

И.В. Маев<sup>1</sup>, А.О. Буевров<sup>2,3</sup>, А.В. Волнухин<sup>2</sup><sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени: результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований

595

**Обоснование.** Медикаментозное лечение неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени остается актуальной нерешенной проблемой. В связи с общностью многих патогенетических механизмов и предикторов прогрессирования может быть рассмотрен универсальный подход к поиску терапевтического агента. **Цель исследования** — обобщенный анализ результатов двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов в двух лекарственных формах с целью изучения ее эффективности и безопасности при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени, при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования болезни. **Методы.** В обобщенный анализ было включено 180 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «Гепард») и 120 пациентов с алкогольной болезнью печени (исследование «Ягуар»). Пациенты основной группы получали фиксированную комбинацию 5,0 г внутривенно струйно 3 раза в неделю в течение первых 2 нед, далее — по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение следующих 10 нед., пациенты группы контроля — плацебо по той же схеме. Общая продолжительность лечения составила 12 нед в исследовании «Гепард» (1 курс ступенчатой терапии) и 24 нед — в исследовании «Ягуар» (2 курса ступенчатой терапии). Был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности фиксированной комбинации и плацебо при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования, отдельно при каждой нозологии и в смешанной выборке. **Результаты.** У пациентов с неалкогольной жировой и алкогольной болезнью печени, получавших фиксированную комбинацию, в отличие от группы плацебо отмечалось статистически более значимое снижение уровня биохимических маркеров воспаления — аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, адипонектина, значения индекса АктиТест. Не было зафиксировано отрицательной динамики индекса NAFLD fibrosis score, показана более значимая положительная динамика ФиброТеста. Предикторы прогрессирования болезни — гипергликемия, гиперлипидемия, возраст — не оказывали негативного влияния на результаты в основной группе. Была отмечена эффективность изучаемого препарата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела; получены данные, свидетельствующие о возможной его эффективности при высокой активности воспалительного процесса, ассоциированного с алкогольным поражением печени. Частота нежелательных явлений в основной и контрольной группах была сопоставимой. **Заключение.** На основании обобщенного анализа результатов двух исследований были определены перспективные направления для изучения и применения фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов: неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения, алкогольный стеатогепатит высокой активности (в качестве адъювантного средства), стеатогепатит неалкогольной и алкогольной этиологии, сочетанный с гипергликемией и гиперлипидемией.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, гипергликемия, гиперлипидемия, глицирризиновая кислота

**Для цитирования:** Маев И.В., Буевров А.О., Волнухин А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени: результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований. *Вестник РАМН.* 2021;76(6):595–603. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1576>

## Обоснование

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) представляют собой два основных клинических варианта жировой болезни печени [1] и, по мнению C. Ress и S. Kaser, яв-

ляются наиболее значимыми причинами печеночного стеатоза [2].

Распространенность НАЖБП в мире составляет 25,2% [3], варьируя от 14% в Африке до 32% в странах Среднего Востока [4]. В России этот показатель находится на уровне 37% [5]. Точных данных по распространенности АБП

нет. По данным Национального института злоупотребления алкоголем и алкоголизма (NIAAA), при чрезмерном потреблении алкоголя АБП развивается в 20% случаев [6]. В России потребление алкоголя в дозах, превышающих безопасные, составляет 40% [7]. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Москве, указывают на то, что АБП в структуре диффузных заболеваний печени занимает 2-е место после НАЖБП [8].

С позиции «гипотезы множественных ударов» НАЖБП и с учетом современного представления о патогенезе АБП начальным этапом и в том и в другом случае является стеатоз — избыточное накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов, основными причинами которого являются инсулинорезистентность и влияние этанола соответственно, стимулирующие липолиз жировой ткани и липогенез в печени. Непрерывное накопление липидов в гепатоцитах ведет к перегрузке митохондрий, «хронической продукции» реактивных форм кислорода и оксидативному стрессу [9–12]. Итогом становятся липид-индуцированное повреждение гепатоцитов, запуск апоптоза и их гибель [9–14]. Клетки Купфера поглощают апоптотические тела, высвободившиеся из гепатоцитов, и начинают секретировать профиброгенные факторы — фактор роста бета (TGF β) и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин (ИЛ-1, ИЛ-6)), что ведет к развитию стеатогепатита [11, 12, 14]. Метаболические нарушения и этанол являются причиной изменений микробиома кишечника и увеличения проницаемости стенки тонкой кишки. Это способствует повышению всасывания жирных кислот, проник-

новению в кровь бактериальных эндотоксинов, которые через стимулирующее влияние на толл-подобные рецепторы (TLR) поддерживают воспалительный процесс [9–12, 14]. В ответ на постоянное воздействие цитокинов, факторов роста происходит активация и пролиферация звездчатых клеток печени — клеток Ито, которые начинают активно продуцировать соединения внеклеточного матрикса — коллаген I и III типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, стимулируя фиброгенез [9, 10, 12].

