

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85

Особенности терапии алкогольной болезни печени у лиц молодого возраста

Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н.

ФГБУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Features of therapy of alcoholic liver disease in persons of young age

R.G. Myazin, D.N. Emel'yanov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Для цитирования: Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Особенности терапии алкогольной болезни печени у лиц молодого возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2): 80–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85

For citation: Myazin R.G., Emel'yanov D.N. Features of therapy of alcoholic liver disease in persons of young age. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2): 80–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85

✉ **Corresponding author:**

Мязин Роман Геннадиевич
Roman G. Myazin
naclo@mail.ru

Мязин Роман Геннадиевич, кафедра пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., доцент

Емельянов Дмитрий Николаевич, кафедра пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой
Roman G. Myazin, department of propaedeutics of internal medicine, cand. of sci. (med.), assistant professor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Dmitri N. Emel'yanov, department of propaedeutics of internal medicine, cand. of sci. (med.), assistant professor, head of department; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-9020>

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов использования инфузионного препарата Ремаксол у пациентов молодого возраста с алкогольной болезнью печени.

Материалы и методы: проанализированы клиничко-лабораторные данные 80 пациентов молодого возраста с алкогольной болезнью печени, разделенные в зависимости от схемы терапии на 2 группы: основную (n=44), получивших Ремаксол по схеме: 400 мл в/в, капельно, со скоростью 40–60 капель в минуту ежедневно, курс № 5–10, и контрольную (n=36) — получивших базисную терапию. У всех пациентов в динамике в сыворотке крови исследовали: показатели перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты), ферменты антиоксидантной защиты (каталаза, СОД, глутатионпероксидаза), маркеры цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Результаты: исходно отмечено достоверное усиление процессов перекисного окисления липидов, сопровождающееся незначительной стимуляцией антиоксидантной системы печени и выраженными признаками цитолиза и холестаза.

Включение в схемы терапии Ремаксолом приводит к значительному снижению уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, восстановлению антиоксидантной системы (повышению уровня каталазы, СОД и глутатионпероксидазы). При этом отмечено выраженное уменьшение синдромов цитолиза и холестаза, что сопровождалось улучшением состояния пациентов: прекращением тошноты, восстановлением аппетита и сна и улучшением самочувствия.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, диагностика, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, цитолиз, холестаз, лечение, Ремаксол

Summary

The aim of this study was to study the effects of using the infusion drug Remaxol in young patients with alcoholic liver disease.

Materials and methods: the clinical and laboratory data of 80 young patients with alcoholic liver disease were analyzed, divided depending on the treatment regimen into 2 groups: the main (n = 44) who received Remaxol according to the scheme: 400 ml iv, drip, at a rate 40–60 drops per minute daily, course No. 5–10, and control (n = 36) — received basic therapy. In all patients, the dynamics in blood serum was studied: lipid peroxidation indices (malondialdehyde, diene conjugates), antioxidant protection enzymes (catalase, SOD, glutathione peroxidase), markers of cytolysis, cholestasis and lipid metabolism.

Results: initially there was a significant increase in lipid peroxidation processes, accompanied by slight stimulation of the antioxidant system of the liver and pronounced signs of cytolysis and cholestasis.

The inclusion of Remaxol in treatment regimens leads to a significant decrease in the level of malondialdehyde and diene conjugates, and the restoration of the antioxidant system (increase in catalase, SOD, and glutathione peroxidase). At the same time, a marked decrease in the syndromes of cytolysis and cholestasis was noted, which was accompanied by an improvement in the condition of the patients: cessation of nausea, restoration of appetite and sleep, and improvement of well-being.

Keywords: alcoholic liver disease, diagnosis, lipid peroxidation, antioxidant system, cytolysis, cholestasis, treatment, Remaxol

Введение

В настоящее время в России основным этиологическим фактором поражений печени токсического характера признано злоупотребление алкоголем и его суррогатами. При этом по статистике алкогольная болезнь печени (АБП) развивается у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем и практически у каждого пациента, страдающего алкоголизмом [1–3].

