

Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение

Р.Г. Мязин[✉], ORCID: 0000-0002-2375-517X, e-mail: naclo@mail.ru

Д.Н. Емельянов, ORCID: 0000-0003-0716-9020, e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Резюме

Алкоголь является одним из ведущих этиологических факторов поражения печени. При алкогольной болезни печени (АБП) происходит формирование гипоксии вследствие дисбаланса между потребностью гепатоцитов в энергии и продукцией энергии в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Диагностика АБП включает в себя сбор анамнеза, анкетирование пациентов, данные клинического обследования, лабораторное и инструментальное исследование.

Для лечения АБП применяются средства, защищающие клеточные мембраны от факторов оксидативного стресса и восстанавливающие энергетический потенциал клеток в условиях тканевой гипоксии. Одним из таких инфузионных гепатотропных препаратов является Ремаксол® – оригинальный полиионный сукцинат-метиониновый комплекс на основе янтарной кислоты.

Цель: рассмотреть эффекты использования инфузионного препарата Ремаксол® у группы больных АБП.

Материалы и методы: проведено лечение 40 пациентов (мужского пола) с АБП, у всех по данным анамнеза четко прослеживалась взаимосвязь заболевания с регулярным и длительным злоупотреблением алкоголем. Продолжительность болезни в группе составляла $4,8 \pm 0,7$ года.

Исходно у всех пациентов отмечалось усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), депрессия антиоксидантной защиты (АОЗ), а также выраженные признаки цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Пациентам в группе было проведено лечение препаратом Ремаксол®. Курс лечения составил от 5 до 10 ежедневных внутривенных капельных инфузий. После лечения в сыворотке крови больных вновь были исследованы показатели ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), ферменты АОЗ – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), маркеры цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Результаты: положительный эффект после монотерапии Ремаксолом был отмечен у 34 больных, что составило 85% от группы. У них зафиксировано достоверное снижение уровня ПОЛ и компенсаторное возрастание ферментов АОЗ. Достоверно уменьшились показатели синдромов цитолиза и холестаза, восстанавливался липидный обмен, улучшался субъективный статус пациентов. Побочных эффектов при проведении лечения препаратом Ремаксол® в группе пациентов с АБП отмечено не было.

Выводы: отмечено, что терапия препаратом Ремаксол® вызвала положительную лабораторную динамику у 34 больных, что составило 85% от всех пролеченных пациентов с АБП. Препарат Ремаксол® является эффективным методом лечения алкогольной болезни печени.

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

Для цитирования: Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение. *Медицинский совет*. 2019;(14):64-71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-64-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Alcoholic liver disease: a modern look at diagnosis and treatment

Roman G. Myazin[✉], ORCID: 0000-0002-2375-517X, e-mail: naclo@mail.ru

Dmitriy N. Emel'yanov, ORCID: 0000-0003-0716-9020, e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Volgograd State Medical University; 1, area of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Alcohol is one of the leading etiological factors in liver damage. In alcoholic liver disease (ALD), hypoxia occurs due to an imbalance between the energy requirement of hepatocytes and energy production in the mitochondrial oxidative phosphorylation system. Diagnosis of ALD includes the taking of an anamnesis, questioning of patients, clinical examination data, laboratory and instrumental study.

For the treatment of ALD, agents are used that protect cell membranes from oxidative stress factors and restore the energy potential of cells under conditions of tissue hypoxia. One such hepatotropic infusion is Remaxol®, the original polyionic succinate-methionine complex based on succinic acid.

Aim of the study: to consider the effects of using Remaxol® infusion drug in the group of ALD patients.

Materials and methods: treatment of 40 patients (male) with ALD was carried out, all of whom had a distinct history of the disease with regular and prolonged alcohol abuse. The duration of the disease in the group was 4.8 ± 0.7 years.

Initially, all of them showed increased lipid peroxidation, depression of antioxidant protection, as well as pronounced signs of cytolysis, cholestasis and lipid metabolism.

Then, all patients in the group were treated with Remaxol®. The course of treatment ranged from 5 to 10 daily intravenous drip infusions. After treatment, the parameters of lipid peroxidation - malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), enzymes of antioxidant system - catalase (Cat), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP), markers of cytolysis, cholestasis and lipid metabolism were again investigated in the serum of patients.

Results of the study: a positive effect after monotherapy with Remaxol® was observed in 34 patients, which amounted to 85% of the group. They recorded a significant decrease in lipid peroxidation and a compensatory increase in antioxidant system enzymes. The indicators of cytolysis and cholestasis syndromes significantly decreased, lipid metabolism was restored, and the subjective status of patients improved. There were no side effects during the treatment with Remaxol® in the group of patients with ALD.

