

И.Б. Щербак

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Потенциал адеметионина и перспективы его применения при неалкогольном стеатогепатите

Актуальность проблемы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), характеризующаяся жировой инфильтрацией печени в отсутствие употребления алкоголя, представляет собой клинко-патологический синдромокомплекс, который охватывает целый спектр компонентов: стеатоз печени с высоким риском его прогрессирования в неалкогольный стеатогепатит (воспалительная инфильтрация печени на фоне жировой дистрофии гепатоцитов), фиброз и в конечном итоге — стеатогенный цирроз печени с развитием печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (Хухліна О.С., 2006; de Alwis N.M., Day C.P., 2008; Malaguarnera M. et al., 2009; Caballero F. et al., 2010; Dowman J.K. et al., 2011; Кобиляк Н.М. та співавт., 2012).

Впервые термин «неалкогольный стеатогепатит» предложен J. Ludwig и соавторами в 1980 г. для определения на тот момент «неизвестного заболевания печени, гистологически имитирующего алкогольный гепатит с тенденцией к прогрессированию в цирроз печени». У большинства рассмотренных пациентов отмечена умеренная тучность, а также наличие таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет и желчнокаменная болезнь. На сегодняшний день подтверждена тесная причинно-следственная связь НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и атеросклерозом (Хухліна О.С., 2006; Dowman J.K. et al., 2011; Кобиляк Н.М. та співавт., 2012; Палій І.Г. та співавт., 2012). Это позволяет рассматривать данное заболевание в контексте метаболических нарушений, объединяемых понятием «метаболический синдром», хотя его отмечают у 10–15% людей и без клинических проявлений последнего (Кобиляк Н.М. та співавт., 2012; Палій І.Г. та співавт., 2012). Отмечено, что даже на фоне лечения у больных метаболическим синдромом существует высокая вероятность прогрессирования стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит. У 10–20% таких больных формируется цирроз печени, а общая летальность через 5 лет после установления диагноза последнего составляет 25% (Палій І.Г. та співавт., 2012).

Заболеемость НАЖБП в последние годы резко возросла, что обусловлено

значительным увеличением числа больных ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, приобретающих в некоторых странах, в том числе Украине, характер эпидемии (Палій І.Г. та співавт., 2012). НАЖБП, от которой сегодня страдает около 1/3 населения развитых стран, является наиболее частой патологией среди всех хронических заболеваний этого органа, приводящей к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти (de Alwis N.M., Day C.P., 2008; Кобиляк Н.М. та співавт., 2012).

Патофизиологическая картина НАЖБП

Изучение генетических и пищевых моделей НАЖБП расширило представления о молекулярных механизмах иницирования и прогрессирования данного заболевания, включая окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, гиперэкспрессию цитокинов, нарушение передачи инсулинового сигнала, стресс эндоплазматического ретикулаума, а также ответ на присутствие неправильно свернутых белков (Tilg H., Diehl A.M., 2000; Crespo J. et al., 2001; Sanyal A.J. et al., 2001; Marí M. et al., 2006).

Важнейшим универсальным патогенетическим механизмом развития стеатогепатита, объясняющим основное количество наблюдаемых гистологических изменений, является перекисное окисление липидов с повреждением мембран, приводящее к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды — продукты перекисного окисления липидов — способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Маллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов (Буеверов А.О., 2007).

Жировые включения при стеатозе печени локализируются преимущественно ближе к центральной вене печеночной долики, при выраженной дистрофии жир распределяется диффузно. В большинстве случаев включения имеют крупные размеры (макровезикулярный стеатоз). Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при нем наблюдается уменьшение количества митохондриальной ДНК в гепатоцитах (Буеверов А.О., 2007).

