

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при лечении больных алкогольной болезнью печени

И. Г. Бакулин¹, Н. А. Бохан², П. О. Богомолов³, Н. И. Гейвандова⁴, М. В. Мацевич⁵, М. А. Винникова⁶, В. Г. Морозов⁷, О. М. Хромцова⁸, Г. С. Солдатова⁹, О. Ю. Ширяев¹⁰, Р. Д. Илюк¹¹, К. В. Рыбакова¹¹, А. Г. Катковская¹², С. В. Теплых¹³, А. А. Багрецова¹⁴, М. В. Краснова¹⁵, Е. В. Алексеева¹⁶, А. В. Анипченко¹⁷, Е. В. Баскаков¹⁸

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

²Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт психического здоровья, г. Томск, Российская Федерация

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

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

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва, Российская Федерация

⁶ФГБУЗ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁷ООО «Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Российская Федерация

⁸Муниципальное бюджетное учреждение «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁹Учреждение РАН «Центральная клиническая больница Сибирского отделения РАН», г. Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ООО «Лион-Мед», г. Воронеж, Российская Федерация

¹¹ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹²ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России», г. Новосибирск, Российская Федерация

¹³ООО «Профессорская клиника», г. Пермь, Российская Федерация

¹⁴ФГУ «Северный медицинский клинический центр им. Н. А. Семашко Федерального медико-биологического агентства России», г. Архангельск, 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 Str., 310

Поступила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

Принята: 16.01.2017 / Accepted: 16.01.2017

¹⁵Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Российская Федерация

¹⁶Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁷Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская наркологическая больница», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸ГБУЗ «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация

Efficacy and safety of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) combination for alcoholic liver disease: results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12)

I.G. Bakulin¹, N. A. Bokhan², P.O. Bogomolov³, N.I. Geyvandova⁴, M.V. Matsiyevich⁵, M.A. Vinnikova⁶, V.G. Morozov⁷, O.M. Khromtsova⁸, G.S. Soldatova⁹, O.Yu. Shirayev¹⁰, R.D. Ilyuk¹¹, K.V. Rybakova¹¹, A.G. Katkovskaya¹², S.V. Teplykh¹³, A.A. Bagretsova¹⁴, M.V. Krasnova¹⁵, Ye.V. Alekseyeva¹⁶, A.V. Anipchenko¹⁷, Ye.V. Baskakov¹⁸

¹ Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center», Moscow healthcare department, Moscow, the Russian Federation

² Institution of the Russian Academy of Sciences Tomsk Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Research institute of mental health, Tomsk, Russian Federation

³ LLC «Tsentrsoyuz clinical hospital», Moscow, the 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 State government-financed healthcare institution of the Moscow region «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow, the Russian Federation

⁶ Federal state government-financed healthcare institution «Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology» Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁷ LLC «Medical company «Gepatolog», Samara, the Russian Federation

⁸ Municipal government-financed institution «Central city hospital #7» Yekaterinburg, the Russian Federation

⁹ Institution of the Russian Academy of Sciences «Central hospital of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, the Russian Federation

¹⁰ LLC «Lion-med», Voronezh, the Russian Federation

¹¹ Federal state institution «Bekhterev Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute», St. Petersburg, the Russian Federation

¹² Federal state government-financed healthcare institution «Siberian district medical center of Federal Medical-Biological Agency of Russia», Novosibirsk, the Russian Federation

¹³ LLC «Professorskaya clinic», Perm, the Russian Federation

¹⁴ Federal state institution «Semashko Northern medical clinical center of Federal Medical-Biological Agency of Russia», Arkhangelsk, the Russian Federation

¹⁵ Municipal government-financed healthcare institution «Podgorbunsky City hospital #3», Kemerovo, the Russian Federation

¹⁶ Municipal Autonomous healthcare institution «City hospital #40», Yekaterinburg, the Russian Federation

¹⁷ Saint-Petersburg state healthcare institution «City narcological hospital», St. Petersburg, the Russian Federation

¹⁸ State government-financed healthcare institution «Yaroslavl regional clinical narcological hospital», Yaroslavl, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив®» (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП).

Материал и методы. В исследование были включены 120 пациентов с АБП, рандомизированных в две группы одинаковой численности. Пациентам основной группы (группа А) были проведены 2 курса терапии: сначала — 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 24 нед). Пациенты группы сравнения (группа В) получили плацебо по той же схеме. Проведена оценка динамики уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратамино-

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of two medicinal forms of the drug «Phosphogliv®» (lyophilizate for intravenous injection and capsules) for treatment of alcoholic liver disease (ALD).

Material and methods. The original study included overall 120 patients with ALD, who were randomized in two identical groups. The patients of the main group (group A) received 2 courses of therapy: the first — Phosphogliv 5 mg/day as intravenous bolus injection for 2 wks, followed by the oral intake of 2 capsules t.i.d. for 10 wks (the total treatment duration was 24 wks). Patients of the control group (group B) received placebo in the same regimen. The dynamics of serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), liver scores by noninvasive FibroMax test was applied to assess the treatment efficacy and safety, along with change in quality of life of patients.

трансферазы (АсАТ) в сыворотке крови, изменений состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста ФиброМакс, влияния терапии на качество жизни и безопасность пациентов.

Результаты. Через 24 нед в группе А по сравнению с группой В было зафиксировано более низкое среднее значение АлАТ — 35,2±29,4 Ед/л против 48,4±36,1 Ед/л ($p=0,044$), у большого числа пациентов значения АсАТ достигли нормальных значений — 69,4% против 47,7% ($p=0,034$), оказалась выраженной степень снижения *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ) — 47,4±36,5% против 25,1±63,9% ($p=0,039$), стал меньше удельный вес пациентов со значениями шкалы АктиТест в диапазоне А2–А3 — 8,5% против 21,4% ($p<0,05$) и не осталось ни одного пациента со значениями шкалы ФиброТест в диапазоне F3–F4, по данным Опросника SF-36 была зарегистрирована достоверно более выраженная положительная динамика по шкалам, характеризующим жизненную активность и социальное функционирование. Профиль безопасности в двух группах был сопоставимым.