Conclusions: It was noted that therapy with Remaxol® caused positive laboratory dynamics in 34 patients, which amounted to 85% of all treated patients with ALD. Thus, it has been shown that therapy with Remaxol® is an effective method of treating alcoholic liver disease.

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

For citation: Myazin R.G., Emel'yanov D.N. Alcoholic liver disease: a modern look at diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):64-71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-64-71.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной стабильно высокого уровня токсического поражения печени в Российской Федерации является употребление алкоголя и его суррогатов [1, 2]. Алкоголь является одним из ведущих этиологических факторов поражения печени [3]. Официальная заболеваемость алкоголизмом в России в 2017 г. составила 1 304,6 тыс. человек. Однако точные масштабы распространенности алкоголизма оценить крайне трудно. Показано, что алкогольная болезнь печени (АБП) развивается у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [4].

Методы выявления АБП и ее лечение на современном этапе

Больной может не подозревать о наличии у себя патологии из-за отсутствия выраженных симптомов на ранних стадиях заболевания. Четко определенной дозы, при которой организму будет нанесен ущерб, не существует. Гепатотоксичной считается доза алкоголя, равная 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин и 20 г – для женщин [5]. Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта в сутки [6].

При АБП происходит формирование гипоксии вследствие дисбаланса между потребностью гепатоцитов в энергии и продукцией энергии в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [7]. При развитии тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой является митохондриальная дисфункция, включается компенсаторное звено активации сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи. Им является ФАД-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, более устойчивое к гипоксии, чем НАД-зависимые оксидазы. Данный компенсаторный механизм способен длительное время поддерживать продукцию энергии в клетке при достаточном количестве в митохондриях субстрата окисления – янтарной кислоты [8]. При прогрессировании митохондриальной дисфункции гепатоцитов происходят выраженные изменения не только структуры митохондрий (набухание, изменение размера и формы), но и их функций.

Этанол запускает элементы тканевой гипоксии в печени за счет формирования дефицита кислорода в гепатоцитах при его активном расходовании в процессе детоксикации. Метаболизм алкоголя сопровождается быстрым истощением пула НАД⁺ при участии алкоголь- и ацетальдегид-дегидрогеназ. Поступление алкоголя также вызывает повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождающееся увеличением поступления бактериальных эндотоксинов в кровь. Это провоцирует иммунный ответ, увеличивает активность гепатоцитов и непаренхимных клеток печени с сопутствующим повышением потребления ими кислорода. Способность митохондрий к образованию АТФ при этом значительно снижается [9, 10].

Диагностика АБП должна включать в себя сбор анамнеза, данные клинического обследования, лабораторное и инструментальное исследование, при необходимости – биопсию печени. При сборе анамнеза у пациентов с АБП учитывают склонность больных к неадекватной оценке своего состояния и стремление скрыть злоупотребление спиртными напитками. Для работы с пациентами, страдающими АБП, используются анкеты-опросники. В качестве опросника первой линии рекомендован тест «CAGE» (ключевые слова вопросов на английском языке – Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (табл. 1).

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается 1 балл; 2 набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю (чувствительность

● Таблица 1. Тест CAGE

● Table 1. CAGE test

1. Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
2. Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если окружающие (друзья, родственники) говорили Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
3. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
4. Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

теста – 66%, специфичность – 91,4%) [11]. При выявлении положительного результата опросника CAGE рекомендуется проведение международного стандартизованного теста AUDIT (Alcohol use disorders identification test) [12].

У пациентов с АБП отмечается нутритивная недостаточность, что ухудшает прогноз заболевания [13]. Таким образом, адекватное поступление питательных веществ является важным элементом их коррекции. Энергетическая ценность диеты при АБП должна быть не менее 2000 ккал/сут, с достаточным количеством витаминов и белков в диете. Рекомендуются липотропные продукты, способствующие оттоку желчи, исключаются тугоплавкие жиры и легкоусвояемые углеводы [14].

Для лечения АБП рекомендовано применение пентоксифиллина, метадоксина, адеметионина, эссенциальных фосфолипидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты и растительных гепатопротекторов на основе расторопши, а также глюкокортикостероидов, являющихся препаратами выбора при тяжелом течении АБП [15–20].

Для патогенетического лечения АБП используются средства, восстанавливающие энергетический потенциал клеток в условиях тканевой гипоксии и защищающие клеточные мембраны от факторов оксидативного стресса [21]. Применение препаратов антиоксидантного действия восстанавливает функциональную активность гепатоцитов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени за счет нормализации метаболизма клеток.

