



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-4-10

Предварительные результаты применения дулаглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование ДЕМОС)

Богомолов П. О.¹, Буеверов А. О.^{1,2}, Древалъ А. В.¹, Нечаева О. А.¹, Майоров А. Ю.³, Мишина Е. Е.³, Федосьина Е. А.¹, Коблов С. В.¹, Сумцова О. В.¹, Джаллоу А.¹, Дубровина Д. А.¹, Трошина Е. А.³, Комшилова К. А.³, Арапова М. В.⁴, Вачеишвили Н. Г.⁵, Люсина Е. О.¹

¹ ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

³ ФГБУ НИИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГК ОМС, Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Preliminary results of dulaglutide treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease (DEMOS study)

P. O. Bogomolov¹, A. O. Bueverov^{1,2}, A. V. Dreval¹, O. A. Nechaeva¹, A. Yu. Mayorov³, E. E. Mishina³, E. A. Fedosina¹, S. V. Koblov¹, O. V. Sumtsova¹, A. Jallow¹, D. A. Dubrovina¹, E. A. Troshina³, K. A. Komshilova³, M. V. Arapova⁴, N. G. Vacheishvili⁵, E. O. Liusina¹

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Sechenov University, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

⁴ JSC UMS, Moscow, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Для цитирования: Богомолов П. О., Буеверов А. О., Древалъ А. В., Нечаева О. А., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е., Федосьина Е. А., Коблов С. В., Сумцова О. В., Джаллоу А., Дубровина Д. А., Трошина Е. А., Комшилова К. А., Арапова М. В., Вачеишвили Н. Г., Люсина Е. О. Предварительные результаты применения дулаглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование ДЕМОС). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-4-10

For citation: Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Dreval A. V., Nechaeva O. A., Mayorov A. Yu., Mishina E. E., Fedosina E. A., Koblov S. V., Sumtsova O. V., Jallow A., Dubrovina D. A., Troshina E. A., Komshilova K. A., Arapova M. V., Vacheishvili N. G., Liusina E. O. Preliminary results of dulaglutide treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease (DEMOS study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 4–10. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-4-10

Резюме

✉ **Corresponding author:**

Люсина Екатерина Олеговна
Ekaterina O. Liusina
eka-liusina@yandex.ru

В открытое наблюдательное проспективное когортное исследование включено 65 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), средний возраст $54,8 \pm 10,5$ лет. На момент включения в исследование 45 пациентов имели сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и получали метформин в рамках сахароснижающей терапии; остальные 20 пациентов получали терапию метформином для профилактики СД-2 в рамках метаболического синдрома. Проведен курс лечения агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 пролонгированного действия дулаглутидом в виде подкожных еженедельных инъекций. В группе пациентов с СД-2 препарат вводился в дозе 0,75 мг первые 2 инъекции, следующие 24 недели в дозе 1,5 мг. В группе пациентов без СД-2 препарат вводился в дозе 0,75 мг первые 4 инъекции, затем доза была увеличена до 1,5 мг. Общая продолжительность наблюдения составила 26 недель. На фоне терапии в обеих группах больных отмечено статистически значимое уменьшение массы тела, ИМТ, окружности талии, уровней глюкозы и HbA1c, индексов инсулинорезистентности, активности АЛТ и ГГТ, а также уменьшение индекса стеатоза печени и снижение медианы плотности печени по данным эластографии. Таким образом, терапия дулаглутидом у пациентов с НАЖБП обуславливает значимое снижение массы тела, улучшение показателей углеводного и липидного обмена, а также уменьшение биохимических маркеров активности стеатогепатита.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дулаглутид, лечение

