



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29

УДК 616.36-002.2-085.244

EDN: BXNTMZ

**Л.Ю. Ильченко¹, С.А. Парфенов*², И.Е. Тумаев³**¹— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²— ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз», Санкт-Петербург, Россия³— Клиническая больница имени С.П. Миротворцева Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский Государственный Медицинский Университет имени В.И. Разумовского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

L.Yu. Il'chenko¹, S.A. Parfenov*², I.Ye. Tumayev³¹— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia²— ООО «Interregional Bureau of Forensic Examinations», Saint Petersburg, Russian Federation³— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol of Alcohol Hepatitis

Резюме

Проведено проспективное исследование в условиях реальной клинической практики с целью клинико-экономической оценки применения сукцинатсодержащих препаратов у пациентов с алкогольной болезнью печени. Основной анализируемый фактор — длительность госпитализации в днях. Были включены 60 пациентов с алкогольной болезнью печени и превышением трансаминаз более двух норм и аммиака в крови более полутора норм, из которых у 36 в составе комплексной терапии использовались сукцинат-содержащие препараты (основная группа), а 24 — не получали их (группа контроля) на базе двух медицинских центров «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», г. Москва» и «Клиническая больница им. С.П. Миротворцева СГМУ» Саратов в период с 2019 по 2022 гг.

Динамика показателей клинико-инструментального статуса в группах не отличалась ($V=0,35$; $F=0,87$; $p=0,614$). По результатам клинико-экономической оценки, применение препаратов, содержащих сукцинаты в комплексной терапии алкогольной болезнью печени, позволяет медицинскому учреждению экономить до 8,3 % затрат за счет сокращения в среднем на 2,42 койко-дня сроков госпитализации пациентов.

Ключевые слова: Алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, ремаксол

Конфликт интересов

Исследование проведено при поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

Источники финансирования

Исследование проведено при поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию материалов и написание статьи.

Статья получена 05.10.2023 г.

Принята к публикации 17.01.2024 г.

Для цитирования: Ильченко Л.Ю., Парфенов С.А., Тумаев И.Е. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 23-29. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29. EDN: BXNTMZ

*Контакты: Парфенов Сергей Александрович, e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru

*Contacts: Parfenov Sergey Alexandrovich, e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>

Abstract

A real-world study with clinical and economic assessment of the use of succinate-containing drugs in patients with alcoholic liver disease was conducted. The study was based on data from Buyanov City Clinical Hospital in Moscow and Mirotvortsev Clinical Hospital in Saratov. The period of the study was from 2019 to 2022. The main analyzed factor was the duration of hospitalization and 60 patients with alcoholic liver disease and blood transaminases exceeding two norms and blood ammonia more than one and a half norms were included in the study. Of 60 patients 36 used succinate-containing drugs as part of complex therapy (main group) and 24 did not receive them (control group).

The dynamics of indicators of clinical and instrumental status of patients did not differ in both groups ($V=0.35$; $F=0.87$; $p=0.614$). The modelling by Markov chains was performed. The use of succinate-containing drugs demonstrated 8.3 % reducing of costs per case of alcoholic liver disease cure due to the average reduction of hospitalization by 2.42 days.

Key words: *Alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, remaxol*

Conflict of interests

The study was conducted with the support of NTF POLYSAN LLC.

Sources of funding

The study was conducted with the support of NTF POLYSAN LLC. The study was conducted with the support of NTF POLYSAN LLC. NTF POLYSAN LLC had no influence on determining the structure of the study, analyzing the obtained material, interpreting the materials and writing the article.