Современные инфузионные средства (антигипоксанты, антиоксиданты) содержат фармакологически активные субстраты метаболизма. Одним из таких инфузионных гепатотропных препаратов является Ремаксол® – оригинальный полиионный сукцинат-метиониновый комплекс на основе янтарной кислоты [22].

В состав Ремаксола, помимо янтарной кислоты, входят такие активные компоненты, как метионин, N-метилглюкамин (меглумин), инозин (рибоксин), никотинамид и электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид.

Янтарная кислота – универсальный энергетический субстрат, входящий в цикл Кребса. Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакций цикла трикарбоновых кислот. Анион янтарной кислоты – сукцинат, используется как синоним янтарной кислоты. Система продукции энергии с использованием сукцината в сотни раз превосходит по мощности все другие виды образования энергии в организме человека. Преимущества сукцината наиболее выражены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимое клеточное дыхание угнетено. Янтарная кислота участвует в энергообеспечении и восстанавливает НАД-зависимое клеточное дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями и повышая устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению. Предполагается, что поврежденные гепатоциты выделяют янтарную кислоту при ишемии, которая выступает как паракринный агент и через рецепторы SUCNR1 активирует клетки Ито печени, обеспечивающие синтез компонентов внеклеточного матрикса и участвующие в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы. Ремаксол® увеличивает скорость анаэробного гликолиза, обеспечи-

вая поставку готового НАД+, что уменьшает проявления жировой дистрофии гепатоцитов [23, 24].

Незаменимая аминокислота – метионин в составе Ремаксола обеспечивает гепатотропные эффекты, синтезируя структурные, функциональные и сократительные белки. Метионин под влиянием метионинаденозилтрансферазы (MAT) превращается в S-аденозилметионин (SAM), который активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Экспериментальные данные показали, что под влиянием Ремаксола происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах [25]. Кроме этого, метионин обладает непрямым антиоксидантным действием, подавляя липополисахарид-зависимые воспалительные процессы.

Еще один структурный компонент Ремаксола – N-метилглюкамин (меглумин) подавляет аутоиммунные реакции, повышает неспецифическую резистентность организма, оказывает противовоспалительное, обезболивающее, иммуномодулирующее действие. Эффекты меглумина обусловлены индукцией выработки интерферона T- и B-лимфоцитами и макрофагами, повышая содержание интерферона в тканях. Меглумин нормализует баланс между субпопуляциями T-клеток и активирует стволовые клетки [22].

Инозин (рибоксин) является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ) и стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Инозин увеличивает содержание пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза макроэргов (АТФ, ГТФ) и нуклеиновых кислот. Инозин активирует аденозиновые A2A-рецепторы и повышает устойчивость клеток печени к гипоксии [22].

Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, благодаря чему 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. Никотинамид предотвращает окислительные и воспалительные изменения, вызванные высоким потреблением углеводов, замедляет формирование стеатоза печени.

Ремаксол® оказывает ярко выраженное действие на проявления токсемии, цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени (рис. 1) [23].

Таким образом, Ремаксол® является энергокорректором (благодаря сукцинату, никотинамиду и инозину) и позволяет гепатоцитам функционировать в стрессовых условиях (гипоксия, интоксикация, перекисное окисление липидов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция). Кроме этого, Ремаксол® благодаря метионину является донором метионинового цикла, обеспечивая синтез эндогенного белка, поддержание пула глутатиона, таурина и фосфолипидов. Ремаксол® снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов (ЩФ, ГТГП), способствует окислению холестерина до желчных кислот. Перечисленные эффекты Ремаксола имеют важное значение для реализации антиоксидантного, антихолестатического действия.

- **Рисунок 1.** Механизм действия препарата Ремаксол® [22]
- **Figure 1.** Mechanism of action of Remaxol® [22]



Применение Ремаксола способствует уменьшению выраженности клинических проявлений и улучшению прогноза при отравлениях этанолом благодаря не только его гепатотропному действию, но и участию в коррекции метаболических расстройств.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С АБП

Цели: рассмотреть эффекты использования инфузионного препарата Ремаксол® у группы больных АБП.

Материалы и методы: проведено лечение 40 пациентов (мужского пола) с АБП, у кого по данным анамнеза четко прослеживалась взаимосвязь заболевания с регулярным и длительным злоупотреблением алкоголем. Продолжительность болезни в группе составляла $4,8 \pm 0,7$ года.

У пациентов на первичном приеме часто присутствовали жалобы на слабость, отсутствие аппетита, тошноту (иногда рвоту), нарушение режима сна и бодрствования. Нередко присутствовали анорексия, дискомфорт и тупая боль в правом подреберье или в эпигастрии, желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом, субфебрилитет. При пальпации печень была увеличена, с закругленным краем. По данным ультразвукового исследования у всех больных выявлялась гиперэхогенная структура паренхимы печени.