Summary

65 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were included in open-label observative prospective cohort study. Mean age was 54.8 ± 10.5 y.o. All patients were treated with metformin before and during the study. All patients were treated by GLP-1 receptor agonist dulaglutide subcutaneously weekly 26 weeks. Patients of group with type 2 diabetes were treated with dulaglutide 0.75 mg weekly 2 weeks, than 1.5 weekly 24 weeks. Patients of group without diabetes were treated by dulaglutide 0.75 mg weekly 4 weeks, than 1.5 weekly 22 weeks. Both groups of patients were demonstrated significant reduce of body weight, BMI, waist circumference, glucose, HbA1c, insulin resistance indexes, transaminases and gamma-glutamyltranspeptidase activity. Fatty liver index and liver stiffness also decreased after treatment. We can conclude that dulaglutide treatment in NAFLD patients decreases body weight, improves glucose and lipid metabolism and decreases inflammatory activity of steatohepatitis.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, dulaglutide, treatment.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) не только представляет собой самое частое хроническое поражение печени в экономически развитых странах, но и относится к числу наиболее распространённых нозологических форм в общей популяции. Широкая вариабельность течения НАЖБП служит основанием для поиска факторов риска, определяющих скорость ее прогрессирования и вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Среди них наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС) – ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД-2), дислипидемия, артериальная гипертензия [1, 2]. Можно с уверенностью утверждать, что НАЖБП, наблюдающаяся в разных странах у 20–40% населения, является мультиорганным заболеванием, тесно сопряженным с сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной патологией, а также злокачественными опухолями [3–5].

Печень играет центральную роль в регуляции нормального метаболизма глюкозы и липидов, а также служит первичным драйвером ИР. В физиологических условиях в период голодания высокое отношение уровня глюкагона к уровню инсулина ведет к снижению распада и повышению синтеза глюкозы. В постпрандиальный период, напротив, снижение сывороточной концентрации глюкагона и повышение – инсулина запускает интенсификацию потребления глюкозы, торможение печеночного глюконеогенеза и отложение запасов нутриентов в виде гликогена и липидов.

При ожирении и СД-2 адекватная регуляция метаболических процессов в печени нарушается, что обуславливает повышенную продукцию глюкозы одновременно с ускоренным синтезом липидов. В основе этих изменений лежит селективная печеночная ИР, в свою очередь, тесно ассоциированная с НАЖБП [6]. Экспериментальное исследование с использованием меченых изотопов продемонстрировало, что стеатоз печени сопряжен с двукратным ускорением липогенеза и повышением плазменных уровней свободных жирных кислот и инсулина [7]. Основными последствиями этих процессов выступают гипергликемия, гипертриглицеридемия и усиленная аккумуляция жира в гепатоцитах [6].

Неудивительно, что повышение чувствительности печеночной ткани к биологическим

эффектам инсулина явилось важным направлением поиска терапевтических подходов при НАЖБП. Метформин, продемонстрировавший позитивное влияние на биохимические параметры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, в контролируемых исследованиях не подтвердил значимое улучшение гистологической картины печени [8]. Вместе с тем, в недавно опубликованных работах как на клеточных культурах [9], так и на экспериментальных моделях [10] доказано, что метформин препятствует аккумуляции триглицеридов в печени. Более того, накапливаются данные, что применение метформина может сопровождаться снижением риска печеночного канцерогенеза [11].

Глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1) замедляет скорость опорожнения желудка, увеличивает его объем и подавляет секрецию соляной кислоты. Таким образом, ГПП-1 осуществляет роль «подвздошно-кишечного тормоза» – ингибирующего механизма, благодаря которому дистальные отделы кишечника регулируют транзит нутриентов в пищеварительном тракте. ГПП-1, вырабатываемый на периферии L-клетками кишечника, обеспечивает краткосрочный контроль регуляции энергобаланса, то есть ускоряет наступление чувства насыщения путем замедления опорожнения желудка. Данный эффект достигается благодаря паракринной активации рецепторов ГПП-1, локализованных на афферентных волокнах блуждающего нерва. ГПП-1, вырабатываемый в ЦНС в качестве нейротрансмиттера, осуществляет как краткосрочный, так и долгосрочный контроль энергобаланса. В реализации этих эффектов задействованы рецепторы, локализованные во всех отделах головного мозга, регулирующих голод и насыщение. Катаболическим действием обладают нейроны, вырабатывающие проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Внутрижелудочковое введение ГПП-1 отчетливо повышает активность ПОМК-КАРТ нейронов. Помимо участия в гомеостатическом контроле пищевого поведения, ГПП-1 обеспечивает гедонистический контроль энергобаланса, подавляя аппетит, не связанный с истинным дефицитом энергии [12, 13].

