

**Варганова Дарья Леонидовна**

**Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии  
алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени  
(мета – анализ)**

14.01.28 – гастроэнтерология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

член-корр. РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

**Свистунов Андрей Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор

**Павлов Чавдар Савов**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Кристиан Глууд**

**Официальные оппоненты:**

**Зиганшина Лилия Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт методологии профессионального развития, профессор института.

**Павлов Александр Игоревич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, центр гастроэнтерологии и гепатологии, начальник центра

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» мая 2021г. на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

За последние несколько десятилетий заболевания печени стали одной из социально значимых проблем. Хроническими заболеваниями печени по данным международных экспертов страдают 844 миллиона человек по всему миру, смертность от них составляет 2 миллиона человек в год [Moon A. et al, 2019]. В Российской Федерации частота распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достигает 42 % [Maev IV, 2020]. В структуре заболеваний печени она лидирует (71.6%). Частота встречаемости алкогольной болезни печени (АБП) составляет 17,4 %, занимая 2 место в структуре заболеваний печени [Ивашкин В.Т., 2017]. Таким образом, существенный вклад в структуру хронических заболеваний печени вносят неалкогольная жировая болезнь печени и алкогольная болезнь печени.

Мировые и отечественные рекомендации по алкогольному гепатиту на протяжении многих десятилетий неизменно постулируют назначение глюкокортикостероидов (ГКС) как терапию выбора, основываясь преимущественно на данных последнего масштабного исследования [Thursz MR, 2015]. В современных международных клинических рекомендациях по терапии НАЖБП, базирующихся на данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), не рекомендовано назначение таких препаратов, как адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), в то время как ряд препаратов данной группы, в том числе препараты УДХК, нашли место в отечественных рекомендациях [Ивашкин В.Т., 2018].

Отсутствие общепринятого единого международного стандарта лечения пациентов, базирующегося на результатах систематических обзоров с высоким уровнем методологического качества и использованием жестких критериев оценки Кокрейновского сотрудничества, делает актуальной разработку методологии оценки эффективности лечения НАЖБП и алкогольного гепатита и служит предпосылкой для постановки цели и задач настоящей работы [Pavlov C.S., 2019].

### **Цель исследования**

Разработать и применить методику мета-анализа по оценке эффективности и безопасности схем терапии хронических заболеваний печени с использованием результатов терапии ГКС алкогольного гепатита и терапии УДХК неалкогольной жировой болезни печени.

### **Задачи исследования**

1. Предложить методику мета-анализа рандомизированных клинических исследований, основанную на оценке эффективности и безопасности схем терапии алкогольного гепатита и НАЖБП, для формирования клинических рекомендаций и планирования клинических исследований новых лекарственных препаратов и оценки достоверности полученных результатов исследований.

2. Применить критерии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита с назначением глюкокортикостероидов в мета-анализе РКИ.

3. Применить критерии оценки эффективности и безопасности терапии неалкогольной жировой болезни печени с назначением препаратов урсодезоксихолевой кислоты в мета-анализе РКИ.

4. Применить оригинальный вариант проведения последовательного экспертного анализа у пациентов с алкогольным гепатитом и НАЖБП для оценки целесообразности проведения дальнейших РКИ, с целью подтверждения эффективности применяемых препаратов.

### **Научная новизна**

Впервые разработана и применена на практике методология на основе мета-анализа оценки эффективности применения различных схем терапии для лечения алкогольного гепатита и НАЖБП. В качестве критериев оценки применены следующие клинически значимые параметры: показатели смертности, качества жизни, частоты осложнений. Впервые в России применен оригинальный вариант последовательного экспертного анализа как чувствительного анализа результатов, позволяющий избежать статистических ошибок первого и второго типа и оценить целесообразность проведения дальнейших РКИ для подтверждения эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с алкогольным гепатитом и НАЖБП.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложена методология оценки эффективности терапии НАЖБП и алкогольного гепатита на основе принципов мета-анализа с последующим внедрением полученных результатов в клиническую практику, формированием рекомендаций для практикующих врачей с целью уменьшения смертности, повышения эффективности терапии, экономии средств федерального бюджета.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Методика мета-анализа рандомизированных клинических исследований, основывающаяся на критериях эффективности и безопасности, позволяет получить достоверные результаты оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени.

2. Назначение ГКС при лечении тяжелого алкогольного гепатита не влияет на долгосрочный прогноз, выживаемость, качество жизни пациентов, частоту развития серьезных нежелательных и побочных явлений. ГКС могут быть рекомендованы для терапии пациентов с тяжелым гепатитом с целью улучшения краткосрочной выживаемости(28 дней).

3. Эффективность лечения неалкогольной жировой болезни печени препаратами УДХК требует дальнейшего изучения ввиду отсутствия данных динамики гистологической картины на фоне терапии. Имеющиеся результаты исследований недостаточны для рекомендации УДХК в

качестве монотерапии НАЖБП. Терапия не увеличивает частоту побочных эффектов, являясь безопасной.

4. Применение модифицированного последовательного анализа позволяет подтвердить результаты мета-анализа, определяет целесообразность проведения дальнейших клинических исследований применения ГКС при алкогольном гепатите и УДХК при НАЖБП.

#### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных данных определяется достаточным числом исследований (в мета-анализ по применению глюкокортикостероидов были включены 16 РКИ, 1861 участник; в мета-анализ по УДХК были включены 4 РКИ, 510 участников), статистическим анализом полученных результатов, проведением последовательного экспертного анализа, минимизировавшего ошибки первого и второго типа. Все выводы диссертации следуют из полученных результатов и соответствуют целям и задачам исследования.

#### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены в рамках монотематической конференции академика Ивашкина В.Т., посвященной алкогольному поражению печени (Москва, октябрь 2017) , на международной конференции «Кокрейн Россия» (Казань, ноябрь 2017), на школе НАСКИ в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, октябрь 2018), на симпозиуме «Кокрейн Россия» (Казань, март 2019), на школе НАСКИ в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, октябрь 2019), на Межрегиональной научно-практической конференции гастроэнтерологов ПФО «Современная гастроэнтерология: что нужно знать практическому врачу?» (Нижний Новгород, 2-3 июня 2020).

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно проведены Кокрейнские систематические обзоры отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, проведен поиск рандомизированных клинических исследований по НАЖБП с использованием УДХК в группе терапии, по алкогольному гепатиту с использованием ГКС в группе терапии в сравнении с контрольной группой, проведены мета-анализы, обобщены и проанализированы полученные результаты. Лично автором творчески выполнен последовательный экспертный анализ (TSA) с последующей интерпретацией результатов. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных и подготовлены материалы к публикациям.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения диссертационной работы используются при составлении

клинических рекомендаций для врачей терапевтов и гастроэнтерологов, в терапевтическом отделении № 2 ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ, гастроэнтерологическом отделении ГУЗ УОКБ г. Ульяновска. Разработанная методология мета-анализа используется для оценки эффективности и безопасности других препаратов, применяемых в лечении хронических заболеваний печени.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифрам научных специальностей 14.01.28 и 14.03.06;

14.01.28 – гастроэнтерология - область медицинской науки, изучающая заболевания органов пищеварительной системы, их лечение. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 7,12.