У 4 пациентов с АБП диагноз был подтвержден данными пункционной биопсии печени (стеатоз или алкогольная жировая дистрофия), еще у 12 больных методом эластографии выявлена стадия фиброза F2, и у 5 больных – стадия фиброза F3 (по шкале METAVIR).

Пациентам, согласно шифрам МКБ-10, выставлялись диагнозы:

- K70.0 – Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз 60–90% от общего числа больных АБП);
- K70.1 – Алкогольный гепатит;
- K70.2 – Алкогольный фиброз и склероз печени.

Раствор Ремаксола назначался всем пациентам внутривенно капельно в суточной дозе 400 мл в локтевую вену со скоростью 40–60 кап/мин в качестве монотерапии. На курс лечения проводилось от 5 до 10 ежедневных инфузий в зависимости от тяжести АБП. Ряду пациентов дополнительно назначалась лишь симптоматическая терапия по показаниям (β -блокаторы, диуретики).

До и после курса лечения у пациентов с АБП проводилась лабораторная диагностика. В сыворотке крови у них исследовались показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК), ферменты антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели синдрома цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной урокиназазы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – аланинаминотрансферазой (АЛТ) и аспартатаминотрансферазой (АСТ), показатели синдрома холестаза – гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин. Кроме этого, проводилась оценка липидного обмена (общий холестерин).

Лабораторная диагностика проводилась на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Министерства здравоохранения РФ (ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в лаборатории ГБУЗ: «Волгоградская областная клиническая больница №1» (трансаминазы, билирубин, ГГТП, ЩФ, общий холестерин).

Результаты: исходно, до начала лечения, у пациентов с АБП наблюдалось повышение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ). Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови превышала контрольные значения практически вдвое – на 98,5% ($p < 0,05$). Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови превышала контроль на 71,1% ($p < 0,05$). Это сопровождалось недостоверным повышением активности ферментов антиоксидантной защиты печени (АОЗ) – каталазы (Кат) на 9,2% ($p > 0,05$), супероксиддисмутазы (СОД) – на 7,0% ($p > 0,05$) и достоверным компенсаторным подъемом активности глутатионпероксидазы (ГП) на 83,2% ($p < 0,05$), направленным на инактивацию гидроперекисей липидов.

Для оценки выраженности синдрома цитолиза нами проводилось исследование уровней печеночно-специфических ферментов печени – сывороточной урокиназазы (СУ), сывороточной гистидазы (СГ), а также трансаминаз сыворотки крови. Отмечено достоверное возрастание всех данных проб. В частности, активность АЛТ и АСТ значительно превысила контрольные значения для этих ферментов: АЛТ – на 150,7%, ($p < 0,05$); АСТ – на 147,8%, ($p < 0,05$). Отмечено достоверное повышение активности и печеночно-специфических ферментов: СУ до 1,16 ед. ($p < 0,05$), СГ до 1,09 ед. ($p < 0,05$) соответственно.

Показатели синдрома холестаза также исходно превышали норму. Отмечено резкое увеличение уровня ГГТП на 413,8% по сравнению с нормальными значениями ($p < 0,05$), увеличение ЩФ на 69,8% ($p < 0,05$). Общий билирубин достоверно превышал контрольные значения на 67,6% ($p < 0,05$).

Показатель липидного обмена – уровень общего холестерина исходно составлял $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л, достоверно превышая нормальные значения на 30,9% ($p < 0,05$).

После проведения полного клинико-лабораторного исследования больных все пациенты с АБП были пролечены препаратом Ремаксол® по вышеизложенной схеме¹.

Затем мы повторно исследовали весь комплекс лабораторных данных у всех пациентов в группе. Полученная динамика лабораторных показателей до и после лечения отражена в *таблице 2*. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, а m – стандартная ошибка.

Выводы: отмечено, что терапия препаратом Ремаксол® вызвала положительную лабораторную динамику у 34 больных, что составило 85% от всех пролеченных пациентов с АБП.

Субъективно почти все пациенты отметили улучшение самочувствия, у них в процессе лечения прекращалась тошнота, нормализовалась температура тела, восстанавливался сон и аппетит, улучшилось настроение по данным визуально-аналоговой шкалы. Побочных эффектов при проведении лечения препаратом Ремаксол® ни у кого из пациентов с АБП отмечено не было.