Article received on 05.10.2023

Accepted for publication on 17.01.2024

For citation: Il'chenko L.Yu., Parfenov S.A., Tumayev I.Ye. Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol of Alcohol Hepatitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 23-29. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29. EDN: BXNTMZ

АБП — алкогольная болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидазы, ДФ (DF) — дискриминантная функция Маддрей, КЭИ — клинико-экономические исследования, РКП — реальная клиническая практика, ССП — сукцинатсодержащие препараты, ТСЧ — теста связи чисел, ЩФ — щелочная фосфатаза

Актуальность

Проблема хронической алкогольной интоксикации по-прежнему сохраняет свою актуальность даже несмотря на высокую социализацию и интеллектуализацию общества. По данным систематического обзора G. Maх et al. [1], летальные исходы, связанные с приемом алкоголя, составляют около 10 % среди трудоспособного населения мира. В 2017 году по представленному анализу Росстата заболеваемость алкоголизмом в нашей стране составила 1304,6 тыс. человек [2]. Хронический приём алкоголя является одним из наиболее распространенных экзогенных факторов поражения печени. Интоксикация этанолом на протяжении многих лет может привести к одной из трех основных нозологических форм алкогольной болезни печени (АБП): алкогольному стеатозу (60-90 % случаев), алкогольному гепатиту (10-30 % случаев), алкогольному циррозу печени (8-20 % случаев) [3].

Современная медицинская помощь пациентам с АБП представляет собой широкий комплекс мер снижения интоксикационной нагрузки на организм, профилактики дальнейшего поражения ткани печени и развития в грозного и смертельно опасного заболевания — цирроза. Профессиональным медицинским сообществом проводится постоянное совершенствование качества лечебного процесса и своевременно обновляются клинические рекомендации, обобщающие как отечественный, так и зарубежный опыт [2].

Активное внедрение новых методов и схем терапии, а также новых лекарственных препаратов в комплексное лечение АБП требует оценки не только клинической эффективности применяемых средств, но и эффективности экономической, позволяющей качественно пролечить большее количество пациентов. Как правило, клинико-экономические исследова-

ния (КЭИ) начинаются с момента выхода препарата на рынок и/или включения его в ту или иную систему возмещения затрат и продолжаются до момента его ухода с фармацевтического рынка.

Одним из инструментов сбора необходимого объема информации для КЭИ являются данные реальной клинической практики (РКП) [4, 5]. Одной из особенностей исследований РКП является их неинтервенционность, что накладывает некоторые ограничения, например отсутствие групп с плацебо или пассивный контроль. В частности, на фоне персонализированной терапии, использования высокоэффективных препаратов и разработки критериев выписки пациента из стационара, как в случае с АБП [2], у пациентов к концу периода госпитального лечения отсутствует значимая разница в клинических показателях, и даже подтвержденные статистически различия не подлежат интерпретации, как маркеры большей эффективности (более высокой эффективности) того или иного препарата. Вместе с тем отличаться может быстрота наступления эффекта, на что реагирует интегральный показатель — длительность госпитализации. Число койко-дней в стационаре является основным критерием оценки не только клинической, но и экономической эффективности препарата, поскольку уменьшение продолжительности лечения позволяет увеличить оборот койки, за счет чего возрастет число оплаченных случаев лечения на фоне снижения затрат, что составит существенную экономию средств медицинского учреждения.

В число зарекомендовавших себя в лечении взрослых с АБП и включенных в современные клинические рекомендации входят и сукцинатсодержащие препараты (ССП) [2]. Повышая устойчивость клеток к гипоксии, являющейся неизменным проявлением

любого хронического воспалительного процесса, ССП позволяют увеличить сопротивляемость мембран к перекисному окислению и активировать репаративные процессы [6]. В целом, препараты аналогичных групп активно используются не только при АБП, но и других хронических [7, 8] и острых состояниях [9-11].

Вместе с тем клинико-экономическая оценка ССП в условиях реальной практики не проводилась, что и обусловило актуальность настоящего исследования и определило его цель.

Материал и методы

В соответствии с целью клинико-экономической оценки применения ССП у пациентов с АБП нами было проведено проспективное исследование в условиях реальной клинической практики на базе двух медицинских центров «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», г. Москва» и «Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ» Саратов в период с 2019 по 2022 гг.

