

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСУЛЬФИДА ГЛУТАТИОНА В
ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ
ГЕПАТИТЕ**

Орлов Ю.В., Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г., Синячкин Д.А., Антушевич А.Е.,
Киреева Е.Б.

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044
ул. Академика Лебедева 6Ж, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. В связи с сохраняющимся ростом заболеваемости циррозом печени проблема поиска новых лекарственных препаратов для лечения токсического гепатита, фиброза и цирроза печени остается актуальной. В ходе клинического исследования выполнена оценка эффективности применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия для профилактики развития фиброза печени при токсическом гепатите. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия в терапии токсических гепатитов и фиброза печени.

Ключевые слова: токсический гепатит, фиброз печени, алкогольная болезнь печени, инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия, адеметионин.

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GLUTATHIONE DISULFIDE IN THE
PREVENTION OF LIVER FIBROSIS IN TOXIC HEPATITIS**

Orlov Yu.V., Khalimov Yu.Sh., Kuzmich V.G., Sinyachkin D.A., Antushevich A.E.,
Kireeva E.B.

*S.M. Kirov Military Medical Academy, Akademika Lebedeva str. 6, 194044, Saint
Petersburg, Russia*

Resume. Due to the continuing increase in the incidence of liver cirrhosis, the problem of finding new drugs for the treatment of toxic hepatitis, fibrosis and cirrhosis of the liver remains relevant. In the course of a clinical study, the effectiveness of the use of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium for the prevention of liver fibrosis in toxic hepatitis was evaluated. Results obtained indicate the expediency of using inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium in the treatment of toxic hepatitis and liver fibrosis.

Keywords: toxic hepatitis, liver fibrosis, alcoholic liver disease, inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium, ademethionine.

Введение

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваний печени невирусной этиологии (неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) с увеличением числа летальных исходов. Так, по данным международной коллаборации ученых GBD 2017 Cirrhosis (глобальное бремя болезни 2017 цирроз печени), проводившей крупное международное исследование, охватившее 195 стран мира, в период с 1990 по 2017 годы установлено, что в 2017 году цирроз стал причиной более 1,32 миллиона случаев смерти в мире (соотношение мужчины/женщины 2:1) или 2,4% от общего числа смертей, что на 0,5% больше чем в 1990 году. Обращает на себя внимание, существенный рост числа как декомпенсированного цирроза печени (10,6 миллионов человек в 2017 году), так и числа больных с компенсированным циррозом печени (112 миллионов человек). Исследования, проводимые в России, установили достоверный рост (в 1,5-2 раза по сравнению с мировыми показателями) заболевания декомпенсированным циррозом печени с 129,8 человек на 100 000 населения в 1990 году до 238 человек на 100 000 населения в 2017 году (450 000 человек). Для компенсированного цирроза эти значения составили 1521,2 человека на 100 000 населения в 1990 году (2,5 миллиона человек) и 2252,7 человек на 100 000 населения в 2017-м году (4 миллиона человек) [1]. По приросту смертности от цирроза печени Россия занимает 4 место в мире после Украины, Белоруссии и Литвы. Причинами цирроза печени в мире являются: гепатиты В, С и D (30–40 %) [2, 3], алкоголизм с развитием алкогольной болезни печени (АБП) (от 40% и более всех случаев цирроза печени) [4, 5], неалкогольная жировая болезнь печени (около 25 %) [30, 31] и группа иных факторов (4-8%) [32, 33]. В России у трети больных циррозом причиной заболевания стало употребление алкоголя [1, 6].

Данные по количеству больных, госпитализированных в токсикологические центры Санкт-Петербурга, Новосибирска и Казани за период с 2011 по 2017 г., указывают на значительное увеличение количества больных токсикологического профиля в Санкт-Петербурге и Новосибирске и менее существенное — в Казани. Во всех трех центрах отмечается рост числа больных с отравлениями алкоголем. Так, в Санкт-Петербурге в 2017 г. пациентов с алкогольными отравлениями было госпитализировано на 7207 человек больше, чем в 2011 г.; в Новосибирске — больше на 3807; в Казани — больше на 275 больных. Таким образом, доля больных с алкогольными отравлениями в 2017 г. стала составлять 89% в токсикологическом центре Санкт-Петербурга, 85% — в Новосибирске и 74% — в Казани [6]. По данным Росстата, официальная заболеваемость алкоголизмом в России в 2017 году составила 1304,6 тысяч человек. Точную величину показателей

распространённости алкоголизма, а, тем более, свидетельствующего об уровне злоупотребления алкоголем, измерить крайне трудно. По данным литературы, количество указанных лиц составляет соответственно 5 и 20% от общего числа населения Российской Федерации. АБП развивается у 60-100% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [7].

