

Алкогольная болезнь печени: вопросы диагностики и лечения

М. А. Винникова, И. В. Жиров, А. Ю. Ненастьева
ННЦ НАРКОЛОГИИ Росздрава, г. Москва

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к возникновению структурных и функциональных изменений в различных органах и системах организма. Ведущее место среди висцеральных поражений при злоупотреблении алкоголем занимает патология печени. Алкоголь признан гепатотропным токсином, оказывающим на печень как прямое повреждающее, так и опосредованное действие. Алкогольная болезнь печени (АБП) является прогрессирующим заболеванием, которое в зависимости от степени, частоты и длительности алкогольного воздействия развивается от алкогольной жировой дистрофии печени к алкогольному гепатиту и циррозу.

Классификация АБП по МКБ-10:

- алкогольная жировая дистрофия печени (K70.0),
- алкогольный гепатит (K70.1),
- алкогольный фиброз и склероз печени (K70.2),
- алкогольный цирроз печени (K70.3),
- алкогольная печеночная недостаточность (K70.4),
- алкогольная болезнь печени неуточненная (K70.9).

С клинической точки зрения K70.0-K70.2 относятся к обратимым изменениям, K70.4 — к необратимым.

Распространенность данной патологии достаточно высока: у 50-60% больных стеатогепатитом устанавливают его алкогольную природу, 50% всех циррозов составляет алкогольный цирроз печени, тяжелые формы АБП развиваются у 10-20% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, печень, помимо этанола и продуктов его метаболизма, подвергается воздействию других повреждающих факторов: несбалансированного питания, гепатотропных вирусов, курения, лекарственных препаратов.

В патогенезе АБП принимают участие несколько факторов. Хроническое употребление

алкоголя индуцирует избыточный синтез и накопление в гепатоците свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), запускает продукцию провоспалительных цитокинов. С другой стороны, происходит истощение запасов антиоксидантной системы — глутатиона и тиоктовой кислоты. Возникающий оксидантный стресс приводит к повреждению клеточных и митохондриальных мембран, подавлению синтеза и секреции белков, нарушению процесса регенерации, происходит накопление свободных жирных кислот и триглицеридов в гепатоците. В дальнейшем эти патологические реакции приводят к некрозам гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и в дольках. Продукты ПОЛ, некрозы гепатоцитов, избыточная продукция цитокинов являются активаторами стеллатных клеток (Ito-клетки). Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительном персистировании процесса — цирроза печени. В печени возникает также аутоиммунный воспалительный процесс в ответ на отложение в гепатоцитах алкогольного гиалина — телец Маллори.

АБП может иметь различные клинические варианты — от бессимптомных, латентных форм, до тяжелых, прогностически неблагоприятных. Субъективные проявления заболевания могут включать слабость, потерю аппетита, чувство быстрого насыщения, диспепсические расстройства, тяжесть, дискомфорт или боли в правом подреберье, могут быть желтуха, кожный зуд. Клинические признаки болезни начинаются с незначительной гепатомегалии, уплотнения печени, в последующем могут присоединиться желтуха, спленомегалия, геморрагический синдром, синдром портальной гипертензии, асцит, печеночная энцефалопатия, печеночная кома. К биохимическим признакам печеночной патологии относятся: повышение активности печеночных трансаминаз, ГГТ, возможны гипербилирубинемия, повышение содержания гамма-глобулинов, щелочной фосфатазы, холестерина. Установ-

Винникова М. А. — д. м. н., профессор;

Жиров И. В. — к. м. н.;

Ненастьева А. Ю. — к. м. н.

Таблица 1. Тест «Сетка-LeGo» — карта физических признаков ХАИ

1. Ожирение	7. Гипергидроз	13. Венозное полнокровие конъюнктивы
2. Дефицит массы тела	8. Гинекомастия	14. Гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров
3. Транзиторная артериальная гипертония	9. Увеличение околушных слюнных желез	15. Гепатомегалия
4. Тремор	10. Обложенный язык	16. Телеангиоэктазия
5. Полинейропатия	11. Наличие татуировок	17. Пальмарная эритема
6. Мышечная атрофия	12. Контрактура Дюпюитрена	18. Следы травм, ожогов, переломов, обморожений

ление алкогольной этиологии поражения печени осуществляется на основании дополнительных признаков, типичных для хронической алкогольной интоксикации (см. далее).