Одним из патофизиологических механизмов развития АБП является гипоксия вследствие дисбаланса между продукцией энергии в системе митохондриального окислительного фосфорилирования и потребностью в энергии гепатоцитов [4]. При этом включается компенсаторное звено активации сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи – ФАД-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, которое проявляет большую устойчивость к гипоксии, чем НАД-зависимые оксидазы. Данный компенсаторный механизм способен длительное время поддерживать продукцию энергии в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления – янтарной кислоты [5]. При прогрессировании дисфункции митохондрий гепатоцитов отмечаются выраженные изменения не только их структуры, но и функций. Этанол запускает элементы тканевой гипоксии в печени за счет формирования дефицита кислорода в гепатоцитах при его расходе в процессе детоксикации. Метаболизм алкоголя сопровождается быстрым истощением пула НАД⁺ при участии алкоголь- и ацетальдегид-дегидрогеназ. Поступление этанола также вызывает повышение проницаемости стенки кишечника, что сопровождается активным поступлением в кровь бактериальных эндотоксинов. Это провоцирует иммунный ответ, увеличивает активность гепатоцитов и непаренхимных клеток печени с сопутствующим повышением потребления ими кислорода. При этом значительно снижается способность митохондрий к образованию АТФ [6,7].

Диагностика АБП включает данные анамнеза, результаты клинического обследования (в том числе с помощью анкет-опросников «CAGE» и «AUDIT» [8]), лабораторных и инструментальных исследований [9]. Для неинвазивной диагностики фиброза печени при АБП применяются различные методы и шкалы (Fibrotest; Fibrometer; Ashtest) [10,11]. В частности, используются метод ультразвуковой эластографии печени, который определяет степень формирования в ткани печени соединительной ткани, выражая её плотность в кПа, с подсчетом результатов по шкале METAVIR [12,13]. При необходимости проводится биопсия печени [14].

Проведение терапии АБП в настоящее время осуществляется в соответствии с Клиническими рекомендациями 2017 года [8]. Однако рекомендуемые схемы лечения не решают в полной мере проблему компенсации тканевой гипоксии и оксидативного стресса, в связи с чем актуальным является применение антиоксидантов и антигипоксантов, которые способствуют восстановлению энергетического потенциала клеток в условиях тканевой гипоксии и защищают клеточные мембраны от факторов оксидативного стресса [15]. Одним таких препаратов является отечественный препарат Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург) – оригинальный полиионный сукцинат-метиониновый комплекс на основе янтарной кислоты (ЯК) [4,15], универсального энергетического субстрата, входящего в цикл Кребса. Система продукции энергии с использованием сукцината в сотни раз превосходит по мощности все другие виды образования энергии в организме человека. ЯК активно участвует в энергообеспечении и восстанавливает НАД-зависимое клеточное дыхание. Кроме того, ЯК обеспечивает утилизацию кислорода тканями, повышая тем самым устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению. Предполагается, что при ишемии поврежденные гепатоциты выделяют ЯК. Здесь ЯК выступает как паракринный агент, и через рецепторы SUCNR1 активирует клетки Ито печени, которые обеспечивают синтез компонентов внеклеточного матрикса и участвуют в метаболизме и регенерации клеток печеночной ткани. Установлено, что под действием Ремаксола увеличивается скорость анаэробного гликолиза, что обеспечивает поставку готового НАД⁺, и, таким образом, уменьшает проявления жировой дистрофии гепатоцитов [15]. Кроме того, в состав препарата входит метионин, который обеспечивает гепатотропные эффекты, синтезируя структурные, функциональные и сократительные белки. Метионин под влиянием метионаденозилтрансферазы (MAT) превращается в S-аденозилметионин (SAM), который активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Показано, что под влиянием Ремаксола происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах [4]. Также метионин обладает непрямым антиоксидантным действием, подавляя липополисахарид-зависимые воспалительные процессы. Еще один структурный компонент Ремаксола – N-метилглуксамин (меглумин) подавляет аутоиммунные реакции, оказывает противовоспалительное, обезболивающее, иммуномодулирующее