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология – область науки, изучающая взаимодействие лекарственных средств с живыми системами посредством химических механизмов, путем связывания с регуляторными молекулами, активацией или ингибированием процессов, происходящих в организме. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 4,11,12,14.

#### **Публикации**

Результаты отражены в 9 печатных работах, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, 4 статьи на английском языке в журналах, входящих в базу данных Scopus (Q1).

#### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 48 рисунками. Список литературы содержит 380 источников (23 отечественных и 357 зарубежных источников).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Методологической основой мета-анализа послужили принципы обработки данных РКИ, используемые Кокрейновским сообществом [Higgins, J.P.T., et al, 2020], Гепато-билиарной группой Кокрейновских обзоров (CHBG) [Glud C, et al, 2018], методологическими исследованиями [Schulz K.F., et al, 1995; Moher D., et al, 1995; Kjaergard L., et al, 2001; Rücker G., et al, 2008; Wood L., et al, 2008; Savović J., et al, 2012; Lundh A., et al, 2017].

Проведен систематический анализ результатов всех доступных рандомизированных клинических исследований по алкогольному гепатиту и НАЖБП с использованием баз данных Гепато-билиарной Группы Кокрейновских обзоров, Центрального Регистра Контролируемых Испытаний Кокрейн, MEDLINE, EMBASE, ScienceCitationIndexExpanded (Royle 2003), LILACS

ClinicalTrial.gov, EMA (European Medicines Agency [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)), World Health Organisation International Clinical Trial Registry Platform, [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)), FDA (Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)), eLibrary.

Для включения в анализ выработаны следующие критерии включения, описанные в протоколе: только рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования. Исследования включали пациентов с алкогольным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени, получавших терапию в основной группе (соответственно при алкогольном гепатите - кортикостероиды, при НАЖБП - УДХК) и получавших плацебо или не получавших терапии в группе сравнения. Допускалась идентичная сопутствующая терапия в обеих группах. Диагноз алкогольного гепатита выставлялся клинически и/или с использованием биохимических проб, определялась дискриминантная функция Маддрея (ДФМ), при значении которой  $<32$  верифицировался среднетяжелый гепатит, при значении ДФМ  $\geq 32$  – тяжелый гепатит; гистологическая верификация проводилась при отсутствии противопоказаний. Диагноз НАЖБП выставлялся клинико-лабораторно: повышение активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1,5 и более норм на скрининге; употребление менее 40 г этанола в течение недели; обязательное гистологическое подтверждение НАЖБП (стеатоза, стеатогепатита, фиброза печени). По каждому из исследований фиксировали следующие сведения: название, место и год публикации, дизайн исследования, критерии включения (исследования с пациентами возрастной группы от 18 до 75 лет, мужского и женского пола, подписавшими информированное согласие) и исключения (пациенты женского пола в период беременности или лактации, пациенты с аутоиммунными, вирусными, наследственными и иными заболеваниями печени), предварительный расчет размера выборки, число участников, рандомизированных в каждом исследовании до и после назначения лечения; возраст, пол, раса, ко-инфекция; тип, доза и путь введения лекарственного препарата и их возможная связь с нежелательными явлениями, сопутствующая терапия, продолжительность исследования, продолжительность периода наблюдения. В базу данных вносили данные КИ, затем проводили их мета-анализ с помощью программного обеспечения Revman 5.3, статистический анализ с использованием последовательного экспертного анализа (TSA).

### **Методы исследования**

Модифицированная методика оценки эффективности и безопасности схем терапии алкогольного гепатита и НАЖБП базировалась на оценке риска ошибки, анализе данных, оценке гетерогенности данных, качества доказательств, последовательном экспертном анализе.

1. *Оценка риска смещения (систематической ошибки)*. Риск смещения определяли при оценке основных методологических характеристик проведения исследования: описание процедуры выборки, рандомизации, предоставление информации об ослеплении персонала и

участников или отсутствие такового; полная или выборочная информация по результатам исследований. Риск смещения определяли для каждого исследования по всем областям, а также для конкретного результата в исследовании по всем областям [Detsky A.S., et al; 1992].

Выборка в каждом исследовании оценивалась по двум параметрам: генерации случайной последовательности и сокрытию распределения по группам. Риск смещения в исследовании оценивали как низкий, если невозможно было предугадать группу терапии пациента, как неясный – при отсутствии описания процедуры, как высокий, если генерация последовательности не была случайной и исследователи знали последовательность распределения.

Ослепление оценивали в отношении участников и персонала, оценивающего исходы. Риск смещения считали низким, если никто из участников или персонала не знал о терапии, неясным – при недостаточной информации. Высокий риск смещения подразумевал отсутствие ослепления или его нарушение.

Полноту представления данных оценивали по полноте или выборочному представлению результатов. Риск смещения считали низким, если результаты были представлены в соответствии с протоколом исследования и отсутствие данных не вызывало искажения результатов, а высоким - при отсутствии информации по одному или нескольким исходам, заявленным заранее в протоколе.

Конфликт интересов оценивали по наличию спонсорской поддержки фармацевтической индустрии, или других видов помощи, которые могли повлиять на дизайн, проведение или представление результатов исследований. Риск смещения оценивали как низкий при отсутствии конфликта интересов, высокий - при наличии финансовой заинтересованности.

Для оценки публикационного смещения строили воронкообразный график с применением теста Хаборда.

Риск смещения в исследовании считали низким при условии отсутствия неясности или высокого риска ошибки по одному из оцениваемых параметров. Клинические исследования с неясным или высоким риском систематической ошибки были отнесены к исследованиям с высоким риском систематической ошибки[Higgins, J.P.T., et al, 2019].

**2. Анализ данных.** В первичном анализе использовались данные, представленные исследователями при анализе выборки всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению и представленной информации по выбывшим пациентам. В случае отсутствия информации авторам РКИ направлялись запросы о предоставлении информации. Если ответ не был получен, то проводили статистический анализ всех рандомизированных пациентов с последующим проведением анализа чувствительности [Guyatt G.H., et al,2017].