Установлено, что агонисты ГПП-1 предотвращают прогрессирование НАЖБП лишь косвенно благодаря своим инкретиновым эффектам, но при этом напрямую воздействуя на метаболизм

липидов и воспаление [14]. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании Armstrong et al. на фоне 48-недельной терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг в день было выявлено значимое замедление прогрессирования фиброза печени [15]. Позже Khoo et al. сравнили влияние модификации образа жизни в виде низкокалорийной диеты и аэробных физических нагрузок с 26-недельным введением 3 мг лираглутида. Авторы пришли к выводу, что данные программы одинаково эффективны в отношении редукции веса, содержания жира в печени и активности трансаминаз [16]. В сравнительном исследовании Tian et al. выявлено преимущество лираглутида перед метформином в отношении положительной динамики биохимических признаков воспаления и нарушений липидного

обмена у пациентов с сочетанием НАЖБП и СД-2 [17]. Уменьшение пула печеночного и эпикардального жира по данным неинвазивных методов продемонстрировано также для эксенатида [18].

Данные по применению пролонгированных аналогов ГПП-1 при НАЖБП ограничены. В пилотном исследовании Seko et al. на 15 больных с гистологически доказанной НАЖБП продемонстрировано снижение активности трансаминаз и уменьшение печеночной плотности на фоне 12-недельной терапии дулаглутидом [19]. Ретроспективный анализ 4 исследований, включавший данные 1499 пациентов показал, что еженедельное введение 1,5 мг дулаглутида в течение 6 мес вело к достоверному снижению активности АЛТ, АСТ и ГГТ [20]. Сходные результаты продемонстрированы для семаглутида [21].

Материал и методы

Открытое наблюдательное проспективное когортное исследование реальной клинической практики DEMOS (Dulaglutide and Metformin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease) проводилось в рамках оказания специализированной медицинской помощи пациентам с СД-2, ожирением и НАЖБП. Исследование одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Критериями включения в исследование являлись: наличие информированного согласия пациента; ИМТ ≥ 27 кг/м²; прием базовой терапии на момент включения в исследование (метформин в суточной дозе ≥ 1500 мг в виде монотерапии или в составе комбинированной сахароснижающей терапии для пациентов с СД-2, или в дозе 1500 мг в сутки для пациентов с ожирением без СД-2); гликозилированный гемоглобин $\geq 6,5\%$ для пациентов с СД-2; НАЖБП, подтвержденная данными ультразвукового исследования или пункционной биопсии печени; возраст старше 18 лет.

К критериям исключения относились: хроническая болезнь почек – скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин; уровень ТТГ крови выше 4 мкЕд/мл; уровень кальцитонина крови выше верхнего референсного значения; беременность, лактация, планирование беременности; иные острые и хронические заболевания печени вирусной, алкогольной, аутоиммунной, лекарственной этиологии; диабетическая пролиферативная ретинопатия; тяжелые сочетанные хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, почек, ЦНС.

В исследование было включено 65 пациентов; средний возраст участников составил $54,8 \pm 10,5$ лет, 40,0% пациентов были мужского пола. Из 65 больных на момент включения у 45 был установлен СД-2, и они получали метформин в рамках сахароснижающей терапии; остальные 20 пациентов получали терапию метформином для профилактики развития СД-2 в рамках МС.

Всем пациентам был назначен курс лечения агонистом рецептора ГПП-1 пролонгированного действия дулаглутидом в виде подкожных еженедельных инъекций в рамках дневного стационара, с еженедельными визитами в клинику по

прикреплению пациента. Доза дулаглутида титровалась по следующей схеме: в группе пациентов с СД-2 препарат вводился в дозе 0,75 мг первые 2 инъекции, затем при условии удовлетворительной переносимости следующие 24 недели в дозе 1,5 мг. В группе пациентов без СД-2 препарат вводился в дозе 0,75 мг первые 4 инъекции, затем при условии отсутствия нежелательных явлений и гипогликемий доза была увеличена до 1,5 мг на следующие 22 недели лечения. Общая продолжительность наблюдения составила 26 недель.