Более высоким темпам прогрессирования НАЖБП и АБП могут способствовать низкий уровень адипонектина и избыточная масса тела [14–16], генетический полиморфизм пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (PNPLA3) (вариант rs738409), в частности его GG-фенотип [16]. Специфическими факторами, оказывающими негативное влияние на течение, для НАЖБП являются сахарный диабет 2-го типа и дислипидемия [1, 9, 13, 17], для АБП — возраст и женский пол [9, 10, 16]. Доказано, что НАЖБП способна ускорять прогрессирование АБП, а злоупотребление алкоголем — НАЖБП, особенно при избыточной массе тела/ожирении. Однако, в отличие от избыточного, низкое и умеренное потребление алкоголя ассоциируется с более низкими значениями активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), меньшей частотой стеатоза и стеатогепатита, а также более низкой стадией фиброза [9, 18, 19].

Ввиду существующей патогенетической общности двух нозологических форм и предикторов их прогрессирования, несомненной актуальности проблемы поиска эффективных и безопасных лекарственных средств для их

596

I.V. Mayev<sup>1</sup>, A.O. Bueverov<sup>2, 3</sup>, A.V. Volnukhin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

## Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Glycyrrhizic Acid and Essential Phospholipids in Non-Alcoholic Fatty and Alcoholic Liver Disease: Results from Randomized Placebo-Controlled Trials

**Background.** Drug treatment of non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease remains an urgent, unsolved problem. Due to the commonality of many pathogenetic mechanisms and predictors of progression, a universal approach to the search for a therapeutic agent can be considered. **Aims** — pooled analysis of the results of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of a fixed combination of glycyrrhizic acid and essential phospholipids in two dosage forms to study its efficacy and safety in non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease, in the presence and absence of predictors of disease progression. **Methods.** The pooled analysis included 180 patients with non-alcoholic fatty liver disease (Gepard study) and 120 patients with alcoholic liver disease (Jaguar study). Patients of the main group received a fixed combination of 5.0 g intravenous jet 3 times a week for the first 2 weeks; then — 2 capsules 3 times a day for the next 10 weeks. Patients in the control group received placebo according to the same scheme. The total duration of treatment was 12 weeks in the Gepard study (1 course of stepwise therapy) and 24 weeks in the Jaguar study (2 courses of stepwise therapy). A comparative analysis of the efficacy and safety of a fixed combination and a placebo was carried out, in the presence and absence of predictors of progression, separately for each nosology and in a mixed sample. **Results.** In patients with non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease who received the fixed combination, in contrast to the placebo group, there was a statistically more significant decrease in the level of biochemical markers of inflammation — alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, adiponectin, and the value of the AktiTest index. There was no negative trend in the NAFLD fibrosis score; more significant positive dynamics of FibroTest is shown. Predictors of disease progression — hyperglycemia, hyperlipidemia, age did not have a negative impact on the results in the study group. The efficacy of the study drug was noted in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight; data were obtained indicating its possible effectiveness with a high activity of the inflammatory process associated with alcoholic liver damage. The frequency of adverse events in the study and control groups was comparable. **Conclusions.** Based on a generalized analysis of the results of two studies, promising directions for the study and use of a fixed combination of glycyrrhizic acid and essential phospholipids were identified: non-alcoholic fatty liver disease without obesity, alcoholic steatohepatitis of high activity (as an adjuvant); steatohepatitis of non-alcoholic and alcoholic etiology, combined with hyperglycemia and hyperlipidemia.

**Keywords:** alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, hyperglycemia, hyperlipidemia, glycyrrhizic acid

**For citation:** Mayev IV, Bueverov AO, Volnukhin AV. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Glycyrrhizic Acid and Essential Phospholipids in Non-Alcoholic Fatty and Alcoholic Liver Disease: Results from Randomized Placebo-Controlled Trials. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(6):595–603. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1576>

лечения в патогенетической терапии НАЖБП и АБП заслуживают внимания препараты на основе глицирризиновой кислоты (ГК).

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности фиксированной комбинации ГК и эссенциальных фосфолипидов (ГК/ЭФ) в двух лекарственных формах при НАЖБП и АБП при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования болезни.

## Методы

### Дизайн исследования

Был проведен обобщенный анализ результатов двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований ГК/ЭФ в двух лекарственных формах при НАЖБП — «Гепард» (PHG-M2/P02-12) [20] и АБП («Ягуар» (PHG-M2/P03-12) [21].

### Критерии соответствия

**Основными критериями включения в исследование «Гепард»** были:

- диагноз НАЖБП;
- значение индекса массы тела (ИМТ) не более 40 кг/м<sup>2</sup>;
- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 1,5–4,5 раза;
- соотношение АСТ / АЛТ < 1.

**В исследовании «Ягуар»** таковыми являлись:

- диагноз АБП;
- алкогольный анамнез (по результатам заполнения опросника CAGE — не менее двух правильных ответов);
- повышение активности АЛТ и/или АСТ в 1,5–4,5 раза;
- готовность к воздержанию от употребления алкоголя после включения в исследование на весь период его проведения (24 нед), подтвержденная подписанием информационного листка. Контроль соблюдения абстиненции осуществлялся врачом-исследователем при каждом визите на основании сбора анамнеза. Возобновление употребления алкоголя являлось основанием для исключения пациента из исследования. По этой причине из исследования выбыло 3 участника.

**Основными критериями исключения в обоих исследованиях** были:

- заболевания печени другой этиологии;
- цирроз печени;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом или гепатопротективными свойствами.

