

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени

В.Т. Ивашкин¹, И.Г. Бакулин², П.О. Богомолов³, М.В. Мациевич³, Н.И. Гейвандова⁴, П.В. Корой⁴, С.В. Недогада^{5,6}, О.А. Саблин⁷, Л.Г. Ленская⁸, Е.В. Белобородова⁹, А.А. Багрецова¹⁰, Р.А. Абдулхаков¹¹, М.Ф. Осипенко¹², И.В. Осипова¹³, Д.А. Почепцов⁶, Е.В. Чумачек⁵, О.М. Хромцова¹⁴, Е.В. Кузьмичева¹⁵

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

³ООО «Клиническая больница Центросоюза», г. Москва, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Российская Федерация

⁶ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3», г. Волгоград, Российская Федерация

⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Российская Федерация

¹⁰ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» Федерального медико-биологического агентства, г. Архангельск, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹³НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул», Открытое акционерное общество «Российские железные дороги», г. Барнаул, Российская Федерация

¹⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁵Муниципальное бюджетное учреждение «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Geyvandova Natalya I. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases, hospital course, Stavropol state medical university. Contact information: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Stavropol region, Stavropol, Mira St., 310.

Поступила: 16.11.16 / Received: 16.11.16

Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12)

V.T. Ivashkin¹, I.G. Bakulin², P.O. Bogomolov³, M.V. Matsiyevich³, N.I. Geyvandova⁴, P. V. Koroy⁴, S.V. Nedogoda^{5,6}, O.A. Sablin⁷, L.G. Lenskaya⁸, Ye.V. Beloborodova⁹, A.A. Bagretsova¹⁰, R.A. Abdulkhakov¹¹, M.F. Osipenko¹², I.V. Osipova¹³, D. A. Pocheptsov⁶, Ye.V. Chumachek⁵, O.M. Khromtsova¹⁴, Ye.V. Kuzmicheva¹⁵

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center (MCSPC)», Moscow healthcare department, Moscow, Russian Federation

³ LLC «Tsentrosoyuz clinical hospital», Moscow, Russian Federation

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation

⁵ The State educational institution of higher education «Volgograd state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, the Russian Federation

⁶ Federal government-financed healthcare institution «Volgograd regional hospital #3», Volgograd, Russian Federation

⁷ The Federal state institute of public health «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», The Ministry of Russian federation for civil defense, emergencies and elimination of consequences of natural disasters, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Tomsk region State autonomous healthcare institution «Tomsk regional hospital», Tomsk, Russian Federation

⁹ The State educational institution of higher education «Siberian State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, the Russian Federation

¹⁰ State educational government-financed healthcare institution «Semashko Northern medical clinical center», Federal Medical-Biological Agency, Arkhangelsk, the Russian Federation

¹¹ The State educational institution of higher education «Kazan State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, the Russian Federation

¹² The State educational institution of higher education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

¹³ Non-governmental healthcare institution «Barnaul station sectional hospital», JSC Russian Railways, Barnaul, the Russian Federation

¹⁴ The State educational institution of higher education «Ural state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation.

¹⁵ Municipal government-financed healthcare institution «Central municipal hospital #7», Yekaterinburg, Russian Federation

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив» (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии.

Материал и методы. В исследование были включены 180 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, рандомизированные в основную и контрольную группы в соотношении 2:1. Пациенты основной группы получали Фосфоглив в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно в течение 2 нед, затем — по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед (общая продолжительность лечения 12 нед), пациенты контрольной группы — плацебо по той же схеме. Проводили оценку динамики уровня маркера воспаления — адипонектина — в сыворотке крови, индекса NAFLD fibrosis score, влияния терапии на качество жизни и безопасность больных.

Результаты. Через 12 нед у пациентов с более выраженным цитолизом (активность аланинаминотрансферазы 3 нормы и выше) частота положительной динамики уровня адипонектина на фоне приема Фосфоглива составила 57,9%, в то время как на фоне терапии плацебо — только 10,0% ($p=0,019$). Среднее значение индекса NAFLD fibrosis score в основной группе осталось практически без изменений, между тем как в контрольной группе отмечалась его отрицательная динамика, следствием чего стали статистически значимые различия между

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of two pharmacological forms of «Phosphogliv» (lyophilizate for intravenous administration and capsules) for the treatment of fatty liver degeneration of non-alcoholic etiology.

Material and methods. Original study included overall 180 patients with nonalcoholic fatty liver disease that were randomized to the basic and control groups in the ratio of 2:1. The basic group patients received Phosphogliv 5 mg/day as intravenous bolus injection for 2 weeks, followed by oral intake of 2 capsules *t.i.d.* for 10 weeks (the total treatment duration was 12 weeks), control group patients received placebo in the same mode. Serum levels of inflammatory marker adiponectin, NAFLD fibrosis score, treatment effect on quality of life and safety of patients were monitored.