Выводы. В качестве ожидаемых эффектов препарата следует рассматривать уменьшение активности воспаления в печени, холестаза и при более длительных сроках наблюдения, выраженности фиброза, улучшение качества жизни при благоприятном профиле безопасности.

Ключевые слова: Фосфоглив®, гепатопротектор, алкогольная болезнь печени, воспаление, фиброз, качество жизни.

Results. In 24 wks in group A in comparison to the group B significantly lower mean ALT level was found: 35,2±29,4 U/l vs 48,4±36,1 U/l ($p=0,044$), AST level became normal in higher rate of patients: 69,4% vs 47,7% ($p=0,034$), that had more prominent decrease in gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) level — 47,4±36,5% vs 25,1±63,9% ($p=0,039$), the rate of patients with Aktitest A2-A3 range decreased — 8,5% vs 21,4% ($p<0,05$) with no patients remained in FibroTest F3–F4 range; significantly more pronounced improvement by the vitality and social functioning scales of «SF-36» questionnaire was registered. The safety profile was comparable in both groups.

Conclusions. Expected effects of the drug include reduction of inflammatory activity in the liver, improvement of cholestasis at longer follow-up period, decrease in fibrosis severity, improvement of quality of life at favorable safety profile.

Key words: Phosphogliv®, hepatoprotector, alcoholic liver disease, inflammation, fibrosis, quality of life.

Для цитирования: Бакулин И.Г., Бокхан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Мациевич М.В., Винникова М.А., Морозов В.Г., Хромцова О.М., Солдатова Г.С., Ширяев О.Ю., Илюк Р.Д., Рыбакова К.В., Катковская А.Г., Теплых С.В., Багрецова А.А., Краснова М.В., Алексеева Е.В., Анипченко А.В., Баскаков Е.В. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при лечении больных с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):57-68.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-57-68

For citation: Bakulin I.G., Bokhan N.A., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Matsiyevich M.V., Vinnikova M.A., Morozov V.G., Khromtsova O.M., Soldatova G.S., Shiryayev O.Yu., Ilyuk R.D., Rybakova K.V., Katkovskaya A.G., Teplykh S.V., Bagretsova A.A., Krasnova M.V., Alekseyeva Ye.V., Anipchenko A.V., Baskakov Ye.V. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) combination for alcoholic liver disease: results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):57-68.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-57-68

Введение

Несмотря на то что точных данных об эпидемиологии *алкогольной болезни печени* (АБП) в Российской Федерации нет, даже имеющиеся цифры свидетельствуют о высокой медико-социальной значимости заболевания для современного здравоохранения. Согласно данным литературы, в РФ примерно у 40% населения имеются факторы риска развития АБП [1], а результаты эпидемиологического исследования распространенности диффузных заболеваний печени в РФ на примере

г. Москвы указывают на то, что АБП занимает второе место после неалкогольной жировой болезни печени, составляя 18,1% [2].

В соответствии с современными рекомендациями Европейской [3] и Американской [4] ассоциаций по изучению печени все пациенты, независимо от стадии заболевания, должны полностью отказаться от приема алкоголя. Единственным видом медикаментозной терапии АБП являются кортикостероиды, доказавшие свою эффективность при тяжелом *алкогольном стеатогепатите* (АСГ). В Кохрановском мета-анализе, включавшем 15

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), было продемонстрировано, что при лечении кортикостероидами отмечается тенденция к улучшению краткосрочного жизненного прогноза при АСГ в подгруппе пациентов со значимой дискриминантной функцией Меддрей не менее 32 или печеночной энцефалопатией [5]. Два других мета-анализа также показали повышение выживаемости пациентов с тяжелым АСГ в течение первых нескольких месяцев наблюдения [6, 7]. На основании этого Европейской и Американской ассоциациями по изучению печени в качестве терапии первой линии пациентам с тяжелым АСГ (дискриминантная функция Меддрей ≥ 32 в сочетании с печеночной энцефалопатией или без нее) рекомендовано назначение преднизолона в дозе 40 мг/сут внутрь или в эквивалентной дозе внутривенно курсом 28 дней [3, 4].

В терапии тяжелых форм АСГ ограниченную эффективность продемонстрировали пентоксифиллин и N-ацетилцистеин. В мета-анализе, включавшем 22 РКИ, были получены данные, свидетельствующие о том, что при лечении пациентов с тяжелым АСГ получен эффект от назначения комбинации преднизолона и N-ацетилцистеина, а также о некотором благоприятном влиянии на течение болезни монотерапии пентоксифиллином [8]. Европейскими и Американскими рекомендациями предусмотрена возможность назначения пентоксифиллина в качестве альтернативы преднизолону при начавшемся сепсисе в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед [3, 4]; в Европейских рекомендациях также указано на возможность применения N-ацетилцистеина в комбинации с преднизолоном [3].

Четких рекомендаций для назначения лекарственных препаратов при более легких формах АБП (дискриминантная функция Меддрей < 32 , отсутствие печеночной энцефалопатии) на сегодняшний день нет. Об этом свидетельствуют и результаты уже упоминавшегося нами мета-анализа [5], согласно которым кортикостероиды не влияют на выживаемость этой категории пациентов с АБП. В Европейских и Американских рекомендациях для лечения этих больных рекомендованы только отказ от употребления алкоголя и нутриционная поддержка при необходимости [3, 4].

На сегодняшний день в качестве терапии АБП предложено большое количество препаратов, которые находятся в стадии изучения. Некоторые из них: витамин E, силимарин, колхицин, пропильтиоурацил, инсулин, глюкагон, анаболические стероиды, блокаторы кальциевых каналов, полиненасыщенный лецитин и ряд других, — не показали достаточной эффективности [9]. На ранних стадиях изучения находятся антибиотики, пробиотики, антитела IgG к липополисахаридам, мелатонин, цинк, антагонисты FX-рецепторов, микроРНК, ингибиторы каспаз, антагонисты рецептора *интерлейкина* (ИЛ)-1, микофенолат, метадоксин, mitoQ, гранулоцитар-

ный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, ИЛ-22 [10].