АБП устанавливалась пациентам на основании установления «алкогольного» анамнеза, результатов оценки по шкалам CAGE и AUDIT, выявления маркеров печеночной патологии (стеатоз или стеатогепатит, усиление экзогенности повышение трансаминаз или гаммаглутарилтранспептидазы и т.д.).

В рамках терапии АБП пациенты получали инфузионную терапию, гепатопротекторы, при необходимости — глюкокортикоиды, урсодезоксихолевую кислоту. Часть пациентов в рамках инфузий получала Ремаксол 400 мл в сутки.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с АБП (код МКБ K70)
2. Возраст от 25 до 70 лет, пол мужской и женский.
3. Превышение референсных значений аммиака (PeketChem) в крови в 1,5 раза (от 80 до 300 мкмоль/л), превышение аланиновой (АЛТ) или аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз в 2 и более раз от верхней границы нормы (от 80 Ед/л).
4. Подписание информированного добровольного согласия.

Не включались в исследование пациенты, имеющие следующие клинические состояния: ВИЧ-инфекцию, сифилис, туберкулёз, острое инфекционное заболевание, цирроз печени класса С по Чайлд-Пью, гепатит вирусной этиологии, механическую желтуху, аутоиммунную гемолитическую анемию (положительная реакция Кумбса), инсулинозависимый сахарный диабет, злокачественное новообразование, острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, получающие гемодиализ, любое декомпенсированное заболевание, психические расстройства, беременность, период грудного вскармливания, хирургическую патологию.

Основной анализируемый фактор: длительность госпитализации (дней). Большое количество критериев невключения было обусловлено необходимостью

нивелировать влияние других нозологий на данную точку клинико-экономической эффективности.

Фиксируемые клинические показатели, на основании которых врачом принималось решение о выписке пациента из стационара: значения активности трансаминаз (АСТ и АЛТ), гаммаглутарилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), конъюгированный и неконъюгированный билирубин, результаты дискриминантной функции Маддрей (DF или ДФ) и теста связи чисел (ТСЧ). Данные показатели фиксировались на первые, пятые или десятые сутки, а также заносились в базу данных.

По результатам исследования были собраны данные 60 пациентов с АБП, из которых у 36 в составе комплексной терапии использовались ССП — препарат Ремаксол (основная группа), а 24 — не получали ССП (группа контроля).

Одной из особенностей данных РКП является отсутствие рандомизации, что может быть причиной отсутствия баланса вмешивающихся переменных между группами терапии. Отсутствие работы с такими переменными неизменно приводит к смещению оценки и ошибочным выводам, а неинтервенционный характер РКП-исследования — к наличию пропусков в данных, т.к. назначение того или иного исследования обуславливается не протоколом исследования, а мнением лечащего врача.

Статистическая обработка проведена в средах Python 3.9 и IBM SPSS v 23. С учетом особенностей данных РКП в неё были дополнительно включены этапы заполнения пропусков (множественная импутация) и псевдорандомизации в режиме 1:1 по выборке меньшего размера. Подбор пациентов осуществлялся методом расчета шансов быть рандомизированными в любую из выборок при помощи логистической регрессии с включением регистрируемых показателей трансаминаз, ГГТП, ЩФ, билирубина, DF Маддрей и ТСЧ. Оценка динамики клинико-инструментального статуса проводилась при помощи MANOVA (V-след Пиллаи) с включением фактора динамики (визит: 1, 5 и 10 день терапии) и его взаимодействия с фактором группировки (группа * визит). Сравнение продолжительности госпитализации проведено при помощи t-критерия Стьюдента-Уэлча. Поскольку время до выписки является типом данных «time-to-event», функции выживаемости сравнивались при помощи Z-критерия Вилкоксона-Гехана.

Для оценки экономической эффективности было проведено моделирование на марковской цепи перехода между состояниями «в стационаре» и «выписан», размер генерации — 10000 пациентов. Для каждой из групп были рассчитаны вероятности выписки на каждый день при помощи анализа выживаемости Каплана-Майера. В рамках моделирования рассчитывалась стоимость терапии оставшихся в состоянии «в стационаре» пациентов. После моделирования затраты в группах сравнивались, оценивалась экономия (переплата) в основной группе по отношению к контрольной.