В ходе исследования на сроке 0, 12 и 26 недель анализировались показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, окружности бедер, систолического и диастолического АД, ЧСС. Из лабораторных показателей на сроке 0, 12 и 26 недель проводилась оценка уровней глюкозы плазмы натощак, гликозилированного гемоглобина, АЛТ, АСТ, ГГТП, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, альбумина, креатинина, инсулина, показателей клинического анализа крови.

Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) рассчитывался в соответствии с медицинским калькулятором с учетом ИМТ, окружности талии, уровней ГГТП и триглицеридов. Значения менее 30 соответствовали низкому риску стеатоза; 30–60 – промежуточному риску; ≥ 60 – высокому риску [22]. Индекс фиброза печени FIB4 рассчитывался в соответствии с медицинским калькулятором по показателям возраста, АСТ, АЛТ, количества тромбоцитов. Значение менее 1,45 соответствовало стадии фиброза по Ishak 0–1; значение 1,45–3,25 – стадии фиброза 2–3; значение более 3,35 – стадии 4–6 [23]. Индекс ИР НОМА рассчитывался по формуле: уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) \times уровень глюкозы натощак (ммоль/л)/22,5; референсное значение, выше которого показатель считался измененным – 2,77. Индекс ИР Саго рассчитывался по формуле соотношения уровня глюкозы (в ммоль/л) к инсулину (в мкМЕ/мл); референсное значение, ниже которого показатель считался измененным – 0,33.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы пакета SPSS, версия 21.0 (использовались непараметрические методы, учитывающая ненормальное распределение). При сравнении

двух зависимых выборок с порядковыми данными применялся критерий Вилкоксона. Результаты статистической обработки представлены медианой

(Ме) и межквартильным интервалом (МКИ). За уровень статистической значимости принято значение $p < 0.05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Статистически значимое снижение веса было отмечено уже через 12 недель терапии (медиана 96,6 кг (МКИ 82,2–111,0), $p < 0,001$). В дальнейшем масса тела продолжала снижаться и к 26 неделе терапии было отмечено уменьшение ее медианы до 94,0 кг (МКИ 79,0–108,0), $p < 0,001$. Закономерно отмечено значимое снижение ИМТ и уменьшение окружности талии. Максимальное уменьшение окружности талии было отмечено в первые 12 недель терапии, далее она оставалась неизменной в течение следующих 14 недель.

По другим клиническим показателям (окружность бедер, систолическое и диастолическое АД, ЧСС) значимой разницы в показателях до и на фоне терапии дулаглутидом не отмечено. Наблюдалась тенденция к уменьшению окружности бедер, также не достигшая достоверности. Медианы систолического и диастолического АД исходно находились в пределах нормальных значений и не изменилась на фоне лечения. Не было отмечено также изменений ЧСС.

Показатели, характеризующие состояние углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак и гликозилированный гемоглобин) в группе из 65 пациентов достоверно снизились за 26 недель терапии. Обращает на себя внимание статистически значимая положительная динамика снижения активности трансаминаз. За 26 недель лечения медиана АЛТ снизилась практически в 2 раза – с 61,1 Ед/л до 31,9 Ед/л, $p < 0,001$; медиана АСТ снизилась с 34,8 до 29,3 Ед/л, $p < 0,05$; медиана ГГТ снизилась с 57 до 34,7 Ед/л, $p < 0,05$.

Отмечено значимое уменьшение индекса стеатоза печени FLI и снижение медианы плотности печени по данным эластографии. По другим лабораторным показателям (инсулин, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды), а также индексу фиброза печени FIB4 различий до и после лечения получено не было.

С целью оценки влияния нарушений углеводного обмена на результаты терапии дулаглутидом пациенты были разделены на 2 группы. Группу 1

Параметр	Значение
Пол, Мужчины, n(%)	24 (40%)
Возраст, М±m, лет	54,8±10,5
Вес, кг, Ме (МКИ)	100,0 (85,0–113,7)
ИМТ, кг/м ² , Ме (МКИ)	34,0 (31,2–40,5)
Окружность талии, см, Ме (МКИ)	110,0 (100,0–117,0)
Окружность бедер, см, Ме (МКИ)	109,0 (103,0–122,0)
Систолическое АД, мм рт ст, Ме (МКИ)	124 (120–130)
Диастолическое АД, мм рт ст, Ме (МКИ)	80 (70–85)
ЧСС, уд в мин, Ме (МКИ)	72 (70–76,2)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов.