Патогенетический механизм развития цирроза печени универсален [8, 9, 10]. Под действием токсического агента развивается острый и/или подострый токсический гепатит на фоне прогрессирования которого происходит повреждение и гибель гепатоцитов с формированием соединительной ткани – фиброза, который занимает промежуточное положение между хроническим гепатитом и циррозом печени [11], как следствие избыточного накопления в печеночной ткани основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина), являющихся универсальными механизмами прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени с развитием септального и перисинусоидального фиброза [12]. Длительное время фиброз считался необратимым процессом, но за последние годы, отношение к данной проблеме коренным образом изменилось [13, 14]. В условиях появления новых сведений о роли фиброза печени как важного этапа эволюции хронического гепатита в цирроз печени и во многом определяющего исход заболевания, фиброз печени рассматривается как обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора [15, 16, 17].

В настоящее время в лечении больных циррозом печени большая роль отводится базисной терапии, направленной на лечение заболеваний, которые привели к развитию цирроза, а также на купирование симптомов болезни и предупреждение осложнений [18, 19, 25, 34].

По данным литературных источников, в настоящее время в комплексной терапии токсических поражений печени с развитием осложнений в виде фиброза и цирроза печени, а также в лечение АБП широко применяется адеметионин [17, 26, 27], обладающий не только детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, нейтропротективными свойствами, но и антифиброзирующим действием [17, 28]. Антиоксидантный механизм гепатопротекции адеметионина реализуется через синтез в гепатоцитах глутатиона, который является естественным антиоксидантом.

В комплексной терапии состояний сопровождающихся токсическим поражением печени все большее внимание уделяется возможности применения дисульфидов глутатиона [2, 3, 20, 21, 22, 23, 24, 34].

В последнее время проведено большое количество экспериментально – клинических исследований [23, 24], изучавших эффективность препаратов дисульфида глутатиона при оказании помощи пациентам с острым отравлением этиловым спиртом и веществами депримирующего действия. В ходе этих исследований, наряду с выраженным нейропротекторным действием препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия (И-ГЦГДН) подтвержден его гепатопротекторный эффект, выражавшийся в значительном снижении измененных биохимических показателей крови: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы на 6–7 сутки применения данного препарата в сравнении со стандартной терапией [23, 24].

Проведя анализ литературных данных установлено, что для достижения гепатопротекторного эффекта при применении адеметионина требуется длительный курс лечения до 4 месяцев, тогда как при применении инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия гепатопротекторный эффект наблюдается уже на 7 сутки приема препарата [23].

В отличие от адеметионина, достоверной информации о антифиброзирующим действии И-ГЦГДН не представлено.

Таким образом, представленные в литературе сведения об эффективности адеметионина и И-ГЦГДН, их влиянии на процесс восстановления гепатоцитов, подвергшихся токсическому действию различных гепатотоксикантов, и фиброгенеза в печени ограничены и противоречивы [26, 27, 28, 29], что определяет необходимость дальнейшего изучения эффективности лечебного применения данных препаратов с целью уточнения показаний и тактики их использования в лечении токсических гепатитов, фиброза и цирроза печени.

Цель исследования

Изучение возможности применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия для профилактики фиброза печени при токсических гепатитах.

Материалы и методы

Целью данного клинического исследования является оценка эффективности использования препарата И-ГЦГДН как средства профилактики развития фиброза печени при токсическом гепатите.

Для решения поставленных задач и достижения цели исследования использовали стандартные фармакологические методы, а также комплекс лабораторных и инструментальных исследований, позволивших оценить эффективность применения И-ГЦГДН пациентам с жировым гепатозом и фиброзом печени в течение 3-х недель и через 2 месяца после проведения 3-х недельного курса лечения.

Для проведения клинического исследования набор пациентов осуществлялся в клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Пациенты (90 мужчин в возрасте 25–65 лет), с жировой болезнью печени алкогольного и неалкогольного генеза в стадии стеатогепатита и фиброза различной степени выраженности были рандомизированы на три группы по 30 человек. В 1 группе пациенты получали лечение препаратом И-ГЦГДН, во 2 группе – адеметионином, 3 группа – контроля, специфической терапии не получала.

Всем пациентам выполнялись: антрометрия, оценка трофологического статуса, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эластография печени, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки (ОГК), клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общего билирубина, общего холестерина, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, мочевины) и коагулограмма (АЧТВ, протромбин, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген).

Инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновая компонента) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидная компонента) в соотношении 1:1. Курс лечения препаратом составил 3 недели. Препарат вводился в/м в дозе 120 мг один раз в сутки.

Адеметионин (sAMe) — это гепатопротектор, основным действующим веществом которого является S-аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфонат 760 мг, что соответствует 400 мг иона адеметионина. sAMe применяется в виде лекарственной формы (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения). Курс лечения препаратом составил 3 недели. Препарат вводился в/м в дозе 800 мг один раз в сутки.