Для мета-анализа применяли модель фиксированных и случайных эффектов [De Mets DL, 1987; DerSimonian R., et al,1986]. При статистически значимых расхождениях в результатах

представлялся более консервативный вариант – результат, ближайший к нулевому эффекту [Jakobsen J, et al, 2014]. При равных результатах, полученных с использованием различных моделей, предпочтение отдавали результату с более широким доверительным интервалом (ДИ). Если необходимый размер информации достигали при анализе трех основных точек оценки, значение P как статистически значимое составляло 0,025 или менее. Результаты исследований, мета-анализов представлялись графическими схемами. Для дихотомических данных использовали отношение рисков (ОР)- показатель, отображающий отношение риска в группе терапии к риску в контрольной группе с 95% ДИ, а для непрерывных данных использовалась разница средних (РС) с 95% ДИ.

3. **Гетерогенность данных.** Для оценки гетерогенности между исследованиями при получении клинически и статистически неоднородных результатов использовался критерий количественной оценки неоднородности  $I^2$  [Higgins JPT, et al, 2019, Aron-Wisnewsky J, et al. 2012]. Для вычисления  $I^2$  из основных результатов, полученных в мета-анализе, использовалась формула  $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ , где Q – Кокрейновская статистическая гетерогенность и df степень свободы. Значение 0% указывало на отсутствие гетерогенности, а высокие значения - на возрастающую гетерогенность. Для интерпретации неоднородности использовалось руководство Кокрейновское руководство [Higgins J.P.T., et al, 2019]:

- от 0% до 40%: может быть незначительной;
- от 30% до 60%: умеренная неоднородность;
- 50% - 90%: существенная гетерогенность;
- 75% до 100%: значительная гетерогенность.

4. **Качество доказательств.** Для оценки качества совокупных данных, использовалась шкала GRADE, основанная на степени доказательства [Schünemann H.J, et al, 2006, Guyatt G.H. et al., 2006]. Качество доказательств учитывало риск систематической ошибки, косвенность доказательств, неоднородность данных, неточность оценок эффекта (широкие ДИ) и риск смещения публикации, которые могли снизить уровень доказательств. Также учитывались факторы, повышающие уровень достоверности доказательств: существенный размер эффекта, дозозависимый эффект, исключались другие факторы, уменьшающих размер эффекта [Guyatt G.H. et al., 2011]. Уровень доказательств определяли как «высокий», «умеренный», «низкий» или «очень низкий». Достоверность доказательств и уровень достоверности отдельно оценивали для каждого важного исхода.

5. **Последовательный экспертный анализ.** Метод последовательного экспертного анализа Кокрейн (Trial Sequential Analysis- TSA) – методика интерпретации результатов мета-анализа с использованием общепринятых данных о корректировке пороговых значений в рандомизированных клинических исследованиях, когда необходимый объем выборки не был

достигнут. Последовательный экспертный анализ применялся для дихотомических и непрерывных данных, так как кумулятивный мета-анализ подвержен риску возникновения случайных ошибок из-за разреженных данных [Thorlund K, et al., 2011; TSA, 2011] и повторного использования накопленных данных [Wetterslev J, et al., 2008]. Метод последовательного экспертного анализа позволил избежать риска ошибок первого типа (ложно положительных) и второго типа (ложно отрицательных) даже при недостаточном числе участников или малом числе РКИ при 95% ДИ или 5% пороге статистической значимости мета-анализа. Для этого производился расчет числа участников, статистически необходимый для обнаружения или опровержения эффекта вмешательства или терапии (DARIS) [Brok J., et al., 2009; Wetterslev J, et al., 2008]. В мета - анализе DARIS для дихотомических данных определялся по соотношению событий в контрольной группе с предположением относительного снижения риска на 20% от риска, наблюдаемого во включенных исследованиях; риск ошибки I типа определялся 2,5% при трех первичных конечных точках или 1%, если проводились дополнительные анализы (Jakobsen J, et al., 2014), риск ошибки II типа принимался за 20% , рассчитывался показатель разнообразия D2 включенных в мета-анализ исследований(статистической значимости). Для непрерывных данных DARIS оценивался с использованием минимальной соответствующей разницы в 10% от среднего ответа, наблюдаемого в контрольной группе; альфа - 2,5% [Jakobsen J., et al, 2014]; бета - 20%; и гетерогенность оценивалась по мета-анализу [Wetterslev J, et al,2009]. При проведении TSA даже при отсутствии гетерогенности I<sup>2</sup> в мета-анализе, могло наблюдаться разнообразие эффекта D<sup>2</sup>, отражавшее истинную гетерогенность [Thorlund K, et al., 2011].

Использование модифицированной методологии позволило проанализировать результаты мета-анализа РКИ по влиянию терапии на смертность, гистологические параметры, качество жизни пациентов, частоту осложнений терапии и развитию побочных эффектов, оценить качество доказательств, проанализировать необходимость дальнейших исследований, сделать практические выводы.

## **Результаты исследования**

### **I. Мета-анализ использования глюкокортикостероидов в терапии алкогольного гепатита**

**Характеристика исследований.** В соответствии с критериями включения был проведен поиск всех доступных РКИ по следующим ключевым словам: глюкокортикостероиды, рандомизированное контролируемое клиническое исследование и алкогольный гепатит.

Поиск доступных информационных источников на 18 января 2019 года выявил 1682 ссылки, после исключения дублирующих ссылок и анализа полнотекстовых статей были исключены 12 КИ, не соответствовавших критериям включения (в двух из них в качестве сравнения использовалась нутритивная поддержка в контрольной группе), остались 37

публикаций, относившихся к 16 КИ, соответствовавшим критериям включения.

Все РКИ имели параллельный дизайн, кроме двух исследований Mendenhall, в которых имелось три группы терапии; одно исследование Thursz 2015 с факториальным 2×2 дизайном и одно исследование с перекрестным дизайном Richardet 1993. Суммарно во всех исследованиях рандомизировано 1884 участника. Исследования проводились в различных странах – во Франции (n=3), Индии (n=1), Великобритании (n=2) и США (n=10). Возраст участников составлял от 25 до 70 лет, 65% участников – мужчины. В 11 РКИ включены пациенты с различными стадиями алкогольной болезни печени – от гепатита до фиброза и цирроза печени, в одно исследование Helman 1971 включены только пациенты с алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени. В исследовании Helman 1971 обязательным критерием включения была биопсия перед началом и после завершения терапии, в 5 исследованиях биопсия не проводилась (Carithers 1989; De 2014; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984; Theodossi 1982), в остальных 9 исследованиях гистологическое исследование проводилось при отсутствии противопоказаний. У всех рандомизированных пациентов в анамнезе был недавний алкогольный эпизод, повышение билирубина сыворотки, печеночных ферментов, удлиненное протромбиновое время, и в предыдущие 3 месяца отсутствовала терапия ГКС. Период наблюдения пациентов соответствовал моменту выписки или смерти (в среднем 63 дня) либо продолжался до года после рандомизации. В количественный анализ не было включено исследование Richardet 1993 г. (авторам написано письмо в 2006 г., но ответа получено не было). Таким образом, в мета-анализ включены 15 РКИ: 182 пациента с гепатитом средней тяжести и 1679 пациентов с тяжелым гепатитом.