Наиболее перспективными терапевтическими мишенями при АБП являются основные звенья патогенеза алкогольного поражения печени. Этанол и его метаболит ацетальдегид вызывают избыточный рост кишечной микрофлоры и способствуют повышению проницаемости кишечной стенки. Бактериальные липополисахариды и белковые молекулы, ассоциированные с повреждениями, по системе воротной вены проникают в печень, вызывая через *Толл-подобные рецепторы 4-го типа* (TLR4) активацию клеток Купфера, которые начинают продуцировать провоспалительные (*фактор некроза опухоли альфа* — ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-10) цитокины. Провоспалительные цитокины вызывают воспаление в печени, некроз и апоптоз гепатоцитов, противовоспалительные стимулируют регенеративные процессы. От соотношения процессов воспаления и регенерации зависят течение болезни и прогноз для пациента. Кроме того, провоспалительные цитокины и ацетальдегид вызывают гиперпродукцию свободных кислородных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу. Через *фактор роста опухоли бета* (TGF β) клетки Купфера активируют звездчатые клетки, которые переходят в активированные миофибробласты и начинают активно продуцировать коллаген, способствуя прогрессированию фиброза [10–12].

Из этого следует, что для обсуждения в качестве основных точек приложения терапии АБП могут быть предложены: кишечный микробиом и бактериальные липополисахариды; белковые молекулы, ассоциированные с повреждениями; TLR4; клетки Купфера и продуцируемые ими провоспалительные/противовоспалительные цитокины; каспазы, запускающие апоптоз; свободные кислородные радикалы; TGF β и звездчатые клетки печени.

Таким образом, с учетом того, что основные терапевтические мишени при АБП известны, а медикаментозные методы лечения нетяжелых форм заболевания в международных рекомендациях не описаны, внимание исследователей привлекают отечественные препараты, целесообразность применения которых патогенетически обоснована и которые показали определенную клиническую эффективность.

В РФ зарегистрирован оригинальный, не имеющий аналогов препарат — Фосфоглив[®], являющийся уникальной разработкой отечественных ученых (НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича), представляющий собой защищенную патентом фиксированную комбинацию двух активных веществ — *глицерризиновой кислоты* (ГК) и *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФ).

Патогенетическое обоснование назначения Фосфоглива[®] при АБП базируется прежде всего на фармакологических эффектах ГК. В экспериментальных исследованиях показаны ее ингибирующее

влияние на TLR4 [13] и каспазу-3 [16], способность угнетать выработку ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α [14], стимулировать образование ИЛ-10 [15], связывать свободные кислородные радикалы [17, 18], угнетать синтез коллагена звездчатыми клетками через подавление экспрессии гена коллагена 1-го типа [19] и уничтожать активированные звездчатые клетки через стимулирующее влияние на натуральные киллеры [20].

До настоящего времени было проведено несколько небольших клинических исследований с целью оценки эффективности и безопасности Фосфоглива® при АБП, результаты которых опубликованы в открытых источниках. В этих исследованиях продемонстрированы положительное влияние препарата на динамику уровня печеночных аминотрансфераз и провоспалительных цитокинов, уменьшение степени выраженности жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования, активности воспаления и стадии фиброза по данным неинвазивного теста ФиброМакс при благоприятном профиле безопасности [24–28].

Ранее были опубликованы предварительные результаты клинического исследования «Ягуар», полученные на основании статистической обработки и анализа данных 24 пациентов, завершивших полный курс терапии и расслепленных в установленном порядке. Они подтвердили эффективность Фосфоглива® в отношении снижения активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), положительной динамики шкал теста ФиброМакс, характеризующих выраженность стеатоза, воспаления и фиброза, а также благоприятный профиль безопасности [29].

В настоящей статье приведен анализ окончательных результатов клинического исследования «Ягуар».

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование «Ягуар» (Разрешение МЗ РФ № 445 от 18.10.2012; Протокол № 51 заседания Совета по этике МЗ РФ от 28.11.2012) проводили в 20 клинических центрах РФ в соответствии со стандартами GCP, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», требованиями Федерального закона РФ № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и правилами Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ 52379-2005).

Цель и задачи исследования

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения двух лекарственных форм препарата Фосфоглив® (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с АБП. Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

Первичные задачи:

- оценить влияние терапии препаратом Фосфоглив / плацебо на динамику уровней АлАТ и АсАТ;
- оценить безопасность терапии препаратом Фосфоглив / плацебо.

Вторичные задачи:

- оценить влияние терапии препаратом Фосфоглив / плацебо на динамику состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста ФиброМакс;
- оценить влияние терапии препаратом Фосфоглив / плацебо на качество жизни пациентов.

Исследуемая популяция

В исследование были включены 120 пациентов с АБП, которых методом блоковой рандомизации распределили в две группы одинаковой численности — А и В. Величины выборки исследуемых групп, необходимые для доказательной оценки эффективности и безопасности терапии, были рассчитаны с использованием анализа мощности [30, 31].

В исследование включали пациентов с алкогольным анамнезом (не менее 2 положительных ответов при заполнении Опросника CAGE); имеющих повышенный уровень АсАТ и/или АлАТ в сыворотке крови в 1,5–4,5 раза; готовых к воздержанию от употребления алкоголя в течение всего периода участия в исследовании.

Основные критерии исключения: цирроз печени; жировая дистрофия печени неалкогольной этиологии; уровень АсАТ и/или АлАТ, превышающий норму менее чем в 1,5 раза и более чем в 4,5 раза; наркотическая зависимость в анамнезе и/или употребление алкоголя и/или других психоактивных веществ на момент включения в исследование; алкогольный делирий; заболевания печени неалкогольной этиологии; патология сосудов печени; желчнокаменная болезнь и некалькулезный холецистит острый или хронический в стадии обострения; ВИЧ-инфекция; прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих свойством гепатотоксичности или оказывающих антифибротическое и гепатопротекторное действие; острое, хроническое в стадии обострения, декомпенсированное, плохо контролируемое заболевание; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы; глюкозогалактозная мальабсорбция; онкологические заболевания; коллагенозы; беременность или период лактации; индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого препарата; участие в другом клиническом исследовании или приём любого исследуемого препарата в течение 4 нед до включения в исследование.