Протоколы клинических исследований «Гепард» и «Ягуар» были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации: выписки из протоколов соответственно № 50 заседания от 18 ноября 2012 г. и № 43 заседания от 11 июля 2012 г.

### Описание медицинского вмешательства

В исследовании «Гепард» всего было включено 180 пациентов при соотношении численности участников основной и контрольной групп 2 : 1. Для доказательства гипотезы превосходства с использованием групп неравной численности минимальный размер выборки был рассчитан с использованием формулы В.В. Двойрина

и соавт. [22]. Для основной группы он составил 114, а для контрольной — 57 наблюдений. Включено было 120 и 60 пациентов соответственно. Таким образом, неравная численность групп была статистически обоснована. Пациентами основной группы в течение первых двух недель вводили ГК/ЭФ внутривенно струйно 3 раза в неделю в суточной дозе 5 г, затем их переводили на пероральный прием препарата по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение следующих 10 нед. Пациенты контрольной группы получали плацебо по той же схеме в двух лекарственных формах. Общая продолжительность терапии в двух группах — ГК/ЭФ и плацебо составила 12 нед.

В исследовании «Ягуар» было включено 120 пациентов, которых рандомизировали в две группы равной численности. Необходимое число наблюдений было определено по формуле, предложенной В.В. Двойриным и соавт. [22], для проверки гипотезы превосходства при равных по численности опытной и контрольной группах. Схема назначения исследуемого препарата и плацебо была аналогична исследованию «Гепард», но пациентам были назначены не один, а два курса ступенчатой терапии общей продолжительностью 24 нед, в течение которых участники исследования получали ГК/ЭФ (основная группа) или плацебо (контрольная группа). В течение первых двух недель введение препарата и плацебо осуществлялось парентерально, потом пациенты переводились на пероральную терапию. Затем ступенчатый курс полностью повторялся (2/10 + 2/10).

На момент проведения исследований лекарственных препаратов для лечения НАЖБП и АБП, имеющих достаточную доказательную базу, зарегистрировано не было, и использование адекватного активного контроля не представлялось возможным. Низкоуглеводная диета в первом случае и абстиненция во втором рассматривались в качестве «золотого стандарта» лечения. Таким образом, назначение плацебо в группах контроля позволило оценить дополнительный эффект и безопасность включения ГК/ЭФ в стандартные терапевтические схемы НАЖБП и АБП.

### Исходы исследования

Эффективность в исследовании «Гепард» оценивалась по динамике активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), уровня адипонектина, цитокератина-18 и значений интегрального показателя для неинвазивной диагностики фиброза печени — NAFLD fibrosis score. В исследовании «Ягуар» для этого были изучены изменения активности АЛТ, АСТ, а также результатов тестов АктиТест и ФиброТест. Безопасность в обоих исследованиях анализировалась на основании регистрации нежелательных явлений.

NAFLD fibrosis score представляет собой шкалу для неинвазивной оценки фиброза печени при НАЖБП. В ее основу положен расчет индекса по уникальной формуле, включающей значения показателей — независимых предикторов фиброза (возраста, наличия гипергликемии, ИМТ, количества тромбоцитов, концентрации альбумина, соотношения АСТ/АЛТ). Значения индекса < -1,455 указывают на вероятное отсутствие и > 0,675 — на возможное наличие выраженного фиброза. Диапазон значений от -1,455 до 0,675 соответствует так называемой серой зоне. Прогностическая точность метода составляет 90% [23]. Данная шкала рекомендована для неинвазивной диагностики фиброза при НАЖБП Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России (2021 г.) [24].

ФиброТест и АктиТест — это диагностические тесты, основанные на вычислении по специальным формулам индексов, коррелирующих со стадиями фиброза и степенями гистологической активности по METAVIR. Для неинвазивной оценки стадии фиброза по шкале ФиброТест необходимы значения биохимических маркеров фиброза — гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего билирубина, альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1, гаптоглобина. Шкала АктиТест учитывает также активность АЛТ. Чувствительность ФиброТеста при стадии фиброза  $\geq$  F2 и АктиТеста при степени гистологической активности  $\geq$  A2 превышает 80% [25, 26]. Использование этих тестов при диагностике АБП рекомендовано Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России (2020 г.) [27].

#### Анализ в подгруппах

Сначала был проведен сравнительный анализ эффективности ГК/ЭФ и плацебо отдельно при НАЖБП и АБП, затем — в подгруппах. При НАЖБП была изучена эффективность препарата при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования болезни — повышенной массы тела, высокого уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы, низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). При АБП была проведена сравнительная оценка эффективности в зависимости от наличия или отсутствия таких предикторов прогрессирования, как избыточная масса тела, женский пол и возраст. Далее был проведен обобщенный анализ эффективности ГК/ЭФ по результатам двух исследований с учетом уровня триглицеридов, ХС-ЛПВП и глюкозы. Безопасность изучалась по совокупности данных двух исследований.

