

Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика

С.В. Плюснин¹, К.В. Ивашкин², А.Н. Бобров¹,
С.А. Белякин¹, И.В. Плюснина¹

¹ Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,
Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Alcohol-induced liver disease: primary and secondary prevention

S.V. Plyusnin¹, K.V. Ivashkin², A.N. Bobrov¹, S.A. Belyakin¹, I.V. Plyusnina¹

¹ Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation.

² State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Повысить информированность врачей и населения в вопросах, связанных с злоупотреблением алкоголем, а также ознакомить с тактикой лечения пациентов, страдающих алкогольной болезнью. Обосновать необходимость проведения первичной и вторичной профилактики.

Основные положения. Меры по борьбе с алкоголизмом должны быть в первую очередь направлены на профилактику данного заболевания. Первичную профилактику необходимо сосредоточить на снижении или исключении потребления алкоголя. Требуется повышать уровень образованности населения и развеивать мифы о безопасных, и тем более полезных дозах алкоголя. Вторичная профилактика предполагает использование соответствующей терапии с применением метаболических препаратов (гепатопротекторов).

Заключение. Алкоголь — основной этиологический фактор цирроза печени в России. Скорейшее изменение ситуации со злоупотреблением алкоголем необходимо для уменьшения заболеваемости и смертности. Проводимые профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение устоявшихся стереотипов в отношении алкоголя среди врачей и населения.

Ключевые слова: алкоголь, цирроз печени, гепатопротекторы, профилактика.

The aim of review. To keep doctors and population in the picture of alcohol abuse issues and to acquaint with treatment approach at alcoholic disease, to prove necessity of primary and secondary prophylaxis.

Key points. Alcoholism control efforts should be directed first of all on prevention of this disease. Primary prophylaxis is necessary for decrease or stop of alcohol consumption. It is required to educate population and to unveil myths about safe, and the more so useful doses of alcohol. Secondary prophylaxis includes application of specific therapy with application of metabolic agents (hepatoprotectors).

Conclusion. Alcohol is the main etiological factor of liver cirrhosis in Russia. Prompt change of situation with alcohol abuse is required for reduction of morbidity and mortality. Preventive actions should be directed on change of embedded stereotypes of doctors and population in relation to alcohol intake.

Key words: alcohol, liver cirrhosis, hepatoprotectors, prevention.

Плюснин Сергей Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор. Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого. Контактная информация: Plsv@mail.ru
Plyusnin Sergey V — MD, PhD, professor. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital. Contact information: Plsv@mail.ru

20 октября 2014 г. министр здравоохранения России докладывала Президенту Российской Федерации о демографической ситуации в нашей стране. В.И. Скворцовой было отмечено, что среди причин смерти у мужчин на первое место вышли внешние причины, связанные прежде всего с употреблением алкоголя и теми несчастными случаями, которые сопряжены с его приемом. Среди причин смерти у женщин первое место разделили алкоголь и сосудистые поражения мозга — инсульты.

В России ежедневно от *цирроза печени* (ЦП) умирает 150 человек, из них 100 — в трудоспособном возрасте [1].

Во всем мире ЦП занимает 9-е место среди регистрируемых причин смерти, а в России — 6-е место, обгоняя смертность при таких грозных заболеваниях, как рак желудка, рак толстой кишки, инфекционные болезни [1, 2].

Этиология ЦП различна. Но главным этиологическим фактором является *хроническая алкогольная интоксикация* (ХАИ) [2–5].

Установлено, что увеличение потребления алкоголя на 1 л на душу населения в год вызывает повышение числа летальных исходов от цирроза у мужчин на 32%, у женщин — на 17% [5].

Взаимосвязь приема алкоголя и ЦП подтверждается исследованиями выдающегося русского врача, профессора А.И. Хазанова, установившего снижение смертности от ЦП в 3 раза в период антиалкогольной кампании, осуществлявшейся в 1985–1989 гг. [4].

