

Возможности адеметионина в лечении больных алкогольной болезнью печени

Л.В. Масловский^{1,2}, e-mail: lemas3@yandex.ru
 М.И. Буланова^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ru
 О.Ф. Шапошникова², e-mail: shapka19591959@mail.ru
 О.Н. Минушкин^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru

¹ Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Городская клиническая больница №51; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Резюме

Введение. Алкогольная болезнь печени (АБП) – наиболее часто встречающаяся патология печени, терминальной стадией которой является алкогольный цирроз печени (АЦП), занимающий первое место по распространенности и частоте летальных исходов у стационарных больных. В основе патогенеза алкогольной болезни печени лежат прямое повреждение мембраны гепатоцитов, оксидативный стресс, воспаление печеночной паренхимы с гиперпродукцией медиаторов воспаления, иммунные механизмы, фиброз печеночной паренхимы. S-аденозил-L-метионин (адеметионин) способен воздействовать на разные звенья патогенеза АБП. Одним из новых препаратов адеметионина является Самеликс (производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата Самеликс у больных хронической алкогольной болезнью печени с синдромом холестаза на стационарном этапе лечения.

Материалы и методы. К исследованию были приняты 23 пациента (мужчин – 11, женщин – 12). Средний возраст составил 51,8 ± 3,4 лет. Длительность заболевания у остальных в среднем составляла 3,5 ± 1,9 года (от 0,5 до 8 лет). Всем больным проводилась дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, у пациентов с циррозом печени использовали верошпирон. В течение 10–12 дней проводилась терапия препаратом Самеликс: 800 мг/сут внутривенно капельно. Оценивали динамику биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, ЩФ); клинических проявлений; качества жизни по опроснику SF-36; побочные эффекты.

Выводы. Наблюдалось существенное уменьшение количества больных с кожным зудом, повышенной утомляемостью и депрессивным настроением, положительная динамика биохимических показателей в виде снижения АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина. Таким образом, проводимая терапия позволяет эффективно купировать симптомы у больных с алкогольной болезнью печени, приводя к улучшению по всем шкалам и суммарным показателям, – психологическому и физическому компоненту здоровья.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатогепатит, цирроз печени, холестаз, адеметионин

Для цитирования: Масловский Л.В., Буланова М.И., Шапошникова О.Ф., Минушкин О.Н. Возможности адеметионина в лечении больных алкогольной болезнью печени. *Медицинский совет.* 2020;(15):66–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-66-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of ademetionine in treatment of patients with alcoholic liver disease

Leonid V. Maslovskiy^{1,2}, e-mail: lemas3@yandex.ru
 Mariya I. Bulanova^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ru
 Ol'ga F. Shaposhnikova², e-mail: shapka19591959@mail.ru
 Oleg N. Minushkin^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru

¹ Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² City Clinical Hospital No. 51; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia

Abstract

Introduction. Alcoholic liver disease (ALD) is the most common liver disease, the terminal stage of which is alcoholic liver cirrhosis (ALC), which ranks first in terms of prevalence and frequency of lethal outcomes in hospital patients. The pathogenesis of alcoholic liver disease is based on direct damage to the hepatocyte membrane, oxidative stress, hepatic parenchyma inflammation with hyperproduction of inflammatory mediators, immune mechanisms, hepatic parenchyma fibrosis. S-adenosyl-L-methionine (ademetionine) is able to affect the different parts of the pathogenesis of ALD. One of the new ademetionine drugs is Samelix (manufacturer – Canonfarma Production JSC, Russia).

Aim of the study. Evaluation of Samelix efficacy and safety in patients with chronic alcoholic liver disease with cholestasis syndrome at the inpatient stage of treatment.