Согласно полученным данным, после курсового лечения Ремаксолом у пациентов с АБП происходит достоверное снижение уровня показателей ПОЛ: МДА – на 27,7% ($p < 0,05$) и ДК – на 43,5% ($p < 0,05$). При этом

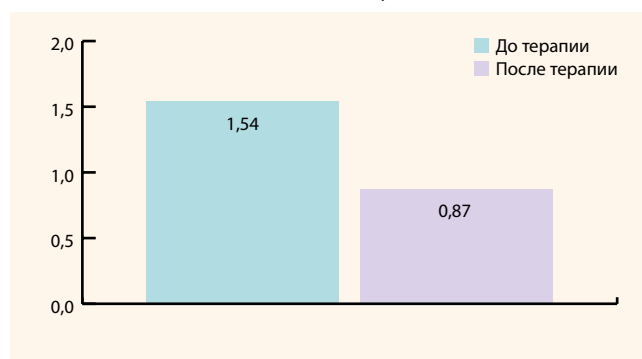
отмечено, что уровень диеновых конъюгатов (ДК) возвращался к нормальным показателям здоровых лиц – 0,87 ед/мл (*рис. 2*).

Активность ферментов АОЗ при этом достоверно возрастала. Уровни Кат, СОД и ГП повышались, соответственно, на 20,5% ($p < 0,05$), 22,4% ($p < 0,05$) и 27,9% ($p < 0,05$) (*рис. 3*).

Таким образом, применение Ремаксола у пациентов с АБП приводит к достоверному уменьшению уровня продуктов ПОЛ вплоть до их нормализации. Параллельно с этим наблюдается достоверная стимуляция активности антиоксидантной системы, что указывает на активацию

● **Рисунок 2.** Оценка уровня активности маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК, ед/мл) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 2.** Evaluation of activity level of lipid peroxidation (LP) marker - diene conjugates (DC, unit/ml) before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD



¹ Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю. Опыт использования препарата Ремаксол при лечении алкогольной болезни печени. Росс. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол. 2018;2(28); прил. 51. Раздел: «Алкогольная болезнь печени». С. 7.

● **Таблица 2.** Показатели ПОЛ, АОЗ, синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления и холестаза у пациентов с АБП до и после курса терапии препаратом Ремаксол®

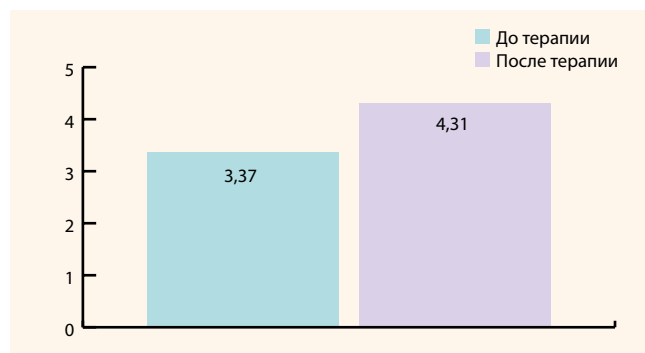
● **Table 2.** Parameters of LP, AD, cytolysis syndromes, mesenchymal inflammation and cholestasis in patients with ALD before and after Remaxol® therapy

Показатель	Данные здоровых лиц (норма) $M \pm m$	Пациенты с АБП (n = 40)		Динамика показателя %	Коэффициент Стьюдента р
		до терапии Ремаксолом $M \pm m$	после терапии Ремаксолом $M \pm m$		
МДА, мкмоль/л	$5,98 \pm 1,71$	$11,87 \pm 1,2$	$8,58 \pm 0,7$	↓ 27,7*	$p < 0,05$
ДК, ед/мл	$0,9 \pm 0,1$	$1,54 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,12$	↓ 43,5*	$p < 0,05$
Кат, кмоль/мл/мин	$16,8 \pm 6,16$	$18,34 \pm 1,06$	$22,1 \pm 0,9$	↑ 20,5*	$p < 0,05$
СОД, у.е/мл	$2,13 \pm 0,26$	$2,28 \pm 0,19$	$2,79 \pm 0,26$	↑ 22,4*	$p < 0,05$
ГП, мкмоль/мл/мин	$1,84 \pm 0,18$	$3,37 \pm 0,36$	$4,31 \pm 0,4$	↑ 27,9*	$p < 0,05$
СУ, ед.	0	$1,16 \pm 0,23$	$0,28 \pm 0,06$	↓ 75,9*	$p < 0,05$
СГ, ед.	0	$1,09 \pm 0,3$	$0,22 \pm 0,08$	↓ 79,8*	$p < 0,05$
АЛТ, Ед/л	<41,0	$102,8 \pm 6,1$	$53,7 \pm 5,8$	↓ 47,8*	$p < 0,05$
АСТ, Ед/л	<40,0	$99,1 \pm 7,6$	$48,0 \pm 6,2$	↓ 51,6*	$p < 0,05$
ГГТП, Ед/л	$40,5 \pm 30,5$	$208,1 \pm 32,3$	$156,2 \pm 18,4$	↓ 24,9*	$p < 0,05$
ЩФ, Ед/л	$85,0 \pm 45,0$	$144,3 \pm 32,0$	$89,3 \pm 34,5$	↓ 38,1*	$p < 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$14,5 \pm 6,5$	$24,3 \pm 4,4$	$13,8 \pm 5,9$	↓ 43,2*	$p < 0,05$
Холестерин общий, ммоль/л	$4,05 \pm 1,15$	$5,3 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,6$	↓ 13,2*	$p < 0,05$

* $p < 0,05$.