По нашим данным, полученным в ходе 15-летнего исследования, у 77% умерших от ЦП в трудоспособном возрасте, именно употребление алкоголя привело к развитию цирроза и летальному исходу. Второе место с большим отрывом занимает ЦП, обусловленный вирусом гепатита В [2, 3].

Следовательно, основой первичной профилактики цирроза печени вообще и алкогольного цирроза в частности должно быть устранение причин и условий хронической алкогольной интоксикации.

Причины ХАИ разные — экономические, социальные, медицинские. Среди медицинских причин важными являются следующие: признание частью российских врачей полезных доз алкоголя; незнание медицинскими работниками и населением результатов научных исследований, доказывающих отсутствие безопасных доз спиртного; уверенность части общества в том, что качественный, официально произведенный алкоголь безопасен, а цирроз печени может возникнуть только от контрафактной алкогольной продукции; ошибочное представление и врачей, и пациентов о существовании большого арсенала лекарственных средств, излечивающих различные формы *алкогольной болезни печени* (АБП).

Результаты анкетирования, проведенного нами в разных городах России, показывают, что 100% кардиологов и 60% врачей других специальностей считают полезным употребление одной рюмки водки или одного бокала вина в день. В первичной профилактике ХАИ целесообразно развенчание глубоко пустившего корни, даже во врачебную среду, заблуждения о том, что «употребление алкоголя не только безопасно, но и полезно» [4]. Особенно часто этот миф используется кардиологами, что показало проведенное анкетирование, а вслед за кардиологами — и пациентами, страдающими заболеваниями сердца и сосудов. При этом отвергаются установленные великим С.П. Боткиным еще в 1867 г. научно доказанные факты, свидетельствующие о том, что длительное употребление алкоголя вызывает патологические изменения как в сердечной мышце, так и в венечных артериях и вегетативных узлах сердца; у умерших больных выявляется склероз сосудистых стенок [6]. То есть алкоголь не предотвращает развитие коронарного атеросклероза, а вызывает его.

Некоторые кардиологи обычно ссылаются на исследования, по данным которых люди, потребляющие алкоголь в дозе 30–40 граммов в сутки, якобы живут дольше, чем те, кто не принимает его вовсе, так называемая *J-кривая*. По сообщением ВОЗ, в большинстве исследований в группу не употреблявших алкоголь включались чаще всего либо инвалиды с детства, либо бывшие алкоголики. При исключении данных пациентов *J-зависимость* превращалась в линейную зависимость, где смертность была пропорциональна потреблению количества алкоголя [7]. Не было той дозы алкоголя, ниже которой риск развития, например, фибрилляции предсердий, отсутствовал. По результатам исследований, в пунктах неотложной помощи алкоголь был причиной или одной из причин фибрилляции предсердий в 2/3 всех случаев [7].

Исследования, проведенные в больших группах трезвенников, которые не употребляли алкоголь не по причине инвалидности с детства, а по другим соображениям (мормоны Калифорнии или адвентисты Дании), показали, что смертность в этих группах значительно меньше, чем в среднем в указанных странах [7].

При изучении значительной группы «Интернационального общества гуманизма и трезвости» в Норвегии было доказано, что смертность от болезней системы кровообращения среди членов этой группы была на 15% меньше, чем в среднем по стране [7].

Рассматривая вопрос о безопасности качественного алкоголя, необходимо обратиться к *Международной классификации болезней* (МКБ 10). В ней раздел «Болезни печени» начинается именно с алкогольной болезни печени и ей

присвоена рубрика K70. Здесь выделена алкогольная жировая дистрофия печени (жирная печень), алкогольный гепатит, алкогольный фиброз и склероз, алкогольный цирроз, алкогольная печеночная недостаточность (острая, подострая, хроническая), алкогольная болезнь печени неуточненная. Все эти заболевания и вызываются качественным, в том числе самым дорогим, официально произведенным как в России, так и во Франции, да и в любой другой развитой стране, алкоголем.

В МКБ 10 алкогольная болезнь печени не подразделяется на болезни, вызываемые водкой, вином, коньяком, виски или пивом. Пагубное воздействие не определяется типом алкоголя, так как любой алкогольный напиток включает этиловый спирт, который, согласно нормативным документам, является ядом. В свое время Авраам Линкольн отметил, что алкоголизм возникает не из-за употребления плохого алкоголя, а из-за злоупотребления хорошим. Это высказывание справедливо и по отношению к АБП. То, что наши пациенты называют «плохой водкой» и/или суррогаты алкоголя, вызывает не алкогольную болезнь печени, а ее токсическое поражение, которому в МКБ 10 отведена самостоятельная рубрика K71. Поэтому безосновательно надеяться на то, что при употреблении качественного алкоголя не будет цирроза печени. Выявлено увеличение риска смерти от ЦП у мужчин и женщин, употреблявших 12–24 г этанола в день. У женщин риск значительно повышался при употреблении алкоголя до 12 г/день [8]. Таким образом, краеугольным камнем первичной медицинской профилактики является постулат об отсутствии безопасных доз алкоголя.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение дальнейшего развития заболевания, его осложнений. Проблема вторичной профилактики алкогольного цирроза печени практически тесно переплетена только с российской проблемой использования гепатопротекторов, список которых в отечественной аптечной сети растет с каждым годом и насчитывает уже более 40 препаратов. Это вызывает у некоторых врачей и пациентов ложную надежду на возможность успешного лечения алкогольной болезни печени. Но результатов рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых (так называемых достоверных) исследований для большей части гепатопротекторов, подтверждающих их эффективность и безопасность, не существует либо полученные данные свидетельствуют о том, что, за небольшим исключением, эффект исследуемых препаратов равен эффекту плацебо. Следовательно, становится понятным, почему при постоянно растущих затратах на приобретение гепатопротекторов в России растет смертность от заболеваний печени. В 2014 г. на так называемые гепатопротекторы израсходовано более 12 млрд

рублей. При этом смертность от ЦП в том же году, согласно докладу министра здравоохранения «О демографической ситуации в России», увеличилась.

Медицина — это наука и практика. Научным фактом, подтверждающим или отрицающим эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата, являются данные обзора нескольких достоверных исследований или одного, но с достаточным количеством включенных в него пациентов. Считается, что плохой учитель преподносит истину, хороший — учит ее находить. При оценке эффективности и безопасности лекарств с точки зрения доказательной медицины ориентироваться необходимо не на мнения экспертов и специалистов, а на результаты рандомизированных клинических исследований. Таких исследований немного, но именно они имеют самый высокий уровень доказательной базы.

Для анализа результатов клинических исследований целесообразно все используемые в России гепатопротекторы разделить на 4 группы.

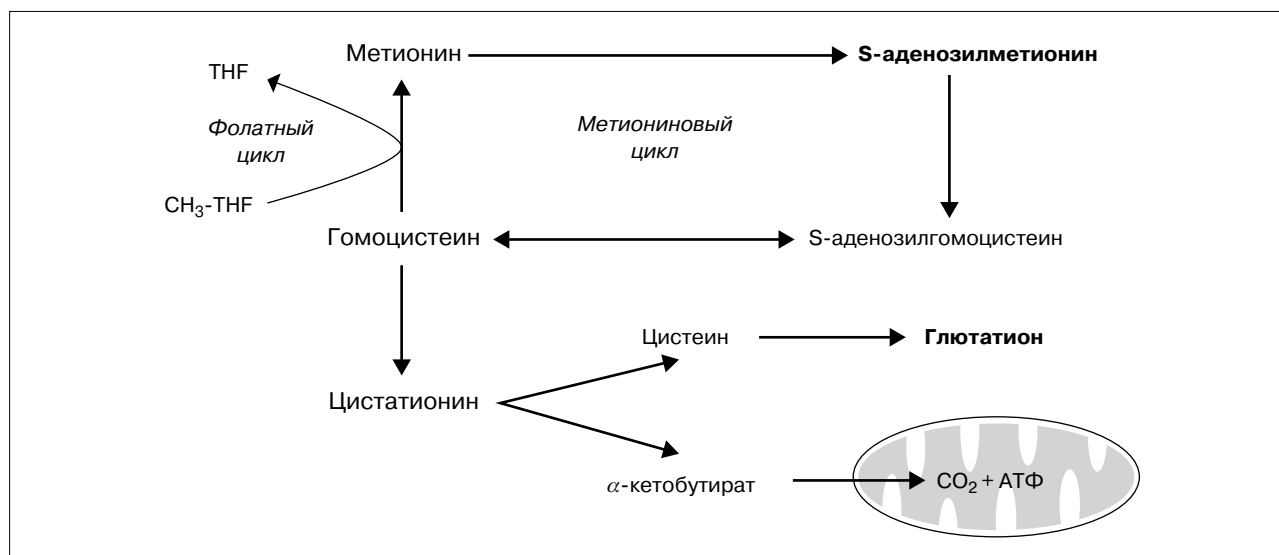
- С доказанной эффективностью (адеметионин) [9–12];
- С доказанной неэффективностью (эссенциальные фосфолипиды и препараты расторопши (молочного чертополоха) [10, 13–17];
- С недоказанной (дискуссионной) эффективностью, особенно по критерию выживаемости — *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК) и L-орнитин L-аспартат [18, 19];
- Гепатопротекторы, которые не имеют ни одного достоверного двойного слепого мультицентрового исследования, — аллохол, ропрен, ремаксол, танацехол, холензим, гепатосан, ЛИВ 52 и т. д.

Гепатопротекторы с доказанной эффективностью

В настоящее время этот список очень короткий и включает лишь адеметионин. В данную группу необходимо было также отнести и преднизолон. Но в сознании терапевтов последний редко ассоциируется с понятием гепатопротектора, хотя при алкогольном гепатите с печеночной недостаточностью именно преднизолон может изменить прогноз заболевания.

Адеметионин — это *международное непатентованное наименование* (МНН). Патентованные (торговые) названия: Heptral (Россия и страны СНГ), Heptror (Россия), Samir (Италия), Dopamet (Италия), Gumbarel (Германия), Adomet (Таиланд), Transmetil (Италия, Китай, Чехия), Denosyl (Австралия, Новая Зеландия), Sameron (Южная Корея), Tunik (Аргентина), S-Amet, Isimet, Moodlift и др. Таким образом, в России адеметионин представлен гептралом и гептором.

В 1999 г. эффективность адеметионина при алкогольном ЦП доказана в рандомизированном



Метаболизм метионина в гепатоците

двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном испанским профессором J.M. Mato [10]. Согласно результатам этого исследования, применение адеметионина в течение 24 мес значительно повышает выживаемость больных алкогольным ЦП с классами А и В печеночной недостаточности по шкале Чайлда–Пью (29% против 12%, $p=0,025$).

Адеметионин синтезируется в печени человека из метионина — Met (незаменимой аминокислоты, содержащейся в мясе, рыбе, яйцах, молочных продуктах) посредством фермента метионинаденозилтрансферазы (МАТ). При заболеваниях и повреждениях печени активность МАТ снижается пропорционально тяжести заболевания, что сопровождается ростом концентрации метионина и снижением уровня адеметионина и глутатиона. Адеметионин является предшественником глутатиона, который, в свою очередь, участвует во всех механизмах клеточной защиты (см. рисунок). Повышение концентрации Met и снижение уровня адеметионина и глутатиона в эксперименте через короткое время вызывает стеатоз печени, а через более продолжительный период — формирование гепатоцеллюлярной карциномы. В этой ситуации

становится непонятным назначение при ЦП либо тяжелых гепатитах препаратов, содержащих Met (см. таблицу). Как правило, в случае риска развития печеночной комы классическим в лечении этих заболеваний является ограничение перорально поступающего белка (диета с исключением пищи, богатой метионином).

Адеметионин содержится во всех клетках человеческого организма, больше всего в печени (месте образования) и головном мозге (основном месте потребления). Большинство психических заболеваний протекают с его дефицитом. Антидепрессивная активность адеметионина, достоверно доказанная рядом исследований, является при АБП крайне важной, поскольку пациенты, испытывающие депрессию, потребляют гораздо больше алкоголя либо переедают (особенно в вечернее и ночное время), иногда делают и то, и другое.

Приводим результаты клинических исследований.

В 1993 г. Р. Salmaggi провел двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было оценить эффективность адеметионина в таблетках при лечении депрессии у женщин в постменопаузе. Обследовано 80 женщин в

Гиперметионинемия, снижение уровня трансметилирования, реметилирования и транссulфурирования у пациентов с циррозом печени*

Показатель	Контроль, ммоль/л	Цирроз, ммоль/л	p
Содержание Met	25±2	50±5	<0,001
Клиренс Met	2050±141	774±103	<0,05
Обмен Met	42±4	27±3	<0,001
Транссulфурация	11±0,8%	2,2±0,4%	<0,001

*По данным Kinsell L.W. и соавт. Science 1947; 106(2763):589; Horowitz J.H. и соавт. Gastroenterology 1981; 81(4):668-75; Avila M.A. и соавт. J Hepatol 2000; 33(6):907-14; Russmann S. и соавт. Hepatology 2002; 36(5):1190-6; Heidelbaugh J.J., Bruderly M. Am Fam Physician 2006; 74(5):756-62.

возрасте от 45 до 59 лет, у которых наблюдалось выраженное депрессивное расстройство между 6-м и 36-м месяцем после естественной менопаузы или гистерэктомии. Все обследуемые прошли 30-дневное лечение либо адеметионином (1600 мг/сут *per os*), либо плацебо. Было зарегистрировано значительное улучшение в группе адеметионина по сравнению с группой плацебо с 10-го дня исследования [12].

В 1994 г. G.M. Bressa проанализировал 19 клинических исследований, проводившихся с целью оценки антидепрессивного эффекта адеметионина. Результат мета-анализа продемонстрировал сопоставимость эффективности адеметионина и стандартных трициклических антидепрессантов в лечении депрессивных синдромов [9].

В 2010 г. в Бостонском центре по лечению резистентных депрессий G.I. Parakostas обследовал 73 пациентов, устойчивых к 6-недельной терапии ингибиторами обратного захвата серотонина. Дополнительно им назначали пероральный прием либо адеметионина в дозе 800 мг 2 раза в день, либо плацебо в течение 6 недель. Основным критерием оценки был ответ в соответствии со шкалой Гамильтона (HAM-D). Результат исследования: HAM-D ответ и ремиссия были в 2 раза выше у пациентов, получавших дополнительно адеметионин (36,1 и 25,8% против 17,6 и 11,7% соответственно) [11].

Гепатопротекторы с доказанной неэффективностью

Данная группа включает *эссенциальные фосфолипиды* (ЭФ) и препараты расторопши. Научные исследования эффективности эссенциальных фосфолипидов неразрывно связаны с именем известного американского ученого Чарлза Либера, который длительное время работал в медицинском центре для ветеранов армии США. Решение проблемы снижения вредного влияния алкоголя на организм человека стояло перед ним остро.

В 1994 г. при исследовании эффективности ЭФ при хронической алкогольной интоксикации у обезьян (бабуинов) Ч. Либером были получены обнадеживающие результаты, которые, вероятно, легли в основу применения российскими врачами данных средств у человека [20]. Но в 2003 г. ученым было завершено исследование эффективности эссенциальных фосфолипидов при ХАИ у людей [13]. Полученные им результаты были настолько разочаровывающими, что эссенциальные фосфолипиды перестали использоваться в лечебных целях и в США, и в большинстве стран Европейского союза.