Потенциальные риски, которым подвергались участники исследования, были незначительными и включали процедуру получения крови из вены, регистрацию электрокардиограммы, прием исследуемого препарата. Ни одно из перечисленных вмешательств не угрожало жизни пациентов. Все стадии исследования проводили в соответствии с действующим законодательством и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Протокол исследования был утвержден Советом по этике МЗ РФ (выписка из Протокола заседания № 43 от 11.07.2012 г.). От всех лиц, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Терапия

Пациентам основной группы (группа А) в течение первых 2 нед вводили препарат Фосфоглив® в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно, а затем их переводили на прием препарата внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед. Далее проводили повторный курс с внутривенным введением препарата и приемом его внутрь. Общая продолжительность терапевтического курса составила 24 нед (6 мес). Пациенты группы сравнения (группа В) получали плацебо по такой же схеме. Плацебо также было представлено двумя лекарственными формами — лиофилизатом и капсулами, которые не отличались от лекарственных форм исследуемого препарата. Обязательным условием для всех участников исследования было соблюдение абстиненции, являющейся признанным стандартом лечения АБП.

Критерии эффективности и безопасности

Согласно международным рекомендациям, «золотым стандартом» оценки активности воспалительного процесса в печени и стадии фиброза является биопсия [3, 4]. Проведение данной диагностической процедуры было предусмотрено протоколом исследования при условии отсутствия противопоказаний и подписания добровольного информированного согласия пациентом. Все участники исследования от проведения биопсии отказались.

В настоящее время надежные неинвазивные тесты для оценки течения АБП являются предметом научных изысканий [3]. В этой ситуации в связи с отсутствием валидированных методов в качестве критерия оценки эффективности нами была выбрана динамика уровня печеночных аминотрансфераз и значений шкал ФиброМакс — неинвазивный показатель воспаления, стеатоза и фиброза печени.

АлАТ и АсАТ — непрямые биохимические маркеры активности воспалительного процесса в печени. Чувствительность печеночных аминотрансфераз для верификации алкогольной природы заболевания низкая — 35 и 50% соответственно при приемлемой специфичности — 86 и 82% [32]. Повышение их уровня в сыворотке крови, как правило, отмечается

у большинства пациентов с АБП [33], что объясняет, наряду с доступностью, широкое применение этого показателя в рутинной клинической практике. Эти данные позволяют говорить о том, что в случае исходно повышенного уровня аминотрансфераз у пациента с АБП его положительную динамику можно трактовать как косвенный показатель уменьшения активности воспаления ткани печени.

ФиброМакс — неинвазивный тест, включающий несколько интегральных шкал, рассчитываемых на основании значений показателей α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполиipoproteина А1, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ), общего билирубина, АлАТ, АсАТ, триглицеридов, общего холестерина и глюкозы. Для не прямой оценки активности воспаления и выраженности фиброза были использованы шкалы АктиТест и ФиброТест соответственно. Использование теста и его отдельных шкал для оценки течения АБП апробировано в клинических исследованиях [34–36], а шкала ФиброТест включена в Европейские рекомендации в качестве метода скрининга [3]. При отсутствии результатов морфологического исследования динамику значений шкал рассматривают как не прямое свидетельство изменения активности воспаления и выраженности фиброза.

Анализ общей смертности и летальности при заболеваниях печени, а также угрожающих жизни осложнений АБП не входил в задачи исследования, что объяснялось нетяжелой категорией пациентов, включенных в исследование. В качестве критериев эффективности использовали динамику неинвазивных маркеров, в частности значений шкалы ФиброТест, которые имеют прогностическое значение [34]. При этом мониторинг состояния пациентов проводили в течение всего периода их участия в исследовании и продолжают после его завершения, что, возможно, позволит получить информацию о средне- и долгосрочной летальности и осложнениях, ассоциированных с заболеванием печени.

Для оценки качества жизни использовали широко применяемый на практике и в клинических исследованиях Опросник SF-36.

Анализ безопасности проводили на основании регистрации нежелательных явлений, а также оценки динамики основных физикальных параметров и лабораторных показателей.

Методы статистической обработки

В анализ были включены все пациенты, получившие по крайней мере одну дозу препарата (ITT-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, медиану, интерквартильный размах, для качественных — частотные характеристики признаков в исследуемых группах.

Таблица 1

Исходные демографические и антропометрические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа А		Группа В		р-значение
	М	SD	М	SD	
Демографические					
Мужчины, %	85,0		81,7		n.s. §
Женщины, %	15,0		18,3		n.s. §
Средний возраст, годы	43,0	8,5	43,3	9,3	n.s.*
Антропометрические					
Рост, см	175,4	7,1	176,5	8,0	n.s.*
Масса тела, кг	83,4	14,1	84,3	16,1	n.s.*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1	4,0	26,9	4,2	n.s.*

§ Критерий Фишера; *U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента

Таблица 2

Исходные физикальные параметры пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа А		Группа В		р-значение*
	М	SD	М	SD	
Температура тела, °С	36,5	0,2	36,5	0,2	n.s.
САД, мм рт. ст.	124,7	9,2	126,3	10,8	n.s.
ДАД, мм рт. ст.	79,7	6,9	80,4	9,2	n.s.
ЧСС, в 1 мин	74,0	7,8	74,1	9,3	n.s.
ЧДД, в 1 мин	16,4	1,7	16,6	1,5	n.s.

* U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента

Примечание. САД – систолическое артериальное давление (АД), ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений

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, метод множественных сравнений Ньюмена–Кейлса или их непараметрические аналоги для случая ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни, T-критерий Вилкоксона). Для оценки наличия взаимосвязи качественных показателей использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 , точный критерий Фишера). При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ исходных характеристик пациентов

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, по исходным демографическим и антропометрическим характеристикам, а также физикальным

параметрам пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы.

