

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СИБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)



УТВЕРЖДАЮ

и.о. Ректора

А.В. Ратькин

09.02 2022г

ОТЧЕТ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

**“РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНОЙ ДОБАВКИ “ФАНДЕТОКС / FANDETOX” В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ.”**

СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

2021

Общая информация об исследовании

| | |
|-------------------------------------|---|
| Название | «Рандомизированное открытое сравнительное исследование по оценке эффективности применения биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» в качестве источника органических соединений при нарушениях функции печени». |
| Дизайн исследования | Рандомизированное открытое сравнительное исследование в параллельных группах на фоне стандартной терапии. |
| Версия протокола | 1 версия № “БАД 001”. |
| Спонсор исследования | 121087, Москва, Новозаводская, 12а, ООО «Аделон». |
| Исследуемая популяция | Исследование было проведено у людей в возрасте от 18 до 75 лет с верифицированным диагнозом ожирение, наличие признаков стеатогепатоза в количестве 68 человек. |
| Этические и правовые аспекты | Исследование проведено в соответствии Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н “Об утверждении правил надлежащей клинической практики”, Конституции Российской Федерации, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», другими соответствующими законодательными актами и приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации. До начала исследования было в установленном порядке получено одобрение этического комитета исследовательского центра ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 05.04.2021 №1356. |
| Исследуемый продукт | «ФанДетокс / FanDetox» — продукт, разработанный корейским ученым Сонг Хе Боком для восстановления и защиты печени от токсичного действия алкоголя, лекарств, некачественной пищи и других вредных веществ. Состав: экстракт плодов хурмы, экстракт ягод годжи, экстракт кожуры цитрусовых, экстракт гречихи посевной, экстракт ростков сои, декстрин, аскорбиновая кислота. |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>Приготовленную суспензию пациенты принимали внутрь, в виде суспензии, полученной после размешивания порошка из пакетика в 100 мл воды, употребляли сразу же после приготовления, ежедневно 2 раза в день.</p> <p>Торговое название: «ФанДетокс / FanDetox».</p> <p>Производитель: “BIONUTRIGEN CO., LTD.”, BVC #207 KRIBB, 125 Gwahak-ro, Yuseong, Daejeon, Южная Корея.</p> <p>Фоновый препарат «Карсил Форте / Carsil Forte».</p> |
| Длительность терапии | <p>Длительность терапии для каждого участника исследования составила 3 месяца.</p> <p>Дата начала исследования: 15.04.2021 г.</p> <p>Дата завершения исследования: 01.12.2021 г.</p> |
| Цель исследования | <p>Оценить эффективность и безопасность биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» в качестве источника органических соединений при нарушениях функции печени.</p> |
| Критерии включения | <ol style="list-style-type: none">1. Подписанное и датированное письменное информированное согласие пациента и полученное в соответствии с требованиями ICH-GCP.2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет.3. Верифицированный диагноз ожирения.4. Наличие признаков стеатогепатоза.5. Готовность пациента не менять без предписания врача медикаментозную терапию на протяжении исследования. |
| Критерии невключения | <ol style="list-style-type: none">1. Наличие нарушений углеводного обмена.2. Лечение, любыми препаратами, обладающими гепатопротекторным эффектом.3. Тяжелые хронические заболевания или клинически значимые отклонения от нормы.4. Известная или предполагаемая гиперчувствительность к исследуемому составу.5. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний почек, печени, дыхательной и других систем организма, другой |