Статистическую обработку результатов клинического исследования проводили на персональном компьютере. Математико-статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2011 из пакета Microsoft Office 2011 («Microsoft», США), пакета программ Statistica 11.0 («Statsoft», США), пакета программы MedCalc 14.12.0 («MedCalc Software», Бельгия). Размер (объем) выборки включал 90 пациентов, с жировой болезнью печени алкогольного и неалкогольного генеза в стадии стеатогепатита и фиброза различной степени выраженности. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. На значимость различий в

сравнимых группах или на достоверность признаков указывал рассчитанный коэффициент p , не превышающий 0,05.

Результаты

Во всех группах при объективном осмотре в 90% случаев выявлялось ожирение 1 - 2 степени; по данным ультразвукового исследования определялось наличие жирового гепатоза и гепатомегалия (100%); в лабораторных исследованиях отмечались изменения биохимических показателей крови (повышение показателей цитолиза гепатоцитов: АЛТ, АСТ, ЛДГ; повышение содержания маркеров холестаза: общего билирубина, общего холестерина, щелочной фосфатазы, ГГТП). Для более точного представления о степени выраженности патологических изменений печёночной ткани и определения стадии фиброза всем пациентам проводилась эластография печени. Стадия фиброза устанавливалась с использованием шкалы METAVIR. В результате проведения эластографии у всех пациентов, участвующих в клиническом исследовании, в 100% случаев выявлен жировой гепатоз 1-2 степени, а в 90% – фиброз печени 1-3 степени. При уточнении анамнеза заболевания у пациентов всех групп установлен факт систематического употребления более 40 грамм этилового спирта в сутки. При проведении международного стандартизованного теста «AUDIT», набранные баллы составили: от 8 до 20, что свидетельствует о высокой вероятности опасного или вредного употребления алкоголя данными пациентами. На основании жалоб, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований установлен диагноз: алкогольная болезнь печени, жировой гепатоз, фиброз печени.

На фоне внутримышечного введения И-ГЦГДН в дозе 120 мг один раз в сутки в течении 3-х недель достигнута достоверная положительная динамика в виде улучшение общего самочувствия, купирование диспептических явлений, улучшение биохимических показателей крови, снижения степени фиброза печени и степени жирового гепатоза в 100% случаев. Данные исследования представлены в таблицах 1-4.

Таблица 1 – Биохимические показатели крови у пациентов с хроническим гепатитом и фиброзом печени до лечения и после 3-х недельного курса терапии инозином глицил-цистеинил-глутаматом динатрия 120 мг/сут и адеметионином 800 мг /сут

Показатель	Группа И-ГЦГДН, n = 30		Группа sAмe, n = 30		Группа контроля, n = 30	
	до терапии	после 3-х недельного курса	до терапии	после 3-х недельного курса	до терапии	после 3-х недельного курса

		терапии		терапии		терапии
Щелочная фосфатаза, ед/л	102,12±5, 51#	64,00±5,38#*	103,11±5 ,80**	82,77±5,7 0* **	103,21±4, 80	102,02±5,4 1
АСТ, ед/л	61,60±6,5 0 #	38,00±2,72#*	56,55±4, 52	55,33±5,0 1*	58,60±6,5 0	56,45±4,22
АЛТ, ед/л	96,10±5,2 0#	56,50±4,50#*	93,44±6, 2**	71,33±5,1 7* **	94,34±5,2	93,94±4,20
ЛДГ, ед/л	172,70±10 ,60	117,00±11,55	184,74±1 4,70	178,30±14 ,26	174,64±12 ,70	173,44±13, 30
ГГТП, ед/л	86,75±5,5 0#	66,50±6,26#*	83,77±5, 90 **	72,50±5,6 0 * **	83,17±4,9 0	82,77±5,70
Общий билирубин, мкмоль/л	20,45±2,0 4#	15,70±1,10#*	19,41±1, 72	19,21±1,5 3*	20,50±2,1 4	19,39±1,62
Общий холестерин , ммоль/л	5,72±0,32 #	3,98±0,34#*	6,21±0,4 6	5,43±0,43 *	6,22±0,44	5,88±0,32

Примечания:

* различия с группой sАМе после терапии достоверны, $p < 0,05$;

различия в группе И-ГЦГДН до и после терапии достоверны, $p < 0,05$;

** различия в группе sАМе до и после терапии достоверны, $p < 0,05$.

n – количество больных в группе.

После проведения 3-х недельного курса лечения И-ГЦГДН выявлено достоверное снижение величины биохимических показателей: АЛТ на 42%, АСТ на 38%, ГГТП на 23 %, общего билирубина на 23%, щелочной фосфатазы 37%, общего холестерина на 30%, ЛДГ на 32% от исходного уровня. В группе с применением sАМе, после 3-х недельного курса лечения, выявлено достоверное снижение АЛТ на 24 %, ГГТП на 13%, щелочная фосфатаза на 20%, общего холестерин на 12%, ЛДГ на 3,5%. Таким образом, в группе с применением И-ГЦГДН выявлено улучшение биохимических показателей на 20% более выраженные, чем в группе с применением sАМе.