#### Статистический анализ

При статистической обработке данных использованы параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Были рассчитаны относительные величины, средние значения, стандартные отклонения. Сравнение средних значений проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента при нормальном распределении или *U*-критерия Манна–Уитни при распределении, отличным от нормального. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Сравнительный анализ эффективности и безопасности ГК/ЭФ и плацебо при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени

В исследовании «Гепард» у пациентов основной группы с более выраженным синдромом цитолиза (активность АЛТ  $\geq$  3 норм) через 12 нед терапии частота положительной динамики уровня адипонектина составила 57,9%, а в контрольной группе — только 10,0% ( $p = 0,019$ ). На фоне терапии ГК/ЭФ значение индекса NAFLD fibrosis score осталось практически без изменений:  $-2,6 \pm 1,2$  до начала лечения и  $-2,5 \pm 1,2$  у.е. — через 12 нед ( $p > 0,05$ ). В группе плацебо было зафиксировано увеличение значения показателя с  $-2,4 \pm 1,4$  до  $-2,0 \pm 1,3$  у.е. ( $p > 0,05$ ), свидетельствующее о тенденции к большей выраженности фибротического процесса. При этом разница между группами после завершения терапии достигла статистической значимости:  $-2,5 \pm 1,2$  против  $-2,0 \pm 1,3$  у.е. ( $p = 0,009$ ).

В исследовании «Ягуар» при исходно сопоставимых значениях активности АЛТ и АСТ через 24 нед терапии в основной группе по сравнению с группой плацебо были зафиксированы достоверно более низкая активность АЛТ —  $35,2 \pm 29,4$  Ед./л против  $48,4 \pm 36,1$  Ед./л ( $p = 0,044$ ) и более высокий удельный вес лиц с нормализацией активности АСТ — 69,4 против 47,7% ( $p = 0,034$ ). Кроме того, в группе ГК/ЭФ оказалась меньше доля лиц со значениями шкалы АктиТест, соответствующими высокой активности воспалительного процесса (A2–A3), — 8,5 против 21,4% ( $p < 0,05$ ). Исходно удельный вес пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4), по данным ФиброТеста, в основной и контрольной группах был сопоставимым и составлял 6,4 и 7,1% ( $p > 0,05$ ). Через 24 нед терапии ГК/ЭФ все пациенты со стадией фиброза F3–F4 (100%) перешли в категорию F0–F2, в то время как в группе плацебо у 4,8% по-прежнему регистрировался выраженный фиброз.

В обоих исследованиях частота нежелательных явлений, динамика основных физикальных параметров и лабораторных показателей в группах ГК/ЭФ и плацебо оказались сопоставимыми. Общая частота нежелательных явлений, связанных с приемом ГК/ЭФ, составила 10,8%, повышение АД отмечалось только в 1,7% случаев. Летальных исходов, серьезных нежелательных явлений и непредвиденных нежелательных реакций на фоне изучаемого препарата зарегистрировано не было.

#### Анализ эффективности ГК/ЭФ при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования НАЖБП и АБП

Как видно из данных табл. 1, в исследовании «Гепард» при назначении ГК/ЭФ статистически значимые различия были зафиксированы только для динамики активности АЛТ и индекса NAFLD fibrosis score у пациентов с нормальной и избыточной массой тела. Влияния дислипидемии и гипергликемии на динамику печеночных аминотрансфераз, адипонектина, цитокератина-18 и индекса NAFLD fibrosis score при назначении ГК/ЭФ зарегистрировано не было.

В исследовании «Ягуар» было выявлено, что только пол оказывает достоверное влияние на динамику активности АЛТ и значений шкалы АктиТест на фоне введения ГК/ЭФ. Динамика активности АЛТ, АСТ, значений шкал АктиТест и ФиброТест при назначении ГК/ЭФ не зависела ни от массы тела, ни от возраста.

#### Обобщенный анализ результатов исследований «Гепард» и «Ягуар»

Был проведен обобщенный анализ динамики активности АЛТ и АСТ у пациентов смешанной выборки — с НАЖБП и АБП на фоне 12-недельной терапии ГК/ЭФ и плацебо при наличии разных уровней триглицеридов, ХС-ЛПВП и глюкозы.

У пациентов, получавших ГК/ЭФ, с исходно нормальным и повышенным уровнями триглицеридов и глюкозы активность АЛТ и АСТ до назначения терапии была сопоставимой. Через 12 нед зафиксировано снижение показателей, значения которых также не имели статистически значимых различий независимо от уровня гликемии и триглицеридемии. В отношении активности АСТ у пациентов с разным исходным уровнем ХС-ЛПВП была зафиксирована аналогичная динамика. До назначения ГК/ЭФ активность АЛТ была достоверно выше у пациентов с пониженным уровнем ХС-ЛПВП, после 12 нед

Таблица 1. Динамика биохимических маркеров на фоне ГК/ЭФ у различных категорий пациентов с НАЖБП и АБП