Results. In 12 wks in patients with more significant cytolysis (threefold and higher serum alanine transaminase activity) and the rate of adiponectin level improvement on the background of Phosphogliv was 57.9% versus only 10.0% ($p=0.019$) in the placebo group. The mean NAFLD fibrosis score in the basic group remained almost unchanged, while in the control group negative dynamics was revealed, that resulted in statistically significant differences between groups (2.5 ± 1.2 units versus 2.0 ± 1.3 units respectively; $p=0.009$). At Phosphogliv injection already during the first 2 wks more pronounced improvement of subjective perception of dyspeptic symptoms was observed (mean score was 5.6 ± 1.3 versus 5.1 ± 1.4 ; $p=0.021$). When the treatment course

группами ($2,5 \pm 1,2$ у.е. против $2,0 \pm 1,3$ у.е. соответственно; $p=0,009$). При введении Фосфоглива уже в течение первых 2 нед наблюдалось более выраженное улучшение субъективного восприятия проявлений диспепсии (средний балл $5,6 \pm 1,3$ против $5,1 \pm 1,4$; $p=0,021$). После завершения полного курса терапии у пациентов основной группы был зафиксирован более высокий средний балл по шкале «уровень жизненной энергии» ($5,9 \pm 1,0$ против $5,6 \pm 1,0$; $p=0,034$). На фоне терапии зарегистрированы лишь единичные нежелательные явления статистически значимых различий в их частоте между группами не зафиксировано. Динамика основных физикальных параметров и лабораторных показателей также была сопоставимой.

Выводы. Полученные результаты позволяют ожидать на фоне терапии неалкогольной жировой болезни печени, включающей Фосфоглив, уменьшения активности стеатогепатита, замедления прогрессирования фиброза, улучшения прогноза заболевания, а также высокую удовлетворенность пациентов при благоприятном профиле безопасности.

Ключевые слова: Фосфоглив, гепатопротектор, неалкогольная жировая болезнь печени, воспаление, фиброз, качество жизни.

was completed the basic group patients had higher mean score by «level of energy» scale (5.9 ± 1.0 versus 5.6 ± 1.0 ; $p=0.034$). Only sporadic adverse effects were found to the background of treatment, no statistically significant differences in their rate in were recorded. Dynamics of the basic physical parameters and laboratory tests was comparable as well.

Conclusions. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease that includes Phosphogliv provides reduction of steatohepatitis activity, retardation of fibrosis progression, improvement of overall disease prognosis and high satisfaction of patients at a favorable safety profile.

Key words: Phosphogliv, hepatoprotector, non-alcoholic fatty liver disease, inflammation, fibrosis, quality of life.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Гейвандова Н.И., Корой П.В., Недогода С.В., Саблин О.А., Ленская Л.Г., Белобородова Е.В., Багрецова А.А., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Осипова И.В., Почепцов Д.А., Чумачек Е.В., Хромцова О.М., Кузьмичева Е.В. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследовании «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):34-43. DOI:

For citation: Ivashkin V.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Geyvandova N.I., Koroy P.V., Nedogoda S.V., Sablin O.A., Lenskaya L.G., Beloborodova Ye.V., Bagretsova A.A., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Osipova I.V., Pocheptsov D.A., Chumachek Ye.V., Khromtsova O.M., Kuzmicheva Ye.V. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):34-43. DOI:

Введение

Согласно данным крупного мета-анализа, включавшего 86 исследований с общей выборкой более 8,5 млн пациентов из 22 стран, опубликованного в 2015 г., распространенность *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) в мире составляет около 25,2%, а развитие и прогрессирование фиброза наблюдаются у 40,8% больных [1]. В Российской Федерации частота развития НАЖБП достигает 37,1%, при этом она имеет наибольший удельный вес среди всех заболеваний печени — 71,6%, в настоящее время отмечается тенденция к росту данного показателя [2]. Таким образом, эпидемиологическую ситуацию по данному заболеванию в нашей стране можно оценивать как неблагоприятную, что подчеркивает потребность системы здравоохранения в доступном и эффективном лечении.

Несмотря на то что общепринятого стандарта лечения больных с НАЖБП нет, в понимании патогенеза и наиболее перспективных терапевтических мишеней за последние годы достигнут значительный прогресс. Вместо устаревшей гипотезы «двух ударов» («*two-hit hypothesis*») предложена гипотеза «множественных ударов» («*multiple hit hypothesis*»), отличающаяся более комплексным подходом, согласно которой в качестве основных факторов прогрессирования болезни выделяют инсулинорезистентность, эндокринную активность жировой ткани, факторы питания, кишечную микробиоту, а также генетические и эпигенетические факторы [3]. Ключевыми патогенетическими механизмами, посредством которых происходит прогрессирование НАЖБП в *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), *цирроз* (ЦП) и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК), являются воспаление и фиброгенез. Развитие воспаления обуслов-

лено прямым или опосредованным стимулирующим воздействием перечисленных факторов на продукцию провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Генетические и эпигенетические факторы могут способствовать хронизации воспалительного процесса, гибели гепатоцитов, активации звездчатых клеток печени и повышенной продукции ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (фиброгенезу). Очевидно, что основными мишенями терапии НАЖБП должны быть два патологических процесса — воспаление и фиброгенез.