Диагностика АБП производится на основании анамнестических, клинических, биохимических и морфологических (УЗИ или биопсия) данных. Однако, несмотря на кажущуюся легкость постановки диагноза АБП, существует ряд трудностей. Во-первых, не всегда распознается алкогольная природа имеющегося заболевания, т.к. пациенты могут намеренно скрывать информацию о злоупотреблении алкоголем. Во вторых, может осуществляться неправильная диагностика стадии и формы алкогольного поражения печени.

Ключевым моментом в диагностике АБП является сбор анамнеза, а также выявление соматоневрологических и лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Объективным критерием наличия ХАИ служит комплекс физических симптомов, отражающих органические последствия воздействия этанола на организм. Тест «Сетка-LeGo», состоит из таких признаков, которые легко определяются при внешнем осмотре и элементарном ис-

следовании (табл. 1). Сочетание нескольких признаков (7 и более) свидетельствует в пользу систематического употребления алкоголя и тест считается положительным.

Единственный специфичный критерий длительного алкогольного анамнеза является положительный тест на высокую толерантность.

Лабораторные тесты используются для повышения точности выявления больных алкоголизмом и применяются в добавление к клиническим данным. Целый ряд сывороточных тестов указывают на вероятное поражение печени под влиянием злоупотребления алкоголем. Главной особенностью в биохимических проявлениях и в патогенезе заболеваний печени при злоупотреблении алкоголем является качественная и количественная несогласованность изменений печеночных показателей крови, соответствующих по данным литературы неалкогольным формам и стадиям гепатопатии, не укладывающихся в рамки классических синдромов цитолиза, холестаза и воспаления. Признаком злоупотребления алкоголем является не только отклонение от нормы, но и наличие резких колебаний активности ферментов, выявляемое в динамике исследования (табл. 2).

Таблица 2. Лабораторные тесты, полезные для идентификации лиц, злоупотребляющих алкоголем

Тест	Норма	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Примечания
1. ГГТ	< 40 u/l	80	80	При употреблении больших количеств алкоголя часто является единственным тестом
2. СКОЭ	< 90±7 µi	50	90	Неприменим для мониторинга ААС
3. Добавочные тесты печеночной функции: аспартаттрансаминаза алкалинфосфатаза	10–40 u/ml 21–90 u/l	40 60	80 50	Повышение отражает поражение печени и не обязательно коррелирует с потреблением алкоголя
4. ЛХВП	<30 mg/dl	60	75	Повышается через 2 нед. злоупотребления и снижается с такой же скоростью
5. Мочевая кислота	2–8 mg/dl	<50	50	Многие факторы могут влиять на уровень мочевой кислоты, применение теста полезно в комбинации с другими тестами

Примечание. Сокращения: ГГТ — гамма-глутамил-трансфераза; СКОЭ — средний корпускулярный объем эритроцитов; ЛХВП — липопротеины холестерина высокой плотности; u/l — единицы/литр, ААС — алкогольный абстинентный синдром.

Об избирательном гепатотропном действии алкоголя в организме злоупотребляющего можно думать при сопоставлении гиперферментемии АСТ с активностью других сывороточных ферментов «печеночного профиля»: щелочной фосфатазы (ЩФ), лейцинамино-пептидазы (ЛАП), холинэстеразы (ХЭ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Содружественная реакция этих ферментов сыворотки крови подтверждает наличие алкогольного поражения печени и указывает на степень его тяжести. Известны не менее 35 лабораторных тестов исследования крови для выявления лиц с подозрением на зависимость от алкоголя. Если необходимо ограничиться наименьшим количеством тестов, то можно рекомендовать комбинацию двух из них — ГГТ и СКОЭ. Двумя этими тестами были правильно идентифицированы 91% больных алкоголизмом в общей популяции лиц, обратившихся за медицинской помощью. Комбинация тестов ГГТ и АСТ способна правильно идентифицировать 100% злоупотребляющих алкоголем и 90% лиц, полностью воздерживающихся от алкоголя.