Materials and methods. 23 patients (men – 11, women – 12) were admitted to the study. The average age was 51.8 ± 3.4 years. Duration of the disease in the remaining patients averaged 3.5 ± 1.9 years (from 0.5 to 8 years). All patients received

detoxification therapy, vitamin therapy, and Verospiron was used in patients with liver cirrhosis. Within 10-12 days the therapy with Samelix was carried out: 800 mg/day intravenous drip. The dynamics of biochemical indices (ALT, AST, GGT, bilirubin, ALP); clinical manifestations; life quality according to the SF-36 questionnaire; side effects were assessed.

Conclusions. There was a significant reduction in the number of patients with skin itching, increased fatigue and depressed mood, positive dynamics of biochemical indicators in the form of a decrease in AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, total and direct bilirubin. Thus, the therapy allows to effectively reduce symptoms in patients with alcoholic liver disease, resulting in an improvement on all scales and summary indicators – psychological and physical component of health.

Keywords: alcoholic liver disease, steatohepatitis, liver cirrhosis, cholestasis, ademetionine

For citation: Maslovskiy L.V., Bulanova M.I., SHaposhnikova O.F., Minushkin O.N. Possibilities of ademetionine in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(15):66–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-66-70.

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

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная болезнь печени (АБП) – наиболее часто встречающаяся патология печени как в Российской Федерации, так и за рубежом [1–3]. Алкогольный цирроз печени (АЦП) – терминальная стадия болезни, занимает первое место по распространенности и частоте летальных исходов у стационарных больных [4]. Согласно отечественным данным, больные ЦП составляют около 30% больных хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах, 40% из них – больные АЦП [5]. Результаты собственных исследований показали, что частота ЦП у больных гастроэнтерологического отделения составила 11%, при этом основным этиологическим фактором выступал алкоголь – 72,7% случаев [6].

Клинические проявления АБП зависят от формы, стадии и степени компенсации, наличия осложнений и варьируют от бессимптомных форм до печеночной комы и других угрожающих жизни состояний. Основные причины госпитализации таких пациентов: декомпенсация ЦП и острый алкогольный гепатит (ОАГ), в т. ч. и на фоне ЦП, после алкогольных эксцессов.

Лечение ОАГ определяется риском развития летального исхода, который оценивается с помощью прогностических моделей (индекс Меддрей, шкала Глазго ABIC, индекс Lille). При высоком риске летального исхода используют преднизолон или пентоксифиллин, при низком – рекомендуется полный отказ от алкоголя, нутритивная поддержка. Терапия АЦП в основном сводится к лечению его осложнений – отеков, асцита, кровотечений, печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии, гипоальбуминемии и т. д.

В основе патогенеза алкогольной болезни печени лежит прямое повреждение мембраны гепатоцитов, оксидативный стресс, воспаление печеночной паренхимы с гиперпродукцией медиаторов воспаления, иммунные механизмы, фиброз печеночной паренхимы. S-аденозил-L-метионин (адеметионин) способен воздействовать на разные звенья патогенеза АБП. Адеметионин участвует в трех типах реакций: трансметилировании (синтез фосфатидилхолина для формирования фосфолипидного двойного слоя клеточной мембраны и повышение текучести мембран), транссульфурировании (синтез глутатиона, таурина – антиоксидантное и детоксицирующее действие) и

аминопропилировании (образование полиаминов – улучшение регенерации). Адеметионин проникает через гематоэнцефалический барьер, участвуя в формировании таких нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, как допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, мелатонин и гистамин [7]. Эффективность терапии адеметионином разных форм АБП доказана в ряде исследований [8, 9]. Зарубежные рекомендации указывают на возможность лечения адеметионином только в рамках клинических испытаний [10], в то время как отечественные рекомендации допускают его применение при алкогольном стеатогепатите средней тяжести (при индексе Меддрей < 32) [11]. Постоянно растущий рынок дженериков адеметионина требует изучения их эффективности. Одним из новых препаратов адеметионина является Самеликс (производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата Самеликс у больных хронической алкогольной болезнью печени с синдромом холестаза на стационарном этапе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К исследованию были приняты 23 пациента (мужчин – 11, женщин – 12). Средний возраст составил $51,8 \pm 3,4$ лет. Распределение больных в зависимости от тяжести заболевания представлено в *табл. 1*. У 6 пациентов с хроническим алкогольным стеатогепатитом диагноз был установлен впервые. Длительность заболевания у остальных в среднем составляла $3,5 \pm 1,9$ года (от 0,5 до 8 лет). Индекс Меддрей был менее 32 у всех пациентов, проведение терапии глюкокортикоидами не требовалось. Всем больным проводилась дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, у пациентов с циррозом печени использовали верошпирон. В течение 10–12 дней проводилась терапия препаратом Самеликс: 800 мг/сут внутривенно капельно. Оценивали динамику биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, ЩФ); клинических проявлений; качества жизни по опроснику SF-36; побочные эффекты.