Пороговый уровень значимости, после которого отвергались нулевые гипотезы об отсутствии различий выбран $p=0,05$.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета АНО «Центральное бюро судебных экспертиз № 1», приказ № 65 от 10 декабря 2018 г.

Результаты

По результатам предварительного анализа имеющиеся в данных пропуски были признаны случайными (Критерий Литтла: $\chi^2 = 1565,9$, $p \approx 1,0$), что позволило выполнить множественную импутацию по алгоритму

MICE (Multiple Imputation by Chained Equations). Следующим этапом была проведена псевдорандомизация в режиме 1:1. Так меньшая группа (группа контроля) состояла из 24 человек, из основной группы были также выбраны 24 человека. Исходные характеристики пациентов анализируемых групп представлены в таблице 1.

Динамика показателей клинико-инструментального статуса в группах не отличалась ($V=0,35$; $F=0,87$; $p=0,614$), а в общей выборке была статистически значимой на высоком уровне ($V=0,80$; $F=6,40$; $p < 0,001$).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с АБП основной и контрольной групп
Table 1. Population baseline characteristics

Показатели/ Parameter	Основная группа с ССП/ Succinate-based therapy (n=24)	Контрольная группа без ССП/ Control (n=24)
Возраст/ Age	50,71 (11,92)	51,67 (11,12)
Доля мужчин/ Male	9 (37,50 %)	6 (25,00 %)
Аммиак капиллярной крови/ Capillary blood Ammonia	99,23 (34,84)	90,95 (30,38)
Индекс Маддрей/ Maddrey's index	23,35 (14,2)	30,96 (27,44)
Тест связи чисел/ Number connection test	79,63 (25,5)	86,46 (27,06)
Аланинаминотрансфераза/ Alanine aminotransferase	138,42 (152,09)	130,44 (169,25)
Аспаратаминотрансфераза/ Aspartate aminotransferase	168,27 (99,98)	151,02 (119,74)
Щелочная фосфатаза/ Alkaline phosphatase	398,54 (367,73)	402,08 (281,99)
Гамма-глутамилтранспептидаза/ Gamma-glutamyl transpeptidase	562,8 (599,91)	421,63 (416,55)
Билирубин конъюгированный/ Direct bilirubin	36,55 (36,14)	47,99 (70,5)
Билирубин неконъюгированный/ Indirect bilirubin	39,48 (31,05)	81,25 (133,9)

Примечания: данные представлены в виде среднего (стандартного квадратичного отклонения), либо количества (%), статистически значимых различий не выявлено.

АБП — алкогольная болезнь печени. ССП — сукцинатсодержащий препарат

Note: data presented as mean (standard deviation) or count (%), there is no statistically significant difference between groups on baseline

Таблица 2. Результаты сравнения среднего времени нахождения в стационаре пациентов с АБП
Table 2. Mean hospital time comparison results comparison

Показатели/ Parameter	Общая выборка/ Overall (n=48)	Основная группа с ССП/ Succinate-based therapy (n=24)	Контрольная группа без ССП/ Control (n=24)
Дни госпитализации/Days in Hospital	14,00 (3,60)	12,79 (3,06) [†]	15,21 (3,74) [†]
Медиана выживаемости/Survival median	—	12,75	16,00

Примечания: данные представлены в виде среднего (стандартного квадратичного отклонения); [†] — различия между основной и контрольной группами статистически значимы ($t=-2,45$; $df=46$; $p=0,018$). АБП — алкогольная болезнь печени. ССП — сукцинатсодержащий препарат.

Note: data presented as mean (standard deviation); [†] — differences between groups are statistically significant ($t=-2,45$; $df=46$; $p=0,018$).