<i>Неалкогольная жировая болезнь печени</i>			
	<b>ИМТ &lt; 25 кг/м<sup>2</sup></b>	<b>ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup></b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–70,0 (–72,0; –50,0)	–17,0 (–36,0; 3,0)	0,012
АСТ	–15,0 (–22,0; –15,0)	–6,0 (–16,0; 1,0)	n.s.
Адипонектин	1,9 (1,6; 2,2)	0,2 (–1,2; 1,9)	n.s.
Цитокератин-18	355,5 (–17,0; 728,0)	–41,0 (–151,0; 14,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,9 (0,7; 1,2)	0,1 (–0,3; 0,4)	0,01
	<b>Триглицериды в норме</b>	<b>Триглицериды выше нормы</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–16,0 (–32,5; 3,0)	–19,0 (–50,0; 0,0)	n.s.
АСТ	–5,5 (–15,0; 1,0)	–10,0 (–21,0; 3,0)	n.s.
Адипонектин	0,4 (–1,2; 1,9)	0,2 (–1,5; 2,2)	n.s.
Цитокератин-18	–41,0 (–139,0; 13,0)	–26,0 (–172,5; 30,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,0 (–0,5; 0,4)	0,2 (–0,3; 0,6)	n.s.
	<b>ХС–ЛПНП в норме</b>	<b>ХС–ЛПНП выше нормы</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–14,5 (–40,0; 3,0)	–18,0 (–41,0; 4,0)	n.s.
АСТ	–5,5 (–17,0; 1,0)	–6,5 (–20,0; 4,0)	n.s.
Адипонектин	0,3 (–0,8; 2,2)	0,2 (–1,7; 2,0)	n.s.
Цитокератин-18	–15,5 (–75,0; 26,0)	–63,0 (–203,0; 7,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,1 (–0,3; 0,4)	0,1 (–0,3; 0,6)	n.s.
	<b>ХС–ЛПНП в норме</b>	<b>ХС–ЛПНП выше нормы</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–21,0 (–41,0; 1,0)	–13,5 (–35,0; 3,0)	n.s.
АСТ	–6,0 (–16,0; 1,0)	–7,0 (–18,5; 0,0)	n.s.
Адипонектин	0,5 (–0,9; 2,0)	–0,8 (–2,2; 1,2)	n.s.
Цитокератин-18	–48,0 (–211,0; 26,0)	–24,0 (–70,0; –1,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,1 (–0,3; 0,5)	0,1 (–0,4; 0,7)	n.s.
	<b>Глюкоза в норме</b>	<b>Глюкоза выше нормы</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–13,0 (–43,0; 3,0)	–21,0 (–40,0; –3,0)	n.s.
АСТ	–4,0 (–15,0; 3,0)	–8,0 (–17,0; 0,0)	n.s.
Адипонектин	0,7 (–1,1; 2,1)	–0,2 (–1,7; 1,6)	n.s.
Цитокератин-18	–41,0 (–208,0; 12,0)	–35,0 (–122,0; 33,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,2 (–0,3; 0,7)	0,1 (–0,3; 0,4)	n.s.
<i>Алкогольная болезнь печени</i>			
	<b>ИМТ в норме</b>	<b>ИМТ выше нормы</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–54,0 (–90,0; –44,0)	–31,0 (–76,0; –13,0)	n.s.
АСТ	–28,0 (–62,0; –10,0)	–14,0 (–38,0; –6,0)	n.s.
АктиТест	–0,36 ± 0,16	–0,24 ± 0,23	n.s.
ФиброТест	–0,05 ± 0,12	0,01 ± 0,13	n.s.
	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–56,9 ± 42,4	–17,1 ± 17,6	0,013
АСТ	–26,3 ± 28,4	–8,1 ± 10,3	n.s.
АктиТест	–0,31 ± 0,22	–0,10 ± 0,12	0,011
ФиброТест	–0,01 ± 0,13	–0,00 ± 0,11	n.s.
	<b>22–35 лет</b>	<b>36–60 лет</b>	<b>p-значение</b>
АЛТ	–44,5 ± 27,7	–52,9 ± 46,3	n.s.
АСТ	–25,0 (–38,0; –15,5)	–14,0 (–42,0; –6,0)	n.s.
АктиТест	–0,26 ± 0,16	–0,28 ± 0,24	n.s.
ФиброТест	–0,01 ± 0,10	0,0 ± 0,14	n.s.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

**Таблица 2.** Динамика активности АЛТ на фоне ГК/ЭФ в зависимости от исходных значений уровня липидов и глюкозы в крови

		ГК/ЭФ		Плацебо	
		Скрининг	12 нед терапии	Скрининг	12 нед терапии
Триглицериды	N	67,0 (57,0; 98,0)	43,0 (23,0; 68,0)	75,5 (63,0; 106,5)	38,0 (19,0; 69,0)*
	> N	79,0 (63,5; 103,0)	55,0 (35,0; 79,0)	79,0 (63,0; 104,0)	72,0 (46,0; 79,0)*
ХС-ЛПВП	N	64,5 (55,0; 88,0)**	44,0 (17,0; 68,0)	73,5 (54,0; 96,0)	26,0 (14,0; 68,0)***
	< N	79,0 (61,0; 104,0)**	48,0 (34,0; 74,0)	79,5 (66,0; 111,0)	49,5 (29,0; 74,0)***
Глюкоза	N	72,0 (60,0; 94,0)	49,0 (25,0; 79,0)	88,0 (65,0; 110,0)	29,5 (19,0; 70,0)****
	> N	72,5 (57,5; 106,0)	43,0 (34,0; 66,0)	73,0 (62,0; 97,0)	50,0 (35,0; 79,0)****

Примечание: \*  $p = 0,005$ ; \*\*  $p = 0,036$ ; \*\*\*  $p = 0,03$ ; \*\*\*\*  $p = 0,046$ . ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