**Характеристика терапии.** Данные для анализа заимствованы из 15 РКИ: 927 пациентов получали ГКС (преднизолон или 6-метилпреднизолон в эквивалентной преднизолону дозе), и 934 пациента получали плацебо или не получали терапию. Препарат назначался внутрь или парентерально со средней продолжительностью 28 дней (от 3 дней до 12 нед). ГКС в дозировке  $\geq 40$  мг преднизолона внутрь назначались в следующих исследованиях: Bories 1987; Carithers 1989; De 2014; Depew 1980; Helman 1971; Mendenhall 1977; Maddrey 1978; Mendenhall 1984; Ramond 1992; Richardet 1993; Shumaker 1978; Thursz 2015, но в трех из них допускалось назначение ГКС парентерально при невозможности пациента принимать таблетированные формы вследствие тяжести состояния (Carithers 1989; Ramond 1992; Shumaker 1978). В двух других КИ Campra 1973 и Blitzer 1977 ГКС назначали внутрь в дозе  $< 40$  мг преднизолона в сутки, в исследовании Porter 1971 терапия была инициирована с парентеральной формы с последующим переводом на прием внутрь, и только Theodossi 1982 использовал режим внутривенного введения.

В 12 РКИ в группе сравнения использовалось плацебо, в 4 КИ терапия в контрольной группе не назначалась (Bories 1987; Campra 1973; Richardet 1993; Theodossi 1982). В двух КИ (De

2014; Thursz 2015) пентоксифиллин назначался в обеих группах – терапии и группе сравнения.

**Методологическое качество исследований**, включенных в анализ, проводилось по следующим параметрам:

- **Смещение выборки** оценивали по генерации случайной последовательности и сокрытию распределения по группам.

Генерация случайной последовательности. Риск смещения в восьми РКИ определили как низкий (Blitzer 1977; Campra 1973; Carithers 1989; De 2014; Maddrey 1978; Porter 1971; Ramond 1992; Thursz 2015), в остальных РКИ риск смещения оценен неопределенным, так как процедура описана неясно (Bories 1987; Depew 1980; Helman 1971; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984; Richardet 1993; Shumaker 1978; Theodossi 1982).

Соккрытие распределения по группам. Риск смещения в пяти исследованиях был расценен как неопределенный (Bories 1987; De 2014; Depew 1980; Mendenhall 1977; Richardet 1993), в остальных – минимальный, процедура сокрытия распределения описана четко.

- **Ослепление**

Ослепление участников. Высокий риск смещения выявлен в 3 исследованиях (Bories 1987; Campra 1973; Theodossi 1982), где отсутствовало ослепление - плацебо, в одном РКИ риск смещения оценен как неопределенный, несмотря на наличие плацебо (Richardet 1993), в остальных риск ошибки минимальный.

Ослепление персонала, оценивающего исходы. Высокий риск смещения определен только в одном исследовании - Carithers 1989, в 4 РКИ процедура ослепления на всех стадиях описана четко и риск смещения минимальный (De 2014; Porter 1971; Shumaker 1978; Thursz 2015), в остальных 10-ти РКИ риск смещения – неопределенный.

- **Полнота представления данных.**

Неполно представлены данные в четырех клинических исследованиях (Blitzer 1977; Porter 1971; Theodossi 1982; Thursz 2015- только для показателей через год после рандомизации), поэтому риск смещения оценен как высокий, в исследовании Richardet 1993 – неясный риск, в остальных исследованиях риск смещения низкий.

- **Выборочное представление данных**

В трех исследованиях риск смещения определен как высокий по причине выборочно представленных данных (Helman 1971; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984), в исследовании Richardet 1993 – неопределенный, в остальных – низкий.

- **Наличие конфликта интересов.** Все исследования, кроме одного (Thursz 2015), были проведены при вероятной спонсорской поддержке фармацевтических компаний, которые предоставляли исследуемый препарат, поэтому уровень ошибки оценен как высокий.

- **Риск публикационного смещения.** Для оценки публикационного смещения был построен воронкообразный график с применением теста Хэборда, продемонстрировавший отсутствие публикационного смещения ( $p=0,84$ ).

В качестве **показателей оценки терапии** рассматривались основные показатели эффективности: смертность, качество жизни, и показатели безопасности - серьезные нежелательные явления.

**Основные показатели эффективности. Смертность (3 месяца после рандомизации).**

В клинических исследованиях, включенных в анализ, в группе терапии умерли 258 пациентов из 927 (27,8%), а в контрольной группе значение этого показателя составило 279 из 934 пациентов (29,9%). Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность не получено (ОР 0,90; 95% ДИ 0,70–1,15;  $n=1861$ ;  $I^2=45\%$  - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов). При проведении последовательного экспертного анализа получен схожий результат (95% ДИ 0,36–2,32, гетерогенность 67%). Качество доказательств очень низкое.

**Смертность в конце терапии (анализ post-hoc).** Длительность терапии составляла 28 дней (от 3 дней до 12 недель). В группе терапии умерли 162 из 907 участников (17%), а в группе контроля 202 из 917 (22%). Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность по завершении терапии не получено (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,15;  $n=1824$ ;  $KI=14$ ;  $I^2=42\%$  - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов). При проведении последовательного анализа получен схожий результат (95% ДИ 0,29–2,68; гетерогенность 59%). Качество доказательств очень низкое.

**Смертность через год после рандомизации (анализ post-hoc).** Три исследователя [De 2014; Mendenhall 1984; Thursz 2015] представили данные по летальности по истечении года после рандомизации. В группе терапии умерли 274 из 668 участников (41%), а в группе контроля – 265 из 664 (40%). Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность также не получено (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17;  $n=1343$ ;  $KI=3$ ;  $I^2=0$  - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов). При проведении последовательного анализа получен схожий результат (95% ДИ 0,85–1,25, гетерогенность 0%). Качество доказательств среднее.

**Качество жизни.** Только в одном исследовании Thursz 2015 проведена оценка качества жизни с использованием Европейской шкалы качества жизни – 5 уровня 3 (EQ-5D-3L). Для анализа качества жизни использовался t-критерий Стьюдента, и не отмечено достоверной разницы между группами ни через 3 месяца после рандомизации (РС -0,04 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,03), ни через год (РС 0,00 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,10). Качество доказательств низкое.

