих препаратов проводились в основном у больных с НАЖБП и продемонстрировали позитивное влияние на функцию печени у данной категории больных. Сочетание ЦП и СД 2 типа является плохим предиктором течения заболевания из-за быстрого прогрессирования осложнений ЦП в условиях гипергликемии. Предполагается, что эти проблемы могут быть решены путем применения иНГЛТ2 из-за уникальности их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Пока все клинические испытания имеют относительно небольшой размер выборки, и для подтверждения данных предположений необходимы крупные проспективные контролируемые исследования. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. IDF, 2019.
2. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 8. Издание 3. С. 19. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
[Ametov A. S. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. T. 8. Izdaniye 3. S. 19. M.: GEOTAR-Media, 2014. P. 1032.]
3. Charlton M. R., Burns J. M., Pedersen R. A., Watt K. D., Heimbach J. K., Dierkhising R. A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // *Gastroenterology*. 2011; 141: 1249-1253.
4. Li X., Jiao Y., Xing Y., Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/Cirrhosis // *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5308308. DOI: 10.1155/2019/5308308.
5. Trombetta M., Spiazzi G., Zoppini G. et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. Vol. 22. Suppl. 2. P. 24.
6. El-Serag H. B., Everhart J. E. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1822-1828.

7. Belcher G., Scherthaner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or glimepiride // *Diabet Med.* 2005. Vol. 22. P. 973-979.
8. Li X., Jiao Y., Xing Y., Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/ Cirrhosis // *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5308308. DOI: 10.1155/2019/5308308.
9. Stefan N., Sun Q., Fritsche A., Machann J., Schick F., Gerst F., et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: Prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies // *PLoS One.* 2014; 9: e92238. DOI: 10.1371/journal.pone.0092238.
10. Iroz A., Couty J. P., Postic C. Hepatokines: Unlocking the multi-organ network in metabolic diseases // *Diabetologia.* 2015; 58: 1699-1703. DOI: 10.1007/s00125-015-3634-4.
11. Jamaludin Mohamed, Nazratun Nafizah A. H., Zariyantey A. H., Budin S. B. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage. The role of oxidative stress and inflammation // *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016; 16 (2): e132-e141. DOI: 10.18295/squmj.2016.16.02.002.
12. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough // *Liver Int.* 2018; 38 (Suppl 1): 67-70.
13. Seong Ho Park, Pyo Nyun Kim, Kyoung Won Kim, Sang Won Lee, Seong Eon Yoon, Sung Won Park, Hyun Kwon Ha, Moon-Gyu Lee, Shin Hwang, Sung-Gyu Lee, Eun Sil Yu, Eun Yoon Cho. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment // *Radiology.* 2006; 239: 105-112.
14. Kaswala D. H., Lai M., Afdhal N. H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016 // *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 1356-1364.
15. Imajo K., Kessoku T., Honda Y., et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography // *Gastroenterology.* 2016; 150: 626-637.
16. Bryce C. Simes, Gordon G. MacGrego. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 2125-2136. DOI: 10.2147/DMSO.S212003.
17. Jung C. H., Mok J. O. The Effects of Hypoglycemic Agents on Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Focused on Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists // *J Obes Metab Syndr.* 2019; 28 (1): 18-29. DOI: 10.7570/jomes.2019.28.1.18.