| | |
|---|---|
| | <p>сердечно-сосудистой патологии, онкологических, психических и декомпенсированных эндокринных заболеваний, туберкулеза, ВИЧ - инфекции.</p> <p>6. Беременность и период лактации.</p> <p>7. Участие пациента в научных исследованиях в течение последних 3 месяцев до визита 1.</p> <p>8. Отсутствие готовности пациента к сотрудничеству с врачом-исследователем и соблюдению рекомендаций по выполнению процедур протокола.</p> |
| <p>Критерии исключения из исследования</p> | <p>1. Желание пациента прекратить участие в исследовании.</p> <p>2. Недостаточное сотрудничество пациента (несоблюдение инструкций врача-исследователя, нарушения схемы приема препаратов и режима дозирования, пропуск или нарушение сроков визита в исследовательский центр).</p> <p><i>Примечание: При развитии нежелательных проявлений, в т.ч. аллергических реакций, обострения заболеваний, по решению лечащего врача производится отмена препарата, что заносится в протокол и учитывается при оценке результатов исследования. При этом пациент продолжает быть участником исследования.</i></p> |
| <p>Группы пациентов</p> | <p>После проведения скрининга в исследование было включено 68 пациентов сопоставимых по полу и возрасту, использовавших фоновый препарат «Карсил Форте/ Carsil Forte»</p> <p><u>Группу наблюдения</u> составили 34 участника, которые принимали по 2 саше продукта «ФанДетокс / FanDetox» в день после еды, предварительно растворив содержимое в 100 мл. воды.</p> <p>34 пациента составили <u>Группу сравнения</u>.</p> |
| <p>Процедуры исследования</p> | <p><u>Скрининг.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Беседа с пациентом, обсуждение предстоящего клинического исследования и получение согласия испытуемого на участие и выполнения всех процедур протокола. Проводится подробное разъяснение пациенту |

| | |
|--|--|
| | <p>или представителям испытуемого процедур исследования, возможного риска и пользы от участия в этом исследовании.</p> <ul style="list-style-type: none">● Добровольное подписание формы Информированного согласия, которое подписывается представителями пациента и пациентом и его представителями, в двух экземплярах (один экземпляр отдается пациенту, другой прилагается к Файлу исследователя). Дата подписания Информированного согласия фиксируется в ИРК.● Клиническое обследование пациента: сбор анамнеза; терапевтический осмотр (в том числе взвешивание, определение роста, измерение температуры тела). Осмотр с целью оценки критериев включения и исключения.● Анализ медицинской документации и данных лабораторных исследований.● Проводились лабораторные исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови: активность ферментов АсТ, АлТ, гамма глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, общего белка, альбумин, общей щелочной фосфатазы, глюкозы, креатинина, мочевины, СРБ, липидного спектра; определение гликированного гемоглобина, липидный спектр.● Инструментальные методы исследования: УЗИ внутренних органов: печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, селезенки, ЭКГ (лента+описание). <p>Между скринингом и Визитом № 1 не должно быть больше 14 дней.</p> <p><u>Визит 1</u> (исходный) - день 0.</p> <ul style="list-style-type: none">● анализ критериев включения, отсутствие критериев исключения.● осуществление процедур Визита: |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">● сбор анамнеза, терапевтический осмотр (в том числе взвешивание, определение роста, измерение температуры тела).● осмотр с целью оценки критериев включения и исключения.● выдача продукта исследования и фонового препарата сравнения в количестве, необходимом на 3 месяца лечения.● заполнение Индивидуальной регистрационной карты. <p><u>Визит №2</u> осуществлялся через 1 месяц после выдачи препаратов и начала приема пациентами.</p> <ul style="list-style-type: none">● Оценка наличия нежелательных явлений.● Осуществление процедур Визита: сбор анамнеза, терапевтический осмотр (в том числе взвешивание, определение роста, измерение температуры тела). Осмотр с целью оценки критериев включения и исключения.● Проводились лабораторные исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови: активность ферментов АсаТ, АлаТ, гамма глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, общего белка, общей щелочной фосфатазы, глюкозы, креатинина, мочевины, СРБ, липидного спектра.● Инструментальные методы исследования: УЗИ внутренних органов: печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, селезенки, ЭКГ (лента+описание).● Заполнение Индивидуальной регистрационной карты. <p><u>Визит №3</u> осуществлялся через 2 месяца после визита №2.</p> <ul style="list-style-type: none">● Оценка наличия нежелательных явлений.● Осуществление процедур Визита: сбор анамнеза, терапевтический осмотр (в том числе взвешивание, |
|--|--|