О тяжести заболевания свидетельствуют соотношения АЛТ/АСТ (до 2,5 норм — низкая активность, до 5 норм — умеренная активность, 5 норм и более — высокая активность), повышенные уровень билирубина в сыворотке крови и протромбиновое время. Возможно повышение сывороточного IgA; концентрации IgG и IgM увеличиваются меньше. При наличии алкогольного стеатогепатита наблюдается нарастание количества нейтрофилов в общем анализе крови. Функция тромбоцитов снижена даже при отсутствии тромбоцитопении и алкоголя в крови. Возможно повышение в крови уровня триглицеридов, свободных жирных кислот, липопротеидов высокой плотности.

Разнообразие, сочетанность и латентность клинических форм АБП делают биопсию печени «золотым стандартом» диагностики. Биопсия печени позволяет выявлять грубые морфологические изменения (фиброз, цирроз) при клинически латентном течении.

Ввиду таких разнообразных и далеко идущих отрицательных воздействий алкоголя проблема лечения последствий ХАИ становится действительно актуальной, особенно если учесть все огромные общественные и личные издержки, связанные с указанным состоянием. Большое значение придается базисной терапии, включающей:

- полное исключение алкоголя
- соблюдение диеты
- нормализацию в крови содержания сахара, липидов, мочевой кислоты
- применение гепатопротекторов.

Кроме того, необходимо применять препараты, способствующие ускорению выведения алкоголя из кровеносного русла и освобождающие организм от его токсических метаболитов, восстанавливающие метаболические функции, вследствие алкогольного воздействия. К одним из таких препаратов относится Метадоксил.

Метадоксил — комбинированный препарат, состоящий из пиридоксина и пирролидона карбоксилата. Пиридоксин является предшественником пиридоксаля и пиридоксальфосфата, которые в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Пирролидон карбоксилат — является предшественником глутатиона, облегчает синтез АТФ через активацию пуринового синтеза и увеличение числа предшественников глицина и глутамина, активирует холин- и ГАМК-эргические системы.

Метадоксил обладает дезинтоксикационными свойствами, предотвращает развитие жировой дегенерации печени, цирроза, сокращает зоны некроза, нормализует биохимические показатели функционального состояния печени. Основные эффекты метадоксила связаны с активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме этанола; ускорением процесса выведения этанола и ацетальдегида из организма; препятствием развитию гипераммониемии путем связывания аммиака с образованием глутамина (глюконеогенез); стимуляцией синтеза таурина, необходимого для связывания и дезинтоксикации желчных кислот; торможением процессов ПОЛ путем повышения концентрации глутатиона; предупреждением и торможением развития цирроза за счет снижения синтеза предшественников волокнистых структур — фибронектина и проколлагена; снижением активности пролингидроксидазы, способствующей превращению растворимого проколлагена в коллаген; восстановлением активности десатураз, что восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, предотвращает жировую дегенерацию печени.

В клинике ФГУ ННЦ наркологии Росздрава было проведено открытое сравнительное клиническое исследование препарата метадоксил. Цель исследования заключалась в изучении терапевтической эффективности и безопасности применения препарата в комплексном лечении алкогольной зависимости в сравнении с традиционным лечением (использованием витаминов группы В (В6)). Основными задачами исследования являлись изучение эффективности препарата при лечении алкогольного аб-

Таблица 3. Базисные терапевтические подходы, использовавшиеся при настоящем клиническом исследовании на различных этапах алкогольной зависимости

Наименование препарата	Средняя суточная доза
Алкогольный абстинентный синдром	
1 NaCl 0,9%	400–800 (max 1200) ml
2 MgSO ₄ 25%	10–20–30–40 ml
3 KCl 10%	10 ml
4 Феназепам и/или реланиум	0,1%/0,5% до 4ml
5 Финлепсин	200–400 mg в сутки
6 Метадоксил*/Vit B ₆ **	1500 мг/3–10 мл
Постабстинентное состояние и ремиссия	
7 Финлепсин	200–400 mg в сутки
8 Антидепрессанты (левирон, амитриптилин)	Дозы средние терапевтические
9 Разовые назначения нейролептиков или других препаратов, связанные с психическим состоянием пациента	
10 Применение психотерапевтических «запретительных» процедур	

Примечание. * — основная группа,
** — контрольная группа.

стинентного синдрома (ААС), алкогольной болезни печени (жировой гепатоз, алкогольный гепатит).