В группе контроля значимого снижения биохимических показателей крови не наблюдалось.

Таблица 2 Биохимические показатели крови у пациентов с хроническим гепатитом и фиброзом печени до лечения и через 2 месяца после 3-х недельного курса терапии И-ГЦГДН 120 мг/сут и sАМе 800 мг/сут

Показатель	Группа И-ГЦГДН, n = 30		Группа sАМе, n = 30		Группа контроля, n = 30	
	до терапии	через 2 месяца после завершения терапии	до терапии	через 2 месяца после завершения терапии	до терапии	через 2 месяца после завершения терапии
Щелочная фосфатаза, ед/л	102,12±5, 51#	54,00±5,38 #*	103,11±5 ,80 **	72,75±5,6 0* **	103,1±4, 80	102,02±4,51
АСТ, ед/л	61,60±6,5 0 #	30,00±2,62 #*	56,55±4, 52	40,33±4,0 1*	61,10±5, 50	54,95±4,50
АЛТ, ед/л	96,10±5,2 0 #	36,40±4,30 #*	93,44±6, 20**	45,23±5,1 1* **	95,90±4, 92	93,34±5,92
ЛДГ, ед/л	172,70±10 ,60	99,00±9,50	184,74±1 4,70	158,30±12 ,20	184,44±1 3,70	172,40±9,96
ГГТП, ед/л	86,75±5,5 0#	30,50±4,20 #*	83,77±5, 90 **	72,50±5,6 0* **	86,45±4, 95	83,37±4,90
Общий билирубин, мкмоль/л	20,45±2,0 4#	15,00±1,10 #*	19,41±1, 72	17,20±1,5 3*	19,95±2, 10	19,11±1,52
Общий холестерин , ммоль/л	5,72±0,32 #	4,00±0,34# *	6,21±0,4 6	5,13±0,23 *	6,11±0,4 6	5,82±0,12

Примечания: * - различия с группой sАМе после терапии достоверны, $p < 0,05$;

- различия в группе И-ГЦГДН до и после терапии достоверны, $p < 0,05$;

** - различия в группе sАМе до и после терапии достоверны, $p < 0,05$;

n – количество больных в группе.

Через 2 месяца после проведенного 3-х недельного курса лечения И-ГЦГДН выявлено снижение биохимических показателей: АЛТ до 62%, АСТ до 51%, ГГТП до 65 %, ЩФ до 47% от исходного уровня, а в группе с применением sАМе снижение биохимических показателей было менее значимым: АЛТ до 51,5%, АСТ до 28 %, ГГТП до 10%, ЩФ до 29%. Таким образом, нормализация уровня биохимических показателей при применении И-ГЦГДН выражена на 25% больше, чем при применении sАМе. В группе контроля значимого снижения уровня патологически повышенных биохимических показателей крови не выявлено.

Таблица 3 – Ультразвуковые показатели эластографии печени у пациентов до лечения и после 3-х недельного курса лечения И-ГЦГДН 120 мг/сут и sАМе 800 мг/сут

Критерии	Группа И-ГЦГДН, n=30		Группа sАМе, n=30		Группа контроля, n=30	
	до терапии	после 3-х недель терапии	до терапии	после- 3х недель терапии	до терапии	после- 3х недель терапии
Степень жирового гепатоза	2,66±0,1 8 **	1,66±0,08* **	2,55±0,20* **	1,88±0,05* ***	2,65±0,1 8	2,62±0,18
Степень фиброза печени	1,66±0,0 6 **	1,16±0,06* **	1,88±0,17* **	1,44±0,13* ***	1,78±0,1 8	1,74±0,18
Скорость кровотока в портальной вене, см/с	19,50±1, 80 **	17,16±1,60* **	19,78±1,5 8	18,68±1,4 9*	19,65±1, 70	19,50±1,70
Примечания: * различия с группой sАМе после терапии достоверны, $p<0,05$; ** различия в группе И-гцгдн до и после терапии достоверны, $p<0,05$; *** различия в группе sАМе после терапии достоверны, $p<0,05$; n – количество больных в группе.						

После проведения 3-х недельного курса лечения И-ГЦГДН выявлено достоверное снижение ультразвуковых признаков степени жирового гепатоза на 38%, фиброза печени на 30% от исходного уровня, тогда как применение sАМе привело к снижению степени жирового гепатоза на 26%, фиброза печени на 23% от первичных показателей. Тенденция

к снижению скорости кровотока в портальной вене наблюдалась в обеих группах, носила более выраженный характер в группе И-ГЦГДН ($p>0,05$). В группе контроля ультразвуковые признаки показателей степени жирового гепатоза, фиброза печени оставались на исходном уровне.