Средние значения основных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи в группах на скрининге также были сопоставимы (табл. 3).

Это свидетельствует о том, что исходные характеристики пациентов не могли повлиять на исходы лечения и полученные данные об эффективности и безопасности изучаемых препаратов можно объяснить их фармакологическим действием.

Динамика биохимических показателей

Динамика активности АлАТ и АсАТ

Анализ динамики значений АлАТ и АсАТ позволяет получить косвенные доказательства того, что назначение Фосфоглива® в сочетании с абстиненцией обеспечивают более значимое уменьшение активности воспалительного процесса в печени. Несмотря на то что снижение среднего значения АлАТ на фоне лечения отмечалось в обеих группах, при использовании Фосфоглива® сразу наметилась тенденция к более выраженной динамике. После полного завершения двух циклов терапии (24 нед) среднее значение АлАТ в группе А было статистически значимо ниже, чем

Таблица 3

Исходные значения лабораторных показателей у пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа А		Группа В		р-значение*
	М	SD	М	SD	
Общий анализ крови					
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,7	0,6	4,6	0,6	n.s.
Гемоглобин, г/дл	15,0	1,7	14,8	1,6	n.s.
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,0	2,0	7,5	3,2	n.s.
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	253,7	94,8	252,7	106,8	n.s.
Протромбиновое время, с	10,6	1,1	10,7	1,0	n.s.
МНО, у.е.	1,0	0,1	1,0	0,1	n.s.
Биохимический анализ крови					
Общий белок, г/л	72,8	5,2	73,8	6,6	n.s.
Альбумин, г/л	45,2	3,0	44,5	3,8	n.s.
Билирубин, мкмоль/л					
общий	11,7	7,3	12,5	6,5	n.s.
прямой	3,3	2,7	4,0	3,3	n.s.
Креатинин, мкмоль/л	72,8	14,8	71,8	16,3	n.s.
Холестерин общий, ммоль/л	6,0	1,2	5,6	1,3	n.s.
АлАТ, Ед/л	86,7	35,3	92,3	34,1	n.s.
АсАТ, Ед/л	58,9	25,5	59,8	28,8	n.s.
ГГТ, Ед/л	178,1	166,4	199,3	199,1	n.s.
Глюкоза, ммоль/л	5,6	1,0	5,9	1,1	n.s.
Общий анализ мочи					
рН	5,89	0,55	5,91	0,48	n.s.
Относительная плотность, г/мл	1,02	0,01	1,02	0,01	n.s.

* U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента

в группе В ($35,2 \pm 29,4$ Ед/л против $48,4 \pm 36,1$ Ед/л; $p=0,044$, U-критерий Манна–Уитни) (рис. 1), при этом разница показателя фермента до и после лечения составила 51,5 Ед/л (59,4%) и 43,9 Ед/л (47,6%) соответственно.

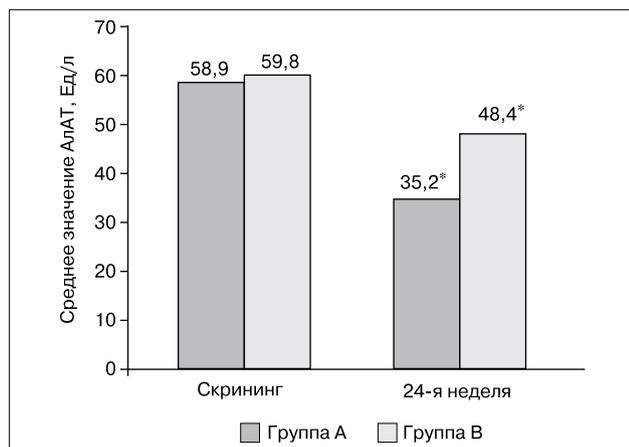


Рис. 1. Динамика средних значений АлАТ в группах

Fig. 1. Dynamics of mean ALT levels in study groups

Также отмечена тенденция к более выраженной положительной динамике уровня АсАТ в группе А. Несмотря на то что разница средних значений показателя между группами не достигла статистической значимости, через 24 нед терапии среди пациентов, получавших Фосфоглив®, доля лиц с нормальным значением АсАТ оказалась статистически значимо больше (69,4% против 47,7%; $p=0,034$, χ^2) (рис. 2).

Динамика уровня ГГТ

Несмотря на то что оценка влияния терапии на динамику уровня ГГТ не входила в задачи исследования, при анализе полученных данных было установлено, что в группе А терапия оказывает более выраженное воздействие на этот показатель. При сопоставимых средних значениях ГГТ на скрининге через 24 нед терапии между группами отмечались статистически значимые различия ($63,3 \pm 70,2$ Ед/л в группе А против $113,3 \pm 154,0$ Ед/л в группе В; $p=0,044$, t-критерий Стьюдента) (рис. 3). Степень снижения показателя в основной группе составила $47,4 \pm 36,5\%$, а в группе сравнения – $25,1 \pm 63,9\%$ ($p=0,039$, t-критерий Стьюдента).

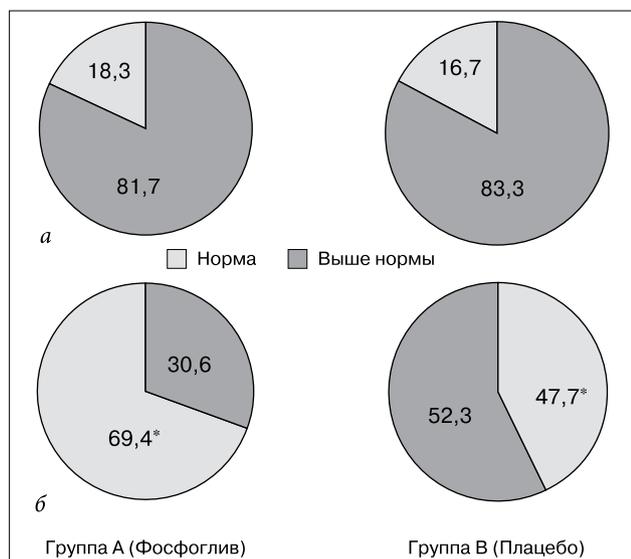


Рис. 2. Распределение пациентов (в %) в зависимости от значений АсАТ на скрининге (а) и через 24 нед терапии (б)