| | |
|---|--|
| | <p>определение роста, измерение температуры тела). Осмотр с целью оценки критериев включения и исключения.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проводились лабораторные исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови: активность ферментов АсаТ, АлаТ, гамма глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, общего белка, общей щелочной фосфатазы, глюкозы, креатинина, мочевины, СРБ, липидного спектра. • Заполнение Индивидуальной регистрационной карты. |
| Разрешенная терапия | В качестве фонового лекарственного средства для обеих групп выбран препарат «Карсил Форте / Carsil Forte». |
| Неразрешенная терапия | Любые препараты фитотерапии и препараты, обладающие гепатопротекторным действием. |
| Критерии оценки эффективности | <p><u>Основные конечные точки:</u></p> <p>Оценка коэффициентов вариабельности гликемии, расчетный уровень гликированного гемоглобина, динамика уровня инсулина, индексов инсулинорезистентности.</p> <p><u>Дополнительные конечные точки:</u></p> <p>Частота нежелательных явлений и аллергических реакций.</p> <p>Общая оценка эффективности терапии (по мнению врача и пациента и/или его законного представителя) на визитах 1 и 3 и срок достижения положительного результата терапии.</p> <p>Оценка удовлетворенности пациента и/или его законного представителя результатами лечения на визитах 1 и 3.</p> |
| Критерии оценки переносимости и безопасности | <p>Частота развития и структура нежелательных явлений, оценка их возможной связи с исследуемым составом.</p> <p>Общие оценки переносимости терапии (по мнению врача и пациента) на визитах 1 и 3.</p> <p>Сравнение доли пациентов с отрицательной динамикой показателей на визитах 1 и 3.</p> |
| Статистические методы исследования | Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов будет осуществляться в электронных таблицах Microsoft Office |

| | |
|--|---|
| | <p>Excel 2018. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.</p> <p>Характер распределения признаков будет оцениваться с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий планируется оценивать с помощью теста Левена (гомоскедастичными считали рассеяние при $p > 0,05$). Номинальные данные будут описываться с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценку влияния факторных переменных на средние различных групп совместного распределения зависимых переменных будут проводиться с помощью процедуры многомерной GLM (General Linear Model, общая линейная модель), которая выполняет регрессионного и дисперсионного анализа для нескольких зависимых переменных по одной или нескольким факторным переменным или ковариатам. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей при сравнении независимых совокупностей использовали ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ), при гетероскедастичности дисперсий дополнительно будут проанализированы робастные критерии равенства средних (критерии Уэлча и Брауна-Форсайта). При отсутствии условий применимости ANOVA использовали U-критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков будет проведен анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, если будут ячейки с ожидаемой частотой меньше 5. Учитывая распределение основных показателей, отличающихся от нормального, с целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, будет использоваться непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции будут интерпретироваться в соответствии со шкалой Чеддока.</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>В качестве метода установления зависимости одной переменной от двух или более независимых признаков будет использован множественный регрессионный анализ с пошаговым методом включения предикторов.</p> <p>Для учета эффекта мультиколлинеарности расчёт величины значения VIF (Variance Inflation Factor) для каждого независимого предиктора. После построения модели проведен анализ остатков, то есть отклонений наблюдаемых значений от теоретически ожидаемых, на предмет подчинения их нормальному закону распределения, и расчет статистики Дарбина-Уотсона для проверки отсутствия автокорреляции остатков.</p> <p>Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля), средней величины (M) и стандартного отклонения (SD) $M \pm SD$ или средней величины (M) и 95% доверительного интервала (ДИ) $M [95\% \text{ ДИ}]$. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.</p> |
|--|--|

Актуальность проблемы.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта. Распространенность НАЖБП составляет порядка 20-40% по данным литературных источников [1, 2]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста НАЖБП [3,4,5]. За последние 20 лет количество пациентов с НАЖБП увеличилось в 2 раза [1, 2, 6].