Параметр	0 месяцев	6 месяцев	p
Вес, кг, Ме (МКИ)	100,0 (85,0–113,7)	94,0 (79,0–108,0)	$p < 0,05$
ИМТ, кг/м ² , Ме (МКИ)	34,0 (31,2–40,5)	32,5 (30,2–37,9)	$p < 0,05$
Окружность талии, см, Ме (МКИ)	110,0 (100,0–117,0)	103,0 (96,0–112,0)	$p < 0,05$
Окружность бедер, см, Ме (МКИ)	109,0 (103,0–122,0)	106,0 (101,0–116,0)	0,1
САД, мм рт ст, Ме (МКИ)	124 (120–130)	125 (120–134)	0,422
ДАД, мм рт ст, Ме (МКИ)	80 (70–85)	80 (75–86)	0,276
ЧСС, уд/мин, Ме (МКИ)	72 (70–76)	72(70–78)	0,601
Глюкоза, ммоль/л, Ме (МКИ)	5,9 (5,3–7,4)	5,5 (5–7,5)	$p < 0,05$
HbA1c%, Ме (МКИ)	6,4 (5,5–8,1)	5,7 (5,2–6,6)	$p < 0,05$
Инсулин, мкЕд/мл, Ме (МКИ)	14,1 (6,5–30,8)	14,9 (11,2–27,3)	0,923
НОМА, Ме (МКИ)	3,9 (2,8–5,0)	3,4 (2,5–6,2)	0,176
Саго, Ме (МКИ)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	$p < 0,05$
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ)	61,1 (30,4–91,2)	31,9 (19,9–61,4)	$p < 0,05$
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ)	34,8 (25,5–58,5)	29,3 (20,7–38,1)	$p < 0,05$
ГГТ, Ед/л, Ме (МКИ)	57,0 (34,0–95,8)	34,7 (27,5–49,9)	$p < 0,05$
Холестерин, ммоль/л, Ме (МКИ)	4,9 (4,0–5,5)	4,8 (3,9–5,4)	0,287
Триглицериды, ммоль/л, Ме (МКИ)	1,8 (1,3–2,2)	1,4 (1–2,1)	0,052
Fatty liver index, Ме (МКИ)	89 (77–95)	79 (68–94)	$p < 0,05$
FIB4, Ме (МКИ)	1,25 (0.85–2.18)	1.28 (0.86–1.64)	0,1
Эластография, кПа, Ме (МКИ)	9.5(7,0–11.3)	8.1(6.5–10.3)	$p < 0,05$

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей в общей группе на фоне лечения.

Таблица 3.

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения при наличии и отсутствии сахарного диабета.