**Таблица 3.** Динамика активности АСТ на фоне ГК/ЭФ в зависимости от исходных значений уровня липидов и глюкозы в крови

		ГК/ЭФ		Плацебо	
		Скрининг	12 нед терапии	Скрининг	12 нед терапии
Триглицериды	N	43,0 (34,0; 57,0)	30,0 (23,0; 43,0)	49,5 (38,0; 63,0)	31,0 (22,0; 45,0)*
	> N	45,0 (39,0; 67,5)	37,0 (24,0; 46,0)	53,0 (43,0; 60,0)	53,0 (43,0; 63,0)*
ХС-ЛПВП	N	48,0 (35,0; 63,0)	29,0 (20,0; 44,0)	44,0 (33,0; 62,0)	27,0 (19,0; 38,0)**
	< N	44,0 (36,0; 60,0)	35,0 (24,0; 45,0)	51,5 (43,0; 63,5)	37,0 (24,0; 59,0)**
Глюкоза	N	43,0 (35,0; 61,0)	35,0 (23,0; 46,0)	48,0 (37,0; 64,0)	30,0 (22,0; 43,0)***
	> N	45,0 (35,0; 61,0)	31,0 (24,0; 42,0)	51,0 (40,0; 63,0)	40,5 (27,0; 63,0)***

Примечание: \*  $p = 0,001$ ; \*\*  $p = 0,013$ ; \*\*\*  $p = 0,015$ . ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

600

терапии значения показателя у пациентов с разными исходными уровнями ХС-ЛПВП были сопоставимыми.

У пациентов группы плацебо при сопоставимой активности АЛТ и АСТ до назначения терапии через 12 нед при наличии факторов риска (исходно повышенные уровни триглицеридов и глюкозы, пониженный уровень ХС-ЛПВП) отмечались достоверно худшие результаты снижения этих показателей (табл. 2, 3).

### Обсуждение

В экономически развитых странах НАЖБП в настоящее время заняла лидирующие позиции среди хронической патологии печени, «потеснив с пьедестала» и хронические вирусные гепатиты, и АБП. Тем не менее алкогольное поражение печени сохраняет свою актуальность и сопровождается высокой летальностью, которая во многом объясняется отсутствием эффективных методов лечения [28]. Медицинская и социальная значимость АБП и НАЖБП служит основанием для активной разработки новых препаратов, часть из которых уже находится на завершающих этапах клинических испытаний. В то же время больные нуждаются в лечении уже сегодня, и перед практикующим врачом стоит непростая задача выбора лекарственного средства с позиции доказательной медицины.

Анализ динамики биохимических маркеров в исследованиях «Гепард» и «Ягуар» позволяет говорить о влиянии ГК/ЭФ на патогенетические механизмы НАЖБП и АБП на стадии стеатогепатита. Также может обсуждаться ее подавляющее воздействие на фиброгенез.

Теоретическим основанием для подобной интерпретации полученных результатов являются экспериментально доказанные свойства ГК. Способность купировать воспалительный процесс обусловлена ее ингибирующим влиянием на NF- $\kappa$ B- и TLR4-сигнальные пути, реализующие внутриклеточные воспалительные реакции [29, 30]. Кроме того, она угнетает продукцию провоспали-

тельных (ФНО  $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и стимулирует выработку противовоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) цитокинов [31–34]. Влияние ГК на фиброгенез связано с уменьшением экспрессии гена коллагена 1-го типа и снижением продукции коллагена клетками Ито и индукцией разрушения активированных звездчатых клеток через систему натуральных киллеров [35, 36].

Полученные нами данные подтверждают результатами работы А.А. Hajiaghahmohammadi et al. [37], свидетельствующими о способности ГК снижать активность АЛТ и АСТ при НАЖБП, а также Н. Chigurupati et al. [38] и М. Wei et al. [39], получивших аналогичные результаты для АБП. Эффективность комбинации ГК/ЭФ при стеатогепатите, ассоциированном с НАЖБП, была продемонстрирована Е.С. Вьюцновой и соавт. [40], при алкогольном стеатогепатите — И.Г. Никитиным и соавт. [41] и С.Н. Мехтиевым [42].

Уменьшение выраженности фиброза на фоне применения ГК было доказано М.Р. Manns et al. [43] у пациентов с хроническим гепатитом С. При фиброзе, индуцированном злоупотреблением алкоголя, улучшение морфологической картины печени на фоне применения ГК/ЭФ было показано С.Н. Мехтиевым [42].

Не оставляя без внимания метаболические нарушения, лежащие в основе начальных стадий НАЖБП и АБП, целесообразно остановиться на влиянии изменений липидного и углеводного обмена на противовоспалительную и антифибротическую эффективность ГК/ЭФ, которое было впервые изучено в настоящем исследовании. Это особенно важно с учетом того, что гипергликемия и гиперлипидемия могут выступать в роли самостоятельных триггеров воспаления и фиброгенеза и тем самым потенциально ухудшать результаты лекарственной терапии, имеющей соответствующие терапевтические мишени. Однако проведенный сравнительный анализ позволил установить отсутствие какого-либо влияния патологических показателей углеводного и липидного обмена на активность ГК/ЭФ в отношении биохимических маркеров воспаления и фиброза. Возможно, это связано

с тем, что на стадии стеатогепатита, как неалкогольного, так и алкогольного, в патологическом процессе большую роль начинает играть воспаление, а метаболические нарушения отходят на второй план. Значит, воспаление может быть рассмотрено в качестве основной цели терапевтического воздействия у таких пациентов.