Таблица 4 – Ультразвуковые показатели эластографии печени у пациентов до лечения и через 2 месяца после завершения 3-х недельного курса терапии И-ГЦГДН 120мг/сут и sAMe 800 мг/сут

Критерии	Группа И-ГЦГДН, n=30		Группа sAMe, n=30		Группа контроля, n=30	
	до терапии	через 2 месяца после завершения терапии	до терапии	через 2 месяца после завершения терапии	до терапии	через 2 месяца после завершения терапии
Степень жирового гепатоза	2,66±0,18* *	1,46±0,06* **	2,55±0,20 ***	1,84±0,04* ***	2,66±0,16	2,56±0,18
Степень фиброза печени	1,66±0,06* *	0,93±0,05* **	1,88±0,17* **	1,42±0,11* ***	1,78±0,16	1,67±0,05
Скорость кровотока в портально й вене, см/с	19,50±1,80**	16,16±1,40* **	19,78±1,58	18,28±1,39* 58	19,68±1,58	19,70±1,57

Примечания:

* различия с группой sAMe после терапии достоверны, $p<0,05$;

** различия в группе И-гцгдн до и после терапии достоверны, $p<0,05$;

*** различия в группе sAMe после терапии достоверны, $p<0,05$;

n – количество больных в группе.

Через 2 месяца после завершения терапии И-ГЦГДН выявлено достоверное снижение ультразвуковых признаков степени жирового гепатоза на 46%, фиброза печени на 44% от исходного уровня, тогда как у пациентов, получавших sАМе, снижение степени жирового гепатоза через 2 месяца после завершения терапии практически не отличалось от показателей после 3-х недельного курса терапии и составило всего 28% от исходного уровня. Снижение ультразвуковых признаков степени фиброза через 2 месяца после завершения терапии у пациентов, получавших sАМе, составило 25% от исходного уровня.

Тенденция к снижению скорости кровотока в портальной вене носила более выраженный характер в группе И-ГЦГДН ($p>0,05$). В группе контроля значимого снижения показателей жирового гепатоза, фиброза печени и скорости кровотока в портальной вене не наблюдалось.

Анализируя данные таблицы, можно утверждать, что И-ГЦГДН обладает более выраженным гепатопротекторным действием в сравнении с sАМе.

На фоне внутримышечного введения пациентам препарата И-ГЦГДН достигнута положительная динамика в виде нормализации биохимических показателей крови, снижения ультразвуковых признаков степени фиброза печени и жирового гепатоза у всех обследованных. Положительный гепатопротекторный эффект наблюдался не только после завершения курса терапии, но и сохранялся в течение последующих 2-х месяцев после лечения, чего не отмечалось при применении sАМе.

Выводы

1. При наличии у пациентов стеатогепатита, целесообразно внутримышечное применение инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия в суточной дозе 120 мг в течение 3-х недель в составе комплексной терапии с целью нормализации биохимических показателей крови.

2. Целесообразно внутримышечное применение инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия в суточной дозе 120 мг в течение 3-х недель в составе комплексной терапии при лечении стеатоза и фиброза печени I-III степени у пациентов с алкогольной болезнью печени с целью профилактики его прогрессирования и дальнейшего развития цирроза печени.

Список литературы

1. Roth, G.A. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. / G.A. Roth, D. Abate, K.H. Abate et al. // Lancet. 2018; 392: С. 1736–1788
2. Антушевич, А.Е. Оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острых тяжелых отравлениях этанолом/А.Е. Антушевич, Д.В. Бузанов, В.Г. Антонов, В.В. Афанасьев, В.Н. Цыган, В.А. Башарин, В.Ю. Голофеевский // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 2 (58). С. 7-12.
3. Халютин, Д.А. Терапевтический эффект новых нейропептидов и гепатопротектора моликсан при острых отравлениях этанолом/Д.А. Халютин, А.А. Ховпачев, А.Н. Гребенюк, В.Л. Рейнюк, А.Е. Антушевич, А.А. Колобов//Токсикологический вестник. 2015. № 2. С. 10-17.
4. Белякин, С.А. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции/С.А. Белякин, А. Н. Бобров//Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — Т. 3. — С. 189-194.
5. Калинин, А.В. Алкогольная болезнь печени/А.В. Калинин, А.И. Хазанов// Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. - М., 2002. - С.127-163.
6. Шикалова, И.А. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации/И.А. Шикалова, А.Н. Лодягин, И.М. Барсукова, А.Р. Насибуллина, Д.Ю. Каллойда//Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019;8(4):373–378. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-373-378>.
7. Маев, И. В. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы/И.В. Маев, Д. Т. Абдурахманов, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева//Терапевтический архив. 2014. No 4. С. 108-116.
8. Барышникова, Н.В. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения/ Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова//Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. No 2. С. 16–18.
9. Буторова, Л.И. Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза/ Л.И. Буторова, М.А. Калашникова, Н.Г. Крайникова, М.А. Осадчук, Т.Э. Плавник, Г.М. Токмулина//Гастроэнтерология 2016; 2 (34): С 12-21.