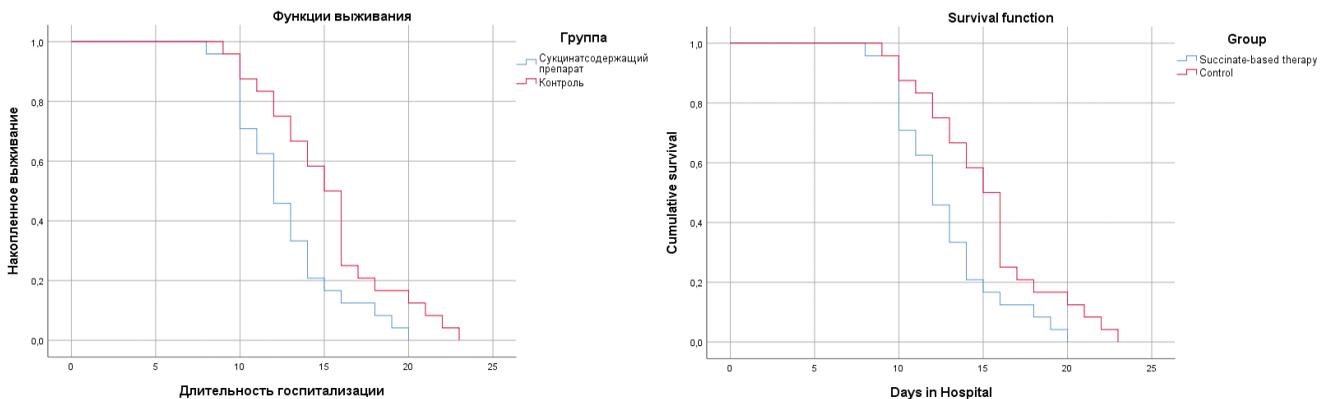


Рисунок 1. Результаты анализа выживаемости пациентов с АБП основной и контрольной групп

Figure 1. Survival comparison of group of therapies of Alcohol Hepatitis

По результатам MANOVA установлено, что фактор динамики объяснял около 80% дисперсии (частичная $\eta^2=0,799$), в то время как его взаимодействие с фактором группировки не оказывало статистически значимого влияния.

Анализ продолжительности госпитализации представлен в таблице 2.

Следующим этапом исследования был анализ выживаемости (рисунок 1). Функции выживаемости статистически значимо отличались ($Z=5,69$; $df=1$; $p=0,017$), что позволяет использовать рассчитанные вероятности (таблица 3) в моделировании.

Марковская модель, описывающая состояния «в стационаре» и «выписан», представлена на рисунке 2. Для её работы принято допущение, что пациент в единицу времени (день) имеет вероятность « P_1 » остаться в стационаре или вероятность « P_2 » выписаться из него, иных исходов (смерть, осложнение, нежелательное явление и т.д.) не предусматривалось. Обратный переход

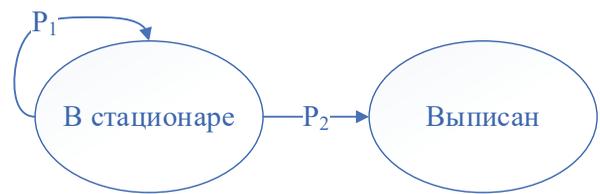


Рисунок 2. Схема цепи Маркова для моделирования

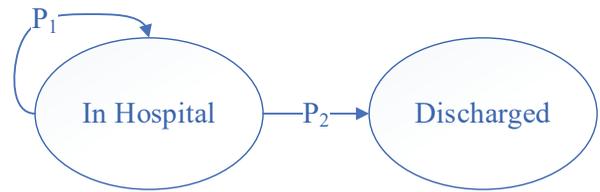


Figure 2. Markov's chain scheme

Таблица 3. Расчетные вероятности выписки пациентов с АБП в анализируемых группах
Table 3. Discharge probabilities in experimental and control group