Интересной находкой стало то, что активность АЛТ и показатели NAFLD fibrosis score существенно более выражено снизились у лиц с нормальной массой. На сегодняшний день специфические подходы к лечению НАЖБП без ожирения не разработаны. Этим пациентам, как и при «классической» НАЖБП, рекомендуется модификация образа жизни; назначаются лекарственные средства, продемонстрировавшие эффективность у больных с ожирением [44]. Следовательно, вполне вероятно, что ГК/ЭФ может занять определенное место в терапии этих трудных для диагностики и лечения пациентов. При АБП зависимость выраженности эффекта ГК/ЭФ от величины индекса массы тела отсутствовала. Однако справедливо заметить, что сравнительная оценка эффективности в подгруппах пациентов с нормальной и избыточной массой тела исходно не входила в задачи исследований, поэтому соответствующие характеристики не были включены в критерии отбора и общее количество пациентов с нормальной массой тела оказалось незначительным — 20 человек, или 14,6% относительно пациентов с избыточной массой тела. В связи с этим полученные результаты следует рассматривать прежде всего как основание для проведения таких исследований в будущем, с выделением групп сравнения, различающихся по массе тела.

Было изучено влияние на эффективность ГК/ЭФ таких предикторов прогрессирования АБП, как возраст и пол. Первый никак не влиял на динамику биохимических показателей воспаления и фиброза. При этом были выявлены гендерные различия: у мужчин отмечена более значимая динамика АЛТ и АктиТеста. Нельзя исключить, что это обусловлено исходно более низкой активностью воспаления у женщин. В качестве одной из теоретических причин можно рассматривать меньшие дозы употреблявшегося алкоголя.

Объединенный анализ исследований «Гепард» и «Ягуар» дал основание для вывода, что соблюдение режима абстиненции (при АБП) и низкоуглеводной диеты (при НАЖБП) может быть результативным без медикаментозного сопровождения преимущественно у лиц с минимальными метаболическими изменениями. Вероятно, это является важным исходным условием достижения значимого противовоспалительного эффекта на фоне немедикаментозного лечения.

В свою очередь, эффективность ГК/ЭФ в отношении биохимической активности воспаления не зависела от наличия или отсутствия метаболических нарушений. Возможно, неалкогольный и/или алкогольный стеатогепатит

в сочетании с гиперлипидемией и/или гипергликемией могут быть показаниями для назначения ГК/ЭФ.

С учетом полиморбидности пациентов с НАЖБП и АБП и наличия у них метаболических нарушений важно отметить профиль безопасности ГК/ЭФ, который был оценен как благоприятный в обоих исследованиях.

## Заключение

Таким образом, на основании обобщенного анализа результатов исследований «Гепард» и «Ягуар» можно сделать следующие выводы:

- ГК/ЭФ оказывает достоверное влияние на биохимическую активность воспаления как при НАЖБП, так и при АБП, а также может замедлять прогрессирование фиброза;
- ГК/ЭФ может быть эффективна у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела;
- ГК/ЭФ может быть эффективна при высокой активности алкогольного стеатогепатита (в качестве адьювантного средства);
- неалкогольный и/или алкогольный стеатогепатит в сочетании с гиперлипидемией и/или гипергликемией может быть рассмотрен в качестве показания для назначения ГК/ЭФ;
- ГК/ЭФ характеризуется благоприятным профилем безопасности при назначении пациентам с НАЖБП и АБП.

Исходя из полученных данных целесообразно планирование новых контролируемых исследований, в частности по применению ГК/ЭФ при НАЖБП без ожирения; у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом в качестве адьювантного агента; при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, сочетанных с нарушениями липидного и углеводного обмена.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** И.В. Маев — разработка концепции исследования, редакция текста статьи; А.О. Буеверов — написание основного текста статьи; А.В. Волнухин — поисково-аналитическая работа, статистический анализ данных, участие в написании текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Toshikuni N, Tsuchishima M, Fukumura A, et al. Associations of Fatty Liver Disease with Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia: Comparison between Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:9127847. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9127847>
2. Röss C., Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1664–1673. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1664>
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
4. Ofosu A, Ramaia D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(3):288–295. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0240>