**Основные показатели безопасности. Серьезные нежелательные явления.**

Для определения серьезных нежелательных явлений использовалось Международное

руководство по гармонизации [ICH, 1997], согласно которому серьезным нежелательным явлением следует считать смерть, состояние, угрожающее жизни, требующее госпитализации или ее продления, ведущее к стойкой или частичной инвалидности или недееспособности. В 15 исследованиях представлены данные о серьезных нежелательных явлениях во время терапии. У 361 из 927 пациентов (38%) в группе терапии и у 338 из 934 пациентов (36%) группы контроля развились серьезные нежелательные явления. Достоверного влияния ГКС на частоту развития серьезных нежелательных явлений не выявлено (ОР 1,05; 95% ДИ 0,85–1,29; n=1861; КИ=15; I<sup>2</sup>=36% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов). Аналогичный результат получен при последовательном анализе (95% ДИ 0,60–1,82, гетерогенность 70%). Качество доказательств очень низкое.

**Дополнительные показатели оценки терапии** включали показатели безопасности, оцениваемые по развитию побочных явлений или разнообразных осложнений. В группе терапии у 440 из 927 пациентов (47%) развивалось более одного осложнения, а в группе контроля – у 414 из 934 пациентов (44%). При проведении мета-анализа не выявлено достоверного влияния ГКС на частоту осложнений (ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,27; n=1861; I<sup>2</sup>=42% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов). Последовательный анализ дал похожий результат (95% ДИ 0,63–1,63, гетерогенность 75%). Качество доказательств очень низкое.

**Основные результаты качества доказательств с оценкой по шкале GRADE** представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Оценка по шкале GRADE

| Показатели                                     | Сравнительные риски*<br>(95% ДИ) |                            | Относительный эффект<br>(95% ДИ) | Количество исследований,<br>участников | Качество доказательств            |
|--|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|
|  | Предполагаемый риск              | Соответствующий риск       |                                  |  |                                   |
|  | Плацебо                          | ГКС                        |                                  |  |                                   |
| Летальность до 3 месяцев после рандомизации    | 299 на 1000                      | 278 на 1000<br>(210 - 344) | ОР 0.90<br>(0.70 - 1.15)         | 1861<br>(15 РКИ)                       | ⊕⊖⊖⊖ <sup>1</sup><br>очень низкий |
| Качество жизни до 3 месяцев после рандомизации | 0.592                            | 0.553<br>(0.502 - 0.604)   | РС -0.04;<br>(-0.11 - 0.03)      | 377<br>(1РКИ)                          | ⊕⊕⊖⊖ <sup>2</sup><br>Низкий       |
| Серьезные нежелательные явления                | 362 на 1000                      | 381 на 1000<br>(398- 467)  | ОР 1.05<br>(0.85 - 1.29)         | 1861<br>(15 РКИ)                       | ⊕⊕⊖⊖ <sup>3</sup><br>очень низкий |

|  |             |                            |                          |                  |                                      |
|--|-------------|----------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------------|
| Пациенты с нежелательными явлениями, развившимися в течение 3 месяцев после рандомизации | 444 на 1000 | 462 на 1000<br>(382 - 564) | ОР 1.04<br>(0.86 - 1.27) | 1861<br>(15 РКИ) | ⊕⊕⊖⊖ <sup>4</sup><br>очень<br>низкий |
|--|-------------|----------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------------|

Примечание:

\* – предполагаемый риск (средний риск группы контроля во всех исследованиях) представлен в примечании ниже. Соответствующий риск (и его 95% ДИ) основан на предполагаемом риске в сравниваемой группе и относительном эффекте терапии (и его 95% ДИ).

GRADE (Рабочая группа уровней доказательства):

- **высокое качество:** исследование дает очень хорошее указание на вероятный эффект; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, низкая;
- **умеренное качество:** это исследование дает хорошее представление о вероятном эффекте; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, является умеренной;
- **низкое качество:** это исследование дает некоторые указания на вероятный эффект, однако вероятность того, что он будет существенно отличаться, высока;
- **очень низкое качество:** это исследование не дает надежного указания на вероятный эффект; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, очень высока.

1. Качество доказательств снижено на 3 уровня: один уровень - из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме Thursz 2015); один уровень – из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность: $I^2=45\%$ ); один уровень – из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

2. Качество доказательств снижено на 2 уровня: один уровень из-за риска систематической ошибки; один уровень из-за неточности оценок эффекта (менее 400 участников).

3. Качество доказательств снижено на 3 уровня: один уровень из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме Thursz 2015); один - из-за неоднородности данных, один уровень – из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

4. Качество доказательств снижено на 3 уровня: один уровень - из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме Thursz 2015); один - из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность: $I^2=46\%$ ); один - из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

Были проанализировали результаты 16 РКИ, в мета-анализ вошли результаты 15 РКИ, сравнивающих терапию ГКС и плацебо. РКИ проведены с 1971 по 2015 г., и за этот временной интервал в КИ вошел 1861 участник, получавший терапию в различных дозах и режимах. Результаты работы применимы к категории пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом на различных стадиях заболевания. Результаты мета-анализа и последовательного экспертного анализа показали достоверное отсутствие влияния назначения ГКС на показатели выживаемости до года (средний уровень качества доказательства). Не отмечено разницы между группами терапии и плацебо по влиянию на показатели месячной и 3-месячной выживаемости, хотя, если

принять во внимание погрешности (доверительные интервалы пересекли линию принятия решения, и не достигнуто необходимое количество пролеченных пациентов), невозможно исключить положительный или негативный эффект терапии в короткие сроки.

Данные по осложнениям терапии во всех исследованиях представлены выборочно; возможно, истинное число нежелательных явлений выше, о чем свидетельствует несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы), и по результатам последовательного экспертного анализа четко наметилась тенденция к повышению частоты серьезных нежелательных явлений.

При оценке методологического качества включенных РКИ уровень качества доказательств оценивался от очень низкого до среднего. Риск ошибки в проведенных КИ высок, что может привести к недооценке вреда или переоценке пользы терапии. Небольшое количество участников в КИ (кроме исследования Thursz M.R., 2015), дизайн низкого качества и выборочное представление результатов, способствовали неоднозначным выводам проведенного мета-анализа.

Современные клинические рекомендации базируются на включенное в данный мета-анализ исследование исследования Thursz 2015, которое выявило «снижение 28-дневной смертности в группе, получавшей преднизолон, но не было найдено четких доказательств преимуществ, сохраняющихся за пределами этой точки». Исходя из полученных в мета-анализе результатов можно постулировать, что необходимы новые плацебо-контролируемые РКИ, разработка и представление результатов которых должны проводиться в соответствии с требованиями международных руководств (SPIRIT, CONSORT). Будущие РКИ должны предоставлять индивидуальные обезличенные данные участников исследований для дальнейшего проведения мета-анализа оценки эффекта терапии ГКС.