Неалкогольный стеатогепатит в условиях эксперимента

F. Caballero и соавторами (2010) продемонстрирована экспериментальная модель неалкогольного стеатогепатита у мышей, индуцированного изолированным пищевым дефицитом метионина или холина, регулирующих прогрессирование данного заболевания. Метионин является серосодержащей незаменимой (эссенциальной) аминокислотой, играющей ключевую роль в функционировании клетки, поскольку используется для синтеза белка и в качестве промежуточного компонента синтеза S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и глутатиона, важных метаболитов клеточного гомеостаза и функции гепатоцитов [отметим, что незаменимость метионина для животных и человека обусловлена прежде всего его уникальным свойством донатора лабильных метильных групп, однако фактически донатором метильных групп в реакциях трансметилирования является не свободный метионин, а его производное адеметионин (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1983)]. Холин имеет важное значение в синтезе *de novo* фосфатидилхолина, необходимого для экспорта триглицеридов из гепатоцитов в составе липопротеинов очень низкой плотности.

Следствием экспериментальной холин-дефицитной диеты являлся преимущественно стеатоз печени с характерным повышением уровня триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме крови. Наибольшее же количество неблагоприятных эффектов, включая уменьшение массы тела, гепатоцеллюлярное повреждение, окислительный стресс, воспаление и фиброз, обусловил недостаток в рационе питания метионина.

Отмечено метионин/холин- или метионин-дефицит-опосредованное истощение содержания адеметионина и глутатиона в митохондриях и снижение текучести мембран, ассоциированное с изменением соотношения фосфатидилхолин/фосфатидилэтанолламин. При этом синтез фосфатидилхолина путем метилирования фосфатидилэтанолламина в клеточной мембране, как и предполагалось, был нарушен в связи с дефицитом адеметионина. Влияние дефицита метионина на истощение митохондриальных ресурсов глутатиона опосредовано повышением уровня печеночных церамидов с по-

следующим нарушением синтеза фосфатидилхолина, приводящим к снижению соотношения фосфатидилхолин/фосфатидилэтанолламин, обуславливающего, в свою очередь, снижение текучести митохондриальных мембран и нарушение транспорта цитозольного глутатиона в митохондрии.

Потенциал адеметионина при патологии печени

Одним из основных направлений в комплексном лечении пациентов с различной патологией печени является применение эффективных препаратов, положительно влияющих на функции органа. Среди них в настоящее время наибольшую доказательную базу имеет адеметионин — универсальный субстрат, являющийся структурным элементом таких трех жизненно важных метаболических реакций (в которых он выступает либо как донатор метильных групп при синтезе различных биологически активных веществ, либо как индуктор ферментов), как:

- **трансметилирование** (повышение текучести мембран и их поляризации ведет к улучшению функционирования транспортных систем желчных кислот, в частности Na^+/K^+ -АТФазного насоса). Реакции трансметилирования, 85% которых происходит в печени, являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь — фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию. Как продемонстрировано выше, адеметионин, являясь донатором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина;
- **транссульфирование**, в том числе синтез глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта, дефицит которого, характерный для хронических заболеваний печени, снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов [окислительный стресс обуславливает снижение активности метионин-аденозилтрансферазы, синтез адеметионина в гепатоците и, как следствие, недостаток глутатиона. Экзогенное поступление адеметионина, как показано в исследованиях на животных, корректирует и дефицит адеметионина, и связанную с ним нехватку глутатиона (Cave M. et al., 2007)]. Кроме того, адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Наряду с глутатионом таурин играет важную роль в детоксикационной функции печени. Поскольку конъюгирование таурина с желчными кислотами способствует повышению растворимости последних, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в клетках печени. Повышенная концентрация гидрофобных желчных кислот запускает цепь биохимических процессов, конечным итогом которых является

гибель гепатоцитов и холангиоцитов посредством апоптоза;

- **аминопропилирование** (аминопропилильная группа переносится к полиамину типа путресцина, спермина и спермидина, которые играют важную роль в формировании структур рибосом, пролиферации и регенерации гепатоцитов, обладают противовоспалительными и анельгезирующими свойствами).

В организме здорового человека постоянно вырабатывается 8 г/сут адеметионина (Татаренко О., 2011). При неалкогольном стеатогепатите имеет место уменьшение его уровня, в связи с чем потенциал перечисленных реакций значительно снижается.