● **Рисунок 3.** Оценка уровня активности маркера системы антиоксидантной защиты печени (АОЗ) – глутатионпероксидазы (ГП, мкмоль/мл/мин) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 3.** Evaluation of the activity level of the marker of the antioxidant liver protection system (ALPS) – glutathione peroxidase (GP, $\mu\text{mol/ml/min}$) before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD

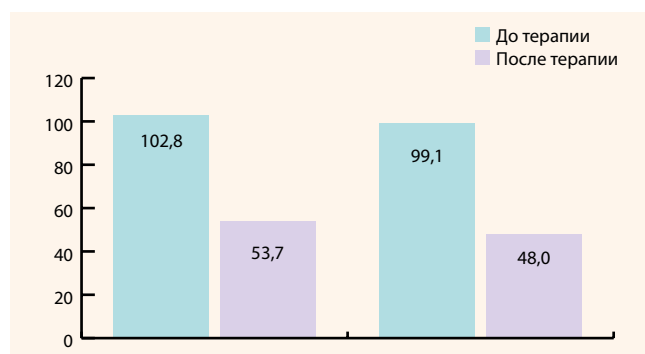


резервных механизмов антиоксидантной защиты печени, направленных на снижение избыточного накопления гидроперекисей липидов.

После курса терапии препаратом Ремаксол® у больных в группе отмечалось уменьшение выраженности синдрома цитолиза. У них наблюдалось значительное и достоверное снижение активности АЛТ на 47,8% ($p < 0,05$) и АСТ на 51,6% ($p < 0,05$). Показатели печеночно-специфических ферментов также достоверно уменьшались: СУ – на 75,9% ($p < 0,05$), СГ – на 79,8% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

● **Рисунок 4.** Оценка уровня активности маркеров цитолиза – трансаминаз (АЛТ и АСТ, Ед/л) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 4.** Evaluation of the activity level of cytolysis markers - transaminases (ALT and AST, U/l) before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD

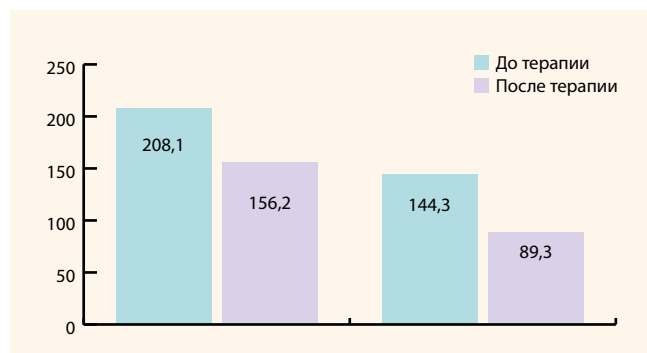


У пациентов с АБП под влиянием Ремаксола значительно уменьшается цитолитический синдром, что нашло проявление в выраженном снижении активности трансаминаз и печеночно-специфических ферментов.

После курса терапии Ремаксолом у пациентов с АБП отмечено достоверное снижение маркеров холестаза – уровня ГГТП на 24,9% ($p < 0,05$), достоверное снижение уровня ЩФ на 38,1% ($p < 0,05$) до нормы 89,3 Ед/л,

● **Рисунок 5.** Оценка уровня активности маркеров холестаза – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, Ед/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/л) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 5.** Evaluation of cholestasis markers – gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP, U/l) and alkaline phosphatase (ALP, U/l) activity level before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD



а также нормализация уровня общего билирубина – 13,8 мкмоль/л при достоверном уменьшении его на 43,2% ($p < 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, у группы пациентов с АБП под влиянием терапии Ремаксолом наблюдается эффективная коррекция синдрома холестаза.


При изучении показателей липидного обмена в группе с использованием Ремаксола, начиная с 5-х суток лечения, отмечалось снижение уровня общего холестерина, что нашло подтверждение и в литературных данных [1]. После курсовой терапии Ремаксолом уровень общего холестерина составлял $4,6 \pm 0,6$ ммоль/л, достоверно снижаясь на 13,2% до нормы ($p < 0,05$).