Представленные в *табл. 2* данные свидетельствуют о достоверной положительной динамике ферментов цитолиза и холестаза, а также уровня прямого и общего билирубина.

● **Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от тяжести заболевания

● **Table 1.** Distribution of patients according to the disease severity

Диагноз	Количество пациентов
Хронический алкогольный стеатогепатит	9
Цирроз печени класс А	2
Цирроз печени класс В	10
Цирроз печени класс С	2

● **Таблица 2.** Динамика биохимических показателей до и после лечения

● **Table 2.** Dynamics of biochemical indicators before and after treatment

Показатели, норма	До лечения (М ± m)	После лечения (М ± m)
АЛТ, Е/л (0–35)	95,3 ± 10,7	48,5 ± 5,9*
АСТ, Е/л (0–35)	167,3 ± 18,9	71,9 ± 8,1*
ГГТ, Е/л (0–55)	657,4 ± 175,4	284,5 ± 71,9*
ЩФ, Е/л (30–120)	316,6 ± 57,5	155,3 ± 22,6*
Билирубин общ., ммоль/л (1,1–21,14)	125,0 ± 28,9	62,3 ± 14,9*
Билирубин пр., ммоль/л (0,2–5,1)	83,4 ± 20,6	29,8 ± 7,8*

* Различия по сравнению с уровнем до лечения достоверны.

Как видно из *табл. 3*, наблюдалось существенное уменьшение количества больных с кожным зудом, повышенной утомляемостью и депрессивным настроением. Таким образом, проводимая терапия позволяет эффективно купировать симптомы у больных с алкогольной болезнью печени.

● **Таблица 4.** Оценка качества жизни по данным опросника SF-36 до и после лечения

● **Table 4.** Life quality assessment according to SF-36 questionnaire before and after treatment

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкоксона, (Z), p
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	67,2 ± 25,2	89,6 ± 13,9*	4,1; 0,00004
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	23,9 ± 32,4	83,7 ± 19,4*	3,94; 0,00008
Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	85,9 ± 24,1	97,0 ± 6,6*	2,44; 0,01
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	32,2 ± 14,4	38,2 ± 10,5*	2,18; 0,03
Жизненная активность (Vitality – VT)	41,3 ± 11,1	56,1 ± 6,7*	3,67; 0,0002
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	80,4 ± 20,2	97,3 ± 6,5*	3,40; 0,0006
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning – RE)	28,9 ± 36,6	86,6 ± 19,4*	3,72; 0,0001
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	48,7 ± 8,1	62,6 ± 7,7*	3,94; 0,00008
Физический компонент здоровья (Physical health – PH)	53,7 ± 7,1	59,5 ± 3,2*	3,68; 0,0002
Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)	37,2 ± 4,9	47,3 ± 2,5*	4,19; 0,00003

*Различия по сравнению с исходными показателями достоверны.

Как видно из *табл. 4*, наблюдалось достоверное улучшение по всем шкалам и суммарным показателям – психологическому и физическому компоненту здоровья.

Психический компонент здоровья (Mental Health – MH) состоит из шкал психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования, жизненной активности. Он характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Физический компонент здоровья (Physical health – PH) состоит из шкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья. Представленные данные свидетельствуют о существенном росте качества жизни у пациентов с алкогольной болезнью печени при лечении препаратом Самеликс.