В Российской Федерации частота выявления НАЖБП выросла с 27,0% в 2007 г. до 37,1% в 2014 г. и заняла первое место среди заболеваний печени [7, 8]. Несмотря на определенные достижения фармакотерапии данной патологии, одна из основных проблем – это неспецифичность клинических проявлений начальной стадии НАЖБП – стадии стеатоза печени, что может служить причиной несвоевременного лечения и прогрессирования заболевания [6, 9, 10]. В РФ наблюдается тенденция к увеличению доли неалкогольного стеатогепатита с 16,8% в 2007 г. до 24,4% в 2015 г. и цирроза печени с 2,9%

до 4,9%, соответственно [11]. Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП, представляются довольно сложными и изучены недостаточно. Важное место в развитии НАЖБП занимают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, являющихся компонентами метаболического синдрома [4,12,13]. Дискутабельным остается вопрос о стеатозных изменениях в печени, которые могут быть важнейшим триггерным компонентом метаболического синдрома [13]. В последние годы в патогенезе НАЖБП большое значение придается нейрогормональным регуляторным факторам [8]. Важным в связи с этим является выяснение и оценка роли гормональных регуляторных звеньев в развитии НАЖБП. В литературе обсуждается вопрос о развитии желчнокаменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП [3]. Стеатоз в настоящее время является вторичным состоянием по отношению к инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии, что осложняет его терапию. Отсутствуют данные об эффективности комбинированной терапии, особенно фитотерапии. Основные исследования проведены на стадии стеатогепатита, фиброза или осложненного течения. Между тем ограниченные возможности ранней диагностики, сложность патогенеза и вопросов, касающихся особенностей клинического течения НАЖБП в зависимости от сопутствующих факторов, создают значительные трудности при выборе оптимального комплекса лечебных мероприятий. Все вышеизложенное позволяет считать актуальным и своевременным проведение дальнейшей разработки методов по исследованию эффективности и безопасности терапии НАЖБП и совершенствованию методов лечения. Одним из возможных методов лечения может быть применение комплексной терапии с использованием продуктов растительного происхождения. «ФанДетокс / FanDetox» — продукт, разработанный корейским ученым Сонг Хе Боком для восстановления и защиты печени от токсичного действия алкоголя, лекарств, некачественной пищи и других вредных веществ, в составе которого: экстракт плодов хурмы, экстракт ягод годжи, экстракт кожуры цитрусовых, экстракт гречихи посевной, экстракт ростков сои, декстрин, аскорбиновая кислота.

Результаты исследования.

Проведено обследование 68 пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Результаты исследований фиксировались в разработанных клиничко-информационных картах.

Расчет объема выборки с уровнем статистической мощности исследования ($p=0,80$) проведен с помощью статистических программных пакетов STATISTICA 6.1 (StatSoft), позволяющим оценить выборочную совокупность, соответствующую нормальному распределению.

При активном сборе анамнеза пациентов погрешности в питании отмечали 72,3 % пациентов (нерегулярное питание, обильная еда, присутствие жирной и жареной пищи). Пациенты в группе наблюдения имели повышенную массу тела (индекс массы тела по Кетле до 30) в 26,5% случаев. Ожирение I степени (индекс массы тела (ИМТ) 30 – 34,9) наблюдалось у 37,5% больных. Ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9) – у 29,7%. Ожирение III степени (ИМТ 40 и более) – у 6,3% пациентов. В целом в группе наблюдения 73,5% пациентов страдали ожирением. Наследственный фактор по заболеваниям гепатобилиарной системы имел место в 46,4%. В нашем исследовании на курение указывали – 18,9% пациентов. Давность появления симптомов патологии печени у ряда пациентов определить сложно, так как жалоб со стороны гепатобилиарной системы они не предъявляли и изменения со стороны печени были выявлены случайно при обследовании.

В результате исследования выявлено наличие 2-4 сопутствующих заболеваний пищеварительной системы у пациентов с жировым гепатозом. Чаще встречалась патология желчного пузыря и поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), что можно объяснить анатомо-морфологической особенностью гепатопанкреатодуоденальной зоны. Такое расположение может явиться причиной поражения и прогрессирования патологических изменений в этих органах. Выявленные сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии.