18. Yanai H., Hakoshima M., Adachi H., Kawaguchi A., Waragai Y., Harigae T., Masui Y., Kakuta K., Hamasaki H., Katsuyama H., Kaga T., Sako A. J. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations with Baseline Data // *Clin Med Res.* 2017; 9 (7): 605-612. DOI: 10.14740/jocmr3046w.
19. Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S., Astiarraga B., Heise T., Bizzotto R., et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2016; 65: 1190-1195.
20. Komiya C., Tsuchiya K., Shiba K., Miyachi Y., Furuke S., Shimazu N., et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction // *PLoS One.* 2016; 11: e0151511.
21. Mantovani A., Petracca G., Csermely A., Beatrice G., Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial // *Metabolites.* 2020; 11 (1): 22. DOI: 10.3390/metabo11010022.
22. Yuya Seko, Taichiro Nishikawa, Atsushi Umemura, Kanji Yamaguchi, Michihisa Moriguchi, Kohichiro Yasui, Mayumi Kimura, Hiroaki Iijima, Toshio Hashimoto, Yoshio Sumida, Takeshi Okanoue, Yoshito Ito. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11: 835-843. DOI: 10.2147/DMSO.S184767.
23. Teruo Jojima, Takanori Tomotsune, Toshie Iijima, Kazumi Akimoto, Kunihiro Suzuki, Yoshimasa Aso. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes // *Diabetol Metab Syndr.* 2016; 8: 45-56.
24. Michael Dwinata, David Dwi Putera, Irsan Hasan, Monica Raharjo. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Clin Exp Hepatol.* 2020; 6 (4): 339-346. DOI: 10.5114/ceh.2020.102173.
25. Masanori Shimizu, Kunihiro Suzuki, Kanako Kato, Teruo Jojima, Toshie Iijima, Toshimitsu Murohisa, Makoto Iijima, Hidehiro Takekawa, Isao Usui, Hideyuki Hiraishi, Yoshimasa Aso. 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.* 2018; 21: 285-292.
26. Kuchay M. S., Krishan S., Mishra S. K., et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial) // *Diabetes Care.* 2018; 41: 1801-1808.
27. Kurinami N., Sugiyama S., Yoshida A., et al. Dapagliflozin significantly reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 142: 254-263.
28. Ito D., Shimizu S., Inoue K., et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial // *Diabetes Care.* 2017; 40: 1364-1372.
29. Shibuya T., Fushimi N., Kawai M., et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective randomized controlled pilot study // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 438-442.
30. Masanori Shimizu, Kunihiro Suzuki, Kanako Kato, Teruo Jojima, Toshie Iijima, Toshimitsu Murohisa, Makoto Iijima, Hidehiro Takekawa, Isao Usui, Hideyuki Hiraishi, Yoshimasa Aso. 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.* 2018; 21: 285-292.
31. Teruo Jojima, Takanori Tomotsune, Toshie Iijima, Kazumi Akimoto, Kunihiro Suzuki, Yoshimasa Aso. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes // *Diabetol Metab Syndr.* 2016; 8: 45-56.
32. Norio Akuta, Chizuru Watanabe, Yusuke Kawamura, Yasuji Arase, Satoshi Saitoh, Shunichiro Fujiyama, Hitomi Sezaki, Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi, Mariko Kobayashi, Yoshiyuki Suzuki, Fumitaka Suzuki, Kenji Ikeda, Hiromitsu Kumada. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies // *Hepatol Commun.* 2017; 1: 46-52.
33. TE Norio Akuta, Yusuke Kawamura, Chizuru Watanabe, Akihiro Nishimura, Minoru Okubo, Yasumichi Mori, Shunichiro Fujiyama, Hitomi Sezaki, Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi, Mariko Kobayashi, Satoshi Saitoh, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Yasuji Arase, Kenji Ikeda, Hiromitsu Kumada. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus // *Hepatol Res.* 2019; 49: 531-539.
34. 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: 285-292.
35. Sattar N., Fitchett D., Hantel S., George J. T., Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial // *Diabetologia.* 2018; 61: 2155-2163.

36. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study // *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017; 87: 13-19.
37. Leiter L. A., Forst T., Polidori D., Balis D. A., Xie J., Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab*. 2016; 42: 25-32.
38. 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: 285-292.
39. Bajaj H. S., Brown R. E., Bhullar L., Sohi N., Kalra S., Aronson R. SGLT2 inhibitors and incretin agents: associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes // *Diabetes Metab*. 2018; 44: 493-499.
40. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study // *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017; 87: 13-19.
41. Choi D. H., Jung C. H., Mok J. O., Kim C. H., Kang S. K., Kim B. Y. Effect of dapagliflozin on alanine aminotransferase improvement in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33: 387-394.
42. Wang D., Luo Y., Wang X., Orlicky D. J., Myakala K., Yang P., Levi M. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice // *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (1): 137. DOI: 10.3390/ijms19010137.
43. Gastaldelli A., Repetto E., Guja C., Hardy E., Han J., Jabbour S. A., Ferrannini E. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22 (3): 393-403. DOI: 10.1111/dom.13907.
44. Choi D. H., Jung C. H., Mok J. O., Kim C. H., Kang S. K., Kim B. Y. Effect of Dapagliflozin on Alanine Aminotransferase Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus with Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33 (3): 387-394. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.3.387.
45. Ribeiro Dos Santos L., Baer Filho. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with dapagliflozin in non-diabetic patients R. // *Metabol Open*. 2020; 5: 100028. DOI: 10.1016/j.metop.2020.100028.
46. Shao S. C., Chang K. C., Chien R. N., Lin S. J., Hung M. J., Chan Y. Y., Kao Yang Y. H., Lai E. C. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on serum alanine aminotransferase levels in people with type 2 diabetes: A multi-institutional cohort study // *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22 (1): 128-134. DOI: 10.1111/dom.13875.
47. Yabiku K., Nakamoto K., Tsubakimoto M. J. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Glucose Metabolism, Liver Function, Ascites, and Hemodynamics in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes // *Diabetes Res*. 2020; 2020: 1682904. DOI: 10.1155/2020/1682904.
48. Kuchay M. S., Krishan S., Mishra S. K., Farooqui K. J., Singh M. K., Wasir J. S., Bansal B., Kaur P., Jevalikar G., Gill H. K., Choudhary N. S., Mithal A. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial) // *Diabetes Care*. 2018; 41 (8): 1801-1808. DOI: 10.2337/dc18-0165.2.
49. Shinozaki S., Tahara T., Lefor A. K., Ogura M. J. Long-term empagliflozin therapy improves levels of hepatic fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus // *Med Invest*. 2020; 67 (3.4): 280-284. DOI: 10.2152/jmi.67.280.
50. Abdelhamid A. M., Elsheekh A. R., Abdelaziz R. R., Suddek G. M. Empagliflozin ameliorates ethanol-induced liver injury by modulating NF- κ B/Nrf-2/PPAR- γ interplay in mice // *Life Sci*. 2020; 256: 117908. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117908.
51. Taheri H., Malek M., Ismail-Beigi F., Zamani F., Sohrabi M., Reza Babaei M., Khamseh M. E. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Adv Ther*. 2020; 37 (11): 4697-4708. DOI: 10.1007/s12325-020-01498-5.
52. Lee PCH., Gu Y., Yeung M. Y., Fong C. H. Y., Woo Y. C., Chow W. S., Tan K., Lam K. S. L. Dapagliflozin and Empagliflozin Ameliorate Hepatic Dysfunction Among Chinese Subjects with Diabetes in Part Through Glycemic Improvement: A Single-Center, Retrospective, Observational Study // *Diabetes Ther*. 2018; 9 (1): 285-295. DOI: 10.1007/s13300-017-0355-3.
53. Macha S., Rose P., Mattheus M., Cinca R., Pinnetti S., Broedl U. C., Woerle H. J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment // *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (2): 118-123. DOI: 10.1111/dom.12183.
54. Inoue M., Hayashi A., Taguchi T., Arai R., Sasaki S., Takano K., et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease // *J Diabetes Investig*. 2018 Nov 21.
55. Seko Y., Sumida Y., Sasaki K., Itoh Y., Iijima H., Hashimoto T., Ishii S., Inagaki N. J. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials // *Gastroenterol*. 2018; 53 (1): 140-151. DOI: 10.1007/s00535-017-1364-8.
56. Itani T., Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study // *Obes Sci Pract*. 2018; 4 (5): 477-482. DOI: 10.1002/osp4.294.
57. Akuta N., Kawamura Y., Fujiyama S., Sezaki H., Hosaka T., Kobayashi M., Kobayashi M., Saitoh S., Suzuki F., Suzuki Y., Arase Y., Ikeda K., Kumada H. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology // *H. Intern Med*. 2020; 59 (16): 1931-1937. DOI: 10.2169/internalmedicine.4398-19.
58. Ozutsumi T., Namisaki T., Shimozato N., Kaji K., Tsuji Y., Kaya D., Fujinaga Y., Furukawa M., Nakanishi K., Sato S., Sawada Y., Saikawa S., Kitagawa K., Takaya H., Kawaratan H., Kitade M., Moriya K., Noguchi R., Akahane T., Mitoro A., Yoshiji H. Combined Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor (Canagliflozin) and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor (Teneligliptin) Alleviates NASH Progression in A Non-Diabetic Rat Model of Steatohepatitis // *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (6): 2164. DOI: 10.3390/ijms21062164.
59. Devineni D., Curtin C. R., Marbury T. C., Smith W., Vaccaro N., Wexler D., VandeBosch A., Rusch S., Stieltjes H., Wajs E. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor // *Clin Ther*. 2015; 37 (3): 610-628.

Сведения об авторах:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; morgunov.ly@mail.ru

Мамедгусейнов Хафиз Суреддинович, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; hafiz094@bk.ru

Information about the authors:

Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics at the Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; morgunov.ly@mail.ru

Khafiz S. Mamedguseinov, PhD student of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics at the Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; hafiz094@bk.ru