Оценка безопасности включала изучение клинического и биохимического анализов крови, а также регистрацию всех нежелательных явлений, возникших в ходе исследования (характер, выраженность и частота). Показатели клинического анализа крови достоверных изменений не имели. Нежелательных явлений, каких-либо побочных эффектов не наблюдали.

● **Таблица 3.** Основные жалобы пациентов и их динамика на фоне лечения

● **Table 3.** Main complaints from patients and their dynamics in the background of treatment

Жалобы	До лечения (n, %)	После лечения (n, %)
Желтушность кожных покровов	17 (73,9%)	11 (47,8%)
Кожный зуд	19 (82,6%)	2 (8,7%)
Повышенная утомляемость	19 (82,6%)	10 (43,5%)
Депрессивное настроение	21 (91,3%)	1 (4,3%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинической эффективности адеметионина началось в 90-х гг. К настоящему моменту времени проведено около 200 клинических исследований с разной степенью доказательности. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 220 пациентов с хроническим заболеванием печени с холестазом (повышение билирубина и щелочной фосфатазы свыше 2 норм) после перорального назначения адеметионина в дозе 1600 мг в день в течение 2 нед их уровень был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем в группе плацебо. Кроме того, адеметионин эффективно ($p < 0,01$) устранял такие симптомы, как зуд, утомляемость, чувство дискомфорта [12]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 256 пациентам с хроническими заболеваниями печени было показано, что внутривенное введение адеметионина 800 мг в день в течение 2 нед достоверно более эффективно, чем плацебо, снижало общий и конъюгированный билирубин, аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТ) и уменьшало зуд. Исследование было продолжено на 68 пациентах, которые были случайным образом распределены в группы адеметионина (пероральный прием в дозе 1600 мг в день) или плацебо в течение 8 нед. У больных, получавших адеметионин, наблюдалось достоверное снижение общего и конъюгированного билирубина и щелочной фосфатазы по сравнению с плацебо [13].

Представленные выше данные согласуются с результатами настоящего исследования: применение адеметио-

нина в короткие сроки позволяет достоверно улучшить биохимические показатели, характеризующие цитолиз и холестаза, а также редуцировать симптомы заболевания (кожный зуд, повышенную утомляемость, депрессивное настроение), что приводит к росту качества жизни больных АБП.

После выписки из стационара и окончания инъекционной фазы лечения необходимо продолжить терапию таблетированной формой препарата по 400 мг 3 раза в день в течение 4 нед. и более, максимальная продолжительность курса лечения неограниченна. Было показано, что длительное (в течение 2 лет) лечение адеметионином способствует статистически значимому повышению выживаемости больных алкогольным циррозом [8]. Данные метаанализа подтверждают положительное влияние препарата на биохимические показатели и высокий профиль безопасности [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самеликс является эффективным препаратом в лечении больных АБП. Внутривенное применение препарата Самеликс в течение 10–12 дней позволяет эффективно воздействовать на синдромы цитолиза и холестаза, улучшает качество жизни у больных хронической алкогольной болезнью печени. Препарат безопасен и хорошо переносится.



Поступила / Received 10.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2020