действие, повышает неспецифическую резистентность организма. Меглумин индуцирует выработку интерферона Т- и В-лимфоцитами и макрофагами, повышая содержание интерферона в тканях, нормализует баланс между субпопуляциями Т-клеток и активирует стволовые клетки [15]. Предшественник аденозинтрифосфата (АТФ) – инозин (рибоксин) стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Инозин увеличивает содержание пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза макроэргов (АТФ, ГТФ) и нуклеиновых кислот. Также инозин активирует аденозиновые А2А-рецепторы, повышая устойчивость гепатоцитов к гипоксии [15]. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, вследствие чего запускается репаративная регенерация гепатоцитов. Являясь субстратом для синтеза НАД и никотин-аденин-динуклеотидфосфата в качестве

акцептора и переносчика протонов в дыхательной цепи, никотинамид участвует в окислительно-восстановительных реакциях, поддержании энергетического баланса, образовании ферментов, активации всех видов обмена веществ, предотвращает окислительные изменения и воспаление, вызванные высоким потреблением углеводов, замедляя развитие стеатоза печени. Клиническими исследованиями подтверждено, что включение Ремаксола в схемы терапии оказывает выраженные эффекты на проявления токсемии, цитолиза, холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при поражениях печени различного генеза [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов использования инфузионного препарата Ремаксол у пациентов молодого возраста с алкогольной болезнью печени.

Материалы и методы

Проанализированы данные 80 пациентов с алкогольной болезнью печени (K70.0 – Алкогольная жировая дистрофия печени; K70.1 – Алкогольный гепатит; K70.2 – Алкогольный фиброз и склероз печени). У всех больных по данным анамнеза четко прослеживалась взаимосвязь заболевания с регулярным и длительным злоупотреблением алкоголем, что подтверждалось результатами опроса с помощью опросников AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) и CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eyeopener) [2,8].

Пациенты были разделены на 2 группы: основную (n=44), средний возраст которых составил 40,5±5,2 года и продолжительность болезни – 4,3±0,8 лет, получивших монотерапию ремаксомом: 400 мл в/в, капельно, со скоростью 40–60 капель в минуту ежедневно, курс № 5–10 в зависимости от тяжести состояния и по показаниям – дополнительно назначалась симптоматическая терапия (β-блокаторы, диуретики), и контрольную (n=36), средний возраст которых составил 41,4±4,5 года, средняя длительность заболевания – 5,2±1,9 года, получивших базисное лечение гепатопротекторами (эссенциальные фосфолипиды 1800 мг/сут внутрь, длительность лечения составляла от 4 до 6 недель) согласно «Клиническим рекомендациям» [8]. Для получения референсных значений было обследовано 30 здоровых лиц (средний возраст составлял 21,6±1,0 года) у которых не наблюдалось клинических и лабораторных признаков хронических заболеваний, и, в частности, патологии печени.

Каждый пациент подписывал информированное добровольное согласие перед лечением.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов до начала терапии присутствовали жалобы на слабость, отсутствие аппетита, тошноту (иногда со рвотой), нарушение режима сна и бодрствования. Часто основные жалобы сопровождалась анорексией, тупой давящей болью в правом подреберье, желтухой (при отсутствии

Пациенты сравниваемых групп достоверно не различались по полу, возрасту, длительности и активности заболевания.

Лабораторная диагностика проводилась на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» и в биохимической лаборатории ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» в динамике (до и после курса лечения) и включала определение уровней перекисного окисления липидов (ПОЛ): малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). Кроме того, оценивались показатели синдрома цитолиза: сывороточной урораниназы (СУ) и сывороточной гистидазы (СТ) вместе с трансаминазами аланинаминотрансферазой (АЛТ) и аспартатаминотрансферазой (АСТ), показатели синдрома холестаза – гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин. Проводилась оценка липидного обмена (общий холестерин).

Обработка результатов исследования производилась с помощью статистической программы «Statistica for Windows 6.0». Исследование количественных признаков проводилось методом сравнения средних значений двух выборочных совокупностей с определением критерия Стьюдента и уровня значимости (p). Статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых соответствовал p<0,05.

кожного зуда), субфебрилитетом. Пальпаторно печень была увеличена, с закругленным краем.