10. Шифф, Ю.Р. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания/Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей/под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.Э. Бурневича и др.//М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
11. Калиаскарова, К.С. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени/ К.С. Калиаскарова, Ж.Б. Баймагамбетова, Р.С. Умурзакова, М.У. Сейдгапарова, С.Ж. Жусупбек, С.А. Шевченко, В.В. Васильева, В.Н. Вишневская//Клиническая медицина Казахстана №2 (25) 2012 С.89-92.
12. Губергриц, Н.Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени/Н.Б. Губергриц//М., 2015: 29-320.
13. Iredale, J. P. Models of liver fibrosis, exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ/ J. P. Iredale // J.Clin. Invest. 2007; 117(3): С. 539–548.
14. Parsons, C.J. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis/ C.J. Parsons, M. Takashima, R.A. Rippe // J. Gastroenterol Hepatol. 2007; 22 (1); С.79–84.
15. Курышева, М. А. Фиброз печени: прошлое, настоящее, будущее / М. А. Курышева // Русский медицинский журнал 2010. № 28. С.1713–1717.
16. Северов, М.В. Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV- инфекции/ М.В. Северов// Гепатологический форум 2008; 1: С.2–6.
17. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения/Я.С. Циммерман//Клиническая фармакология и терапия. 2017, 26 (1), 54-58.
18. Абдурахманов, Д. Т. Противовирусная терапия и регрессия фиброза печени при хроническом гепатите В/Д.Т. Абдурахманов// Российский журнал гастроэнтер. гепатол. колопроктол. — 2010. — №1. — С. 14-20.
19. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 928 с.
20. Бузанов, Д.В. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы (клиническое исследование)/Д.В. Бузанов, Н.В. Петрова, В.В. Афанасьев и др.//Скорая медицинская помощь. – 2016. – № 4. – С. 70–75.
21. Винникова, М.А. Клинические аспекты наркологии. Инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (моликсан®) в терапии тяжелого синдрома отмены алкоголя: результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования/ М.А. Винникова, Н.Т. Кренкель, М.С. Титков, И.С. Царева, В.В. Аблова//Вопросы наркологии № 3 (174) 2019г. – С. 48-62.
22. Гребенюк, А.Н. Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом/А.Н. Гребенюк, В.Л. Рейнюк, А.Е. Антушевич и др.//Токсикологический вестник. – 2014. – № 4. – С. 18–24.

23. Музуров, К.В. Эффективность применения моликсана при острых тяжелых отравлениях корвалолом/К.В. Музуров, А.Е. Антушевич, В.Г. Антонов, В.В. Афанасьев, Д.В. Бузанов, Н.В. Петрова, Т.В. Лянгинен, А.Е. Чикин//Скорая медицинская помощь. 2017;18(2):73-77. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-2-73-77>
24. Халютин, Д.А. Оценка эффективности моликсана при острой интоксикации метанолом по критерию выживаемости/Д.А. Халютин, Т.Т. Игнатенко, А.К. Кузнецова и др.//Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России «Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности РФ». – СПб, 2017. – С. 267–268.
25. Антоненко, О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции/О.М. Антоненко//Медицинский совет. – 2013. – №. 6. – С. 45-51.
26. Гептрал. Справочник лекарств РЛС: инструкция, применение и описание препарата Гептрал. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_10764.htm (дата обращения 29.01.2018).
27. Матвеев, А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени/А.В. Матвеев//Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.
28. Ильченко, Л.Ю. Возможности применения адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени/Л.Ю. Ильченко//Медицинский Совет. 2016;(5):150-154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-150-154>
29. Моликсан. Справочник лекарств РЛС: инструкция, применение и описание препарата Моликсан. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23291.htm (дата обращения 29.01.2018).
30. Буторова, Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения/ Л. И. Буторова// Пособие для врачей; - М.: Форте принт, 2012. - 52 с.: ил.
31. Festi, D. Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance/D. Festi, A. Colecchia, T. Sacco, M. Bondi, E. Roda// Obes Rev. – 2004. – No 5(1). – P. 27–42.
32. Апросина, З.Г. Аутоиммунный гепатит/З.Г. Апросина// Практическая гепатология. Под ред. Н.А. Мухина. - М., 2004.- С.101-105.
33. Полунина, Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение/Т.Е. Полунина, И.В. Маев//Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 35–40.