Следовательно, под влиянием терапии Ремаксолом у пациентов с АБП наблюдалось восстановление липидного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У исследованной нами группы пациентов с АБП исходно отмечено выраженное достоверное усиление процессов ПОЛ, что сопровождалось незначительной и недостоверной стимуляцией антиоксидантной системы печени. Также у данной группы больных были выявлены выраженные признаки цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Применение курсовой терапии препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП привело к значительному снижению уровня ПОЛ, восстановлению системы АОЗ, уменьшению проявлений цитолиза, холестаза и восстановлению липидного обмена, а также улучшило субъективное состояние пациентов.

Таким образом, было показано, что терапия АБП препаратом Ремаксол® является эффективным методом лечения и не вызывает побочных эффектов. 

Поступила / Received: 09.08.2019
Отрецензирована / Review: 27.08.2019
Принята в печать / Accepted: 29.08.2019

Список литературы

- Шилов В.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления (запоев). *РМЖ*. 2010;(18):1141. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/narkologiya/Osobennosti_farmakologicheskoy_korrekcii_toksicheskoy_gepatopatii_pri_tyaghelyh_formah_ostryh_otravleniy_alkogolem_na_fone_dlitelnogo_zloupotrebleniya_zapoev/.
- Вангородская С.А. Российская модель потребления алкоголя: особенности и влияние на смертность населения. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Философия. Социология. Право*. 2018;(1):28-36. doi: 10.18413/2075-4566-2018-43-1-28-36.
- Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2016;(3):177-182. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Alkogolnyy_gepatit_sovremennyye_algoritmydiagnostiki_i_lecheniya/.
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;(4):108-116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
- Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Усенко К.Ю. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;(2):1-12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/mediko-sotsialnye-i-ekonomicheskie-posledstviya-zloupotrebleniya-alkogolem-v-rossii>.
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*. 2018;(69):154-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч. 1. *Архив внутренней медицины*. 2016;(2):16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
- Байкова И.Е., Никитин И.Г., Гогова Л.М. Алкогольная болезнь печени. *РМЖ*. 2011;(17):1067. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Alkogolynaya_bolezny_pecheni_1/.
- Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol – related liver pathology. *Alcohol Research & Health*. 2003;27(4):291-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540800>.
- Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;(58):395-398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.018>.
- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Лусина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):24-35. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
- Staufner K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3725-3734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3725.
- Fialla A.D., Israelsen M., Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35:2072-2078. doi: 10.1111/liv.12798.
- Suk K.T., Kim M.Y., Baik S.K. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12934-12944. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12934.
- Tilg H., Day C.P. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2007;4(1):24-34. doi: 10.1038/ncpgasthep0683.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А., Шапошникова О.Ф. Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени. *РМЖ/ Медицинское обозрение. Гастроэнтерология*. 2013;(19):968. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Metadoksil_u_bolnyh_alkogolnym_cirrozm_pecheni/.
- Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск*. 2014;1(7):22-28. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezny_pecheni_v_praktike_terapevta.html.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников П.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40. Режим доступа: http://rsls.ru/files/ABP_rec.pdf.
- Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2012;6(8):50-54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezny-pecheni-chast-1>.
- Широких А.В., Вялов С.С. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2013;(1):21-27. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2013/alkogolnyy_steatoz_i_khronicheskij_alkogolnyy_gepatit_osobennosti_patogeneza_i_taktika_lecheniya/.
- Мязин Р.Г., Смигур Г.Л., Емельянов Д.Н., Чернышова М.В. Фармакологическая коррекция экспериментального острого токсического гепатита. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;(1):49-54. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-49-54.
- Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(11):82-87. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotekornaya_i_infuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelnyimi_zabolevaniyami_pecheni/.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;10(2):67-72. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/10/downloads/ru/031997-729820121030>.
- Минушкин О.Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016;(14):52-57. doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-52-57.
- Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;(5-6):41-52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotropnaya-terapiya-v-lechenii-porazheniy-pecheni>.