После проведенного лечения пациенты субъективно отмечали улучшение самочувствия, в процессе лечения прекращалась тошнота, нормализовалась температура тела, восстанавливался

аппетит и сон, улучшалось настроение по данным визуальной аналоговой шкалы. Побочных эффектов и нежелательных реакций при проведении лечения ни у кого из пациентов отмечено не было. Все больные получили терапию в полном объеме.

По данным ультразвукового исследования у всех больных выявлялась гиперэхогенная структура паренхимы печени, у 18 пациентов из основной группы (40,9%) размеры печени, согласно данным УЗИ, были увеличены на 3–4 см. У 5 (11,3%) пациентов основной группы диагноз был подтвержден данными пункционной биопсии печени (стеатоз или алкогольная жировая дистрофия), у 14 (31,8%) больных методом ультразвуковой эластографии выявлена стадия фиброза F2, и у 5 (11,3%) – стадия фиброза F3 по шкале METAVIR [12,13].

После окончания лечения у тех 18 пациентов основной группы, у кого ранее по данным ультразвукового исследования выявлялось увеличение размеров печени, в большинстве случаев (у 13 пациентов, или у 72,2%) при повторном УЗИ печени отмечено возвращение размеров печени к норме (менее 14,0 см для правой доли, менее 8,0 см для левой доли, менее 3,0 см для хвостатой доли).

До начала лечения у всех пациентов наблюдалось повышение уровня показателей ПОЛ и АОЗ относительно референсных данных. Так, уровень МДА был повышен более чем в 2 раза а диеновых конъюгатов – в 1,5 раза ($p < 0,05$). При этом уровень ферментов антиоксидантной защиты был изменён незначительно (табл. 1).

Показатель	Здоровые лица (норма) (n=30)	Основная группа (n=44)		Контрольная группа (n=36)	
		до терапии	после терапии	До терапии	После терапии
МДА, мкмоль/л	5,98±1,71	12,14±1,1*	8,96±0,83#	12,83±0,92*	11,4±0,85
ДК, ед/мл	0,9±0,1	1,42±0,09*	0,96±0,08#	1,39±0,06*	1,32±0,08
Кат, кмоль/мл/мин	16,8±6,16	18,27±0,9	23,43±0,8#	18,1±0,71	19,94±0,7
СОД, у.е/мл	2,13±0,26	2,28±0,19	2,79±0,26	2,29±0,12	2,6±0,08
ГП, мкмоль/мл/мин	1,84±0,18	3,37±0,36	4,31±0,4#	2,0±0,11	2,3±0,09

Таблица 1.

Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у пациентов в зависимости от схемы терапии (M±m).

Примечание:

*- $p < 0,05$ при сравнении с референсными данными, #- $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после терапии

После проведенной терапии отмечено снижение показателей ПОЛ и повышение – АОЗ, более выраженное у пациентов, получивших ремаксол: уровня МДА – в 1,3 раза (с 12,14±1,1 до 8,96±0,83 мкмоль/л) и ДК – в 1,5 раза (с 1,42±0,09 до нормы (0,96±0,08 ед/мл), и повышение в 1,3 раза уровня Кат (с 18,27±0,9 до 23,43±0,8 кмоль/мл/мин) и ГП (с 3,37±0,36 до 4,31±0,4 мкмоль/мл/мин) соответственно ($p < 0,05$). У пациентов контрольной группы выраженность изменений была менее значительна.

Анализ показателей печеночной активности до начала терапии выявил признаки цитолиза и холестаза и двухкратное увеличение уровня трансаминаз (табл. 2). После проведенной терапии у пациентов, получивших «Ремаксол», отмечена более выраженная положительная динамика: снижение уровня СУ и СГ в 4,1 (с 1,16±0,23 до 0,28±0,06 ед) и 4,9 раза (с 1,09±0,3 до 0,22±0,08 ед), в отличие от контрольной группы, где уменьшение составило 1,3 раза (с 1,12±0,03 до 0,84±0,04 ед) и 1,4 раза (с 1,05±0,04 до 0,74±0,04 ед) соответственно ($p < 0,05$).

Table 1.