День/ Day	ССП/ Succinate-based therapy	Контроль/ Control
0	0,000	0,000
1	0,000	0,000
2	0,000	0,000
3	0,000	0,000
4	0,000	0,000
5	0,000	0,000
6	0,000	0,000
7	0,000	0,000
8	0,042	0,000
9	0,000	0,042
10	0,250	0,083
11	0,083	0,042
12	0,167	0,083
13	0,125	0,083
14	0,125	0,083
15	0,042	0,083
16	0,042	0,250
17	0,000	0,042
18	0,042	0,042
19	0,042	0,000
20	0,042	0,042
21	-	0,042
22	-	0,042
23	-	0,042

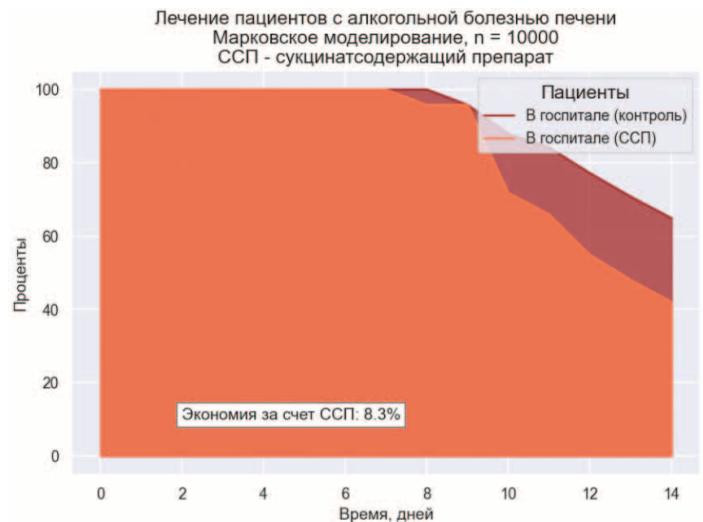


Рисунок 3. Результаты марковского моделирования процесса стационарного лечения АБП

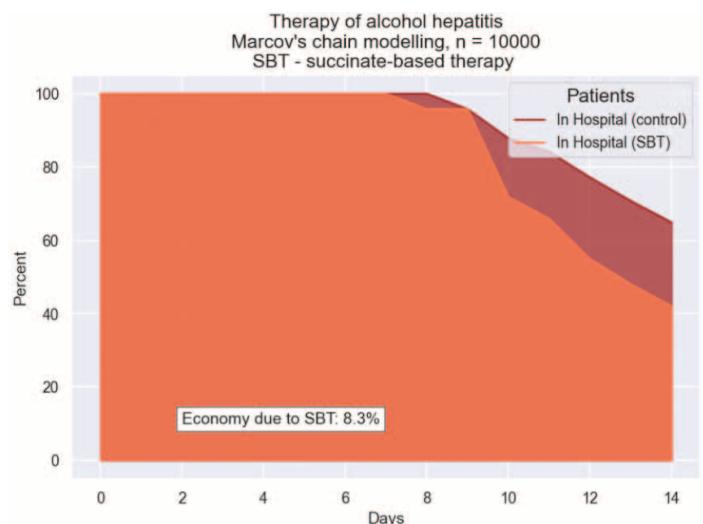


Figure 3. Markov's chain modelling of alcohol hepatitis treatment with and without succinate-based therapy

между состояниями невозможен. С учетом двух взаимоисключающих состояний ($P_1 + P_2 = 1,0$) в таблицу 3 вынесены только вероятности выписки пациентов из стационара (P_2).

С учетом того, что среднее число дней госпитализации в общей выборке составило 14 дней, моделирование было проведено на данный период. Для расчета стоимости была выбрана клиничко-статистическая группа. st04.003 «Болезни печени, невирусные (уровень 1)»: тариф 35997,97 рублей (с учетом коэффициента относительной затратоемкости, без учета остальных коэффициентов), согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов. Соответственно, стоимость койко-дня при 14-дневном пребывании в стационаре составила 2571,28 рублей

Результат моделирования представлен на рисунке 3.

По результатам моделирования экономия затрат медицинского учреждения организации за счет сокращения сроков госпитализации на фоне применения ССП (Ремаксол 400 мл в сутки в течение 10 дней) в комплексной терапии АПБ составила 8,3 %.