В исследовании принимало участие 60 мужчин с диагнозом «Зависимость от алкоголя, психические и поведенческие расстройства, связанные с зависимостью от алкоголя», проходивших стационарный курс лечения в отделениях клиники ННЦ наркологии. Возраст больных составлял от 25 до 60 лет, средний возраст — 41,4±7,3 года. Длительность заболевания в представленной выборке варьировала от 3 до 30 лет, средняя его длительность составляла 13,5±5,2 года. Выборка была представлена больными со средней (II) и конечной (III) стадиями алкогольной зависимости. У всех пациентов на момент включения в исследование диагностировались алкогольный абстинентный синдром; алкогольная болезнь печени. Диагностика состояний проводилась по МКБ-10.

Из исследования исключались больные с выраженной соматической и неврологической патологией неалкогольного генеза; хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения; пределириозными состояниями; гиперчувствительностью к препарату; при сочетании алкогольной зависимости с зависимостью от других видов ПАВ; принимавшие участие в клинических наблюдениях в течение предшествующих 3-х месяцев; получавшие лечение в течение 30 дней, предшествующих

включению в исследование антидепрессантами, антиконвульсантами, нейролептиками, транквилизаторами, ноотропами.

Средняя (II) стадия была диагностирована у 20(67%) больных основной и 18(60%) из контрольной групп. Конечная (III) стадия алкоголизма наблюдалась у остальных 10(33%) и 12(40%) пациентов соответственно. У большинства пациентов обеих групп темп прогрессивности заболевания был квалифицирован как средний.

У всех больных имелись соматические хронические заболевания, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем, а именно диагностировались поражение печени, сердца, ЦНС и периферической нервной системы. У всех больных при поступлении выявлялась гиперферментемия, свидетельствующая о токсическом поражении печени.

ААС протекал с характерными соматовегетативными и психопатологическими расстройствами. Степень его выраженности была различной, она квалифицировалась как средняя у 48 (21 и 18 контрольной групп) основной и как тяжелая — у 21 пациента (9 основной и 12 контрольной группы). В постабстинентном состоянии наиболее частыми были астенические расстройства, различные аффективные нарушения: сниженный фон настроения, тревожность, раздражительность, дисфория; намного реже наблюдалась эйфория. Основными методами исследования являлись клинический и статистический. При оценке спектра терапевтической активности метадоксила использовались разработанные в ННЦ наркологии шкалы неврологических и соматовегетативных расстройств в абстинентном синдроме и в постабстинентном состоянии, шкала общего клинического впечатления. Оценка гепатотропного действия препарата и его безопасности производилась с учетом динамики лабораторных показателей (билирубин общий, свободный, связанный; АЛТ, АСТ). На всем протяжении лечения производилась оценка побочных явлений препарата. Клиническое исследование действия метадоксила проводилось с использованием специально разработанного протокола, максимально отвечающего международным требованиям GCP. Для статистического анализа полученных результатов были использованы компьютерные программы Excel 2000, SPSS 10.0. В связи с поставленными задачами проводилось внутригрупповое и межгрупповое сравнение. Проверялась достоверность терапевтических изменений соматоневрологических расстройств под влиянием метадоксила в сравнении с традиционным лечением по 4-х-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — слабо выраженный симптом, 2 — средне

Таблица 4. Динамика вегетативных расстройств в структуре ААС

Симптомы	Дни лечения	Основная группа, (M±m)	Контрольная группа, (M±m)
Тахикардия	0	1,6±0,2	2,0±0,6
	3	0,8±0,1	1,1±0,1
	5	0,3±0,1	0,5±0,1
Повышение АД	0	1,5±0,2	1,6±0,2
	3	0,9±0,1	0,8±0,1
	5	0,3±0,1	0,4±0,1
Гиперемия лица, склер	0	1,5±0,2	1,8±0,2
	3	0,9±0,1	1,6±0,2
	5	0,4±0,1**	1,8±0,1
Тошнота	0	1,8±0,2	1,6±0,2
	3	0,3±0,1*	0,9±0,1
	5	0,3±0,1	0,9±0,1
Потливость	0	2,1±0,2	1,7±0,2
	3	0,6±0,1*	0,8±0,1
	5	0,3±0,1	0,3±0,1
Жажда, сухость во рту	0	1,8±0,2	1,8±0,2
	3	0,6±0,1**	1,6±0,1
	5	0,1±0,1	0,1±0,1

Примечание. Результаты представлены по схеме: среднее значение ± стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

выраженный и 3 — значительно выраженный симптом. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Терапевтические схемы были максимально стандартизованы. Лечение ААС в основной и контрольной группах не отличалось по своим подходам, было комплексным, включало проведение соответствующих дезинтоксикационных мероприятий (табл. 3). В постабстинентном состоянии в терапевтических программах применялись антидепрессанты, дневные транквилизаторы. На всем протяжении клинического

исследования проводилась индивидуальная рациональная психотерапия.