34. Орлов, Ю.В. Современное состояние проблемы лечения токсических гепатитов и фиброзов печени/Ю.В. Орлов, Д.А. Синячкин, Ю.Ш. Халимов, А.Е. Антушевич// Биомедицинский журнал Medline.ru, том 18, СТ.33, с 488-510, 18 октября 2017 г.
35. Бугаев, П.А. Сравнительная эффективность моликсана и глутоксима на модели токсического поражения печени противотуберкулезными препаратами/П.А. Бугаев, В.А. Башарин, А.Е. Антушевич//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 49–54. <https://doi.org/10.7816/RCF17249-54>

References:

1. Roth, G.A. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. / G.A. Roth, D. Abate, K.H. Abate et al. // Lancet. 2018; 392: C. 1736–1788
2. Antushevich, A. E. Aestimatio efficaciam usum inosine glycyl-cysteiny-glutamate natrium in acuto et gravi ethanol veneficii/A. E. Antushevich, D. V. Buzanov, V. G. Antonov, V. V. Afanasyev, V. N. Tsygan, V. A. Basharin, V. Yu. Golofeevsky // Acta de Russian Militari Medicinae Academiae. 2017. № 2 (58). Pp. 7-12.
3. Khalyutin, D. A. Medicinales effectus novus neuropeptides et hepatoprotectors de molixan in acutis ethanol veneficii/D. A. Khalyutin, A. A. Khavpachev, A. N. Grebenyuk, V. L. Reinyuk, A. E. Antushevich, A. A. Kolobov//Toxicological Acta. 2015. № 2. Pp. 10-17.
4. Belyakin, S. S. A. Mortalitatis a iecur cirrhosis, ut signum vocatus consummatio in populatio/S. A. Belyakin, A. N. Bobrov//Acta de Russian Militari Medicinae Academiae. — 2009. - Vol. 3. - Pp. 189-194.
5. Kalinin, A.V. Bibitor iecoris morbo/A.V. Kalinin, A. I. Khazanov// Orchi lectionibus gastroenterology et hepatology. - M., 2002. - Pp.127-163.
6. Shikalova, I. A. Analysis toxicological res, secundum ad notitia de tribus propria centra Russian Foederatio/I. A. Shikalova, A. N. Lodygin, I. M. Barsukova, A. R. Nasibullina, D. Y. Kalloida//Acta in Russian Foederatio. N. V. Sklifosovsky Subitis medicinae cura. 2019;8(4):373-378. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-373-378>.
7. Mayev, I. V. Bibitor iecoris morbus: current status quaestio/I. V. Mayev, D. T. Abdurakhmanov, D. N. Andreev, D. T. Dicheva//Medicinales Archive. 2014. Nulla 4. Pp. 108-116.
8. Baryshnikova, H. V. Bibitor iecoris morbus: features of diagnosis et curatio/ H. V. Baryshnikova, L. N. Belousova//Gastroenterology. Appendix ad acta Consilium Medicum. 2014. Non 2. Pp. 16-18.

9. Butorova, L. I. Hepatoprotective justo de pingue iecoris morbus non-bibitor et bibitor genesis/ L. I. Butorova, M. A. Kalashnikova, N. G. Krainikova, M. A. Osadchuk, T. E. Plavnik, G. M. Tokmulina//Gastroenterology 2016; 2 (34): A 12-21.
10. Schiff, Y. R. Bibitor, medicinam, triticum et metabolicae morbis/Y. R. Schiff, M. F. Sorrell, U. s. Maddray/edited by N. A. Mukhin, D. T. Abdurakhmanov, E. E. Burnevich et al.//Moscow: GEOTAR-Media, 2011.
11. Kaliaskarova, K. S. Moderni aspectus pathogenesis de viris iecoris fibrosis/ K. S. Kaliaskarova, J. B. Baymagambetova, R. S. Umurzakova, M. U. Seidgaparova, S. J. Zhusupbek, S. S. A. Shevchenko, V. V. Vasilyeva, V. N. Vishnevskaya//Orci Medicina Kazakhstan N. 2 (25) 2012 pp. 89-92.
12. Gubergritz, N. B. Fundamenta practica hepatology: Iecoris fibrosis/N. B. Gubergritz//M., 2015: 29-320.
13. Iredale, J. P. Models of liver fibrosis, exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ/ J. P. Iredale // J.Clin. Invest. 2007; 117(3): C. 539–548.
14. Parsons, C.J. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis/ C.J. Parsons, M. Takashima, R.A. Rippe // J. Gastroenterol Hepatol. 2007; 22 (1); C.79–84.
15. Kurysheva, M. A. Iecoris fibrosis: praeteritum, praesens, futurum, / M. A. Kurysheva // Russian Medical Journal 2010. № 28. Pp.1713-1717.
16. Severov, M. V. Reversibility ex fibrosis et cirrhosis iecoris in HCV infectio/ M. V. Severov// Hepatological Forum 2008; 1: pp. 2-6.
17. Zimmerman Ya.S. Iecoris fibrosis: pathogenesis, diagnostic modos, curatio spes/Ya.S. Zimmerman//Orci pharmacologicae et justo. 2017, 26 (1), 54-58.
18. Abdurakhmanov, D. T. Antiviral justo et procedere iecoris fibrosis in chronic hepatitis B/D. T. Abdurakhmanov// Russian acta Gastroenterol. hepatol. coloproctol. — 2010. — №1. - Pp. 14-20.
19. Fusce commendatione. Signa patiens administratione. - Moscow: GEOTAR-Media, 2006. — 928 p .
20. Buzanov, D. V. usus molixan mane curatio bibitor coma (volume studio)/D. V. Buzanov, N. V. Petrova, V. V. Afanasyev et al.//Subitis medicinae cura. – 2016. – № 4. - Pp. 70-75.
21. Vinnikova, M. A. Orci aspectus narcology. Inosine glycyl-cysteiny-glutamate disodium (molixan ®) in curatione gravi alcohol withdrawal syndrome: praecessi of a randomized caecus placebo-imperium iudicium/ M. A. Vinnikova, N.T. Krenkel, M. S. Titkov, I. S. Tsareva, V. V. Ablova//Exitus narcology N. 3 (174) 2019 - pp. 48-62.
22. Grebenyuk, A. N. efficaciam a hepatoprotector cum peptide pars molixan in acutis valde gravi ethanol ebrietatem/A. N. Grebenyuk, V. L. Reinyuk, A. E. Antushevich et