Обсуждение

Препараты, содержащие сукцинат в своем составе, оказывают метаболическую поддержку организму пациента при хроническом воспалении или остром состоянии. Их клиническая эффективность показана при ряде нозологий, в комплексной терапии которых они активно используются.

Основной точкой приложения ССП является оксидативный стресс, неизменно сопровождающий АБП [12, 13]. За счет снижения активности свободнорадикального окисления, компенсации тканевой гипоксии и восстановления антиоксидантной защиты организма стоит ожидать более быстрого его восстановления и сокращения сроков госпитализации пациентов. В аналогичном исследовании [14] показано, что применение препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным эффектом способствовало снижению последствий нарушения работы печени.

Следует отметить, что нежелательных реакций, связанных с приемом ССП в настоящем исследовании, не было зарегистрировано.

В настоящем исследовании дана клиничко-экономическая оценка ССП в терапии пациентов с алкогольным поражением печени. Так, за счет более ранней выписки в среднем на 2,42 дня наблюдается снижение расходов медицинской организации на 8,3 %. Аналогичные исследования показывают их экономическую эффективность за счет профилактики осложнений благодаря использованию ССП в основных схемах лечения [15], либо за счет сокращения сроков госпитализации [16]. Вместе с тем оценки клиничко-экономической эффективности ССП на основе данных реальной практики до сегодняшнего времени в России не проводилось.

Представленное исследование не лишено ряда ограничений.

Во-первых, в нем учитывалась лишь клиничко-статистическая стоимость. Но вместе с тем, данный показатель является интегральным и позволяет оценить весь спектр затрат медицинского учреждения, от закупки препаратов до выплаты зарплат медицинским работникам.

Во-вторых, в моделировании не учитывались вероятности смерти, осложнений и нежелательных явлений от терапии ССП. Это обусловлено малым размером групп и отсутствием указанных исходов в группах. Безусловно, РКП-исследования позволяют оценивать и нечасто встречающиеся исходы, что, по мере накопления случаев терапии с использованием ССП, позволит обновить моделирование процесса лечения пациентов с АБП в стационаре.

Выводы

По результатам клиничко-экономической оценки, применение препаратов, содержащих сукцинаты в комплексной терапии АБП, позволяет медицинскому учреждению экономить до 8,3 % затрат за счет сокращения в среднем на 2,42 койко-дня сроков госпитализации пациентов.

Данное исследование может быть полезно в реальной клинической практике специалистам, как отправная точка для выбора оптимальных схем лечения пациентов с алкогольным поражением печени. По мере накопления данных реальной клинической практики возможно повторение моделирования для получения более точного результата.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): концепция и дизайн исследования, написание текста

Парфенов С.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование

Тумаев И.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1542-8291>): сбор и обработка материала, написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Il'chenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): the concept and design of the study, writing the text

Parfenov S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>): the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text editing

Tumayev I.Ye. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1542-8291>): collection and processing of material, writing the text

Список литературы/References:

1. Max G Griswold., Nancy Hullman., Caitlin Hawley et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392: 1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.