Метадоксил назначался с первого дня развития ААС инфузионно капельно в дозе 300 мг (5 мл) в течение первых 3-5 дней, либо в таблетках по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней (по 1 таблетке 3 раза в день), в дальнейшем — по 500 мг 2 раза в день (по 1 таблетке 2 раза в день). Длительность приема препарата в общей сложности составила 60 дней (2 месяца). В группе контроля назначался на фоне базисного лечения vit B6 в ААС в дозе от 3 мл до 10 мл в/в, в дальнейшем — по 3 мл в/м или поливитамины с содержанием vit B6 по 1табл (драже) 3 раза в день.

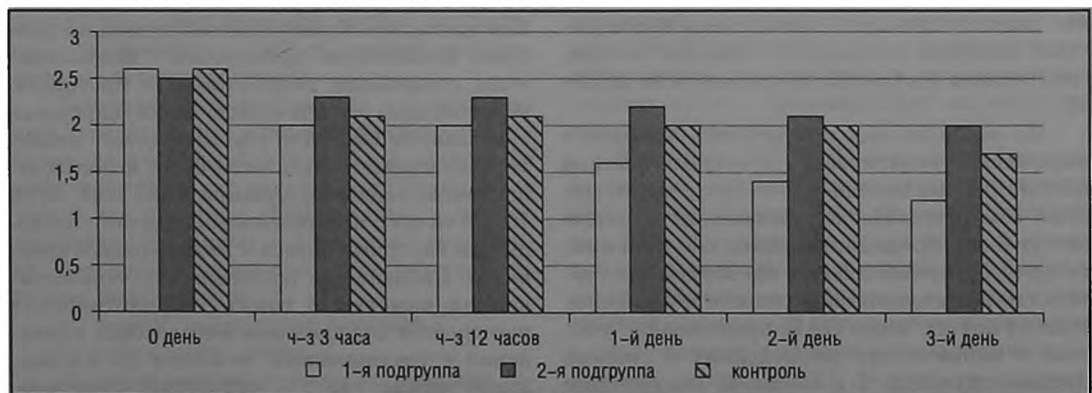
Обследование больных осуществлялось в день поступления (0-й день), в дальнейшем — на 3-й, 10-й, 30-й и 60-й дни лечения. Эффект признавался хорошим, если достигалась 70% редукция симптомов по шкале оценки соматовегетативных и неврологических проявлений на 3-й день терапии; показатели шкалы общего клинического впечатления не превышали 2 баллов на 7 день исследования; достигалось снижение показателей функции печени (АлАт, АсАт) не менее, чем на 20% к 30-му дню лечения.

Результаты исследования

1. Алкогольный абстинентный синдром

Анализ спектра действия метадоксила проводился с учетом динамики всех составляющих ААС: психопатологических, соматовегетативных и неврологических расстройств. При оценке эффективности учитывалось, что назначение метадоксила происходило в комплексе с психотропными препаратами (транквилизаторами и антиконвульсантами). Сравнительный анализ использования различных путей введения метадоксила (инфузионного и перорально-

Рисунок 1. Динамика улучшения общего состояния в подгруппах при различных путях введения метадоксила в сравнении с контрольной группой (шкала общего клинического впечатления, терапевтический эффект)



Примечание. (*) — $p < 0,05$, сравнение со второй подгруппой (15 пациентов) и контролем (15 пациентов).