Параметр	СД-2 + НАЖБП			Ожирение + НАЖБП		
	0 мес	6 мес	p	0 мес	6 мес	p
Вес, кг, Ме (МКИ)	96,0 (80,0–108,0)	91,0 (75,0–107,0)	p<0,05	90,2 (104,0–114,0)	87,0 (98,0–113,0)	p<0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме (МКИ)	34,8 (31,2–41,0)	31,9 (28,6–37,9)	p<0,05	35,7 (31,0–38,0)	33,8 (31,4–38,0)	p<0,05
Окружность талии, см, Ме (МКИ)	110,0 (96,0–114,0)	102,0 (94,0–122,0)	p<0,05	107,0 (103,0–124,0)	112,0 (99,0–122,0)	0,926
Окружность бедер, см, Ме (МКИ)	107,0 (103,0–118,0)	108,0 (100,0–123,0)	0,622	116,0 (104,0–130,0)	118,0 (103,0–127,0)	0,223
Глюкоза, ммоль/л, Ме (МКИ)	6,0 (5,6–8,1)	6,7 (5,3–7,7)	0,44	5,3 (4,94–5,76)	5,0 (5,2–5,4)	0,08
НВА1с,%, Ме (МКИ)	7,4 (6,1–8,4)	6,3 (5,6–6,8)	p<0,05	5,6 (5,3–6,4)	5,4 (5,2–5,5)	0,5
Инсулин, мкЕд/мл, Ме (МКИ)	16,8 (10,7–56,2)	17,5 (11,3–23,4)	0,299	8,65 (4,3–14,6)	14,2 (10–7–22,8)	0,144
НОМА, Ме (МКИ)	4,8 (3,7–12,9)	4,0 (2,7–6,3)	0,833	3,4 (2,6–4,5)	3,1 (2,2–4,7)	0,349
Сагo, Ме (МКИ)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,207	0,3 (0,3–0,5)	0,4 (0,2–0,46)	0,933
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ)	67,2 (35,5–96,9)	38,4 (22,6–62,9)	p<0,05	49,0 (24,0–92,0)	23,0 (18,0–39,0)	p<0,05
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ)	42,0 (29,7–71,0)	31,9 (22,4–43,2)	0,186	29 (17–58)	22 (19–30)	0,07
ГГТ, Ед/л, Ме (МКИ)	64,3 (39,8–102,1)	34,7 (26,1–52,8)	0,063	48, (32–63)	34 (27–40)	0,232
Холестерин, ммоль/л, Ме (МКИ)	4,9 (4–5,9)	4,8 (4–5,8)	0,522	4,7 (4,0–5,7)	4,9 (4,2–5,5)	0,598
Триглицериды, ммоль/л, Ме (МКИ)	1,7 (1,1–2,5)	1,5 (1–2,1)	0,093	1,7 (1,2–2,6)	1,6 (1,1–2,2)	0,204

составили 45 пациентов с СД-2, группу 2–20 человек с ожирением, но без диабета. Данные по этим группам представлены в таблице 3.

Исходно у пациентов с СД-2 масса тела была выше, чем у пациентов с ожирением без диабета, однако в ходе терапии достоверное снижение отмечено в обеих группах уже через 12 недель. Этот показатель оставался постоянным на протяжении всего курса. Наряду со снижением массы тела достоверно снизился ИМТ и уменьшилась окружность талии. Данный эффект сопровождался значимой положительной динамикой гликозилированного гемоглобина (только у пациентов с СД-2) и АЛТ (в обеих группах). В группе пациентов с СД-2 гликозилированный гемоглобин снизился с 7,4% до 6,3%, p<0,05; в группе пациентов без СД-2 снижение этого показателя не отмечено. Различий по уровню глюкозы плазмы натощак не было выявлено и в группе пациентов с диабетом.

Статистически значимое снижение уровня АЛТ наблюдалось как у пациентов с СД-2, так и у больных без диабета. Надо отметить, что аналогично с показателем массы тела, уровень АЛТ исходно был выше у пациентов, страдающих диабетом.

По другим клиническим (окружность бедер, систолическое, диастолическое давление, ЧСС) и лабораторным показателям (инсулин, АСТ, ГГТ, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды), а также индексам НОМА и Сагo достоверной разницы за 26 недель терапии дулаглутидом в группах получено не было.

Далее каждая из групп была разделена на 2 подгруппы: пациенты со снижением массы тела на фоне лечения не менее чем на 5% от исходной

и пациенты со снижением веса менее 5%. В подгруппе больных с СД-2 и снижением массы тела $\geq 5\%$ (25 чел.) отмечено достоверное уменьшение веса (медианы до и после терапии соответственно 104,0 кг (МКИ 77,6–116,5) и 94,0 кг (МКИ 72,0–109,5), ИМТ (медианы соответственно 34,4 кг/м (МКИ 30,4–41,5) и 31,5 кг/м² (МКИ 27,7–39,0), уровень АЛТ (медианы 60,5 Ед/л (МКИ 33,7–78,3) и 26,6 Ед/л (МКИ 19,1–46,7), индекс НОМА (медианы соответственно 6,4 (МКИ 3,5–14,2) и 2,8 (МКИ 2,4–8,0). Кроме того, отмечено достоверное повышение на фоне лечения индекса инсулинорезистентности Сагo (медиана до лечения составила 0,3 (МКИ 0,2–0,4), на фоне лечения 0,5 (МКИ 0,3–0,6). Интересно, что снижение массы менее 5% от исходной в другой подгруппе также сопровождалось достоверным снижением АЛТ (медианы до и на фоне лечения соответственно 72,5 Ед/л (МКИ 55,3–129,1) и 52,8 Ед/л (МКИ 24,7–62,8), хотя по всем остальным показателям эффекта от лечения получено не было.

В подгруппе пациентов без СД-2 со снижением массы тела $\geq 5\%$ (7 чел.) аналогично отмечено статистически значимое снижение веса (исходно медиана 100,0 кг (МКИ 87,0–110,0), на фоне лечения 94,0 кг (МКИ 77,0–98,0), ИМТ (исходно 32,9 кг/м (МКИ 31,2–42,3) и 31,7 кг/м (МКИ 27,9–38,7) соответственно) и АЛТ (исходно медиана 39,7 Ед/л (МКИ 16,7–64,9), через 26 недель лечения 18,3 Ед/л (МКИ 17,3–25,7). Однако в случае, когда масса тела снизилась менее, чем на 5% (13 чел), все равно было отмечено достоверное снижение уровня АЛТ (медиана исходно 57,3 Ед/л (МКИ 26,1–95,6) и 33,8 Ед/л (МКИ 21,1–40,0).

По другим клиническим (окружность талии, бедер, систолическому и диастолическому давлению, ЧСС) и лабораторным показателям (ГГТП,

холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, инсулин, глюкоза) между рассматриваемыми подгруппами различий на фоне лечения получено не было.

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты следует рассматривать как предварительные, но тем не менее они представляют определенный интерес. Уменьшение массы тела и ИМТ представляется наиболее логичным как первичная конечная точка. Важно отметить, что позитивная динамика массы тела была достигнута без помощи специальных диет и программ физической активности.

Активность трансаминаз была исходно повышена как у пациентов с СД-2, так и без него, что соответствовало диагнозу НАЖБП в форме неалкогольного стеатогепатита. В обеих группах наблюдалось значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТ, при этом активность АЛТ снизилась двукратно. Учитывая локализацию и биохимическую роль этого фермента, при НАЖБП позитивная динамика АЛТ должна опережать таковую АСТ, что подтверждается нашими результатами. При том что активность АЛТ была исходно выше у пациентов с СД-2, статистически достоверное снижение АЛТ наблюдалось как у больных с диабетом, так и без него.

Активность ГГТ также достоверно снижалась в процессе лечения дулаглутидом и метформином. Как известно, ГГТ – фермент, локализующийся на внешней поверхности клеточной мембраны; основная его физиологическая функция заключается в поддержании физиологической концентрации внутриклеточного глутатиона, обладающего антиоксидантным действием. При патологии печени повышенная ГГТ указывает на неадекватность антиоксидантной защиты и манифестацию оксидативного стресса. Повышенная активность ГГТ сопряжена с повышенным риском кардиоваскулярной патологии, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, аритмиями, а также с общей и ИБС-ассоциированной летальностью. Эта ассоциация обусловлена, с одной стороны, связью повышения ГГТ с такими факторами риска ИБС как НАЖБП, злоупотребление алкоголем, ИР, оксидативный стресс, системное воспаление; с другой – ГГТ обнаружена в атеросклеротических

бляшках, при этом ее активность коррелировала со степенью нестабильности бляшек [24, 25]. Если наши результаты получат подтверждение, было бы весьма интересно сопоставить снижение активности ГГТ с динамикой перечисленных выше патогенетических факторов.

Параллельно со снижением уровня трансаминаз, отмечено статистически значимое уменьшение индекса стеатоза и снижение плотности печени по данным эластографии. Поскольку курс терапии дулаглутидом был относительно коротким, эти результаты внушают определенный оптимизм.

Как у пациентов с СД-2 (с более высокой массой тела), так и больных НАЖБП без диабета констатируется достоверное снижение массы тела, ИМТ и окружности талии уже через 12 недель терапии дулаглутидом, чему сопутствовало снижение уровня гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД-2 и АЛТ. Однако в группе пациентов без диабета снижение этого показателя не отмечено, что минимизирует вероятность возникновения гипогликемии и подтверждает возможность безопасного применения дулаглутида при отсутствии СД-2.

Закономерно, что более выраженное снижение массы тела обуславливало более значимые метаболические эффекты, в первую очередь выразившиеся в повышении чувствительности тканей к инсулину у больных СД-2. Вместе с тем, активность суррогатного маркера воспаления – АЛТ – снизилась и в подгруппе с незначительным уменьшением веса, причем вне зависимости от наличия диабета. Этот факт дополнительно поддерживает интерес к пролонгированным агонистам рецептора ГПП-1 в качестве многообещающих препаратов для лечения НАЖБП на стадии стеатогепатита.

Можно предполагать, что пролонгация курса дулаглутида приведет к дальнейшей редукции компонентов НАЖБП и других проявлений МС. Безусловную важность представляет динамическая оценка фиброза печени с помощью как косвенных неинвазивных методов, так и гистологического исследования.

Литература | References

1. *Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM.* Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis.* 2016; 20:205–214.
2. *Bellentani S.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017; 37(Suppl 1):81–84.
3. *Lucas C, Lucas G, Lucas N, Krzowska-Firych J, Tomasiewicz K.* A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2018 Sep;4(3):165–174. doi: 10.5114/ceh.2018.78120.
4. *Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT.* Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018 Jun 7. pii: S0168-8278(18)32121–4.
5. *Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G.* Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017; 66:1138–1153.
6. *Santolero D, Titchenell PM.* Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.016>.
7. *Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ.* Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic

- of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146:726–735.
8. Rouabhia S, Milic N, Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;8(4):343–9. doi: 10.1586/17474124.2014.894880.
 9. Zhu X., Yan H., Xia M., Chang X., Xu X., Wang L., et al. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression. *Lipids Health Dis*. 2018;17:114. doi: 10.1186/s12944-018-0762-0.
 10. Lin M. J., Dai W., Scott M. J., Li R., Zhang Y. Q., Yang Y., Chen L. Z., Huang X. S. Metformin improves nonalcoholic fatty liver disease in obese mice via down-regulation of apolipoprotein A5 as part of the AMPK/LXR α signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8:108802–108809.
 11. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: an old drug with new applications. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 21;19(10). pii: E2863. doi: 10.3390/ijms19102863.
 12. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 May 15;310(10): R885–95. doi: 10.1152/ajpregu.00520.2015.
 13. Романцова Т. И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3–11.
Romantsova T. I. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. Obesity and metabolism. 2018, vol. 15, no.1, pp. 3–11. doi: 10.14341/omet201813–11
 14. Liu J, Wang G, Jia Y, et al. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31:329–335.
 15. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679–90. doi: 10.1016/S0140–6736(15)00803-X.
 16. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, Law NM, Ang TL. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Dec;19(12):1814–1817. doi: 10.1111/dom.13007.
 17. Tian F, Zheng Z, Zhang D, He S, Shen J. Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep*. 2018 Dec 21;38(6). pii: BSR20181304. doi: 10.1042/BSR20181304.
 18. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Sep;18(9):882–91. doi: 10.1111/dom.12680.
 19. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatology Res*. 2017 Oct;47(11):1206–1211. doi: 10.1111/hepr.12837.
 20. Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018 Oct;35(10):1434–1439. doi: 10.1111/dme.13697
 21. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev*. 2019 Feb 15. doi: 10.1111/obr.12839.
 22. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
 23. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-Invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740–751.
 24. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2016 Dec;4(24):481. doi: 10.21037/atm.2016.12.27
 25. Alexander KS, Zakai NA, Lidofsky SD, Callas PW, Judd SE, Tracy RP, Cushman M. Non-alcoholic fatty liver disease, liver biomarkers and stroke risk: The reasons for geographic and racial differences in stroke cohort. *PLoS One*. 2018 Mar 12;13(3): e0194153. doi: 10.1371/journal.pone.0194153. eCollection 2018. PMID: 29529073.

Научная работа выполнена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 17–15–01475)