Таким образом, жалобы и клиническая картина больных НАЖБП на стадии стеатоза неспецифичны. Отсутствие жалоб не исключает у пациентов наличия НАЖБП, что требует проведения дополнительных методов исследования. Активно жалоб не предъявляли, но при расспросе пациенты отмечали, что их беспокоят тяжесть в животе, правом подреберье после приема пищи, утомляемость, жалобы, связанные с лишним весом (одышка при ходьбе, потливость, боли в суставах).

В ходе проводимой терапии у больных группы наблюдения отмечались положительные изменения при объективном обследовании: пальпаторной болезненности и желчно-пузырных симптомов (*Таблица 1*). Положительную динамику по желчно-пузырным симптомам мы связываем с холеретическим и литолитическим действием исследуемого продукта.

Таблица 1. Динамика частоты выявления физикальных симптомов при исследовании пищеварительной системы в ходе проводимого лечения.

| Симптомы | Группа наблюдения (n=34) | | | Группа сравнения (n=34) | | |
|------------------------------|--------------------------|-------------------|-------|-------------------------|-------------------|-------|
| | До лечения (%) | После лечения (%) | P | До лечения (%) | После лечения (%) | p |
| Обложенность языка | 29,8 | 27,7 | 0,03 | 30,3 | 28,1 | 0,02 |
| Пальпаторная болезненность | 33,3 | 17,5 | 0,02 | 36,9 | 34,3 | 0,05 |
| Правое подреберье | 15,8 | 12,3 | 0,05 | 17,2 | 15,6 | 0,06 |
| Эпигастральная область | 14,5 | 12,3 | 0,06 | 12,5 | 10,6 | 0,07 |
| Левое подреберье | 13,3 | 12,6 | 0,03 | 12,6 | 10,8 | 0,05 |
| Околопупочная область | 15,8 | 13,8 | 0,04 | 19,7 | 16,1 | 0,05 |
| Желчно-пузырные симптомы (+) | 73,7 | 41,5 | 0,003 | 75,3 | 49,9 | 0,002 |

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Оценка функционального состояния печени по результатам биохимического исследования крови на этапе скрининга у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени выявила изменения показателей липидного обмена в сторону увеличения ХС 5,1 [3,3;7,6] ммоль/л, ХС ЛПОНП 0,60 [0,36;1,82] ммоль/л, ХС ЛПНП 3,15 [0,45; 5,04] ммоль/л, ТГ 1,55 [0,8;4,0] ммоль/л, КА 3,9 [1,9;8,5] Ед и уменьшения ЛПВП 1,1 [0,6; 2,0] ммоль/л. Полученные результаты свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии у пациентов НАЖБП на стадии стеатоза. При этом необходимо отметить, что на фоне проведения терапии в сочетании с применением «ФанДетокс / FanDetox» зарегистрирована положительная динамика показателей липидов, преимущественно уровня ХС 4,88 [2,8;7,7]

ммоль/л ($p=0,003$), КА 3,5 [1,9;6,5] Ед ($p=0,002$) и увеличения ЛПВП 1,2 [0,6;1,7] ммоль/л ($p=0,046$).

Значения остальных показателей липидного обмена не имели достоверно значимой разницы ХС ЛПОНП 0,66 [0,25; 1,5] ммоль/л ($p=0,054$), ХС ЛПНП 2,95 [1,89;4,6] ммоль/л ($p=0,06$), ТГ 1,4 [0,6;3,3] ммоль/л ($p=0,056$) (**Рисунок 1, 2**). По горизонтальной оси графиков отмечены визиты по мере их проведения, а по вертикали полученные усредненные результаты каждого визита среди всех пациентов обеих групп