al.//Toxicological Acta. – 2014. – № 4. - Pp. 18-24.

23. Muzurov, K. V. efficaciam usum molixan in acuto et gravi veneficii cum corvalol /K. V. Mazurov, A. E. Antushevich, V. G. Antonov, V. V. Afanasyev, D. V. Buzanov, N. V. Petrova, T. V. Langinen, A. E. Chikin//Subitis medicinae cura. 2017;18(2):73-77. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-2-73-77>

24. Khalyutin, D. A. Aestimatio efficaciam molixan in acutis methanol ebrietas secundum salutem regula/D. A. Khalyutin, T. T. Ignatenko, A. K. Kuznetsova, etc. //De materia, Omnes-Russian Scientiarum et practica colloquium dicata 55th anniversario FSUE "Research Instituti Statu Oeconomica et Sociali Research Institute" de FMBA Russia "Biomedical quaestiones cupimus, eget salutem in Russian Foederatio". - St. Petersburg, 2017. - Pp. 267-268.

25. Antonenko, O. M., Noxia iecoris laesiones: vias pharmacological correctio/O. M. Antonenko//Medicinae Ii. – 2013. – №. 6. - Pp. 45-51.

26. Heptral. Enchiridion de radar medicinae: in mandatis, usum et descriptionem medicamento Heptral. - Obvius modum: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_10764.htm (accessed 29.01.2018).

27. Matveev, A.V. Hepatoprotectors. Analysis of international studiorum in medicinae coetus mauris iecoris/A.V. Matveev//Simferopol: EAM "ARIAL", 2013. - 384 p .

28. Ilchenko, L. Y. facultates usura ademethionine in patientibus non-bibitor pingue iecoris morbo,/L. Y. Ilchenko//Medicinae Ii. 2016;(5):150-154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-150-154>

29. Molixan. Enchiridion de RADAR medicinae: in mandatis, usum et descriptionem medicamento Molixan. - Obvius modum: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23291.htm (accessed 29.01.2018).

30. Buturova, L. I. Nonalcoholic pingue iecoris morbo, ut manifestatio metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, dolor orci manifestatio, principia diagnosis, hodierna curatio bene/ L. I. Buturova// Inclyta doctores; - M.: Forte Print, 2012. - 52 p.: ill.

31. Festi, D. Marchesini G. Hepatici steatosis in obesus patientibus: fusce aspectus et prognostic significationem/D. Festi, A. Colecchia, T. Sacco, M. Bondi, E. Roda// Obes Rev. – 2004. – Non 5(1). - p. 27-42.

32. Aprosina, Z. G. Autoimmune hepatitis/Z. G. Aprosina// Practica hepatology. Edited by N. A. Mukhin. - M., 2004.- Pp.101-105.

33. Polunina, I. e. Non-bibitor pingue iecoris morbus: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, curatio/T. E. Polunina, I. V. Mayev//Consilium Medicum. Gastroenterology. 2012. № 1. Pp. 35-40.

34. Orlov, Yu.V. Current status quaestionem treatment of toxic hepatitis iecoris et

fibrosis/Yu.V. Orlov, D. A. Sinyachkin, Yu.Sh. Halimov, A. E. Antushevich// Biomedical Acta Medline.ru, volume 18, articulus 33, a 488-510, October 18, 2017

35. Bugaev, P. A. Comparative efficacia molixan et glutoxim in exemplar of toxic damnum iecoris cum anti-tuberculosis pharmaca/P. A. Bugaev, V. A. Basharin, A. E. Antushevich//Reviews orci pharmacologicae et mauris justo. 2019. - Vol. 17. – № 2. - Pp. 49-54. <https://doi.org/10.7816/RCF17249-54>