«Фосфоглив» — отечественный препарат для лечения заболеваний печени, разработанный в НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича российскими учеными под руководством академика А.И. Арчакова. Препарат представляет собой защищенную патентом фиксированную комбинацию двух действующих веществ — глицирризиновой кислоты (ГК) и эссенциальных фосфолипидов (ЭФ). Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у ГК противовоспалительной активности, связанной с ингибирующим влиянием на продукцию ФНО α и ИЛ-6 [4, 5], а также антифиброзного действия, обусловленного подавлением активности звездчатых клеток печени и продукции ими коллагена [6]. По имеющимся данным, ЭФ способны восстанавливать целостность поврежденных клеточных мембран, а также оказывать благоприятное влияние на течение стеатоза печени [7]. Кроме того, в составе комбинации ЭФ способствуют повышению биодоступности ГК благодаря улучшению ее липофильных свойств [8, 9].

Ранее эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата были доказаны в ряде небольших клинических исследований. В частности, было продемонстрировано статистически значимое положительное влияние на динамику печеночных aminотрансфераз [10–13], провоспалительных цитокинов — ФНО α , ИЛ-6 [10], фиброза печени по данным эластометрии [13]. Во всех исследованиях, в задачи которых входило изучение безопасности препарата, нежелательные явления были единичными, умеренно выраженными и полностью обратимыми.

С целью подтверждения эффективности и безопасности Фосфоглива при НАЖБП было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое пострегистрационное (IV фаза) клиническое исследование РНГ-М2/Р02-12 «Гепард» (разрешение Министерства здравоохранения РФ № 575 от 14 декабря 2012 г.).

Ранее были опубликованы предварительные результаты исследования, основанные на промежуточной оценке эффективности и безопасности препарата при лечении 65 пациентов (около 1/3 всей

выборки), которые были расслеплены в установленном порядке. В группе Фосфоглива динамика уровня aminотрансфераз была статистически значимой, а нормализации уровня АлАТ удалось достичь у 33% пациентов, в то время как в группе плацебо — у 19%. Положительная динамика индекса NAFLD fibrosis score была зафиксирована у 42,9% больных в основной группе и только у 26,3% в группе контроля. Данные различия не были достоверными, так как выборка не достигла статистической мощности, однако позволили отметить тенденцию. Профиль безопасности Фосфоглива оказался сопоставимым с таковым плацебо [14].

В настоящей статье приведен анализ окончательных результатов исследования, после статистической обработки всех полученных данных.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив» в лечении пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии.

Задачи исследования включали сравнительную оценку влияния Фосфоглива и плацебо на динамику уровня маркеров воспаления, индекса фибротической активности NAFLD fibrosis score, качества жизни, а также профиля безопасности двух режимов терапии.

Материал и методы исследования

Исследование проводили в 23 клинических центрах РФ. В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с установленным диагнозом «жировая дегенерация печени» (K76.0 по МКБ-10), у которых индекс массы тела (ИМТ) не более 40 кг/м² и уровень aminотрансфераз — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АсАТ) — в сыворотке крови повышены в 1,5–4,5 раза при соотношении АсАТ/АлАТ менее 1, что свидетельствует о неалкогольной природе заболевания.

Критериями не включения являлись ЦП; болезни печени другой этиологии, включая алкогольную; наличие алкогольного анамнеза; наркотическая и алкогольная зависимость (актуальная или в анамнезе); прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторными или гепатотоксическими свойствами; сахарный диабет; соматические заболевания (острые, хронические в стадии обострения, в стадии декомпенсации, тяжелого течения); переносимость компонентов исследуемого препарата; состояние пред-, мено- и постменопаузы, при котором необходима заместительная гормональная терапия; беременность или период грудного вскармливания.

Всего в исследование были включены 180 пациентов. При расчете численности выборки предпо-

чение было отдано модели с неравным числом пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения (2:1), численность которых была статистически обоснована. Распределение пациентов в основную (Фосфоглив) и контрольную (плацебо) группы проводили случайным образом методом блоковой рандомизации.

Потенциальные риски, которым подвергались участники исследования, были незначительными и включали процедуру забора крови из вены, регистрацию ЭКГ и прием исследуемого препарата. Ни одно из перечисленных вмешательств не угрожало жизни пациентов. Все стадии исследования проводили в соответствии с действующим законодательством и Национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Протокол исследования был утвержден Советом по этике Министерства здравоохранения РФ (выписка из протокола заседания № 50 от 14.11.2012 г.). От всех лиц, ставших объектами исследования, было получено добровольное информированное согласие.

В течение первых 2 нед участникам исследования препарат вводили внутривенно струйно по 5 г/сут, затем их переводили на прием внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение последующих 10 нед. Общая продолжительность лечения составила 12 нед. В исследовании использовали плацебо в форме лиофилизата и капсул, что исключало возможность идентификации препарата как исследователями, так и пациентами.

Поскольку «золотым стандартом» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП является биопсия, ее проведение было предусмотрено протоколом исследования. Однако согласия на ее проведение до начала терапии и после завершения курса лечения не было получено ни от одного участника исследования. Использование эластометрии в качестве метода оценки эффективности терапии было невозможно ввиду неравнозначных диагностических возможностей центров исследования. В связи с этим было принято решение ориентироваться на динамику биохимических маркеров воспаления и расчетный показатель — индекс NAFLD fibrosis score.

Статистически значимое положительное влияние Фосфоглива на динамику уровня печеночных аминотрансфераз было продемонстрировано при анализе промежуточных данных. Результаты анализа были опубликованы, они могут служить подтверждением факта, доказанного в более ранних работах. Нельзя отрицать и тот факт, что их чувствительность и специфичность при оценке эффективности терапии ограничены. Так, уровень этих ферментов может не выходить за границы нормы у 78% пациентов с НАЖБП [15, 16], так же как и различные гистологические стадии болезни встречаются при нормальном значении АлАТ [17, 18]. В связи с этим в настоящей статье

мы приводим анализ динамики уровня другого биохимического маркера воспаления — адипонектина, оценку которой проводили в ходе исследования.

Адипонектин — цитокин, секретируемый клетками жировой ткани, обладающий гепатопротекторной активностью. Снижение его уровня ассоциируется с развитием НАСГ и коррелирует с тяжестью течения заболевания [19, 20]. Установлено, что как косвенный маркер активности НАСГ он характеризуется чувствительностью 68% и специфичностью 79% [21]. Высокая специфичность служит обоснованием выбора этого показателя в качестве оценочного критерия эффективности терапии.

Для оценки влияния двух режимов терапии на фиброгенез был использован неинвазивный тест — шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (индекс NAFLD fibrosis score). В основу теста положен логарифмический расчет индекса с помощью значений таких параметров, как возраст, ИМТ, активность АлАТ и АсАТ, уровень тромбоцитов и альбумина; учитывают также наличие нарушения толерантности к глюкозе/сахарного диабета. Значения менее $-1,455$ свидетельствуют о высокой вероятности отсутствия выраженного фиброза (F0–F2), значения более $0,675$ являются предикторами выраженного фиброза (F3–F4). Таким образом, чем выше значение индекса, тем выше вероятность наличия выраженного фибротического поражения печени, а уменьшение его значения свидетельствует о положительной динамике. Валидность индекса NAFLD fibrosis score как скринингового метода была доказана в клинических исследованиях [22]. Кроме того, он рекомендован для диагностики фиброза при НАЖБП (1В) экспертами Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [7].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день валидированных биомаркеров или шкал для неинвазивной оценки динамики фиброза на фоне терапии НАЖБП нет. Вместе с тем авторы европейских клинических рекомендаций не исключают подобной возможности, отмечая, что данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении [23]. Достаточно высокая прогностическая ценность индекса NAFLD fibrosis score как скринингового метода позволяет ожидать сопоставимых результатов при использовании шкалы в качестве суррогатного маркера прогрессирования фиброза. Опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о такой возможности [24]. Совокупность этих данных позволила нам использовать подобную стратегию у пациентов, отказавшихся от проведения биопсии.

Для сравнительного анализа влияния препаратов на качество жизни пациентов был использован специальный валидированный опросник качества жизни для пациентов с хроническими

заболеваниями печени (Chronic Liver Disease Questionnaire – CLDQ) [25].

Оценку безопасности двух режимов терапии проводили на основании регистрации нежелательных явлений и динамики основных физикальных параметров и лабораторных показателей.

В итоговый анализ были включены все пациенты, получившие по крайней мере одну дозу препарата (ИТТ-популяция). Статистический анализ данных проводили с помощью программ Statistica v.12.0 (StatSoft, USA; Лицензия № BGA312G214630A12-W) и Microsoft Excel 2010. Для количественных показателей рассчитывали стандартные характеристики (среднее, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах), для качественных – частотные характеристики признаков в исследуемых группах. Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро–Уилка. Для внутри- и межгрупповых сравнений количественных показателей использовали методы дисперсионного анализа – ANOVA (параметрические методы сравнения средних для случая нормального распределения – t-критерий Стьюдента для независимых выборок или их непараметрические аналоги для случая ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Вилкоксона). Для оценки наличия взаимосвязи качественных показателей проводили анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 , точный критерий Фишера). При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные характеристики популяции

Половая принадлежность и средний возраст пациентов, включенных в основную и контрольную группы, были сопоставимы. В группе Фосфоглива было 65,8% мужчин и 34,2% женщин, средний возраст которых составил $43,1 \pm 11,1$ года. Для группы плацебо значения этих показателей составили 56,7%, 43,3% и $44,9 \pm 10,9$ года соответственно. По основным антропометрическим (табл. 1) и лабораторным (табл. 2) параметрам на скрининге группы также были сопоставимы. Диапазон выявленных достоверных различий средних значений уровня общего холестерина клинической значимости не имел ($5,9 \pm 1,4$ и $5,4 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно).

Противовоспалительное действие

Уровень адипонектина на скрининге в основной и контрольной группах составил 6,5 (4,6; 9,5) и 7,6 (5,5; 10,3) мкг/мл соответственно. Через 12 нед терапии препаратом «Фосфоглив» отмеча-

лась тенденция к положительной динамике показателя, выразившаяся в его повышении до 6,9 (5,0; 9,0) мкг/мл. В то же время на фоне терапии плацебо зафиксирована тенденция к отрицательной динамике – снижение показателя до 7,4 (5,9; 10,1). Примечательно, что наиболее значимыми межгрупповыми различиями оказались при сравнении подгрупп пациентов с более выраженным цитолитическим синдромом (активность АлАТ ≥ 3 норм). Частота положительной динамики уровня адипонектина у пациентов, принимавших Фосфоглив, составила 57,9%, в то время как у пациентов, получавших плацебо, – только 10,0% ($p = 0,019$, критерий Фишера) (рис. 1).

Полученные результаты являются косвенным свидетельством положительного влияния препарата «Фосфоглив» на активность стеатогепатита.

Антифибротическое действие

В исследование не включали пациентов с выраженным фиброзом, о чем свидетельствуют значения индекса на скрининге: $-2,6 \pm 1,2$ и $-2,4 \pm 1,4$ у.е. При этом в основной группе среднее значение показателя осталось практически без изменений, в то время как в контрольной отмечалась его отрицательная динамика, следствием которой стали статистически значимые различия между группами через 12 нед терапии: $-2,5 \pm 1,2$ и $-2,0 \pm 1,3$ у.е. соответственно ($p = 0,009$, t-критерий Стьюдента) (рис. 2).

Это позволяет косвенно судить о том, что Фосфоглив замедляет прогрессирование фибротического процесса в печени и, вероятно, уменьшает риск развития осложнений НАЖБП (ЦП, ГЦК) и смерти от заболевания печени.

Качество жизни

Ответы респондентов продемонстрировали, что введение Фосфоглива уже в течение первых 2 нед приводило к более выраженному улучшению субъективного восприятия такого неприятного симптома, как вздутие живота. При этом межгрупповые различия среднего балла достигли статистической значимости: $5,6 \pm 1,3$ против $5,1 \pm 1,4$ ($p = 0,021$, t-критерий Стьюдента) (рис. 3).

После завершения полного курса лечения пациенты основной группы отмечали более выраженное улучшение общего самочувствия, что выражалось в достоверно более высоком среднем балле по шкале «уровень жизненной энергии»: $5,9 \pm 1,0$ против $5,6 \pm 1,0$ ($p = 0,034$, t-критерий Стьюдента) (рис. 4).

Полученные результаты объясняются не только основными эффектами препарата, но и наличием у ГК адаптогенных свойств, обуславливающих положительную динамику самочувствия пациентов [26]. Возможность улучшения качества жизни на фоне терапии препаратом «Фосфоглив» свидетельствует о достижении при его назначении не

Таблица 1

Основные показатели при физикальном скрининге

| Параметры | Основная группа | Контрольная группа | р-значение (<i>t</i> -критерий Стьюдента) |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|--|
| Рост, см | 172,9±10,2 | 171,7±8,9 | n.s. |
| МТ, кг | 94,0±15,8 | 90,3±15,3 | n.s. |
| Температура тела, °С | 36,6±0,1 | 36,6±0,1 | n.s. |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 125,7±9,0 | 127,1±2,3 | n.s. |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 79,4±7,6 | 78,8±8,3 | n.s. |
| Частота сердечных сокращений, в 1 мин | 71,0±6,6 | 70,7±6,7 | n.s. |
| ИМТ, кг/м ² | 31,4±4,0 | 30,6±4,5 | n.s. |

Формат представления данных: средние значения – $M \pm SD$.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели пациентов на скрининге

| Общий анализ крови | | | |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|--|
| Параметры | Основная группа | Контрольная группа | р-значение (¹ <i>t</i> -критерий Стьюдента; ² <i>U</i> -критерий Манна–Уитни) |
| Эритроциты, ×10 ¹² /л | 4,9± 0,5 | 4,9±0,5 | n.s. ¹ |
| Гемоглобин, г/дл | 15,3(14,1;16,0) | 15,0(13,9;16,0) | n.s. ² |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 6,9(5,8;7,9) | 6,5(5,6;8,5) | n.s. ² |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 232,0(200,5;267,5) | 231,5(196,5;281,5) | n.s. ² |
| Биохимический анализ крови | | | |
| Параметры | Основная группа | Контрольная группа | р-значение (¹ <i>t</i> -критерий Стьюдента; ² <i>U</i> -критерий Манна–Уитни) |
| Общий белок, г/л | 74,4±5,6 | 74,3±4,9 | n.s. ¹ |
| Щелочная фосфатаза, ед/л | 79,0(65,0;95,0) | 80,5(67,0;95,5) | n.s. ² |
| Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л | 92,5(61,0;149,5) | 78,5(50,0;146,0) | n.s. ² |
| Амилаза | 22,3(17,3;30,2) | 26,5(19,8;33,4) | n.s. ² |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,9±1,4 | 5,4±1,2 | 0,017 ¹ |
| Общий билирубин, ммоль/л | 11,0(8,5;15,4) | 10,8(9,1;16,0) | n.s. ² |
| Креатинин, ммоль/л | 77,0(65,0;88,5) | 73,5(61,5;85,0) | n.s. ² |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,8(5,3;6,4) | 5,8(5,4;6,5) | n.s. ² |
| Общий анализ мочи | | | |
| Параметры | Основная группа | Контрольная группа | р-значение (<i>U</i> -критерий Манна–Уитни) |
| рН | 6,0(5,5;6,0) | 6,0(5,5;6,0) | n.s. |
| Плотность, г/мл | 1,025(1,020;1,030) | 1,025 (1,015;1,030) | n.s. |

Формат представления данных: средние значения – $M \pm SD$, медианы – $Me(q25; q75)$.

только медицинской, но и социальной эффективности.

Безопасность

Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии, были единичными; статистически значимых различий в частоте их возникновения между группами не зафиксиро-

вано (табл. 3). Частота развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была незначительной – 10,8 и 10,0% в группах Фосфоглива и плацебо соответственно. Как правило, они были низкой или умеренной степени тяжести; зарегистрировано только одно тяжелое нежелательное явление – в группе плацебо. Тяжелых нежелательных явлений и непредви-

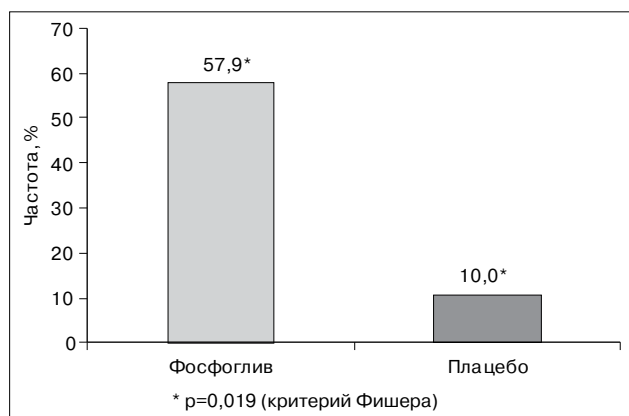


Рис. 1. Частота положительной динамики уровня адипонектина при умеренно высокой активности АЛАТ (≥ 3 норм).

Fig. 1. Adiponectin level improvement rate at moderately high ALT activity (≥ 3 ULN).

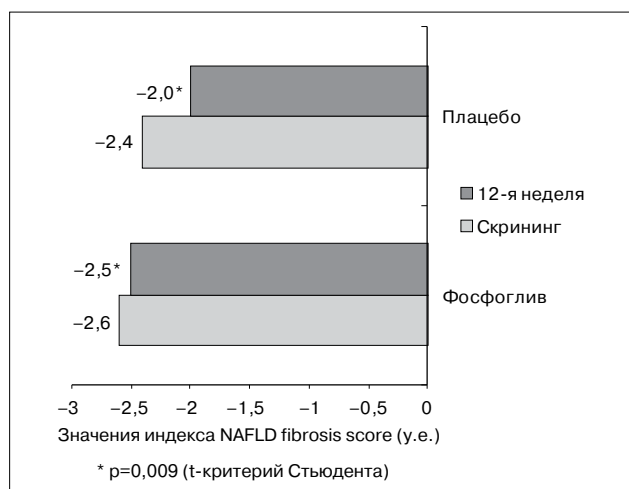


Рис. 2. Динамика средних значений индекса NAFLD fibrosis score на фоне терапии.

Fig. 2. Dynamics of the mean NAFLD fibrosis score at the background of treatment.

денных нежелательных реакций ни в одной из групп не отмечено. Летальных исходов в течение всего курса лечения не зарегистрировано. После завершения исследования наблюдение за пациентами продолжают, для того чтобы иметь возможность проводить оценку долгосрочного влияния терапии препаратом «Фосфоглив» на общую смертность и летальность при заболеваниях печени.

Динамика основных антропометрических параметров и лабораторных показателей в группах была сопоставимой. Единичные случаи статистически значимых различий, зафиксированных для значений уровня эритроцитов, их среднего объема, ширины распределения тромбоцитов, уровня лактатдегидрогеназы и холестерина липопротеидов низкой плотности клинической значимости не имели.

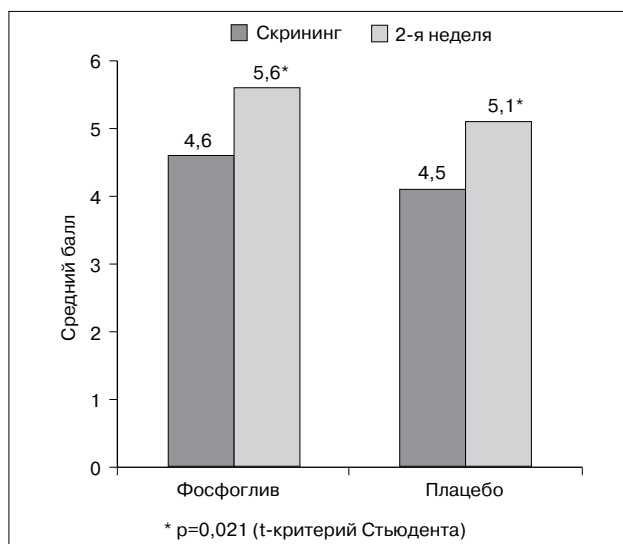


Рис. 3. Динамика субъективного восприятия вздутия живота на фоне терапии.

Fig. 3. Dynamics of flatulence the background of treatment.

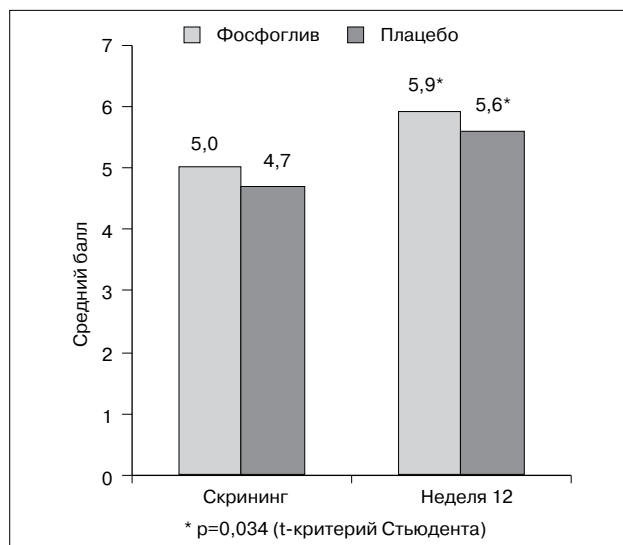


Рис. 4. Динамика субъективного восприятия уровня жизненной энергии на фоне терапии.

Fig. 4. Dynamics of level of energy perception of the background of treatment.

Выводы

Таким образом, назначение препарата «Фосфоглив» пациентам с НАЖБП дополнительно к диете и физическим упражнениям:

- обеспечивает статистически более значимое повышение уровня адипонектина;
- предотвращает отрицательную динамику индекса NAFLD fibrosis score;
- способствует улучшению качества жизни;
- характеризуется профилем безопасности сопоставимым с таковым плацебо.

Полученные результаты дают основание ожидать на фоне терапии НАЖБП, включающей

Таблица 3

Частота возникновения нежелательных явлений на фоне терапии, %

| Нежелательные явления | Основная группа | Контрольная группа | р-значение (фи-критерий) |
|--|-----------------|--------------------|--------------------------|
| Повышение АЛАТ | 8,3 | 5,0 | n.s. |
| Повышение АсАТ | 5,0 | 1,7 | n.s. |
| Повышение гамма-глутамилтранспептидазы | 4,2 | 3,3 | n.s. |
| Повышение креатинфосфокиназы | 1,7 | 1,7 | n.s. |
| Острое респираторное заболевание | 1,7 | 1,7 | n.s. |
| Дислипидемия | 1,7 | 0,0 | — |
| Гипергликемия | 1,7 | 0,0 | — |
| Повышение АД | 1,7 | 0,0 | — |
| Повышение уровня щелочной фосфатазы | 0,8 | 3,3 | n.s. |
| Тромбоцитопения | 0,8 | 0,0 | — |
| Сухость во рту | 0,8 | 0,0 | — |
| Миозит | 0,0 | 1,7 | — |
| Гипотония | 0,0 | 1,7 | — |
| Суставной синдром | 0,0 | 1,7 | — |

Фосфоглив, уменьшение активности стеатогепатита, замедление прогрессирования фиброза, улучшение прогноза заболевания, а также высокую

удовлетворенность пациентов при благоприятном профиле безопасности.