5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2015. — № 6. — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient patients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31–41. (In Russ.)]
6. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):209–219.
7. Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Субботина В.Г., и др. Эпидемиология алкогольной болезни печени // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2009. — Т. 5 — № 4. — С. 564–568. [Sernov SP, Lifshits VB, Subbotina VG, et al. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):564–568. (In Russ.)]
8. Комова А. Г., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2014. — № 5. — С. 3–8. [Komova AG, Maevskaya MV, Ivashkin VT. The prevalence of diffuse liver diseases in Moscow. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2014;5:3–8. (In Russ.)]
9. Prado V, Caballeria J, Vargas V, et al. Alcoholic hepatitis: How far are and where are we going? *Ann Hepatol*. 2016;15(4):463–473.
10. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147–161.
11. Yu J, Marsh S, Hu J, et al. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2862173. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/2862173>
12. Katsarou A, Moustakas II, Pyrina I, et al. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(17):1993–2011. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.1993>
13. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6549–6570. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6549>
14. Abenavoli L, Di Renzo L, Guzzi PH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease severity, central fat mass and adiponectin: a close relationship. *Clujul Med*. 2015;88(4):489–493. doi: <https://doi.org/10.15386/cjmed-595>
15. Kartik J, Kohli A, Manch R, et al. Alcoholic Liver Disease High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? *Clin Liver Dis*. 2016;20:563–580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.012>
16. Liangpunsakul S, Puri P, Shah V, et al. Effects of Age, Sex, Body Weight, and Quantity of Alcohol. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1831–1838.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.041>
17. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;11(36):1563–1579. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13185>
18. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):152–157. doi: <https://doi.org/10.1007/s11901-017-0343-0>
19. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Враг, способный стать другом // *Медицинский совет. Гастроэнтерология*. — 2018. — № 6. — С. 104–112. [Bueverov AO, Bogomolov PO. An enemy who can become a friend. *Medical advice. Gastroenterology*. 2018;6:104–112. (In Russ.)]
20. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., и др. 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 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2017. — Т. 27. — № 2. — С. 34–43. [Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, et al. Results of a multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled post-registration (phase IV) clinical study “Gepard” (PHG-M2 / P02-12), conducted to assess the efficacy and safety of a combined preparation of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) in non-alcoholic fatty disease liver. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.)]
21. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2017. — Т. 28. — № 3. — С. 57–68. [Bakulin IG, Bokhan NA, Bogomolov PO, et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter post-marketing clinical study (phase IV) to study the efficacy and safety of Phosphogliv in the treatment of patients with alcoholic liver disease “Jaguar” (PHG-M2/P03-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;3(28):57–68. (In Russ.)]
22. Двойрин В.В., Клименков А.А. *Методика контролируемых клинических испытаний*. — М.: Медицина, 1985. — 144 с. [Dvoirin VV, Klimenkov AA. *Methodology for controlled clinical trials*. Moscow: Medicine; 1985. 144 p. (In Russ.)]
23. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
24. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. Т. 185. — № 1. — С. 4–52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
25. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49(1):97–105. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22576>
26. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-5926-3-8>
27. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 174. — № 2. — С. 4–28. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Eremina EYu, et al. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 174(2):4–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>
28. Hughes E, Hopkins LJ, Parker R. Survival from alcoholic hepatitis has not improved over time. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192393. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192393>
29. Takei H, Baba Y, Hisatsune A, et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):460–468. doi: <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0072378>

30. Yoh T, Nakashima T, Sumida Y, et al. Effects of glycyrrhizin on glucocorticoid signaling pathway in hepatocytes. *Dig Dis Sci*. 2002;47(8):1775–1781. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1016492527927>
31. Sun X-P, Shi R-R, Yuan X-Q. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy*. 2011 [Electronic resource]. Available from: [https://en.cnki.com.cn/Article\\_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm](https://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm)
32. Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(13):1633–1644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.023>
33. Yuan H, Ji W-S, Wu K-X, et al. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4578–4581. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i28.4578>
34. Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumor-bearing animals. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2008;30(2):243–255. doi: <https://doi.org/10.1080/08923970701675044>
35. Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci*. 2008;83(15–16):531–539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.07.023>
36. Gao H-X, Shao S-H, Wang G-Q. Research progress of Radix Glycyrrhizae. *J Jinggangshan Med Coll*. 2004;5(11):8–11.
37. Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. the efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2012;26(9):1381–1384. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.3728>
38. Chigurupati H, Auddy B, Biyani M, et al. Hepatoprotective Effects of a Proprietary Glycyrrhizin Product during Alcohol Consumption: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Phytother Res*. 2016;30(12):1943–1953. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5699>
39. Wei M, Liang-Zhu Y, Li W, et al. Effects of Compound Glycyrrhizin on Liver Function in Patients with Alcoholic Liver Disease: a Meta-analysis. *China Pharmacy*. 2013;24(12). doi: <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.22>
40. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2010. — № 3. — С. 3–11. [Vyuchnova ES, Maev IV, Babina SM. The effectiveness of essential phospholipids in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2010;3:3–11. (In Russ.)]
41. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волынкина В.М., и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2009. — Т. 19. — № 1. — С. 53–58. [Nikitin IG, Baykova IE, Volynkina VM, et al. Experience of using glycyrrhizic acid in the treatment of patients with alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;1:53–58. (In Russ.)]
42. Мехтиев С.Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза // *ЭФ. Гастроэнтерология*. — 2011. — № 2. — С. 15–22. [Mekhtiev SN. Prospects for complex therapy of patients with alcoholic liver disease with severe stages of fibrosis. *EF Gastroenterologiya*. 2011;(2):15–22. (In Russ.)]
43. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepat*. 2012;19(8):537–546. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x>
44. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 12. — С. 226–232. [Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(12):226–232. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912226-232>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Волнухин Артем Витальевич**, д.м.н. [*Artem V. Volnukhin*, MD, PhD]; адрес: 119991, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4 [address: bld. 4, 11, Rossolimo str., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: [volnuhin81@gmail.com](mailto:volnuhin81@gmail.com), SPIN-код: 2700-1986, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-2108>

**Маев Игорь Вениаминович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Maev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru), SPIN-код: 1994-0933, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

**Буеверов Алексей Олегович**, д.м.н., доцент [*Alexey O. Bueverov*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: [kafedra.mse@gmail.com](mailto:kafedra.mse@gmail.com), SPIN-код: 1299-0293