Установлено, что в основе терапевтического эффекта адеметионина при патологии печени лежат следующие механизмы:

- снижение экспрессии фактора некроза опухоли- α и других медиаторов воспаления, при активном влиянии которых усиливаются воспалительные и фибротические процессы в печени (Veal N. et al., 2004);
- ингибирование синтеза коллагена I типа (Nieto N., Cederbaum A.I., 2005);
- ускорение регрессии жировой дистрофии печени, подавление β -окисления свободных жирных кислот в печени и как следствие — воспаления и последующих фибротических изменений (Буевров А.О., 2007);
- участие в синтезе глутатиона (Rambaldi A., Gluud C., 2001);
- нормализация показателей липидного спектра крови.

При этом адеметионин обладает высоким профилем безопасности, который практически не отличается от показателей плацебо. В исследовании G. Manzillo и соавторов (1992) симптомы преходящей бессонницы, тошноты, повышенной потливости, тромбоза поверхностных вен отмечены в общей сложности у 8,8% пациентов, которым внутривенно вводили адеметионин в дозе 800 мг/сут по сравнению с 6,1% получавших плацебо. По данным М. Frezza и соавторов (1990), у пациентов с хроническим гепатитом, а также циррозом печени частота таких побочных эффектов, как преходящая бессонница, тошнота, головная боль, изжога, диарея, составила 13,8 и 10,8% в группе принимавших адеметионин в дозе 1600 мг/сут в 2 приема *per os* или плацебо соответственно в течение 2 нед.

На сегодняшний день получено достаточно большое количество результатов клинических исследований применения адеметионина при патологии печени, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики. Эти данные, наряду с обобщающими их исследованиями (систематические обзоры и метаанализы), составляют внушительное доказательное досье адеметионина, составленное К.Л. Юрьевым (2011; 2012). Так, эффективность и безопасность адеметионина доказана при внутрипеченочном

холестазе, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени (в период беременности, при остром и хроническом гепатите и циррозе печени). При этом более высокая эффективность по сравнению с плацебо продемонстрирована в отношении симптомов (кожный зуд, утомляемость и др.) и биохимических параметров (билирубин, трансаминазы и др.). Наряду с этим, получены доказательные данные, согласно которым продолжительное лечение адеметионином больных алкогольным циррозом печени может способствовать повышению выживаемости, особенно на более ранних стадиях болезни (Mato J.M. et al., 1999).

Клинические испытания адеметионина активно продолжаются, о чем свидетельствуют опубликованные в последние годы положительные результаты включения адеметионина в современные схемы лечения пациентов с вирусным гепатитом С (Filipowicz M. et al., 2010; Feld J.J. et al., 2011).

Перспективы применения адеметионина при неалкогольном стеатогепатите

Стоит отметить, что большинство данных об этиологии, эпидемиологии, факторах риска неалкогольного стеатогепатита и перспективах его обратного развития противоречивы, методы же ранней диагностики и лечения требуют дальнейшего совершенствования (Хулина О.С., 2006). Все это предполагает необходимость разработки и внедрения новых терапевтических стратегий для тестирования их эффективности на животных моделях, а впоследствии — проведения пилотных исследований на людях (de Alwis N.M., Day C.P., 2008).

Лечение пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом должно быть комплексным и включать как диету и повышение физической нагрузки, так и фармакотерапию, направленную на коррекцию липидного спектра крови, уменьшение глюконеогенеза и профилактику жировой инфильтрации печени (Харченко Н.В., 2008).

С учетом патофизиологических механизмов развития неалкогольного стеатогепатита представляется целесообразным назначение этой категории пациентов адеметионина в комбинации с инсулиновыми сенситайзерами. На фоне применения адеметионина у больных жировым гепатозом удается быстрее достичь купирования синдрома правого подреберья, диспептического синдрома, нормализации размеров печени, а при наличии стеатогепатита — снижения активности трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы. По мнению А.О. Буеврова (2007), представляется вероятным, что терапия адеметионином позволяет не только ускорить регресс жировой дистрофии, но и предотвратить окисление жирных кислот в печени, ведущее к воспалению и последующим фибротическим изменениям.