## **II. Мета-анализ использования УДХК в терапии неалкогольной жировой болезни печени**

**Характеристика исследований.** В соответствии с критериями включения был проведен поиск всех доступных РКИ по следующим ключевым словам: урсодезоксихолевая кислота, рандомизированное контролируемое клиническое исследование и неалкогольная жировая болезнь печени.

Поиск доступных информационных источников на май 2018 года выявил 594 ссылки, после исключения дублирующих ссылок и анализа полнотекстовых статей, оставили 5 публикаций, относящихся к 4 КИ, соответствовавших критериям включения.

Все РКИ имели параллельный дизайн. Суммарно во всех исследованиях рандомизировано 510 участников. Исследования проводились в различных странах – в Швейцарии (n = 1), Греции и Германии (n = 1), во Франции (n = 1), США и Канаде (n = 1). Возраст участников составлял от

18 до 75 лет, 62% участников – мужчины. В 4 РКИ были включены пациенты с различными стадиями НАЖБП - стеатоз, гепатит; случаи продвинутого фиброза и цирроза печени не описывались. Диагноз верифицирован клинико-лабораторными и инструментальными методами (ультразвуковое и морфологическое исследование ткани печени), морфологический анализ проводился при отсутствии противопоказаний и являлся обязательным критерием включения во всех исследованиях. Период набора в КИ составлял от 3 до 10 лет с медианой в 4,5 года. Первое исследование Lindor начал в 1994 году, а последнее опубликованное Ratziu начато в 2005 и завершено в 2008 году. Период наблюдений в исследованиях составил от года до двух, с повторным гистологическим исследованием в конце периода наблюдения. Данные для мета-анализа были доступны во всех исследованиях. Исключены были 22 КИ, не соответствовавшие критериям включения.

**Характеристика терапии.** Данные для анализа заимствованы из 4 РКИ, 254 пациента получали препараты УДХК и 256 пациентов получали плацебо или не получали терапию. Препарат назначался внутрь со средней продолжительностью 18 месяцев (от 12 до 24 месяцев). Препарат УДХК назначался внутрь однократно или в несколько приемов в дозировке 13-15 мг/кг (Dufour 2006; Lindor 2004) или в высоких дозах 23-28 мг/кг (Leushner 2010) или 28-35 мг /кг (Ratziu 2011). Во всех исследованиях пациенты получали идентичное плацебо в группе контроля.

**Методологическое качество исследований,** включенных в анализ, проводилось по следующим параметрам:

- **Смещение выборки.** Смещение выборки оценивали по генерации случайной последовательности и сокрытию распределения по группам.

Генерация случайной последовательности. Риск смещения во всех клинических исследованиях оценен как неясный, так как процедура описана крайне неопределенно.

Соккрытие распределения по группам. Риск смещения в двух клинических исследованиях оценили как неясный (Leushner 2010; Ratziu 2011), в двух других риск смещения признали низким, так как процедура была четко описана исследователями Dufour 2006 и Lindor 2004.

- **Ослепление** оценивалось по ослеплению участников и персонала, оценивающего исходы.

Ослепление участников. Риск ошибки минимальный во всех четырех исследованиях (Dufour 2006; Lindor 2004; Leushner 2010; Ratziu 2011).

Ослепление персонала, оценивающего исходы. Низкий риск смещения определен во всех исследованиях - процедура ослепления на всех стадиях описана ясно.

- **Полнота представления данных**

Данные представлены полно в двух исследованиях (Leushner 2010; Ratziu 2011), риск

смещения в этих исследованиях низкий, в остальных клинических исследованиях риск ошибки признан высоким.

- **Выборочное представление данных**

В двух исследованиях риск смещения определен как высокий, данные представлены выборочно (Dufour 2006; Lindor 2004), в двух других – низкий.

- **Другие потенциальные ошибки**

Все исследования были проведены при спонсорской поддержке фармацевтических компаний, поставлявших исследуемый препарат исследователям, поэтому риск смещения оценен как высокий ввиду вероятной финансовой заинтересованности. Других рисков смещения выявлено не было.

- **Риск публикационного смещения.** С учетом малого количества РКИ (менее 10) построение воронкообразного графика неинформативно

В качестве **показателей оценки терапии** рассматривались основные показатели эффективности: смертность, гистологическая динамика, качество жизни и показатели безопасности: серьезные нежелательные явления.

**Основные показатели эффективности. Смертность.**

Проанализировать данные по смертности в клинических исследованиях, включенных в анализ не удалось, потому как имел место единственный случай смерти пациента от инфаркта миокарда в исследовании Lindor 2004 без указания группы, в которую он был включен - терапии или контроля.

**Гистологическая картина ткани печени.**

Для оценки гистологической активности НАЖБП авторы исследований использовали шкалу Brunt и Matteoni 1999г. или модифицированную шкалу Brunt - Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD- activity score (NAS), принятую в 2005 г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов. Только в трех исследованиях была представлена морфологическая динамика (Leushner 2010, Lindor 2004, Dufour 2006), которая была использована для анализа. При проведении оценки результатов морфологических изменений на фоне терапии в группе терапии и контроля не было получено убедительных данных влияния УДХК на морфологическую картину (РС -0.08, 95% ДИ -0,30 до -0,13; n=325; КИ = 3, I<sup>2</sup>=0% - отсутствие гетерогенности; модель фиксированных эффектов).

При оценке динамики морфологических критериев воспаления убедительного влияния приема УДХК на воспалительные изменения получено не было (РС -0.13, 95% ДИ -0,40 до 0,13; n =323; КИ = 3, I<sup>2</sup> =43%- умеренная гетерогенность; модель фиксированных эффектов).

При оценке динамики морфологических критериев стеатоза убедительного влияния приема УДХК на стеатоз печени получено не было (РС -0.05; 95% ДИ -0.20 до 0.10; n= 325; КИ= 3; I<sup>2</sup> =

43% - умеренная гетерогенность; модель случайных эффектов).

При оценке динамики гистологических критериев фиброза убедительного влияния приема УДХК на фиброз получено не было (РС 0.11; 95% ДИ -0.00 до 0.22; n= 323; КИ= 3;  $I^2 = 0\%$  - гетерогенность отсутствует модель ;случайных эффектов;).

В исследовании Ratziu 2011 биопсия печени проводилась только в начале исследования, а через 6 и 12 месяцев терапии повторная оценка фиброза морфологическим методом не проводилась, а использовались неинвазивные методы (Fibrotest, Actitest). По результатам неинвазивных тестов уровень фиброза в группе терапии уменьшился на 18% к 6-му и на 10,5 % к 12-мумесяцу лечения, а в группе контроля зафиксировано дальнейшее прогрессирование фиброзных изменений.