2. Клинические рекомендации «Алкогольная болезнь печени у взрослых». 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/алкогольная-болезнь-печени-у-взрослых-кр-рф-2021/17060> (дата обращения 23.09.2023).
Clinical recommendations "Alcoholic liver disease in adults". 2021. [Electronic resource]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/алкогольная-болезнь-печени-у-взрослых-кр-рф-2021/17060> (date of the application: 23.09.2023) [in Russian].
3. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2012; (6): 50-54. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-6-50-54>.
Eremina E.Yu. Alcoholic liver disease. Part 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2012; (6): 50-54. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-6-50-54 [in Russian].
4. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. и др. Обзор исследований реальной клинической практики. Качественная Клиническая Практика. 2021; (1): 56-63. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., et al. A review of real clinical practice research. High-Quality Clinical Practice. 2021; (1): 56-63. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63 [in Russian].
5. Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В. и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. Современная Онкология. 2023; 25(1): 115-122. doi: 10.26442/18151434.2023.1.202138.
Sapozhnikov K.V., Sorokina I.V., Gusev A.V. et al. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients: evidence from real clinical practice. Modern Oncology. 2023; 25(1): 115-122. doi: 10.26442/18151434.2023.1.202138 [in Russian].
6. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2016; 2(28): 16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 2(28): 16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21 [in Russian].
7. Захаров К.И., Белов В.Г., Парфенов Ю.А. и др. Обоснование применения препарата «Цитофлавин» и когнитивно-поведенческой терапии в комплексном лечении пациентов старшей группы с деформирующим коксартрозом. Успехи геронтологии. 2019; 32(3): 439-444.
Zakharov K.I., Belov V.G., Parfenov Yu.A. et al. Substantiation of the use of the drug "Cytoflavin" and cognitive behavioral therapy in the complex treatment of patients of the older group with deforming coxarthrosis. The successes of gerontology. 2019; 32(3): 439-444 [in Russian].
8. Ашоур А.З., Белов В.Г., Парфёнов Ю.А. и др. Разработка алгоритма оценки тяжести хронического генерализованного пародонтита у пациентов с коморбидной патологией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 8(2): 44-53.
Ashour A.Z., Belov V.G., Parfenov Yu.A. et al. Development of an algorithm for assessing the severity of chronic generalized periodontitis in patients with comorbid pathology. Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 2016; 8(2): 44-53 [in Russian].
9. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Коваленко А.Л. и др. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным пит-синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(10): 27-32. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010127>.
Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L. et al. Cytoflavin as a component of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by pit syndrome. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2020; 120(10): 27-32. doi: 10.17116/jnevro202012010127 [in Russian].
10. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Первый опыт применения меглумина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Общая реаниматология. 2021; 17(3): 50-64. doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64.
Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., et al. The first experience of using meglumine sodium succinate in the correction of COVID-19-associated coagulopathy. General intensive care. 2021; 17(3): 50-64. doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64 [in Russian].
11. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена. Казанский медицинский журнал. 2021; 102(3): 362-372. doi: 10.17816/KMJ2021-362.
Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., et al. A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders. Kazan Medical Journal. 2021; 102(3): 362-372. doi: 10.17816/KMJ2021-362 [in Russian].
12. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12 (4): 21-25.
Bueverov A.O. Oxidative stress and its role in liver damage. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2002; 12 (4): 21-25 [in Russian].
13. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н. и др. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени. Биомедицинская химия. 2013; 59 (4): 452-458.
Panchenko L.F., Davydov B.V., Terebilina N.N., et al. Oxidative stress in alcoholic liver disease. Biomedical chemistry. 2013; 59 (4): 452-458 [in Russian].
14. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.И. Оксидативный дистресс в патогенезе алкогольной болезни печени и пути его коррекции. Общая реаниматология. 2016; 12(1): 35-42.
Smolina S.P., Petrova M.M., Sharobaro V.I. Oxidative stress in the pathogenesis of alcoholic liver disease and ways of its correction. General intensive care. 2016; 12(1): 35-42 [in Russian].
15. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М. и др. Возможности «Ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013; 59(3): 369-374.
Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., et al. The possibilities of Remaxol for the prevention of toxic hepatitis in chemotherapy of cancer patients. Issues of oncology. 2013; 59(3): 369-374 [in Russian].
16. Мазина Н.К., Мазин В.П., Коваленко А.Л. Клинико-экономическая эффективность применения реамберина при неотложных состояниях по данным мета-анализа. Фармакоэкономика. 2014; 2(4): 14-19. doi: 10.30809/phe.4.2014.2.
Mazina N.K., Mazin V.P., Kovalenko A.L. Clinical and economic efficiency of the use of reamberin in emergency conditions according to meta-analysis data. Pharmacoeconomics. 2014; 2(4): 14-19. doi: 10.30809/phe.4.2014.2 [in Russian].