Fig. 2. Patient distribution (%) according to AST level at the screening stage (a) and in 24 wks of treatment (b)

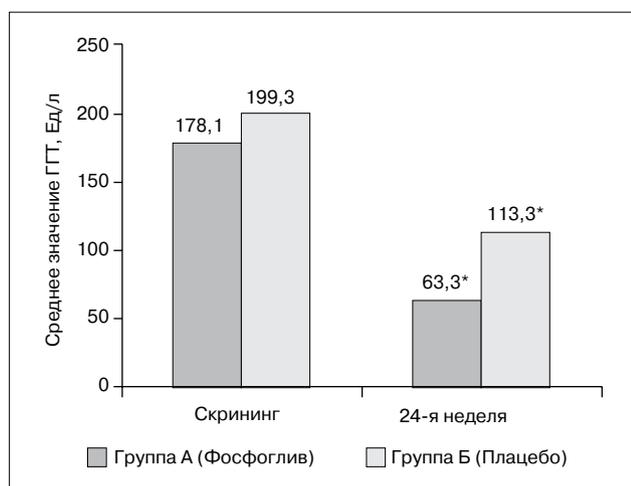


Рис. 3. Динамика средних значений ГГТ в группах
Fig. 3. Dynamics of mean GGT levels in study groups

Эти данные можно интерпретировать как непря- мое свидетельство того, что применение препара- та Фосфоглив® при АБП обеспечивает некоторое уменьшение выраженности явлений холестаза. Не смотря на то что полученные результаты нельзя назвать ожидаемыми, они могут быть подкреплены данными литературы, согласно которым у ГК предполагается наличие определенного антихолестати- ческого действия [37, 38]. Данный эффект, вероятно, обусловлен прегнан-Х-рецепторопосредованной экс- прессией СУРЗА4.

Динамика не прямых показателей активности воспаления и фиброза (по данным неинвазивного теста ФиброМакс)

Результаты анализа динамики не прямых пока- зателей фиброза и активности воспаления по данным неинвазивного теста ФиброМакс позволяют ожидать у Фосфоглива® наличие противовоспалительного и антифиброзного эффектов.

На скрининге распределение пациентов в зави- симости от значений шкал АктиТест и ФиброТест в группах А и В было сопоставимым. Положительная динамика данных параметров на фоне лечения отме- чалась в обеих группах, что объясняется строгим соблюдением абстиненции всеми участниками иссле- дования. Через 24 нед терапии среди пациентов, получавших Фосфоглив®, доля лиц, у которых зна- чения шкалы АктиТест были в диапазоне А2–А3 (косвенный маркер высокой активности воспаления), оказалась статистически значимо меньше – 8,5% против 21,4% ($p < 0,05$, фи-критерий) (рис. 4).

Аналогичная ситуация была зафиксирована и в отношении фиброза (рис. 5). Примечательно, что в группе Фосфоглива® не осталось ни одного пациента с непрямыми признаками выраженного фиброза (значения шкалы ФиброТест в диапазоне F3–F4).

Анализ качества жизни пациентов (по данным «Опросника SF-36»)

Установлено, что сочетание терапии Фосфогли- вом® и абстиненции обеспечивает достоверное улуч-

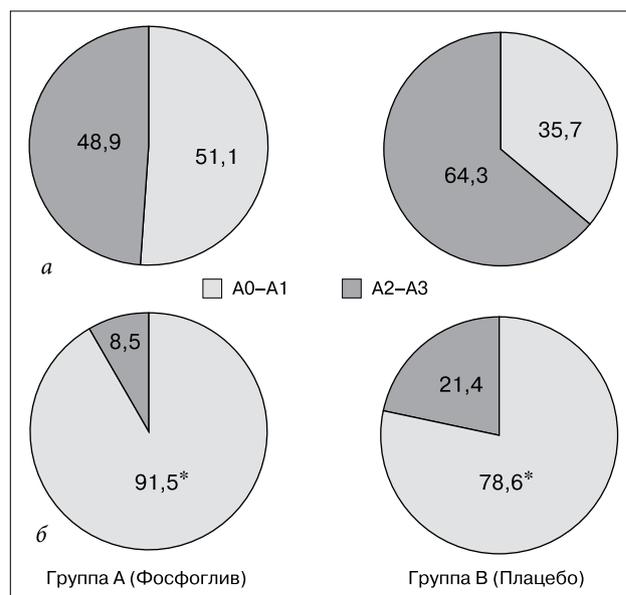


Рис. 4. Распределение пациентов (в %) в зависи- мости от значений шкалы АктиТест на скрининге (а) и через 24 нед терапии (б)

Fig. 4. Distribution of patients (in %) according to Aktitest scores screening point (a) and in 24 weeks of therapy (b)

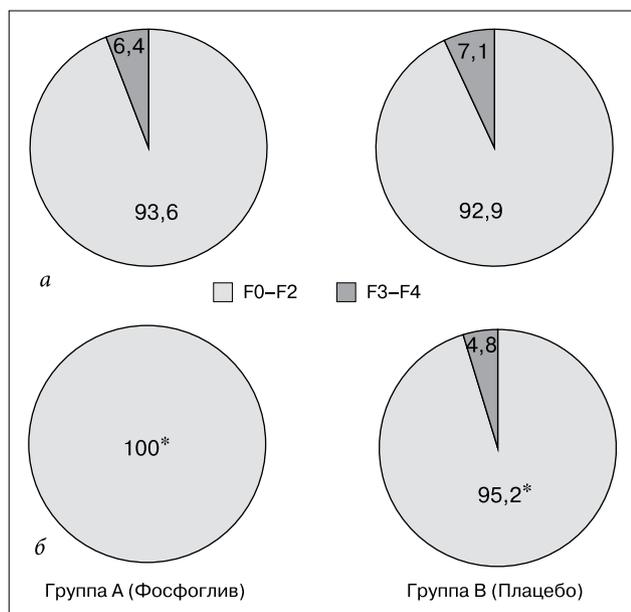


Рис. 5. Распределение пациентов (в %) в зависимости от значений шкалы ФиброТест на скрининге (а) и через 24 нед терапии (б)

Ris. 5. Patient distribution (in %) according to FibroTest scores at screening stage (a) and in 24 weeks of treatment (b)

шение качества жизни пациентов. На скрининге значения средних баллов по шкалам, отражающим различные аспекты этого параметра, в группах были сопоставимы. После завершения курса терапии в группе А была зарегистрирована достоверно более выраженная положительная динамика по шкалам, характеризующим жизненную активность (шкала VT – субъективное ощущение полноты сил и энергии) и социальное функционирование (шкала SF – степень ограничения социальной активности физическим и/или эмоциональным состоянием). Среднее значение баллов составило $71,5 \pm 10,7$ и $64,3 \pm 16,6$ ($p=0,035$, U-критерий Манна–Уитни), $91,5 \pm 14,3$ и $83,3 \pm 18,0$ ($p=0,009$, U-критерий Манна–Уитни) соответственно (рис. 6).

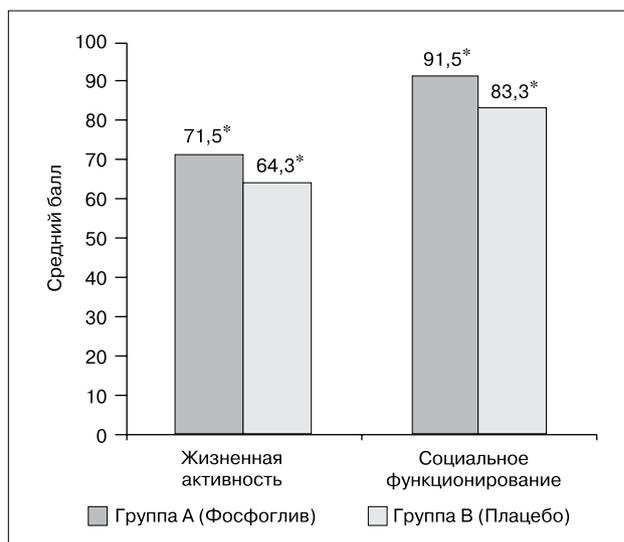


Рис. 6. Средние значения шкал VT и SF «Опросника SF-36» через 24 нед терапии

Fig. 6. Mean scores of VT and SF scales of SF-36 Questionnaire in 24 weeks of treatment

Это можно объяснить не только положительным влиянием препарата на течение основного заболевания, но и адаптогенным эффектом ГК [39]. Известно, что ГК обладает псевдокортикостероидной активностью, а эндогенные кортикостероиды играют важную роль в обеспечении устойчивости организма к стрессу и поддержании высокого уровня жизненной энергии [40].

Анализ безопасности

Анализ нежелательных явлений, а также динамики основных лабораторных показателей и физических параметров показал, что по профилю безопасности Фосфоглив® сопоставим с плацебо. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, и в группе А, и в группе В были единичными, характеризовались слабой или умеренной степенью тяжести, имели условную или сомнительную связь с Фосфогливом/плацебо. Статистически значимых различий между группами по распростра-

Таблица 4

Частота возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, абс. число (%)

Нежелательные явления	Группа А (n=60)	Группа В (n=60)	p-значение (фи-критерий)
Гипергликемия	2 (3,3)	1 (1,7)	>0,05
Головная боль	1 (1,7)	0 (0,0)	—
Повышение уровня АЛАТ	0 (0,0)	2 (3,3)	—
Тромбоцитопения	0 (0,0)	1 (1,7)	—
Повышение уровня АсАТ	0 (0,0)	3 (5,0)	—
Повышение уровня ГГТ	0 (0,0)	2 (3,3)	—
Повышение уровня прямого билирубина	0 (0,0)	1 (1,7)	—
Снижение уровня креатинина	0 (0,0)	1 (1,7)	—

ненности и степени тяжести нежелательных явлений не выявлено (табл. 4).

Летальных исходов, а также выраженных непредвиденных нежелательных явлений не зарегистрировано. После завершения исследования наблюдение за пациентами продолжается.

Динамика средних значений показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, результатов физикального осмотра в основной и контрольной группах была сопоставимой.

Выводы

В ходе проведенного исследования были решены все поставленные задачи. Доказана целесообразность совместного назначения Фосфоглива® с существующим на сегодняшний день стандартом лечения АБП — абстиненцией. Об этом свидетельствуют следующие результаты:

- статистически более значимое снижение уровня АЛАТ, АсАТ и ГГТ;
- статистически более значимое уменьшение доли пациентов со значениями шкал АктиТест в диапазоне А2–А3 и ФиброТест в диапазоне F3–F4;
- статистически более значимое увеличение среднего балла по шкалам «жизненная активность» и «социальное функционирование» Опросника SF-36;
- частота нежелательных явлений, сопоставимая с таковой при терапии плацебо.