**Основные показатели безопасности. Серьезные нежелательные явления.** Данные о серьезных нежелательных явлениях были представлены только в двух исследованиях (Lindor 2004, Ratziu 2011). В группе терапии УДХК серьезные нежелательные явления развились у 13 из 142 (9 %) участников, а в группе контроля у 9 из 150(6%)человек. Таким образом, между группами терапии и контроля не было получено достоверных различий в частоте побочных эффектов (ОР 1.45, 95% ДИ 0.65 - 3.21;n= 292; КИ = 2;  $I^2 = 0\%$  - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов). Проведя экспертный последовательный анализ (TSA), получено достоверное подтверждение факта отсутствия развития серьезных нежелательных явлений при применении УДХК (95% ДИ 0,56–2,91; n= 292; КИ = 2;гетерогенность отсутствует).

**Дополнительные показатели оценки терапии** включали показатели эффективности - качество жизни (оно не оценивалось ни в одном из исследований) и показатели безопасности-побочные эффекты. Побочные эффекты регистрировались и отражались во всех исследованиях. В группе терапии УДХК нежелательные явления развились у 34 из 254 (13%)человек, а в группе контроля у 21 из 256 (8%)человек. Таким образом, количество нежелательных явлений в группе терапии оказалось больше, но данный показатель не имел статистической силы (ОР 1.52; 95% ДИ 0.73 - 3,16; n= 510; КИ = 4;  $I^2 = 36\%$  - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов). При проведении экспертного последовательного анализа (TSA), получено убедительное подтверждение того факта, что применение УДХК достоверно не сопровождается нежелательными явлениями (95% ДИ 0,56-2,91; n= 510; КИ = 4; гетерогенность = 0%);).

#### **Анализ лабораторных показателей**

Были проанализированы основные показатели, представленные в клинических исследованиях, а именно: показатели цитолиза (активность АСТ, АЛТ) и холестаза (ГГТП, щелочная фосфатаза).

При анализе активности АЛТ во всех исследованиях на начало терапии он был повышен, на фоне терапии отмечалось снижение показателя АЛТ в обеих группах, без достоверного

отличия в группе терапии УДХК и контроля (РС-11,27; 95% ДИ -26,79 до 6,24, n= 428, КИ = 3, I<sup>2</sup>=60% - существенная гетерогенность; модель случайных эффектов). При анализе динамики АСТ также отмечилось снижение показателя в обеих группах, но без достоверного отличия между группой терапии УДХК и контрольной группой (РС -1,94; 95%ДИ -9,67 до 5,8, n= 304, КИ= 2; I<sup>2</sup>=0% -отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов). Динамика ГГТП отражена лишь в 2 РКИ - Leushner 2010 г., Lindor 2004г. – отмечено статистически достоверное снижение показателя в группе терапии УДХК по сравнению с группой контроля (РС -33,16; ДИ -49,1до -17,21; n = 249; КИ = 2;I<sup>2</sup>=0 % - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов). При оценке динамики щелочной фосфатазы выявлено отсутствие значимой положительной динамики в исследованиях Lindor 2004 г. и Leushner 2010 г., статистически достоверной разницы между группами терапии и контроля не отмечалось (РС -0,68; 95% ДИ -11,39 до 10,02; n= 299; КИ = 2; I<sup>2</sup>= 0% - отсутствует гетерогенность; модель случайных эффектов). Анализ лабораторных данных был затруднен ввиду отсутствия индивидуальных данных пациентов, включенных в исследования.

Основные результаты с оценкой по шкале GRADE представлены в таблице №2. Качество доказательной базы данных было расценено как низкое

Таблица 2 – Шкала GRADE оценки уровня доказательств

| Показатели                      | Сравнительные риски*<br>(95% ДИ) |                         | Относительный эффект<br>(95% ДИ) | Количество исследований,<br>участников | Качество доказательств      |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------|
|                                 | Предполагаемый<br>Плацебо        | Соответствующий<br>УДХК |                                  |  |                             |
| Серьезные нежелательные явления | 60 на 1000                       | 91 на 1000              | 1,45<br>(ДИ 0,65–3,21)           | 292<br>(2 РКИ)                         | ⊕⊕⊖⊖<br>Низкое <sup>1</sup> |
| Нежелательные эффекты           | 82 на 1000                       | 134 на 1000             | 1,52<br>(ДИ 0,73–3,16)           | 510<br>(4 РКИ)                         | ⊕⊕⊖⊖<br>Низкое <sup>2</sup> |

Примечание:

\* — предполагаемый риск (средний риск группы контроля во всех исследованиях) представлен в примечании ниже. Соответствующий риск (и его 95% ДИ) основан на предполагаемом риске в сравниваемой группе и относительном эффекте терапии (и его 95% ДИ).

1. Качество доказательств снижено на 2 уровня: один уровень — высокий уровень методологической ошибки в РКИ, один уровень — несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы).

2. Качество доказательств снижено на 2 уровня: один уровень — высокий уровень методологической ошибки в РКИ, один уровень — несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы).

Общее качество доказательств расценено как низкое. Снижение по шкале GRADE обусловлено высоким риском ошибки ввиду нечеткого описания процедуры рандомизации, несогласованности результатов исследований, что подтверждалось широкими доверительными интервалами, гетерогенностью. Также ограничивающими факторами явилась малая выборка (небольшое количество исследований и пациентов в них), выборочное представление результатов исследований.

Были проанализированы результаты 4 РКИ, которые были включены в мета-анализ, сравнивающий терапию УДХК и плацебо. РКИ проведены с 1996 по 2010 годы, и несмотря на высокую распространенность НАЖБП, количество пациентов, включенных в исследования составило 510 участников, получавших терапию в различных дозах и режимах. По результатам работы не было найдено данных о влиянии препаратов УДХК на смертность (единственный случай смерти от инфаркта миокарда без указания группы терапии), качество жизни. Гистологические изменения на фоне терапии УДХК достоверно не отличались от изменений в контрольной группе, кроме исследования Leushner 2010, в котором было получено достоверное уменьшение признаков лобулярного воспаления на фоне терапии препаратами УДХК ( $p=0.002$ ), при отсутствии значимого влияния на стеатоз и фиброз печени. Изученные данные говорят об отсутствии влияния препаратов УДХК на гистологические параметры, а вопрос о возможной регрессии стеатоза и фиброза на фоне терапии остается открытым.

Результаты мета-анализа и последовательного экспертного анализа достоверно показали отсутствие влияния назначения УДХК на частоту серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, что говорит о хорошей переносимости и безопасности препарата.

При оценке методологического качества включенных РКИ уровень качества доказательств оценивался как низкий, а риск ошибки высокий.

Зарубежные клинические руководства не рекомендуют назначение УДХК пациентам с неалкогольным стеатогепатитом, основываясь на результатах единственного РКИ, не показавшего гистологических изменений на фоне терапии.