Таблица 5. Изменения функции печени при терапии метадоксилом

Параметр	Дни терапии	Основная группа, (N=30)	Контрольная группа, (N=30)
Общий билирубин, мкмоль/л	0	13,8±1,1	14,5±2,1
	10	12,8±0,6	13,1±0,7
	30	12,0±0,7	12,4±0,5
	60	11,9±1,0	12,2±0,5
Связанный билирубин, мкмоль/л	0	2,9±0,4	2,6±0,6
	10	1,5±0,3	1,8±0,2
	30	1,2±0,3	1,2±0,4
	60	1,2±0,2	1,1±0,2
Свободный билирубин, мкмоль/л	0	12,8±1,1	12,1±1,8
	10	10,7±0,3	11,2±0,4
	30	10,3±0,5	10,5±0,3
	60	10,2±0,4	10,4±0,5
АЛТ, Ед/л	0	95,2±14,8	107,3±8,4
	10	49,8±4,4	57,4±6,8
	30	41,8±2,6	46,8±2,8
	60	37,9±1,2	40,4±3,6
АСТ, Ед/л	0	85,8±11,9	90,6±16,8
	10	49,9±6,2	51,9±4,4
	30	32,6±4,4*	48,6±4,8
	60	32,6±2,9	41,4±3,5

Примечание: Результаты представлены по схеме: среднее арифметическое±стандартная ошибка среднего; * — $p < 0,05$.

го) с инфузионным введением витаминов группы В показал большую эффективность инфузионного введения метадоксила в комплексе проводимых дезинтоксикационных мероприятий. По шкале общего клинического впечатления (рис. 1), в подгруппе с инфузионным введением метадоксила улучшение психофизического состояния наступало значительно быстрее — уже с первых суток терапии, в то время как в контрольной группе (введение витаминов группы В) — к 2-3 дню лечения, а при пероральном приеме препарата только к 4-5-му дню лечения.

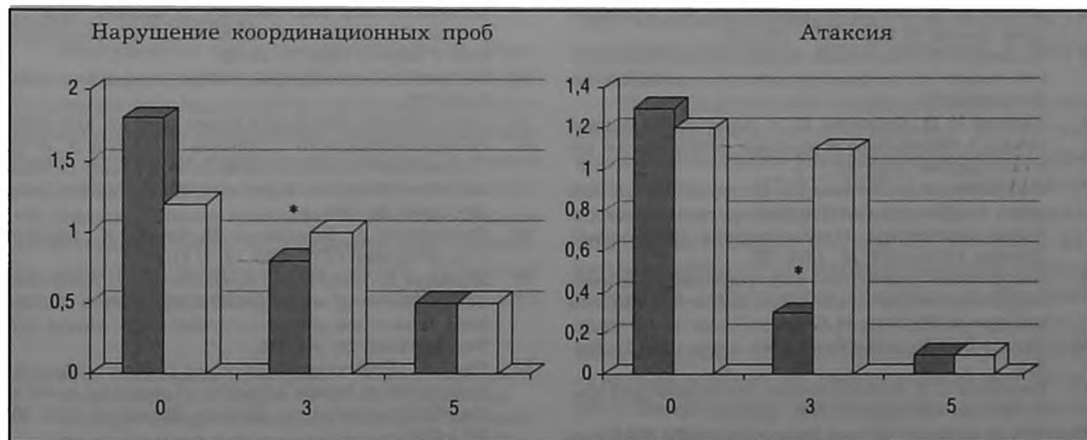
В первой подгруппе (введение метадоксила капельно) наблюдалась четкая тенденция к более быстрой положительной динамике, которая клинически выражалась в быстром исчезновении психофизического дискомфорта, субъективно пациенты более легко переносили синдром лишения, что свидетельствовало о наличии детоксикационных свойств у препарата. Действие препарата проявлялось мягко, купирование абстинентных расстройств происходило плавно.

Терапевтическая эффективность препарата была подтверждена и данными по динамике соматовегетативных и неврологических расстройств в структуре ААС. При купировании вегетативных расстройств (табл. 4) между группами были выявлены следующие различия. Такие симптомы, как гиперемия лица, тошнота, потливость и жажда купировались быстрее в основной группе.

Неврологические расстройства под влиянием метадоксила купировались медленнее, чем вегетативные, но их редукция также происходила достаточно быстро, к 5-7-му дню лечения. Различия между группами были обнаружены лишь в отношении некоторых симптомов, таких как нарушение выполнения координационных проб и атаксия (рис. 2). В основной группе эта симптоматика подвергалась практически полной редукции уже к 3-му дню лечения, в то время как в контрольной — к 7 дню.