Конфликт интересов. Данное оригинальное исследование было проведено при финансовой поддержке компании «Фармстандарт».

Conflict of interest. This original investigation was supported by PJSC Pharmstandard.

Список литературы/References

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2015. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 6:31-41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 6:31-41].
3. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016. doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012.
4. Sun Xiao-peng, Shi Ran-ran, Yuan Xue-qiang. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- α , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat. *Heilongjiang Med Pharm* 2011: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm.
5. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. And its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22(6):709-24.
6. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10;83(15-16):531-9.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 2:24-42 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Diagnostics and treatment pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association // *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 2:24-42].
8. Jingze Zhang, Wenyuan Gao, Shufang Bai et al. Glycyrrhizic Acid-Phospholipid Complex: Preparation Process Optimization and Therapeutic and Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *Lat Am J Pharm* 2011; 30 (8):1621-30.
9. Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н. Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив». *Биомед химия* 2012; 58(5):564-72. [Voskresenskaya A.A., Medvedeva N.V., Prozorovskiy V.N. Absorption of glycyrrhizic acid as a part of a «Phosphogliv» drug. *Biomed Chem* 2012; 58(5):564-72].
10. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Фалеева О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых показателей воспаления и возможности их фармакологической коррекции у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Мед вестн Северного Кавказа* 2009; 2:25-30. [Gejvandova N.I., Belova N. G., Faleyeva O.V. et al. Clinical and pathogenic value of inflammatory parameters and their pharmacological correction options in nonalcoholic fatty liver disease. *Med vestn Severnogo Kavkaza* 2009; 2:25-30].

11. *Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М.* Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2010; 3:3-11 [*Vyuchnova Ye.S., Maev I.V., Babina S.M.* Efficacy of essential phospholipids in treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010; 3:3-11].
12. *Недогода С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А.* Алгоритм выбора терапии при неалкогольном гепатите на фоне метаболического синдрома. *Вестн ВолГМУ* 2013; 2(46):92-5. [*Nedogoda S.V., Sanina T.N., Pochepstov D.A.* Treatment algorithm for non-alcoholic hepatitis at metabolic syndrome. *Vestn VOLGGMU* 2013; 2(46):92-5].
13. *Мойсеенко В.А., Манжалый Э.Г.* Возможности применения препарата «Фосфоглив» в лечении стеатогепатита с сопутствующим хроническим колитом. *Сучасна гастроентерологія* 2014; 2(76):107-14 [*Moyseyenko V.A., Manzhaly E.G.* Options of «Phosphogliv» application for the treatment of steatohepatitis combined to chronic colitis. *Suchasna gastroenterologiya* 2014; 2(76):107-14].
14. *Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С.* и др. Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12). *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2015; 5:16-22. [*Nedogoda S.V., Chumachek Ye.V., Sanina M.S.* et al. «Phosphogliv®» application in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: multicenter randomized double blind placebo-controlled study «Gepard» preliminary data (PHG-M2/P02-12). *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2015; 5:16-22].
15. *Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R.* et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 6(40):1387-95.
16. *Torres D.M., Harrison S.A.* Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 6(134):1682-98.
17. *Mofrad P., Contos M.J., Haque M.* et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 6(37): 1286-292.
18. *Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E.* et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 3(48): 792-8.
19. *Buechler C., Wanninger J., Neumeier M.* Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol* 2011.21; 17(23):2801-11. doi: 10.3748/wjg.v17.i23.2801.
20. *Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R.* et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x.
21. *Argentou M., Tiniakos D.G., Karanikolas M.* et al. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2009;9(19):1313-23.
22. *Angulo P., Hui J.M., Marchesini G.* et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846-54. Doi: 10.1002/hep.21496.
23. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
24. *Treeprasertsuk S., Björnsson E., Enders F.* et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19(8):1219-29. doi:10.3748/wjg.v19.i8.1219.
25. *Younossi Z.M., Guyatt G., Kiwi M.* et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45:295-300.
26. *Winston D., Maimes S.* Adaptogens herbs for strength, stamina and stress relief. Vermont: Healing Arts Press. Rochester; 2007.