Принята в печать / Accepted 27.08.2020

Список литературы

1. *European status report on alcohol and health 2010. WHO Regional Office for Europe*. Copenhagen, Denmark. 2010. 373 p. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2010/european-status-report-on-alcohol-and-health-2010>.
2. Ястребов Г.А., Красилова А.Н., Черепанова Е.С. *Векторы человеческого развития в постсоциалистических странах Европы и СНГ: опыт количественной оценки*. Ч. 2. М.: Изд. дом Высшей школы экономики; 2011. 68 с. Режим доступа: <https://publications.hse.ru/en/pre-prints/96234263>.
3. Разводовский Ю.Е., Немцов А.В. Сравнительный анализ динамики уровня связанной с алкоголем смертности в России и Беларуси. *Медицинские новости*. 2005;(4)56–60. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=892>.
4. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И., Пехташев С.Г., Скворцов С.В. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(2):19–27. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/s3_1297445799.pdf.
5. Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;19(1):87–88. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/67-sovremennoe-sostoyanie-problemy-tsirozha-pecheni-br-br-span-class-t-grey-em-postanovlenie-byuro-/show/full>.
6. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Циррозы печени: эпидемиологические и прогностические аспекты. *Фарматека*. 2013;(14):98–103. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12047>.
7. Chawla R.K., Bonkovsky H.L., Galambos J.T. Biochemistry and Pharmacology of S-adenosyl-L-Methionine and Rationale for its Use in Liver Disease. *Drugs*. 1990;40(35):98–110. doi: 10.2165/00003495-199000403-00010.
8. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–1089. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3.
9. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademethionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study. *Gastroenterology Internationale*. 1999;12(2):62–68.
10. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):14–32. doi: 10.1038/ajg.2009.593.
11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
12. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–215. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
13. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investigation*. 1992;4(4):90–100. doi: 10.1007/BF03258369.
14. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.

References

1. *European status report on alcohol and health 2010*. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. 2010. 373 p. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2010/european-status-report-on-alcohol-and-health-2010>.
2. Yastrebov G.A., Krasilova A.N., Cherepanova E.S. *Vectors of human development in the post-socialist countries of Europe and CIS: experience of quantitative evaluation*. Part 2. Moscow: Higher School of Economics Publishing House; 2011. 68 p. (In Russ.) Available at: <https://publications.hse.ru/en/preprints/96234263>.
3. Razvodovskiy Yu.E., Nemtsov A.V. Comparative analysis of the dynamics of alcohol-related mortality rates in Russia and Belarus. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2005;(4):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=892>.
4. Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Vasil'yev A.P., Pavlov A.I., Pekhtashev S.G., Skvortsov S.V. et al. Alcoholic and viral liver cirrhoses at inpatients (1996–2005): prevalence and outcomes. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(2):19–27. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-j.ru/files/s3_1297445799.pdf.
5. Current state of the liver cirrhosis problem. Resolution of the Clinical Medicine Department of the Russian Academy of Medical Sciences dated 25.09.2008. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(1):87–88. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/67-sovremennoe-sostoyanie-problemy-tsiroz-a-pecheni-br-br-span-class-t-grey-em-postanovlenie-byuro/show/full/>
6. Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Frolova A.A. Liver cirrhoses: epidemiological and prognostic aspects. *Farmateka = Pharmateca*. 2013;(14):98–103. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12047>.
7. Chawla R.K., Bonkovsky H.L., Galambos J.T. Biochemistry and Pharmacology of S-adenosyl-L-Methionine and Rationale for its Use in Liver Disease. *Drugs*. 1990;40(35):98–110. doi: 10.2165/00003495-199000403-00010.
8. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–1089. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3.
9. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study. *Gastroenterology Internationale*. 1999;12(2):62–68.
10. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):14–32. doi: 10.1038/ajg.2009.593.
11. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunikov 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 gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
12. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–215. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
13. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investigation*. 1992;4(4):90–100. doi: 10.1007/BF03258369.
14. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.

Информация об авторах:

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: lemas3@yandex.ru

Буланова Мария Игоревна, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: matilda19952008@yandex.ru

Шапошникова Ольга Федоровна, врач ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: shapka19591959@mail.ru

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: omin3@yandex.ru

Information about the authors:

Leonid V. Maslovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of the Administrative Department of the President of Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department”; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: lemas3@yandex.ru

Mariya I. Bulanova, Clinical Resident of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of the Administrative Department of the President of Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department”; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: matilda19952008@yandex.ru

Olga F. Shaposhnikova, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department”; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: shapka19591959@mail.ru

Oleg N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of the Administrative Department of the President of Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department”; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: omin3@yandex.ru