В процессе клинического исследования у Метадоксила не было обнаружено действия на психопатологическую симптоматику в структуре ААС: динамика таких психопатологических расстройств, как влечение к алкоголю (осознанное), психомоторное возбуждение (легкой или средней степени выраженности), тревога,

Рисунок 2. Динамика неврологических нарушений (в сравнении с контрольной группой)



Примечание. Межгрупповое сравнение: * — $p < 0,05$.

напряженность, психофизическая заторможенность (связанная как с постинтоксикационным состоянием, так и с назначением психотропных препаратов), чувство страха и вины, в группах была одинаковой. Купирование вышеперечисленной симптоматики происходило, в большинстве случаев, к 5-7-му дню лечения.

2. Гепатотропное действие препарата

Основным критерием гепатотропной активности препарата являлась его способность снижать показатели печеночной активности (билирубин общий, свободный, связанный, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза) на 20% и более к 4-й неделе приема препарата. Как видно из табл. 5, к моменту первого повторного обследования (10-й день терапии) отмечается улучшение по всем изученным показателям. Различия между группами являются статистически недостоверными. К 30-му дню лечения нормализовалась активность печеночных трансаминаз (в отношении АСТ различия являются статистически достоверными, в отношении АЛТ — наблюдается тенденция к более выраженному терапевтическому эффекту в основной группе, $p=0,056$). К 60-му дню терапии все средние показатели в основной группе не превышают нормальных значений, а в контроле — остается незначительное повышение активности АСТ. Таким образом, можно сделать вывод о наличии гепатопротекторных свойств у препарата.

Литература

- Альтшулер В. Б., Абдуллаев Т. Ю. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени. Вопросы наркологии. 2001: 1: 33-41.
- Балыцкий К. Р., Шмалько И. Н. Стресс и метастазирование злокач. опух. Киев: Наукова думка. 1987: 245.
- Барабой В. А., Брехман И. И., Голоткин В. Г., Кудряшов Ю. Б. Периксисное окисление и стресс. С-Пб.: Наука. 1992: 69-72.
- Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения организма. М.: Медицина. 1989: 368.
- Иванец Н. Н. Лекции по наркологии под редакцией проф. Иванца Н. Н. М.: 2001: 105-116.
- Калинин А. В. Алкогольная болезнь печени. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. М.: 2002: 127-163.
- Козлова И. В., Сафонова М. В. Алкогольная болезнь печени в общеврачебной практике. Методическое пособие. Саратов: 2006: 32.
- Лабораторная диагностика как инструмент в решении задач профилактической и клинической наркологии (энзимодиагностика наркологических заболеваний). Пособие для врачей. М.: 1999: 32.
- Лабораторная диагностика сопутствующей соматической патологии при наркотизации подростков. Пособие для врачей. М.: 2002: 44.
- Пауков В.С. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1996: 12: 604-610.
- Подымова С. Д. Болезни печени. Руководство для врача. Москва «Медицина». 2005: 278-303.
- Рук. по нарколог. (под ред. Член-корр. РАМН Н.Н. Иванца), в 2-х томах: 2002: М.: Медпрактик.: 2: 6-24: 57-82.
- Сиволап Ю. П., Савченков В. А. Фармакотерапия в наркологии (краткое справочное рук-во). М.: Медицина. 2000: 9-21.
- Хазанов А. И. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения. Росс. мед. вестн. 2004: 3: 4-12.
- Шабанов П. Д. Руководство по наркологии. 2-е изд. СПб.: Лань. 1999: 148-150: 167-191.
- Caballeria J., Pares A., Bru C. et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. J Hepatol 1998; 28: 54-60.
- Halliwell D., Gutteridge J.M.C. Molec. Aspects. Med. 1985: 8: 89-103.
- Oka T. [Vitamin B6]. Nippon Rinsho 1999; 57: 2199-2204.
- Pellegrini-Giampietro D., Moroni F., Pistelli A. et al. Pyrrolidone-carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies. Recenti Prog Med 1989; 80: 160-164.
- Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Crusan K., Jernigan T. L. Alkologism (NY). 1988: 12: 1: 81-87.
- Shpilena L., Muzychenko A., Gasbarrini G., Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26: 340-346.
- Shull K., Kisilevsky R. Effect of L-2-pyrrolidone-5-carboxylate on hepatic adenosine triphosphate levels in the ethionin-treated rat. Biochem Pharmacol 1971; 20: 2781-2785.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru