

Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Повышенная утомляемость/слабость оказывает существенное влияние на состояние больных при заболеваниях печени. Как один из наиболее перспективных препаратов для ее лечения рассматривается адеметионин.

Цель исследования. Систематизация опубликованных данных по лечению гепатогенной слабости адеметионином.

Материалы и методы. Проведен поиск по базам PubMed, EMBASE, Embase®, Medline®, eLIBRARY.ru работ, опубликованных в 1952–2018 гг.

Результаты и обсуждение. Выявлено 16 работ, посвященных применению адеметионина при заболеваниях печени и оценивающих динамику симптома слабость, среди них одно двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, три открытых рандомизированных исследования, большинство работ являлись многоцентровыми открытыми наблюдательными программами. Исследования включали 3238 пациентов (из которых 2820 вошли в окончательный анализ данных) и широкий спектр заболеваний печени: алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, цирроз печени разного генеза, вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени. Использовались различные дозы, пути введения адеметионина и длительность курса.

Заключение. Адеметионин, независимо от пути введения, эффективен в лечении слабости при различных заболеваниях печени, как при краткосрочном, так и при длительном применении. Следует предполагать дозозависимый эффект препарата и возможность сохранения последствия по окончании курса лечения, но это требует дальнейшего изучения в рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: слабость, утомляемость, заболевания печени, лечение, адеметионин, S-аденозилметионин.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 134–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130

Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review

K.L. Raikhelson, E.A. Kondrashina

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Fatigue has a significant effect on the condition of patients with liver disease. Ademethionine is considered one of the most promising drugs for its treatment.

Aim. To systematize the published data on the treatment of hepatogenic fatigue with ademethionine.

Materials and methods. Search was performed using databases PubMed, EMBASE, Embase®, Medline®, eLIBRARY.ru, published in 1952–2018.

Results and discussion. 16 articles were found on the use of ademethionine in liver diseases and the assessment of the dynamics of the symptom of fatigue, including 1 double-blind, randomized, placebo-controlled study, 3 open randomized studies; most of the works were multicenter open observation programs. The studies included 3238 patients (of which 2820 were included in the final data analysis) and a wide range of liver diseases: alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cirrhosis of different causes, viral hepatitis, drug-induced liver injury. Different doses, routes of administration of ademethionine and the duration of the course were used.

Conclusions. Ademethionine, regardless of the route of administration, is effective in the treatment of fatigue due to different liver disease in the short and long term. The dose-dependent effect of the drug and the possibility of maintaining post-effect after end of the treatment course should be assumed, but this requires further study in randomized clinical trials.

Keywords: fatigue, treatment, liver disease, ademethionine, S-adenosylmethionine.

For citation: Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 134–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130

в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВПХ – внутрипеченочный холестаза
ГУ/С – гепатогенная утомляемость/слабость
ИЛ – интерлейкин
ЛПП – лекарственные поражения печени

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
п/о – перорально
ПБХ – первичный билиарный холангит
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ЦНС – центральная нервная система

Повышенная утомляемость/слабость/усталость является спутником многих хронических заболеваний, но особенно часто развивается при болезнях с воспалительным компонентом, в том числе при заболеваниях печени [1–4], однако этому симптому обычно отводится недостаточно внимания. Определение понятия «повышенная утомляемость/слабость» в медицинской литературе затруднено. В англоязыч-

ных источниках существует термин «fatigue», которому в богатом синонимами русском языке соответствует сразу несколько слов (усталость, утомляемость, низкая работоспособность, апатия, астения), каждое из которых имеет свою смысловую окраску. Зарубежные авторы считают, что повышенная утомляемость/слабость представляет собой сложный для валидизированной количественной оценки

симптом, который включает в себя целый ряд жалоб: недомогание, усталость, летаргию, истощаемость, отсутствие мотивации, потерю социальных интересов [5, 6]. В дальнейшем тексте статьи для унификации мы будем использовать термин «гепатогенная утомляемость/слабость» (ГУ/С).

При болезнях печени, независимо от их этиологии и стадии, ГУ/С является распространенным симптомом и клинически значима у 50% больных [7]. Она более изучена при холестатических заболеваниях, при других – ее распространенность определена хуже. По отдельным данным, ГУ/С обнаруживается у 70% пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), у 75% – с алкогольной болезнью печени, у 40% – с лекарственными поражениями печени (ЛПП) [8, 9]. Этот симптом ухудшает качество жизни и повседневную деятельность при заболеваниях печени [10, 11], негативно влияет на физическую активность (73%), семейную жизнь (57%) и работу (30%) [12]. ГУ/С часто ассоциируется с другими состояниями, обусловленными нарушениями процессов нейротрансмиссии в головном мозге: дневной сонливостью, вегетативной дисфункцией, когнитивными расстройствами, повышенной тревожностью и депрессией [2, 3, 13–16]. К тому же наличие ГУ/С может отрицательно влиять на выживаемость [16–18].

Хотя прогрессирование болезней печени само по себе способствует нарушению функциональной активности, интенсивность ГУ/С может не коррелировать с тяжестью основной патологии и степенью повреждения печени [3]. Так, у 44% пациентов с НАЖБП и выраженной ГУ/С (по данным шкалы FIS) последняя не ассоциировалась ни с биохимическими, ни с гистологическими показателями тяжести повреждения печени, ни с инсулинорезистентностью [14]. Более того, успешное медикаментозное лечение заболеваний и даже трансплантация печени не всегда оказывают положительное влияние на слабость [16, 19, 20].

Проблема борьбы со слабостью при различных заболеваниях не решена. Кохрановский систематический обзор, посвященный лечению слабости или ее облегчению как части паллиативной помощи, анализировал единичные препараты лишь при онкологических болезнях и рассеянном склерозе [21]. В то же время в работах, в которых изучалась именно слабость гепатогенного генеза, в качестве одного из наиболее перспективных препаратов рассматривается адеметионин [4].

Целью исследования являлась систематизация опубликованных данных по лечению ГУ/С адеметионином.

Материалы и методы

Проведен поиск по основным существующим базам литературных данных PubMed, EMBASE, Embase, Medline, eLIBRARY.ru оригинальных работ, опубликованных с 1952 г. по октябрь 2018 г., по ключевым словам «адеметионин» (ademetonine, adenosylmethionine, adenyolmethionine, adenylmethionine, active methionine, adenosylmethionine, S-adenosyl methionine, S-adenosyl(n)methionine, “S”(N)adenosyl(N)methionine or S(N)adenosyl(N)ME adenosylmethionine), «слабость» (fatigue) и взаимосвязанным терминам, таким как «астения», «усталость», «утомляемость» (asthenia, exhaustion, tiredness, weakness). Дополни-

тельно проведен поиск по референтным ссылкам метаанализов и выявленных статей. При обработке данных исключены работы, посвященные внепеченочной патологии, выполненные не на людях, не на взрослых пациентах, а также те исследования, где при анализе текста проявления ГУ/С не удавалось дифференцировать с психиатрическими и другими нарушениями (например, депрессией), а также от слабостью и утомляемостью вследствие сопутствующих заболеваний.

Результаты

Идентифицировано 16 работ, содержащих информацию о применении адеметионина при заболеваниях печени и оценивающих ГУ/С у пациентов с заболеваниями печени среди параметров состояния больных. Суммарно они включали 3238 пациентов (из которых 2820 вошли в окончательный анализ данных изученных работ). Адеметионин назначался при большом спектре заболеваний: алкогольной болезни печени, НАЖБП, первичном билиарном холангите (ПБХ), первичном склерозирующем холангите, циррозе печени разного генеза, остром и хроническом вирусном гепатите, ЛПП. В исследованиях использовались различные дозы, пути введения адеметионина и длительность курса. Общая характеристика исследований приведена в **таблице**. Во всех работах применялся оригинальный препарат адеметионина – Гептрал®.

Для выявления и оценки динамики ГУ/С авторами использовались следующие методики: фиксация жалобы больного на слабость (астению, повышенную утомляемость) или шкала наличие/отсутствие симптома [22–28], 10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала [29], порядковые 3–6-балльные шкалы интенсивности симптома [30–36], специализированные шкалы и опросники [37, 38].

Наибольшее количество работ исследовали разнородные группы пациентов с внутривенным холестазом (ВПХ). Среди них – крупные мультицентровые исследования, в том числе рандомизированные, и работа, выполненная на малой выборке.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполненное M. Frezza и соавт. (1990), включало 220 пациентов с ВПХ при различных заболеваниях печени. Исходно ГУ/С наблюдалась у 59% пациентов в группе исследования и 54,5% – в группе плацебо. Короткий пероральный (п/о) курс адеметионина в дозе 1600 мг/сут обеспечивал значимое, по сравнению с плацебо ($p < 0,01$), снижение интенсивности ГУ/С, оцененной по визуальной аналоговой шкале ($5,5 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,2$ см через 1 нед и до $2,0 \pm 0,2$ см через 2 нед). При этом интенсивность ГУ/С уменьшилась относительно исходных данных более чем у 50% пациентов ($p < 0,01$). Через 30 дней после курса терапии средние показатели ГУ/С не отличались от таковых в группе плацебо [29].

В крупном итальянском мультицентровом открытом контролируемом исследовании пациенты с ВПХ в результате различных хронических заболеваний печени получали адеметионин 2 нед в двух режимах: 500 мг/сут внутримышечно (в/м) или 800 мг/сут внутривенно (в/в). За счет

Контактная информация:

Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф. научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ; тел.: +7(911)911-01-43; e-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Сведения об авторах:

Кондрашина Элина Александровна – к.м.н., доц. научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ; ORCID: 0000-0002-0142-0264

Краткая характеристика исследований

Автор, год	Тип исследования	Число пациентов, включенных в исследование / вошедших в анализ данных	Заболевание	Доза, путь введения адеметионина	Суммарная длительность курса
М. Frezza и соавт., 1990 [29]	Многоцентровое проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах	220/209	ВПХ различного генеза (хронический гепатит, ПБХ, цирроз печени)	1600 мг/сут п/о	2 нед
С.Д. Подымова и соавт., 1998 [32]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	32/32	ВПХ различного генеза (хронический вирусный и алкогольный гепатит, ПБХ, цирроз печени)	800 мг/сут в/в (16 дней), 1600 мг/сут п/о (16 дней)	32 дня
G. Fiorelli, 1999 [30]	Многоцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	640/529	ВПХ различного генеза (цирроз печени, хронический вирусный гепатит, ПБХ, первичный склерозирующий холангит)	500 мг/сут в/м или 800 мг/сут в/в	15 дней
T. Di Perri и соавт., 1999 [31]	Многоцентровое проспективное открытое исследование	399/371	Хронический гепатит и компенсированный цирроз печени	500 мг в/м (2 нед), далее 1500 мг/сут п/о (6 нед)	8 нед
		103/99		500 мг в/м (2 нед), далее 1500 мг/сут п/о (6 нед). 3 цикла с перерывами по 8 нед	24 нед
А.Ю. Барановский и соавт., 2010 [22]	Одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах, контролируемое по стандартному лечению	90/84	Неалкогольный стеатогепатит	1200 и 800 мг п/о 4 мес в сочетании с диетой	4 мес
К.Л. Райхельсон и соавт., 2012 [23]	Одноцентровое ретроспективное исследование	27/27	ПБХ	800 мг/сут, п/о	3 нед
Н.В. Харченко, 2013 [35]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	447/401	ВПХ различного генеза (острый и хронический вирусные гепатиты, токсический гепатит, цирроз печени, стеатоз печени)	Различные режимы. Средние показатели – 400 мг/сут в/в и в/м, 800 мг п/о	В среднем 16,7 (в/в, в/м) и 49,3 (п/о) дня, срок наблюдения – 2 мес
P.M. Virukalpatigopalratnam и соавт., 2014 [24]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	255/244	Неалкогольная жировая болезнь печени с ВПХ	800–1200 мг/сут (98,4% пациентов), менее 800 мг/сут (1,6% пациентов), путь введения не указан	6 нед
Wang Bao-en, 2001 [34]	Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах с контролем по препаратам сравнения	253/148	Острый вирусный гепатит с гепатоцеллюлярной желтухой	1000 мг/сут в/в (2 нед), далее 1000 мг/сут п/о (4 нед)	6 нед

Краткая характеристика исследований (продолжение)

Автор, год	Тип исследования	Число пациентов, включенных в исследование / вошедших в анализ данных	Заболевание	Доза, путь введения адеметионина	Суммарная длительность курса
Wang Bao-en, 2001 [33]	Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах с контролем по препаратам сравнения	148/92	Хронический вирусный гепатит с гепатоцеллюлярной желтухой	1000 мг/сут в/в 4 нед, далее 1000 мг/сут п/о 4 нед	8 нед
М.С. Митин, 2014 [37]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	34/34	Хронический гепатит С	400 мг/сут в/м (2 нед), далее 800 мг/сут п/о (2 нед)	4 нед
М. Бутов и соавт., 2014 [28]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	40/40	Алкогольная болезнь печени в стадии цирроза	800 мг в/в	2 нед
G. Choudhuri и соавт., 2014 [26]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	250/243	Алкогольная болезнь печени с ВПХ (в том числе в стадии цирроза печени)	800–1600 мг/сут п/о – 213 пациентов, менее 800 мг/сут п/о – 22 пациента	6 нед
Ю.Н. Перламутров и соавт., 2014 [25]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	105/105	Лекарственное поражение печени вследствие терапии псориаза	400–800 мг/сут в/в или в/м (2 нед), далее 800–1600 мг/сут п/о (4 нед)	6 нед
А.В. Снеговой и соавт., 2016 [27]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	99/77	Лекарственное поражение печени вследствие химиотерапии	400–800 мг/сут в/в или в/м (2 нед), далее 800–1600 мг/сут п/о (4 нед)	6 нед
E. Wunsch и соавт., 2018 [38]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	24/18	ПБХ	1200 мг/сут п/о	6 мес
В.Т. Ивашкин и соавт., 2018 [36]	Многоцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	72/67	Алкогольная болезнь печени с ВПХ	500–800 мг в/в 2 нед, затем 1500 мг/сут перорально 6 нед (из них 31 пациент – только п/о курс)	8 нед

нерандомизированного распределения в группы в/в терапию получали пациенты с более тяжелой клинической симптоматикой. Однако уменьшение (более чем на 50%) интенсивности ГУ/С или ее исчезновение отмечено в практически аналогичной пропорции в группах: у 72% пациентов при дозе 500 мг в/м и у 69% при дозе 800 мг в/в [30].

T. Di Perri и соавт. (1999) проанализировали курс «step»-терапии адеметионином и его долгосрочное прерывистое применение у больных с хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени. Выраженность ГУ/С значительно снизилась через 2 нед лечения ($p < 0,01$), причем в последующие 6 нед отмечалось дальнейшее

достоверное снижение ее интенсивности ($p < 0,01$). У пациентов, получивших два или три курса терапии, уменьшение выраженности ГУ/С, наблюдаемое в конце первого курса (по сравнению с исходным), было аналогично результатам, полученным в краткосрочном исследовании. Повторные курсы не оказывали достоверного влияния на интенсивность данного симптома [31].

В работе Н.В. Харченко (2013) обследовано 447 пациентов с различными заболеваниями печени и ВПХ в 27 центрах. На 14-й день терапии доля пациентов с уменьшением ГУ/С относительно общего количества пациентов с валидными данными составила 83,2% (95% ДИ 79,2–86,6%), а через 2 мес от начала лечения – 95,0% (95% ДИ 92,3–96,8%). Использовались различные схемы применения препарата, и отмечено, что снижение интенсивности ГУ/С через 2 нед было значимо большим у пациентов, которые принимали среднюю дозу адеметионина 800 мг/сут, по сравнению с теми, кто принимал дозу 400 мг/сут, а также у пациентов, получающих инъекции и таблетки одновременно (что, вероятно, также объясняется большей суточной дозой). Но подробные статистические данные по динамике показателя ГУ/С при получении разных доз адеметионина в статье не представлены [35].

В небольшом исследовании С.Д. Подымовой (1998), в котором более половины пациентов с ВПХ страдали ПБХ, при проведении «степ»-терапии адеметионином у 54% больных отмечалось исчезновение, а у остальных – снижение интенсивности ГУ/С [32].

В ряде исследований изучали пациентов с алкогольной болезнью печени.

В работе индийских ученых G. Choudhuri и T. Singh (2014) пациенты в 21 центре получали 6-недельный курс адеметионина в различных дозах в сочетании со стандартной терапией, используемой в рутинной клинической практике. Число пациентов, предъявлявших жалобу на ГУ/С, снизилось с 80,2 до 38% ($p < 0,0001$). При этом логистический регрессионный анализ с определением показателя «отношение шансов» показал, что один день увеличения продолжительности лечения адеметионином уменьшает симптом «слабость», оцененный как переменная, в 0,971 раза [26].

Российское многоцентровое исследование оценивало «степ»-терапию в течение 8 нед [36]. После лечения доля пациентов с отсутствием ГУ/С увеличилась на 31,1%. Кроме того, если исходно 30 пациентов оценивали интенсивность ГУ/С как максимально выраженную (≥ 3 балла), то к концу исследования подобная интенсивность симптома наблюдалась только у одного пациента.

В работе М. Бутова и соавт. (2014) 2-недельный парентеральный курс адеметионина назначался пациентам с алкогольным циррозом печени. В начале исследования общая слабость и быстрая утомляемость отмечались у всех больных, к 10-му дню терапии они выявлялись у 45 и 55% пациентов, соответственно, а по окончании курса, на 21-й день, – у 15% [28].

В двух многоцентровых наблюдательных проспективных исследованиях оценивалась эффективность адеметионина при ЛПП, протекающих с ВПХ. По данным Ю.Н. Перламутрова и соавт. (2014), изучавших терапию адеметионином при ЛПП у пациентов с псориазом, получавших иммунодепрессанты (наиболее часто метотрексат, реже циклоsporин А и лефлуномид), ГУ/С, как и зуд, относились к наиболее частым симптомам (81,0% пациентов). На 42-й день терапии ГУ/С выявлялась только у 11,4% пациентов ($p < 0,05$) [25]. В работе А.В. Снегового и соавт. (2016) адеметионин в режиме «степ»-терапии получали пациенты

с ЛПП вследствие химиотерапии онкологических заболеваний. Доля пациентов с ГУ/С составила 42,4% в начале исследования, 25,3% на 14-й и 17,2% на 42-й день [27].

В этих работах слабость/утомляемость расценивалась как симптом заболевания печени и при дисперсионном анализе достоверно коррелировала с уровнем цитолиза [27]. Однако при ЛПП все же сложно дифференцировать гепатогенный компонент от слабости вследствие основного заболевания и лекарственных воздействий.

Также имеются данные об эффективности адеметионина при НАЖБП и ее прогрессирующей форме – стеатогепатите.

В отечественной работе, изучавшей эффективность при неалкогольном стеатогепатите 4-месячной терапии адеметионином в сочетании с диетой, пациенты рандомизированы на три группы: получавшие 1200 и 800 мг Гептрала перорально в сочетании с диетой и группой контроля (только диетические рекомендации). Частота ГУ/С, оцененной как астенический синдром, составляла в этих группах исходно 55,2; 63,0 и 53,6%, соответственно. Через 1 мес лечения отмечалась тенденция к ее уменьшению у пациентов в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой контроля, которая достигала достоверных значений через 4 мес терапии: астения выявлялась при дозе 1200 мг у 3,8% ($p < 0,01$), а при дозе 800 мг – у 18,5% больных ($p < 0,05$ в сравнении с 42,9%), а спустя 2 мес после окончания курса – соответственно у 17,2 и 18,5% пациентов ($p < 0,01$ в сравнении с 46,4%) [22].

В многоцентровом (23 центра) индийском наблюдательном исследовании пациентов НАЖБП и ВПХ терапия адеметионином в течение 42 дней использовалась как часть рутинной клинической практики [24]. Результатом явилось снижение доли пациентов, предъявлявших жалобы на ГУ/С, с 70,37 до 20,90% ($p < 0,01$).

Несколько работ, в том числе рандомизированных контролируемых исследований, посвящено пациентам с вирусным гепатитом.

Wang Bao-en (2001) опубликованы результаты китайского мультицентрового исследования по сравнению эффективности 8-недельной «степ»-терапии адеметионином и препаратов традиционной китайской медицины (капиллярин, таншинон) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и гепатоцеллюлярной желтухой. Адеметионин по сравнению с другими препаратами достоверно уменьшал количество пациентов, у которых сохранялась ГУ/С (наблюдалась у 90% пациентов исходно и 28% после 4 нед парентеральной терапии адеметионином против 78% и 14% пациентов группы сравнения, соответственно, $p = 0,05$) [33].

Этим же автором доложены результаты близкого по дизайну исследования у больных с острым вирусным гепатитом, протекавшим с желтухой. ГУ/С при остром процессе, протекавшем с желтухой, отмечалась у 86–88% пациентов. После 7 дней терапии этот симптом выявлялся у 29% пациентов, получавших адеметионин, и у 47% – препараты традиционной китайской медицины ($p = 0,004$), а после 14 дней терапии – соответственно у 7 и 15% пациентов [34].

М.С. Митин (2014) изучал пациентов со среднетяжелым течением хронического гепатита С (РНК HCV+), не получавшим противовирусную терапию. Для оценки ГУ/С применялась субъективная шкала оценки слабости (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI), которая содержит 20 утверждений, отражающих разные аспекты слабости. У пациентов с исходной ГУ/С и признаками вегетативной дисфункции, получавших адеметионин в «степ»-режиме в течение месяца, отмечено достоверное улучшение по

сравнению с исходным уровнем общей оценки ($76,8 \pm 1,1$ против $63,9 \pm 1,2$ балла), а также по подшкалам общей слабости (с $18,1 \pm 0,3$ до $15,2 \pm 0,4$ балла; $p < 0,001$), физической слабости ($15,4 \pm 0,4$ и $12,6 \pm 0,4$ балла; $p < 0,001$), пониженной активности ($15,6 \pm 0,3$ и $13,6 \pm 0,4$ балла; $p < 0,001$). Важно отметить, что достоверное улучшение данных показателей в сравнении с исходным уровнем сохранялось через 1 мес по окончании терапии [37].

Имеются также данные об эффективности адеметионина в лечении ГС при ПБХ, выполненные на небольших группах.

В недавнем открытом исследовании E. Wunsch и соавт. (2018), заявленном как пилотное, пациентки с ПБХ, получавшие базисную терапию урсодезоксихолевой кислотой, дополнительно принимали адеметионин 1200 мг/сут. В работе использовались ряд опросников, направленных на оценку качества жизни и субъективных симптомов, в том числе HRQoL, Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), PBC-27 и PBC-40. Достоверное снижение ГУ/С отмечено по результатам опросника PBC-40 уже через 3 мес ($p = 0,03$), оно сохранялось и по результатам всего курса (данные опросника PBC-27; $p = 0,04$) [38].

Аналогичные данные получены ранее в отечественных исследованиях [23, 32]. Так, при ретроспективной оценке историй болезни 27 пациенток с ПБХ, получавших парентерально адеметионин в дозе 800 мг/сут, 78% пациентов отметили субъективное снижение ГУ/С [23].

Следует отметить, что ни в одной из работ не отмечено серьезных нежелательных явлений, обусловленных приемом адеметионина.

Обсуждение

Патофизиологические механизмы развития ГУ/С сложны и до конца не изучены. В зависимости от происхождения выделяют два типа слабости – центральную и периферическую. При этом считается, что периферическая слабость имеет меньшее значение для пациентов при болезнях печени [2, 6, 39].

Возникновение центральной слабости связано с изменениями в центральной нервной системе (ЦНС) [39], но пути коммуникации между пораженной заболеванием печенью и головным мозгом пока недостаточно ясны. В последние годы появились исследования, предполагающие связь центральной слабости с недостаточностью интеграции нейронных путей, соединяющих базальные ганглии и высшие центры коры головного мозга [40–42]. При этом изменения центральной нейронной активности, приводящие к поведенческим изменениям при болезнях печени, могут возникать и в отсутствие какого-либо патологического повреждения ткани ЦНС [1, 2].

Также предполагается, что существуют некие периферические сигнальные пути между пораженной печенью и головным мозгом, активация которых влечет за собой нарушение процессов центральной нейротрансмиссии с появлением клинических проявлений слабости и изменением поведения [7, 43]. Потенциальными путями такой коммуникации считаются: нейронный путь, путь с участием цереброэндотелиальных клеток, путь через области мозга без гематоэнцефалического барьера, связь посредством иммунных клеток [43, 44].

Афферентные волокна блуждающего нерва, участвующие в иннервации печени, обладают иммунореактивной и нейропептидной активностью, что способствует обмену информацией между печенью и теми зонами головного мозга, которые не только генерируют простые автономные

и соматические рефлексы, но и поведение [2]. По мнению L. Jorson и соавт. (2016), именно вегетативная дисфункция ассоциирована со слабостью и когнитивными нарушениями при ПБХ [7].

Особого внимания заслуживает связь повышения уровня системного фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), наблюдающегося при болезнях печени, с вегетативными нарушениями, выявленными как на животных моделях, так и в клинических исследованиях [43–46]. Она позволяет предположить, что именно ФНО- α является важным звеном между хроническим повреждением печени и вегетативной дисфункцией, проявляющейся слабостью [4].

Активации цереброэндотелиальных клеток способствует их взаимодействие с цитокинами ФНО- α , интерлейкинами (ИЛ) -1 β и -6, которые синтезируются и попадают в системный кровоток в ответ на повреждение ткани печени [47]. В цереброэндотелиальных клетках увеличивается экспрессия молекул адгезии (P-селектина, VCAM-1 и др.), способствующих миграции моноцитов крови с возникновением церебральной моноцитарной инфильтрации [48]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β могут стимулировать синтез вторичных мессенджеров (простагландинов, оксида азота), которые впоследствии могут способствовать развитию изменений в головном мозге и нарушению поведения [49].

Благодаря фенестрации капилляров циркумвентрикулярных органов различные молекулы, включая сигнальные, могут иметь прямой доступ к паренхиме головного мозга в этих зонах [2]. Имеются экспериментальные исследования, в которых введение мышам в системный кровоток провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β вызывало в областях мозга, лишенных гематоэнцефалического барьера, экспрессию c-fos мРНК, мРНК-рецепторов ФНО, увеличение факторов хемотаксиса моноцитов MCP-1/CCl2 [50, 51]. У больных с поражением печени повышение в крови уровня ФНО- α сопровождалось моноцитарной инфильтрацией субфорникальной области головного мозга [52]. Однако прямых доказательств роли данного сигнального периферического пути в развитии ГУ/С при болезнях печени пока недостаточно.

Исследования на животных моделях демонстрируют связь системного воспаления с циркулирующими лейкоцитами и иммунными клетками ЦНС. Так, у мышей с воспалением печени, вызванным лигированием желчных протоков, наблюдалось двукратное увеличение количества циркулирующих моноцитов, причем большая их часть продуцировала ФНО- α [48]. Провоспалительные цитокины способствовали активации резидентных иммунных клеток в головном мозге (микроглия), которые начинали экспрессировать хемоаттрактанты для моноцитов MCP1/CCl2. Заслуживает внимания факт, что моноциты преимущественно обнаруживаются в областях головного мозга (базальные ганглии, моторная кора головного мозга и др.), участвующих в управлении поведением. Моноциты инфильтратов и активированная микроглия также экспрессируют нейромодуляторы, влияющие на процессы центральной нейротрансмиссии. Важно, что ингибирование церебральной моноцитарной инфильтрации у мышей сопровождалось как уменьшением воспалительного процесса в печени, так и улучшением поведения [52].

Таким образом, данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют важную роль медиаторов межклеточного взаимодействия, высвобождаемых во время воспаления печени (ФНО- α и др.) в процессах коммуникации между печенью и головным мозгом, а следовательно, и с механизмами развития слабости [52, 53]. Это позволяет предположить, что ингибирование продукции

и/или активности этих цитокинов (включая ФНО- α) при заболеваниях печени может представлять собой новый подход к лечению повышенной утомляемости.

Адеметионин — плейотропная молекула, гепатоцеллюлярная концентрация которой влияет на разнообразные патофизиологические процессы, в том числе окислительный стресс, митохондриальную функцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [54]. При прогрессировании заболеваний печени происходит редукция синтеза адеметионина, не зависящая от этиологии заболевания [55]. Известно, что пониженный уровень адеметионина в печени сенсibiliзирует печень для высвобождения провоспалительных цитокинов, что может быть предотвращено заместительной терапией [56]. В ряде доклинических моделей заболевания печени показано, что адеметионин влияет на продукцию ФНО- α [57–62]. Так, экзогенный адеметионин подавлял продукцию провоспалительного ФНО- α и повышал выработку противовоспалительного ИЛ-10 в макрофагах, а также модулировал экспрессию воспалительных генов в сочетании с изменениями в специфическом геном ДНК-метилировании [59–61]. Именно эти патогенетические эффекты адеметионина, вероятно, объясняют его эффективность в лечении повышенной утомляемости при заболеваниях печени. Дополнительные нейропротективные эффекты адеметионина в головном мозге обеспечивают его преимущество перед другими гепатопротекторами в терапии неспецифической симптоматики при заболеваниях печени [63].

Нами проанализировано 16 работ, посвященных различным заболеваниям печени, в которых наряду с другими признаками оценивалась ГУ/С. Среди них выявлено одно двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, три открытых рандомизированных сравнительных исследования, большинство работ представляли собой многоцентровые открытые наблюдательные программы. Наиболее крупные выборки отмечались при изучении смешанных групп с ВПХ вследствие различных заболеваний [29, 30, 35], также имеются большие исследования, оценивавшие отдельные нозологические формы [26, 33].

Во всех изученных работах показано статистически значимое влияние адеметионина на ГУ/С. Этот позитив-

ный эффект наблюдался при различных дозах, методах и режимах введениях и длительности курса применения препарата.

Адеметионин был эффективен при применении короткими 2–3-недельными курсами [23, 28–30], а также курсами средней продолжительности — месяц и более [24, 27, 31, 34–37]. В двух работах продолжительность непрерывного курса составляла 4 и 6 мес [22, 38]. В одном исследовании повторное назначение препарата не позволило достичь большего эффекта на ГУ/С [31]. В других работах более долгосрочное применение позитивно влияло на уменьшение ГУ/С у пациентов с заболеваниями печени [22, 26].

В ряде работ показано дозозависимое действие адеметионина [22, 35]. В одном исследовании меньшие дозы оказывали аналогичное большим влияние [30]; это может быть объяснено тем, что высокие дозы вводились более тяжелым пациентам, что нивелировало дозозависимый эффект.

В одной публикации отмечалось уменьшение симптома ГУ/С на фоне курса терапии адеметионином, при последующем наблюдении не отличавшееся от группы сравнения [29]. В целом ряде работ, напротив, отмечалось статистически достоверное последствие препарата на повышенную утомляемость при заболеваниях печени [22, 28, 31, 37].

Заключение

Адеметионин, независимо от пути введения, эффективен в лечении ГУ/С как при краткосрочном, так и при длительном применении при различных заболеваниях печени. Следует предполагать дозозависимый эффект препарата и возможность сохранения последствия по окончании курса терапии, но это требует дальнейшего изучения в рандомизированных клинических исследованиях.

Конфликт интересов.

К.Л. Райхельсон является спикером, участником совета экспертов и со-исследователем клинических исследований компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Э. А. Кондрашина является спикером компании ООО «Эбботт Лэбораториз».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- D'Mello C, Swain MG. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9-20. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.009
- Newton J, Jones D. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;56:46-55. doi: 10.1016/s0168-8278(12)60006-3
- Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2018. doi: 10.1111/liv [Epub ahead of print]. Accessed 20 October 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13919>
- Swain MG. Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181-8. doi: 10.1155/2006/624832
- Patidar KR, Bajaj JS. Tired of Hepatitis B? *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):953-4. doi: 10.1007/s10620-016-4067-8
- Jopson L, Dyson JK, Jones DE. Understanding and Treating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):131-42. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.007
- Elliott C, Frith J, Day CP, Jones DE, Newton JL. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2383-91. doi: 10.1007/s10620-013-2657-2
- Chen SS, Yu KK, Huang C, Li N, Zheng JM, Bao SX, Chen MQ, Zhang WH. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury in a Chinese hospital: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34):e4683. doi: 10.1097/md.0000000000004683
- Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004;53:413-9. doi: 10.1136/gut.2003.027581
- Melles GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology*. 2013;58(1):273-83. doi: 10.1002/hep.26365
- Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1998;43(5):705-10. doi: 10.1136/gut.43.5.705
- Jones DE. Fatigue in cholestatic liver disease: Is it all in the mind? *J Hepatol*. 2007;46:992-4. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.006

14. Newton JL, Jones DEJ, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, Day CP. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease is severe and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57:807-13. doi: 10.1136/gut.2007.139303
15. Newton JL. Systemic Symptoms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2010;28:214-9. doi: 10.1159/000282089
16. Jones DE, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince MI, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut*. 2006;55(4):536-41. doi: 10.1136/gut.2005.080317
17. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A. Characteristics and long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:457-67. doi: 10.3109/0036520903555861
18. Jones DEJ, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *J Hepatol*. 2010;53:911-7. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.001
19. Bona MD, Ponton P, Ermani M, Lemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P, Gerunda G, Naccarato R, Rupolo G, Burra P. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol*. 2000;33:609-15. doi: 10.1034/j.1600-0641.2000.033004609.x
20. Van Ginneken BTJ, van den Berg-Emons RJG, van der Windt A, Tilanus HW, Metselaar HJ, Stam HJ, Kazemier G. Persistent fatigue in liver transplant recipients: a two year follow-up study. *Clin Transpl*. 2010;24:10-6. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01083.x
21. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):23-7. doi: 10.1002/jcsm.12101
22. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гепптрал®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3-10 [Baranovsky AYU, Raykhelson KL, Marchenko NV. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii = Clin Perspect Gastroenterol Hepatol*. 2010;9(1):3-10 (In Russ.)].
23. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Барановский А.Ю. Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):90-5 [Raykhel'son KL, Mitel'glik UA, Zubareva AS, Marchenko NV, Semenov NV, Baranovskiy AU. Principles and perspectives of primary biliary cirrhosis therapy. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):90-5 (In Russ.)].
24. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral® (Ademetionine) in Intrahepatic Cholestasis due to Chronic Non-Alcoholic Liver Disease: Subgroup Analysis of Results of a Multicentre Observational Study in India. *J Clin Exper Hepatol*. 2014;4(Suppl. 2):S33 doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.071
25. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, Orlov E, Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(12):5163-9. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-5169
26. Choudhuri, G., Singh, T. Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicenter observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci* [Online]. 2014;2(3):831-41 (Accessed October 6, 2018). <http://www.ijrshs.com/issues.php?val=Volume2&iss=Issue3>
27. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейна Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гепптрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):142-56 [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, Manzyuk LV, Kreynina YuM, Kagoniya LM. Final Results Prospective, Multicenter Program P12-717 (Same Application In Chronic Liver Disease, Conditionality Of Drug-Induced Liver Injury Due To Chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of Russian Oncological Research Center named after N.N. Blokhin*. 2016;27(2):142-56 (In Russ.)].
28. Бутов М., Василевская А., Мнихович М., Маслова О. Адеметионин при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени: клинико-экспериментальное исследование. *Врач*. 2014;(6):49-52 [Butov M, Vasilevskaya A, Mnikhovich M, Maslova O Ademetionine in alcohol-related liver diseases: a clinical and experimental study. *Vrach*. 2014;(6):49-52 (In Russ.)].
29. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211-5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
30. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335-48. doi: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
31. Di Perri T, Sacco T, Festi D. The SMACK Investigator Group. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. *Gastroenterol Int*. 1999;12(2):62-8.
32. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата Гепптрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998;76(10):45-8 [Podymova SD, Nadinskaia MYu. Clinical trial of Heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*. 1998;76(10):45-8 (In Russ.)].
33. Wang Bao-en. Ademetionine 1,4 Butanedisulphonate vs Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Hepatocellular Jaundice Complicating Chronic Viral Hepatitis. *Clin Drug Investigat*. 2001;21(11):765-73. doi: 10.2165/00044011-200121100-00004
34. Wang Bao-en. Ademetionine 1,4-Butanedisulphonate vs Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Acute Viral Hepatitis with Hepatocellular Jaundice. *Clin Drug Investigat*. 2001;21(10):685-94. doi: 10.2165/00044011-200121100-00003
35. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое обсервационное исследование. *Сучасна Гастроентерологія*. 2013;5(73):60-8 [Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of the intrahepatic cholestasis in the routine clinical practice in Ukraine: prospective postmarketing observational study. *Suchasna Gastroenterologiya = Contemp Gastroenterol*. 2013;5(73):60-8 (In Russ.)].
36. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, Uspenskiy YP, Fominih JA, Rozanov AV, Tolkacheva VV, Sotnikova T, Alikhanov BA, Gorbacheva IA, Ershova OB, Znakhurenko AA, Sokolov KA, Sander-Struckmeier S. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):208-19. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
37. Митин М.С. Применение адеметионина (гепптрал) для терапии астеновегетативного синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Научные ведомости БелГУ Серия: Медицина. Фармация*. 2014;11(182):68-71 [Mitin MS. Application Ademetionine (Geptral) For Therapy Astenovegetativ Syndrome in Patients with Chronic Hepatitis C. *Nauchnye ведомosti BelGU Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy*. 2014;11(182):68-71 (In Russ.)].
38. Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, Milkiewicz M, Krawczyk M, Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(3):273-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
39. Austin PW, Gerber L, Karrar AK. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5):1489-91. doi: 10.1111/liv.12784
40. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
41. Grover VP, Southern L, Dyson JK, Kim JU, Crossey MME, Wylezinska-Arridge M, Patel N. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44 (9):936-45. doi: 10.1111/apt.13797

42. Mosher VAL, Swain MG, Pang JXQ, Kaplan GG, Sharkey KA, MacQueen GM, Goodyear BJ. Primary Biliary Cholangitis Alters Functional Connections of the Brain's Deep Gray Matter. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(7):e107. doi: 10.1038/ctg.2017.34
43. D'Mello C, Swain MG. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:73-94. doi: 10.1007/7854_2016_37
44. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011;130(2):226-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014
45. Hermann GE, Rogers RC. TNF-alpha: a trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist.* 2008;14(1):53-67. doi: 10.1177/1073858407305725
46. Syngle A, Verma I, Krishan P, Garg N, Syngle V. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clin Rheumatol.* 2015;34(7):1233-41. doi: 10.1007/s10067-014-2716-x
47. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci.* 2005;6:1045-56. doi: 10.1631/jzus.2005.b1045
48. Kerfoot SM, D'Mello C, Nguyen H, Ajuebor MN, Kubes P, Le T, Swain MG. TNF- α secreting monocytes are recruited into the brains of cholestatic mice. *Hepatology.* 2006;43:154-62. doi: 10.1002/hep.21003
49. Kobayashi Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation. *J Leukoc Biol.* 2010;88:1157-62. doi: 10.1189/jlb.0310149
50. Nadeau S, Rivest S. Effects of circulating tumor necrosis factor- α on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor receptors (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience.* 1999;93:1449-64. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00225-0
51. Thibeault I, Laflamme N, Rivest S. Regulation of the gene encoding the Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in the mouse and rat brain in response to circulating LPS and proinflammatory cytokines. *J Comp Neurol.* 2001;434:461-77. doi: 10.1002/cne.1187
52. D'Mello C, Le T, Swain M. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci.* 2009;29:2089-102. doi: 10.1523/jneurosci.3567-08.2009
53. D'Mello C, Riazi K, Le T, Stevens KM, Wang A, McKay DMQ, Pittman J, Swain MG. P-selectin-mediated monocyte-cerebral endothelium adhesive interactions link peripheral organ inflammation to sickness behaviors. *J Neurosci.* 2013;33(37):14878-88. doi: 10.1523/jneurosci.1329-13.2013
54. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
55. Mato JM, Martinez-Chantar ML, Shelly CL. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):183-9.
56. Chawla RK, Watson WH, Eastin CE, Lee EY, Schmidt J, McClain CJ. S-adenosylmethionine deficiency and TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol.* 1998;275(1 Pt 1):G125-9.
57. McClain CJ, Hill DB, Song Z, et al. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2002;27(3):185-92.
58. Veal N, Hsieh CL, Xiong S, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(2):G352-62. doi: 10.1152/ajpgi.00316.2003
59. Song Z, Uriarte S, Sahoo R, Chen T, Barve S, Hill D, McClain C. S-adenosylmethionine (SAME) modulates interleukin-10 and interleukin-6, but not TNF, production via the adenosine (A2) receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1743:205-13. doi: 10.1016/j.bbamer.2004.12.001
60. Ara AI, Xia M, Ramani K, Mato JM, Lu SC. S-adenosylmethionine inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression via modulation of histone methylation. *Hepatology.* 2008;47(5):1655-66. doi: 10.1002/hep.22231
61. Gong Z, Yan S, Zhang P, Huang Y, Wang L. Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. *Hepatol Int.* 2008;2(3):346-52. doi: 10.1007/s12072-008-9082-1
62. Pfalzer AC, Choi SW, Tammen SA, Park LK, Bottiglieri T, Parnell LD. S-adenosylmethionine mediates inhibition of inflammatory response and changes in DNA methylation in human macrophages. *Physiol Genom.* 2014;46(17):617-23. doi: 10.1152/physiolgenomics.00056.2014
63. Sharma A, Gerbarg P, Bottiglieri T, Massoumi L, Carpenter LL, Lavretsky H, Muskin PR, Brown RP, Mischoulon D; as Work Group of the American Psychiatric Association Council on Research. S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(6):e656-e667. doi: 10.4088/JCP.16r11113

Поступила 06.11.2018