References

- Shilov V.V., Vasiliev S.A., Shikalova I.A., Butotsyrenov B.V. Features of the pharmacological correction of toxic hepatopathy in severe forms of acute alcohol poisoning against the background of prolonged abuse (binges). *RMZH = RMJ*. 2010;(18):1141. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/narkologiya/Osobennosti_farmakologicheskoy_korrekcii_toksicheskoy_gepatopatii_pri_tyaghelyh_formah_ostryh_otravleniy_alkogolem_na_fone_dlitelnogo_zloupotrebleniya_zapoev/.
- Vanгородskaya S.A. The Russian model of alcohol consumption: features and impact on population. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya. Sotsiologiya. Pravo = Scientific reports of Belgorod State University. Series: Philosophy. Sociology. Right*. 2018;(1):28-36. (In Russ.) doi: 10.18413/2075-4566-2018-43-1-28-36.
- Kostyukevich O.I. Alcoholic hepatitis: modern diagnostic and treatment algorithms. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ Medical Review*. 2016;(3):177-182. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Alkogolnyy_gepatit_sovremennyye_algoritmydiagnostiki_i_lecheniya/.
- Mayev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic archive*. 2014;(4):108-116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
- Koshkina E.A., Pavlovskaya N.N., Yagudina R.I., Kutikov A.Yu., Usenko K.Yu. Health and social and also economic consequences of alcohol abuse in the Russian Federation. *Sotsialnye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health*. 2010;(2):1-12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/mediko-sotsialnye-i-ekonomicheskie-posledstviya-zloupotrebleniya-alkogolem-v-rossii>.
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*. 2018;(69):154-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- Ilchenko L.Yu., Okovity S.B. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part 1. *Arhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine*. (In Russ.) 2016;6(2):16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
- Baykova I.E., Nikitin I.G., Gogova L.M. Alcoholic Liver Disease. *RMZH = RMJ*. (In Russ.) 2011;(17):1067. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Alkogolynaya_bolezny_pecheni_1/.
- Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol – related liver pathology. *Alcohol Research & Health*. 2003;27(4):291-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540800>.
- Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;(58):395-398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.018>.
- Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lysina Y.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiiskij zhurnal gas-*

- traënterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):24-35. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
12. Stauffer K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(14):3725–3734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3725.
 13. Fialla A.D., Israelsen M., Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35:2072-2078. doi: 10.1111/liv.12798.
 14. Suk K.T., Kim M.Y., Baik S.K. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12934–12944. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12934.
 15. Tilg H., Day C.P. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* 2007;4(1):24–34. doi:10.1038/ncpgasthep0683.
 16. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Frolova A.A., Shaposhnikova O.F. The experience of using the drug Metadoxil in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie. Gastroehnterologiya = RMJ Medical Review. Gastroehnterologiya = RMJ Medical Review.* 2013;(19):968. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroehnterologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Metadoksil_u_bolnyh_alkogolynym_cirrozmom_pecheni/.
 17. Vinnitskaya E.V., Kiseleva A.V. Alcoholic liver disease in practice of general practitioner. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroehnterologiya. Spetsvypusk = Effective pharmacotherapy. Gastroenterology. Special issue.* 2014;1(7):22-28. (In Russ.) Available at: http://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_v_praktike_terapevta_.html.
 18. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(6):20-40. (In Russ.) Available at: http://rsls.ru/files/ABP_rec.pdf.
 19. Eremina E.Yu. Alcoholic liver disease. Part 1. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny = Archive of internal medicine.* 2012;6(8):50-54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezn-pecheni-chast-1>.
 20. Shirokikh A.V., Vyalov S.S. Alcoholic steatosis and chronic alcoholic hepatitis: features of pathogenesis and treatment tactics. *Consilium Medicum. Gastroehnterologiya = Consilium Medicum. Gastroenterology. (Adj.)* 2013;(1):21-27. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2013/alkogolnyy_steatoz_i_khronicheskiy_alkogolnyy_gepatit_osobennosti_patogeneza_i_taktika_lecheniya/.
 21. Myazin R.G., Snigur G.L., Emel'yanov D.N., Chernyshova M.V. Pharmacological Correction of Experimental Acute Toxic Hepatitis. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019;(1):49-54. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-49-54.
 22. Maximov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. Hepatoprotective and infusion therapy in patients with inflammatory liver diseases. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ Medical Review.* 2018;7(11):82-87. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroehnterologiya/Gepatoprotekornaya_iinfuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelnyymi_zabolevaniyami_pecheni/.
 23. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Bukshuk A.A. The use of hepatic protectors in clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;10(2):67–72. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/10/downloads/ru/031997-729820121030>.
 24. Minushkin O.N. Hepatoprotectors in the therapy of some hepatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(14):52-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-52-57>.
 25. Sukhanov D.S., Okovityi S.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy.* (In Russ.). 2012;(5-6):41-52. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotropnaya-terapiya-v-lechenii-porzheniy-pecheni>.

Информация об авторах:

Мязин Роман Геннадиевич, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: nacl@mail.ru

Емельянов Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Roman G. Myazin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, department of propaedeutics of internal diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, area of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: nacl@mail.ru

Dmitriy N. Emelianov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the department of propaedeutics of internal diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, area of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: dnemelyanov@yandex.ru