Малое количество РКИ, выборочное представление данных и небольшое количество участников не позволяют сделать однозначные выводы об эффективности УДХК, для чего необходимы новые плацебо-контролируемые РКИ, соответствующие требованиям международных руководств.

Таким образом, составляя общие выводы по результатам двух мета-анализов, можно однозначно говорить о том, что показателями эффективности терапии являются: выживаемость (летальность), качество жизни, динамика гистологической картины (при отсутствии противопоказаний к биопсии), показателями безопасности служат частота серьезных нежелательных явлений и побочных эффектов на фоне терапии. Качество клинических

исследований и полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших РКИ с обязательным предоставлением индивидуальных, обезличенных данных пациентов для проведения мета-анализа с целью ответа на вопрос об эффективности применения препаратов у пациентов с алкогольным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени.

## ВЫВОДЫ

1. Предложенный метод мета-анализа с индивидуальными критериями оценки терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени детально характеризует эффективность и безопасность лекарственной терапии алкогольного гепатита и НАЖБП. Для оценки терапии алкогольного гепатита целесообразно использовать критерии эффективности (выживаемость, качество жизни) и критерии безопасности (частота серьезных нежелательных и побочных эффектов). Для оценки терапии НАЖБП целесообразно использовать критерии эффективности (выживаемость, качество жизни, динамика гистологической картины) и критерии оценки безопасности (частота серьезных нежелательных и побочных явлений). Оценку уровня достоверности доказательств необходимо проводить с использованием шкалы GRADE.

2. По результатам мета-анализа использования ГКС при алкогольном гепатите (15 РКИ - 1861 участник) не получено убедительных данных об эффективности назначения препарата. Назначение терапии ГКС не показало влияния на выживаемость ни через 3 месяца после рандомизации (ОР 0,90; 95% ДИ 0,70–1,15; n=1861; I<sup>2</sup>=45% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов), ни в конце терапии (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,15; n=1824; KI=14; I<sup>2</sup>=42% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов), ни через год после рандомизации (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17; n=1343; KI=3; I<sup>2</sup>=0 - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов). Препарат не продемонстрировал влияния на качество жизни пациентов ни через 3 месяца (РС -0,04 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,03), ни через год после рандомизации (РС 0,00 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,10).

Мета-анализ оценки безопасности ГКС при алкогольном гепатите не выявил увеличения частоты серьезных нежелательных явлений (ОР 1,05; 95% ДИ 0,85–1,29; n=1861; KI=15; I<sup>2</sup>=36% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов) и побочных явлений (ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,27; n=1861; I<sup>2</sup>=42% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов).

3. При оценке эффективности терапии НАЖБП препаратами УДХК в анализируемых РКИ (4 РКИ – 510 участников) не выявлено летальности. Препарат не показал достоверного влияния на гистологические изменения в ткани печени (РС -0,08; 95% ДИ -0,3 - 0,13; n= 362; KI = 3; I<sup>2</sup>= 0% - гетерогенность отсутствует; модель фиксированных эффектов). Мета-анализ оценки безопасности УДХК не выявил увеличения частоты серьезных нежелательных явлений (ОР 1,45, 95% ДИ 0,65 - 3,21; n= 292; KI = 2; I<sup>2</sup> = 0%- отсутствие гетерогенности; модель случайных

эффектов) и нежелательных явлений (ОР 1.52; 95% ДИ 0.73 - 3,16; n= 510; КИ = 4; I<sup>2</sup> = 36% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов).

4. Применение модифицированного последовательного анализа для оценки эффективности терапии при алкогольном гепатите показало, что дальнейшие РКИ не изменят долгосрочный прогноз терапии. При оценке безопасности терапии ГКС наметилась тенденция к повышению частоты осложнений в группе терапии, что требует дальнейшего подтверждения.

Применение модифицированного последовательного экспертного анализа для оценки эффективности терапии при НАЖБП с использованием УДХК не проводилось ввиду отсутствия данных по смертности и сопоставимых данных по гистологическим параметрам. При оценке безопасности терапии НАЖБП доказана безопасность УДХК, что не требует дальнейшего подтверждения.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки результатов большого количества РКИ с противоречивыми данными целесообразно применять мета-анализ лекарственных препаратов, что позволяет получить достоверную информацию об их практическом применении.

2. Назначение ГКС пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом возможно для улучшения краткосрочной выживаемости (28 дней) при отсутствии риска развития серьезных нежелательных явлений.

3. Назначение УДХК при НАЖБП возможно при наличии признаков холестаза (ГГТ).

### СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Pavlov CS, **Varganova DL**, Casazza G, Tsochatzis E, Nikolova D, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. // **Cochrane Database of Systematic Reviews.**- 2017.- Is. 11.- CD001511. (**Scopus**)

2. Павлов Ч.С., **Варганова Д.Л.**, Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А., Свистунов А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ) // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2018.– 73(5). – С.294-305

3. Павлов Ч.С., **Варганова Д.Л.**, Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ). // XXV Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство», 09 – 12 апрель 2018. Сборник тезисов, С.118.

4. Павлов Ч.С., **Варганова Д.Л.**, Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой

болезни печени (мета-анализ). // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Приложение №53 – Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня». – 2019. – Т.29. – № 2. – С. 27.

5. Павлов Ч.С., **Варганова Д.Л.**, Касаца Д. и др. Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский мета-анализ). // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 91. – № 8. – С. 52-66.

6. Pavlov CS, **Varganova DL**, Casazza G, Tsochatzis E, Nikolova D, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. // **Cochrane Database of Systematic Reviews.**-2019.- Is. 4.- CD001511. (**Scopus**)

7. **Varganova DL**, Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Gluud C. Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease. // **Cochrane Database of Systematic Reviews.** – 2019.- Is. 4.-CD013301. (**Scopus**)

8. **Varganova D.**, Pavlov, C.S., Nikolova D., Casazza G., Gluud. C. Letter to the Editor: Letter to the Editor: Glucocorticosteroids for Alcohol-Associated Hepatitis. // **Hepatology**, 71: 1524-1524. (**Scopus**)

9. **Варганова Д.Л.**, Павлов Ч.С., Свистунов А.А. Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов, отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества // **Сеченовский вестник.** – 2020. – №4(38) – С.31-39.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ДФМ – дискриминантная функция Мэддрей

КИ – клиническое исследование

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОР – отношение рисков

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РС – разница средних

СНЯ – серьезные нежелательные явления

УДХК - урсодезоксихолевая кислота

DARIS - Diversity adjusted information size(скорректированное разнообразие необходимого размера информации)

CHBG - Cochrane Hepato-Biliary Group(Гепато-билиарная группа Кокрейновских обзоров)

RRR – Relative Risk Reduction (относительное снижение риска)

TSA – Trial Sequential Analysis (последовательный экспертный анализ)