Дизайн исследования, выполненного Ч. Либером, заключался в следующем. Было обследовано 789 ветеранов, злоупотребляющих алкоголем, средний возраст которых составил 48 лет. Всем выполнялась пункция печени. После

этого были сформированы две группы: в основной пациенты получали эссенциальные фосфолипиды в течение 24 мес, в контрольной — плацебо. Через 2 года у всех обследованных была повторно выполнена пункция печени. Критерием эффективности лечения послужило прогрессирование фиброза в выделенных группах. Различий между ними не выявлено: прогрессирование фиброза в основной группе зарегистрировано у 22,8% пациентов, в контрольной — у 20%. Авторы исследования сделали вывод, что 2-летнее применение эссенциальных фосфолипидов у людей не влияет на прогрессирование фиброза печени [13].

Эссенциальные фосфолипиды в России представлены лекарственными препаратами либо из высушенной субстанции соевых бобов, либо из соевого лецитина. Эссенциальные фосфолипиды не имеют международного непатентованного наименования из-за отсутствия у них фармацевтической субстанции. В России они представлены следующими торговыми названиями: эссенциале форте Н, резалют, эссливер форте, эсслидин, ливолин, пероральный фосфоглив, фосфонциале. Основой всех перечисленных препаратов являются соевые бобы.

Следующая группа гепатопротекторов с доказанной неэффективностью — препараты расторопши: карсил, легалон, лепротек, силимарин, силибинин, силимар, силибор, гепабене. Эта группа по тем же причинам имеет МНН. Многочисленными исследованиями доказана безопасность препаратов из расторопши, но, к сожалению, установлена также и их неэффективность. Последнее доказано: двойным слепым исследованием J.C. Trinchet, и соавт. [17], мультицентровым рандомизированным контролируемым двойным слепым исследованием A. Pares и соавт. [21], мета-анализом, выполненным R. Saller и соавт. [15, 16], систематическим обзором кохрановской гепатобилиарной группы A. Rambaldi и соавт. [14].

До 1998 г. эффективность препаратов расторопши оставалась неясной [17]. Но проведенное в 1998 г. рандомизированное мультицентровое двойное слепое исследование окончательно развеяло надежды в отношении указанных препаратов (силимарина) [21]. Результаты данного исследования в последующем подтверждены и мета-анализом клинических испытаний в 2001 и 2008 гг., а также в исследованиях кохрановской гепатобилиарной группы [14]. Различия между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени были незначимы [15, 16]. По данным кохрановской гепатобилиарной группы, экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев при АБП, гепатите В, гепатите С (во всех группах) [14].

Гепатопротекторы, требующие дополнительных доказательств эффективности

Эта группа состоит из урсодезоксихолевой кислоты и L-орнитина L-аспартата.

Препараты УДХК — урсофальк, урсосан, урсодез, ливодекса, урсором, урсолив. Наименование «урсодезоксихолевая кислота» рекомендовано ВОЗ и является МНН. Согласно инструкции применение оригинального препарата и большинства дженериков УДХК имеет три показания: растворение камней; *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ) — при отсутствии декомпенсации; рефлюкс-эзофагит. Случаются неподдающиеся здравому смыслу ситуации, при которых имеются разные показания для медицинского применения УДХК в стране-производителе (как правило, общепризнанные) и в России.

Однако если говорить о гепатопротективном свойстве УДХК, то существует лишь одно официально зарегистрированное показание, полученное на основании достоверных исследований, — это ПБЦ при отсутствии декомпенсации. Системный анализ 16 клинических рандомизированных исследований, проведенный в 2001 г., показал, что назначение УДХК сопровождается снижением концентрации билирубина, активности *аланин-аминотрансферазы* (АлАТ), но на выживаемость, качество жизни, гистологическую картину она не влияет [19]. В последующем в рекомендациях Европейского общества по изучению печени 2009 года указано, что при адекватных дозах и раннем начале лечения ПБЦ, особенно сопровождающегося значительным снижением уровня АлАТ, применение препаратов УДХК все-таки положительно сказывается на выживаемости. Но это касается только больных именно ПБЦ, как правило, имеющих повышенный или высокий титр антимиохондриальных антител. При декомпенсации ПБЦ назначать УДХК нельзя. Достоверных исследований, подтверждающих ее эффективность при АБП, нет. В настоящее время показания к использованию препаратов УДХК бездоказательно расширяются.

При рассмотрении результатов 8 рандомизированных контролируемых исследований получены достоверные доказательства того, что L-орнитин L-аспартат (гепамерц, орнитин, орнитокс) по эффективности превосходит плацебо-контроль в рамках устранения *печеночной энцефалопатии* (ПЭ) и снижения сывороточного уровня аммиака без повышения частоты нежелательных явлений и снижения показателя переносимости лечения. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора, L-орнитин L-аспартата не обеспечивает улучшения выживаемости. Более того, совокупные данные двух клинических исследований свидетельствуют о том, что L-орнитин L-аспартат и лактулоза обладают равной эффективностью в купировании ПЭ [18].

Гепатопротекторы, не имеющие достоверных (рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых двойных слепых) исследований

В эту группу мы объединили препараты (аллохол, ропрен, ремаксол, сибектан, танацехол, гепатосан, прогепар и т. д.), по которым не было проведено контролируемых рандомизированных клинических исследований и которые, практически кроме России, нигде больше не используются. При отсутствии достоверных исследований судить о безопасности и эффективности данных препаратов не представляется возможным. Один из таких препаратов — сибектан, состоящий из листьев березы и зверобоя, может оказаться гепатотоксичным, поскольку этим свойством обладает зверобой.

Заключение

Лучший гепатопротектор — это врач. Врач, который в своей работе опирается на результаты достоверных клинических исследований, а не на мнения экспертов и специалистов; врач, убежденный в том, что безопасных доз алкоголя не существует; врач, рекомендующий вакцинацию против гепатита В; врач, знающий, что в настоящее время практически только два препарата — преднизолон и адеметионин — достоверно повышают выживаемость пациентов при алкогольной болезни печени.

Список литературы

1. European Detailed Mortality Database (<http://data.euro.who.int/dmdb/>).
2. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2011; 1:76-81.
2. Bobrov A.N., Belyakin S.A., Plyusnin S.V. Etiological pattern of liver cirrhoses according to results of fifteen-year follow-up. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii 2011; 1:76-81.
3. Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В. Взаимозависимость употребления алкоголя и смертности от цирроза печени. Воен-мед журн 2009; 330(9):48-54.
3. Belyakin S.A., Bobrov A.N., Plyusnin S.V. Interrelation of alcohol consumption and mortality of liver cirrhosis. Voen-med zhurn 2009; 330(9):48-54.
4. Хазанов А.И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998; 8(2):50-60.
4. Khazanov A.I. Semicentennial experience of monitoring liver cirrhosis patients. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1998; 8(2):50-60.
5. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. Addiction 2001; 96(1):19-33.
6. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. Медгиз, 1950; 1:181.

6. *Botkin S.P.* Course of internal diseases and clinical lectures. Medgiz, 1950; 1:181.
7. *Edwards G., Anderson P., Babor T.F.* Alcohol policy and the public good. Oxford: University Press, 1995; 240.
8. *Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Balunas D., Patra J.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29:437-45.
9. *Bressa G.M.* S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:7-14.
10. *Mato J.M., Camara J., Caballeria L.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-9.
11. *Papakostas G.I., Mischoulon D., Shyu I., Alpert J.E., Fava M.* S-Adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2010; 167:942-8.
12. *Salmaggi P., Bressa G.M., Nicchia G., et al.* Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother Psychosom* 1993; 59:34-40.
13. *Lieber C.S., Robins S.J., Li J.* Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterol* 1994; 106:152-9.
14. *Rambaldi A., Bradley P.J., Iaquinto G.* Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases — a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2583-91.
15. *Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.* An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15(1):9-20.
16. *Saller R., Meier R., Brignoli R.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61(14):2035-63.
17. *Trinchet J.C., Coste T., Levy V.G.* Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13(4):120-4.
18. *Bai Ming, Zhiping Yang, Xingshun Qi.* L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(5):783-92.
19. *Gluud C., Christensen E.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 4.
20. *Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F.* Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(11):1765-72.
21. *Pares A., Planas P., Torres M.* Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: Results of a controlled double-blind randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28:615-21.