Dynamics of lipid peroxidation and AOP in patients depending on the treatment regimen (M ± m).

Note:

* – $p < 0.05$ when comparing with reference data, # – $p < 0.05$ when comparing indicators before and after therapy

Показатель	Здоровые лица (норма) (n=30)	Основная группа (n=44)		Контрольная группа (n=36)	
		до терапии	после терапии	До терапии	После терапии
СУ, ед	0	1,16±0,23	0,28±0,06*	1,12±0,03	0,84±0,04
СГ, ед	0	1,09±0,3	0,22±0,08*	1,05±0,04	0,74±0,04
АЛТ, Ед/л	< 41,0	105,9±5,1	55,8±4,9*	97,2±5,03	59,4±4,1*
АСТ, Ед/л	< 40,0	99,8±6,2	50,4±5,3*	94,1±5,3	62,8±5,6*
ГГТП, Ед/л	40,5±30,5	197,3±27,1	144,2±16,3*	201,5±22,3	168,0±14,1
ЩФ, Ед/л	85,0±45,0	142,9±32,0	88,6±26,9*	128,0±13,2	78,7±16,4
Билирубин общий, мкмоль/л	14,5±6,5	24,8±4,1	15,6±4,7*	23,5±4,1	22,9±4,2
Холестерин общий, ммоль/л	4,05±1,15	5,4±1,2	4,7±1,0	5,5±0,9	4,8±1,1

Таблица 2.

Динамика показателей печеночной ферментативной активности у пациентов в зависимости от схемы терапии (M±m).

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении показателей внутри каждой группы в динамике.

Table 2.

Dynamics of indicators of hepatic enzymatic activity in patients depending on the treatment regimen (M ± m).

Note:

* $p < 0.05$ when comparing indicators within each group in dynamics.

Уровень трансаминаз после проведенного лечения снизился у пациентов обеих групп, однако у больных, получивших Ремаксол, положительная динамика была более выражена и составила 1,9 раза – для АЛТ (со 105,9±5,1 до 55,8±4,9 Ед/л) и 2 раза – для АСТ (с 99,8±6,2 до 50,4±5,3 Ед/л), в то время как в контрольной группе – 1,6 (с 97,2±5,03 до 59,4±4,1 Ед/л) и 1,5 раза (с 94,1±5,3 до 62,8±5,6 Ед/л) соответственно ($p < 0,05$).

У всех пациентов до начала терапии отмечался выраженный холестаз, после лечения также отмечена положительная динамика, более выраженная у пациентов, получивших Ремаксол: снижение уровня ГГТП в 1,36 раза (со 197,3±27,1 до 144,2±16,3 Ед/л), против 1,2 раза (с 201,5±22,3 до 168,0±14,1 Ед/л) в контрольной группе, ЩФ – в 1,6 раза в обеих группах и общего билирубина в 1,6 раза (с 24,8±4,1 до 15,6±4,7 мкмоль/л) в основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, включение Ремаксол в схемы лечения пациентов молодого возраста с алкогольной болезнью печени повышает эффективность терапии. Антиоксидантный эффект препарата проявляется в снижении уровня продуктов ПОЛ с параллельной стимуляцией активности антиоксидантной системы печени, направленных на снижение избыточного накопления гидроперекисей липидов. Положительная динамика со стороны данных показателей у пациентов, получивших базисную терапию была менее выражена.

Выводы

У пациентов молодого возраста с алкогольной болезнью печени исходно отмечается достоверное усиление процессов перекисного окисления липидов, что сопровождается незначительной стимуляцией антиоксидантной системы печени и выраженными признаками цитолиза и холестаза.

Включение в схемы терапии Ремаксол (400,0, внутривенно, капельно 40–60 кап./мин, ежедневно, № 5–10) приводит к значительному и достоверному

Гепатопротективное действие препарата проявлялось в значительном уменьшении цитолического и холестатического синдромов по всем исследованным показателям, в то время как в контрольной группе отмечена коррекция щелочной фосфатазы, уровни ГГТП и общего билирубина восстанавливались менее выражено.