Таким образом, Фосфоглив® может быть рекомендован в качестве медикаментозной терапии пациентов с нетяжелыми формами АБП. В качестве ожидаемых эффектов следует рассматривать уменьшение активности воспаления в печени, холестаза и выраженности фиброза, улучшение качества жизни 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. *Сернов С. П., Лифшиц В. Б., Субботина В. Г.* и др. Эпидемиология алкогольной болезни печени. Саратовский научно-мед журн 2009; 5(4):564-8 [Sernov S.P., Lifshits V.B., Subbotina V.G. et al. Epidemiology of alcoholic liver disease. Saratovsky nauchno-med zhurn 2009; 5(4):564-8.].
2. *Комова А. Г., Маевская М. В., Ивашкин В. Т.* Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2014; 5:3-8 [Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The prevalence of diffuse liver diseases in Moscow. Clin persect gastroenterol hepatol 2014; 5:3-8].
3. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57(2): 399-420.
4. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcohol Liv Dis. Hepatology 2010; 51(1): 307-28.
5. *Rambaldi A., Saconato H.H., Christensen E.* et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis — a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:1167-78.
6. *Mathurin P., Mendenhall C.L., Carithers R.L. Jr.* et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 2002; 36:480-7.
7. *Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L.* et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011; 60:255-60.
8. *Thursz M.R., Richardson P., Allison M.* et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2015; 372:1619-28.
9. *O'Shea R.S., McCullough A.J.* Treatment of alcoholic hepatitis. Clin Liv Dis 2005; 9:103-34.
10. *Singal A.K., Kodali S., Vucovich L.A.* et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res 2016; 40(7):1390-402. doi: 10.1111/acer.13108.
11. *Saberi B., Dadabhai A.S., Jang, Y.Y.* et al. Current Management of Alcoholic Hepatitis and Future Therapies. J Clin Translat Hepatol 2016; 4(2):113-22.
12. *Purohit V., Bode J. C., Bode C.* et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. Alcohol 2008; 42(5):349-61.
13. *Yoh T., Nakashima T., Sumida Y.* et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. Dig Dis Sci 2002; 47(8):1775-81.
14. *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.
15. *Abe M., Akbar F., Hasebe A.* et al. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis. J Gastroenterol 2003; 38(10): 962-7.
16. *El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R.* et al. Effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatitis in albino rats: a histological and immunohistochemical study. Egypt J Histol 2011; 34(3):518-27.
17. *Crance J.M., Lévêque F., Biziagos E.* et al. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. Antiviral Res 1994; 23(1):63-76.
18. *Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A.* et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12(3):199-205.
19. *Honda H., Nagai Y., Matsunaga T.* et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor Toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. J Leukocyte Biol 2012; 91(6): 967-76.
20. *Gao H.-X., Shao S.-H., Wang G.-Q.* Research progress

- of Radix Glycyrrhizae. J Jinggangshan Med Coll 2004; 11(5):8-11.
21. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н.* 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;26(2):24-42 [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N.* 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].
 22. *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.
 23. *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., Medvedev N.V., Prozorovskiy V.N.* «Phosphogliv» component glycyrrhizic acid absorption. Biomed Chem 2012; 58(5):564-72].
 24. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Вольнкина В.М.* и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(1): 53-8 [*Nikitin I.G., Baykova I.E., Volynkina V.M.* et al. Application of glycyrrhizic acid for treatment of alcoholic liver disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(1):53-8.
 25. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А.* и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом. Леч дело 2009; 3:66-74 [*Nikitin I.G., Baykova I.E., Kisliakov V.A.* et al. Dynamics of proinflammatory cytokines in alcoholic liver disease at Phosphogliv treatment. Lech delo 2009; 3:66-74].
 26. *Тихоновская Е.Ю.* Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола, у соматических больных в многопрофильном стационаре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. М.; 2010. 24 с. [*Tikhonovskaya E.Yu.* Optimization of treatment of alcohol-related medical emergencies in somatic patients in versatile hospital: MD degree thesis, author's abstract: 14.01.04. М.; 2010. 24 p.].
 27. *Мехтиев С.Н.* Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза. Эффект фармакотер. Гастроэнтерология 2011; 2:15-22 [*Mehtiyev S.N.* Prospects of comprehensive treatment of alcoholic liver disease with severe fibrosis stages. Effekt farmakoter. Gastroenterologiya 2011; 2:15-22].
 28. *Мараховский Ю.Х., Уласевич Д.Н., Саевич Н.И.* Оценка эффективности лечения алкогольного гепатита инфузионной формой препарата «Фосфоглив®». Здравоохранение (Минск) 2015; 5:47-52 [*Marakhovskiy Yu.Kh., Ulasevich D.N., Sayevich N.I.* Assessment of treatment efficacy of alcoholic hepatitis by intravenous injections of «Phosphogliv». Zdravookhraneniye (Minsk) 2015; 5:47-52].
 29. *Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю.* и др. Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12). Клинический журнал гастроэнтерол гепатол 2015; 4:23-8 [*Vinnikova M.A., Usmanova N.N., Nenast'yeva A.Yu.* et al. Efficacy and safety of «Phosphogliv®» at alcoholic liver disease: preliminary data of multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12). Klin perspekt gastroenterol gepatol 2015; 4:23-8].
 30. *Двойрин В.В., Клименков А.А.* Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина; 1985 [*Dvoyrin V.V., Klimenkov A.A.* Controlled clinical trials methodology. М.: Meditsina; 1985].
 31. *Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L.* Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. Springer; 2010.
 32. *Bell H., Tallaksen C.M., Try K., Haug E.* Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18: 1103-8.
 33. *Nalpas B., Vassault A., Charpin S.* et al. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. Hepatology 1986; 6: 608-14.
 34. *Naveau S., Gaude G., Asnacios A.* et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 2009;49:97-105.
 35. *Hind I. Fallatah.* Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. Adv Hepatol 2014. Article ID357287. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/357287>
 36. *Monika Gudowska, Ewa Wojtowicz, Bogdan Cylwik.* The Distribution of Liver Steatosis, Fibrosis, Steatohepatitis and Inflammation Activity in Alcoholics According to FibroMax Test. Adv Clin Exp Med 2015; 24(5): 823-7. DOI: 10.17219/acem/28485.
 37. *Zhai D., Zhao Y., Chen X.* et al. Protective effect of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and matrine on acute cholestasis induced by α -naphthyl isothiocyanate in rats. Planta Med 2007 Feb; 73(2): 128-33.
 38. *Wang Y.G., Zhou J.M., Ma Z.C.* et al. Pregnane X receptor mediated-transcription regulation of CYP3A by glycyrrhizin: a possible mechanism for its hepatoprotective property against lithocholic acid-induced injury. Chem Biol Interact 2012; 200(1):11-20. doi: 10.1016/j.cbi.2012.08.023.
 39. *Winston D., Maimes S.* Adaptogens: herbs for strength, stamina and stress relief. Rochester. Vermont: Inner Traditions/Bear & Co; 2007.
 40. *Rouse J.* Herbal Support for Adrenal Function. Clin Nutr Insights 1998; 6(9): 1-2.