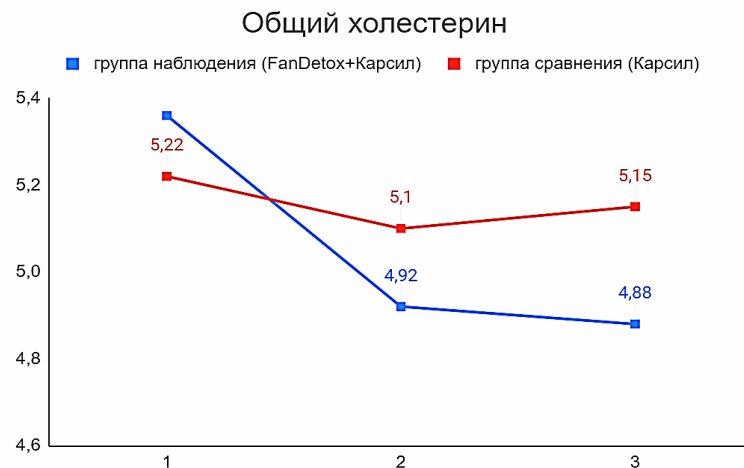


Рисунок 1. Динамика общего холестерина (ммоль/л) в обследованных группах.

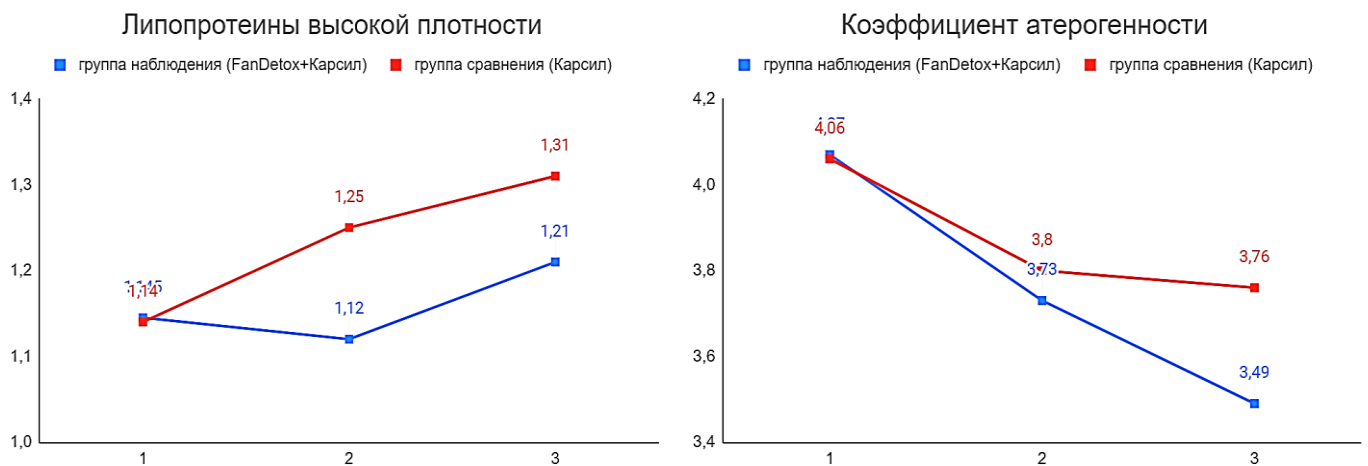


Рисунок 2. Динамика показателей липидного спектра в обследованных группах.

С целью оценки функционального состояния печени при НАЖБП на стадии жирового гепатоза проводилось изучение показателей пигментного обмена, цитолиза и холестаза на фоне применения комплексной терапии. Анализ уровня билирубина и

щелочной фосфатазы свидетельствует о достоверном уменьшении показателей на фоне проводимой терапии по сравнению с группой сравнения (**Рисунок 3.**)

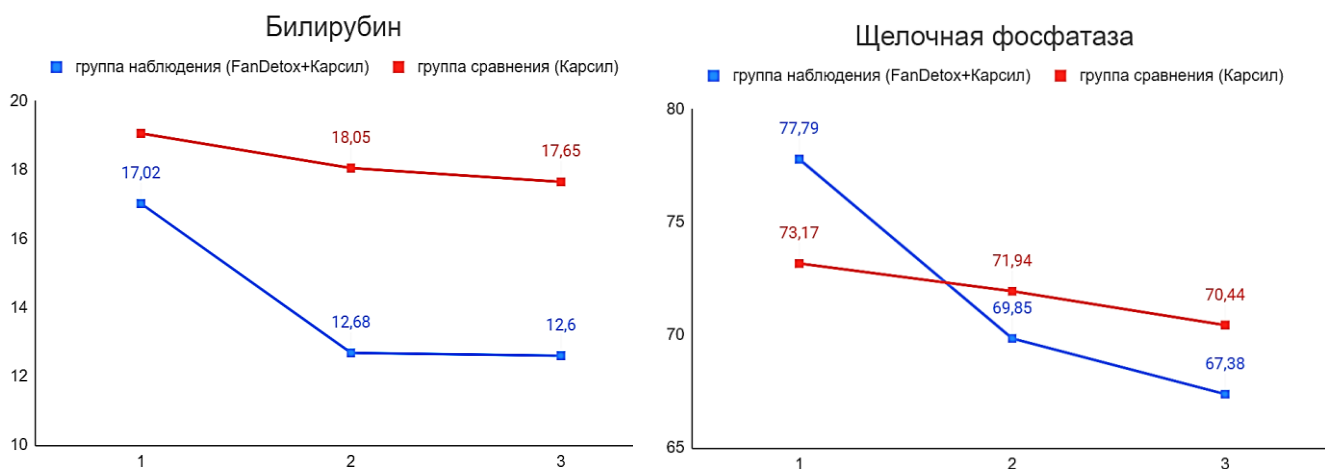


Рисунок 3. Динамика уровня билирубина, щелочной фосфатазы в обследуемых группах.

В результате исследования отмечено, у пациентов первой группы зарегистрировано достоверное снижение уровня АСаТ 27 [11;87] Ед/л ($p=0,001$) при этом АЛаТ 30 [12; 86] Ед/л уменьшился, но не достиг референсных значений, что свидетельствует только о положительной тенденции АСаТ 21,5[10;90] Ед/л ($p=0,046$), АЛаТ 23,5[12;56] Ед/л ($p=0,05$), по отношению к группе сравнения у больных жировым гепатозом без применения комбинированной терапии.

Показатели ГГТП 41[12; 80] Ед/л ($p=0,001$), имели достоверное снижение в основной группе исследования по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию 35,5 [12; 98] Ед/л ($p=0,001$).

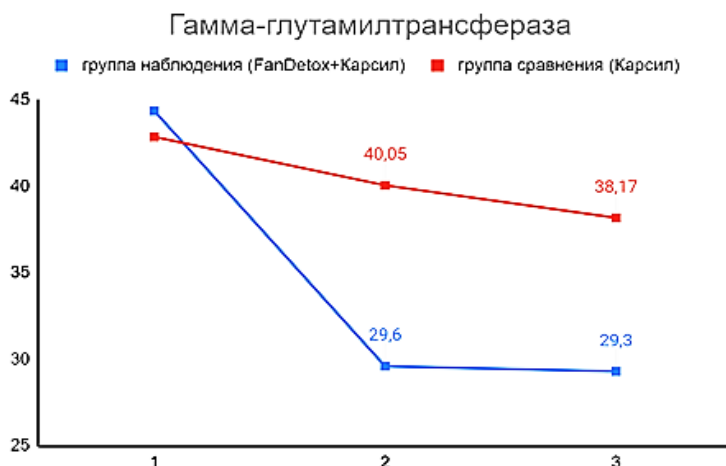


Рисунок 4. Динамика уровня гамма-глутамилтрансферазы (Ед/л) в обследованных группах.

Для выявления НАЖБП были сделаны УЗИ гепатобилиарной системы и эластография печени. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проведено всем пациентам. По данным УЗИ печени выявлен стеатоз у 68 пациентов НАЖБП. Отмечены следующие признаки стеатоза печени: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен. Показатели эластичности ткани печени у обследованных составили по средней жесткости в группе наблюдения $4,2 \pm 0,3$ кПа и в группе сравнения $4,6 \pm 0,29$ кПа ($p=0,01$), степень фиброза в обеих группах зарегистрирована F0. При выявлении фиброза любой степени пациенты исключались из исследования. Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L.Castara и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4.

За период наблюдения пациентов в ходе проводимой терапии прослеживалась значительная достоверно положительная динамика билиарных симптомов ($p=0,003$). Большая часть пациентов отметили нормализацию аппетита, уменьшение тошноты, метеоризма, запоров. В среднем пациенты отмечали улучшение на 7-10 день лечения. На фоне проведенной терапии по данным УЗИ печени сохранялись признаки жировой дистрофии: повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен, но при этом отмечается положительная динамика косо-вертикального размера печени с $155,82 [160; 120]$ до $142,72 [141; 72]$ $p=0,045$, при этом в группе сравнения динамика $154,79 [120;180]$ до $154 [115;170]$ ($p=0,06$) не являлась достоверно значимой (**Рисунок 5**).

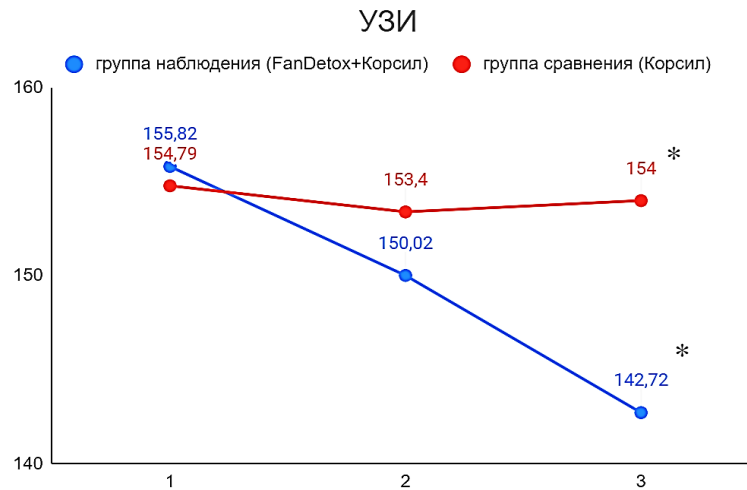


Рисунок 5. Динамика косо-вертикального размера печени (мм) в обследованных группах.

Примечание: * на основе выборки 1/3 пациентов.

Таким образом, проведенный курс лечения не оказал значительного эффекта на ультразвуковую картину гепатобилиарной системы, но при этом отмечена положительная динамика косо-вертикального размера печени, что является показателем эффективности применения комплексной терапии пациентов.

Необходимо отметить, что в ходе терапии побочные реакции не отмечались. Лечение рекомендованными медикаментозными комбинациями пациенты хорошо переносили.

Выводы.

По результатам проведенного клинического исследования можно сделать следующие выводы.

1. Включение биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» в комплексную терапию жирового гепатоза и ожирения улучшает субъективное самочувствие пациентов.
2. Прием биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» способствует уменьшению проявлений жирового гепатоза и уменьшению продольного размера печени по данным ультразвукового контроля, по сравнению с группой сравнения.
3. Отмечено снижение синдрома цитолиза и уровня билирубина в крови пациентов, получающих комплексную терапию, включающую применение биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox».
4. Нежелательных явлений, связанных с приемом биологически активной добавки, не зарегистрировано, переносимость биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» была хорошей.
5. Биологически активная добавка «ФанДетокс / FanDetox» рекомендуется в составе комплексной терапии для лечения пациентов с ожирением, дислипидемией.

Список литературы:

1. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biredinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low levels of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–781.
2. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–1019.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
4. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
5. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745–750.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
7. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
8. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416–423.
9. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, DelMenico B, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:1274–1280.
10. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.
11. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48:792–798.
12. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327.
13. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112.