Средний уровень общего холестерина у всех пациентов до начала терапии был выше референсных значений в 1,3 раза, после проведенной терапии, независимо от её схемы, отмечена незначительная положительная динамика данного показателя.

снижению уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, восстановлению антиоксидантной системы (повышение уровня каталазы, СОД и глутатионпероксидазы). При этом отмечено выраженное уменьшение синдромов цитолиза и холестаза что сопровождалось улучшением состояния пациентов: прекращением тошноты, восстановлением аппетита и сна и улучшением самочувствия.

Литература | References

1. Вангородская С.А. Российская модель потребления алкоголя: особенности и влияние на смертность населения. Науч. ведомости БелГУ. Серия: Философия. Социология. Право 2018; Т. 43(№ 1): 28–36
Vangorodskaya S. A. Russian model of alcohol consumption: features and impact on mortality Nauch. vedomosti BelGU. Seriya: Filosofiya. Sotsiologiya. Pravo. 2018; Vol.43, no.1, pp. 28–36 (in Russ)
2. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. Русский мед. журнал. Медицинское обозрение. 2016; № 3:177–182
Kostyukevich O. I. Alcoholic hepatitis: modern diagnostic and treatment algorithms. Russkij med. zhurnal. Meditsinskoe obozrenie. 2016;3:177–182 (in Russ)
3. Маев И.В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. Терапевтический архив 2014; № 4:108–116.
Maev I. V., Abdurakhmanov D. T., Andreev D. N., Dicheva D. T. Alcoholic liver disease: current state of the problem. Ter.arkhiv, 2014;4:108–116. (in Russ)
4. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архивъ внутренней медицины 2016; Т. 2 (№ 6):16–21.
Il'chenko L. Yu., Okovityj S. B. Remaxol: mechanisms of action and use in clinical practice. Part 1. Arkhivъ vnutrennej meditsiny, 2016;2(6):16–21 (in Russ)
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2002.
SHerlok SH., Duli Dzh Diseases of the liver and biliary tract. Moscow GEHOTAR-Meditsina, 2002. (in Russ)
6. Cunningham C.C., Van Horn C. G. Energy availability and alcohol-related liver pathology. Alcohol Res Health 2003;27(4): 291–9. PMID: 15540800
7. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013; 58: 395–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.018
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2017; Т. 27(№ 6): 20–40.
Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov CH.S., et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver for the management of adult patients with alcoholic liver disease Ros. ZHurn. gastroenterol., gepatol., koloprokt. 2017;27(6): 20–40 (in Russ) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
9. Staufer K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2016; 22(14): 3725–34 DOI:10.3748/wjg.v22.i14.3725
10. Кузма Фади, Павлов Ч.С., Усанова А.А., Глушенков Д.В., Кузнецова Е.А., Семенистая М.Ч. Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор. Consilium Medicum. 2017; Т. 9(№ 8.2.): 27–32.
Kuzma Fadi, Pavlov CH.S., Usanova A. A., Glushenkov D. V., Kuznetsova E. A., Semenistaya M.CH Non-invasive and laboratory methods for the diagnosis of alcoholic liver disease: a literature review. Consilium Medicum. 2017;9(8.2): 27–32. (in Russ)
11. Baranova A., Lal P., Biredinc A., Younossi Z. M. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterol. 2011;11: 91. DOI: 10.1186/1471-230X-11-91.

12. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J. M., Yon S., Fournier C., Mal F. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 1705–13. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
13. Boursier J., Zarski J. P., de Ledinghen V., et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology.* 2013; 57: 1182–1191. DOI: 10.1002/hep.25993
14. Bravo A. A., Sheth S. G., Chopra S. Liver biopsy. *N. Engl J Med* 2001, Vol.344, pp.495–500. DOI: 10.1056/NEJM200102153440706
15. Максимов М. Л., Шиндина Т. С., Кропова О. Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. *Русск.мед.жур.мед.обозрение.* 2018; Т. 2(№ 7):82–87. *Maksimov M. L., SHindina T. S., Kropova O. E.* Hepatoprotective and infusion therapy of patients with inflammatory liver diseases. *Russk.med.zhur.med.obozrenie.* 2018; 2(7):82–87 (in Russ)