Список использованной литературы

- Березов Т.Т., Корочкин Б.Ф.** (1983) Биологическая химия. Медицина, Москва, 752 с.
- Буверов А.О.** (2007) «Жирная печень»: причины и последствия. *Consilium Medicum*, 9(9): 74–78.
- Кобиляк Н.М., Боднар П.М., Михальчин Г.П., Динник О.Б.** (2012) Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольним стеатогепатозом. *Укр. мед. часопис*, 6(92): 125–128 (<http://www.umj.com.ua/article/45895>).
- Палій І.Г., Заїка С.В., Ліфанов А.В.** (2012) Неалкогольна жирова хвороба печінки у контексті метаболічного синдрому: діагностика та лікування в амбулаторній практиці. *Укр. мед. часопис*, 4(90): 85–87 (<http://www.umj.com.ua/article/38151>).
- Татаренко О.** (2011) Гептрал как гепатопротектор выбора в терапии пациентов с заболеваниями печени. По материалам конференции по гастроэнтерологии и гепатологии (13–15 мая, Италия). *Здоров'я України*, 15–16(268–269): 10–12.
- Харченко Н.В.** (2008) Метаболический синдром в практике гастроэнтеролога. *Здоров'я України*, 19(1): 5–6.
- Хуліна О.С.** (2006) Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз. *Укр. мед. часопис*, 1(51): 89–95 (<http://www.umj.com.ua/article/525>).
- Юрєв К.Л.** (2011) Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. *Укр. мед. часопис*, 3(83): 63–69 (<http://www.umj.com.ua/article/13689>).
- Юрєв К.Л.** (2012) Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. *Укр. мед. часопис*, 1(87): 61–69 (<http://www.umj.com.ua/article/28041>).
- Caballero F., Fernández A., Matias N. et al.** (2010) Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J. Biol. Chem.*, 285(24): 18528–18536.
- Cave M., Deaciuc I., Mendez C. et al.** (2007) Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J. Nutr. Biochem.*, 18(3): 184–195.
- Crespo J., Cayón A., Fernández-Gil P. et al.** (2001) Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*, 34(6): 1158–1163.
- de Alwis N.M., Day C.P.** (2008) Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatol.*, 48 Suppl. 1: S104–S102.
- Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N.** (2011) Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 33(5): 525–540.
- Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R. et al.** (2011) S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology*, 140(3): 830–839.
- Fillipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al.** (2010) S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. *PLoS One*, 5(11): e15492.
- Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al.** (1990) Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 99: 211–215.
- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.** (1980) Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 55(7): 434–438.
- Malaguarnera M., Di Rosa M., Nicoletti F., Malaguarnera L.** (2009) Molecular mechanisms involved in NAFLD progression. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 87(7): 679–695.
- Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al.** (1992) Multicenter, doubleblind, placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosylmethionine cholestatic patients with liver disease. *Drug Investigation*, 4(4): 90–100.
- Marí M., Caballero F., Colell A. et al.** (2006) Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab.*, 4(3): 185–198.
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al.** (1999) S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.*, 30(6): 1081–1089.
- Nieto N., Cederbaum A.I.** (2005) S-adenosylmethionine blocks collagen I production by preventing transforming growth factor-beta induction of the COL1A2 promoter. *J. Biol. Chem.*, 280(35): 30963–30974.
- Rambaldi A., Glud C.** (2001) S-adenosyl-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4: CD002235.
- Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al.** (2001) Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120(5): 1183–1192.
- Tilg H., Diehl A.M.** (2000) Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 343(20): 1467–1476.
- Veal N., Hsieh C.L., Xiong S. et al.** (2004) Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 287(2): G352–G362.

Реферативна інформація

Влияние диуретиков на электролитные нарушения

В своей работе, недавно опубликованной в журнале «BMC Medicine», группа ученых из Больницы при Бернском университете пришла к выводу, что применение диуретиков у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, связано с увеличением количества случаев электролитных нарушений, что может негативно отразиться на исходах.

Всего обследовано 22 239 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2010 г. Из них 88,7% не принимали диуретиков при поступлении, 8,5% — принимали один, 2,5% — два и 0,4% — три или четыре различных диуретика.

Как показали результаты, в крови пациентов, применявших диуретики, отмечено снижение концентрации натрия и хлора в сравнении с остальными обследуемыми (138 ± 5 и 139 ± 4 и 101 ± 8 и 103 ± 6 ммоль/л соответственно; $p < 0,0001$). Средний уровень калия при приеме диуретиков был значимо выше ($4,03 \pm 0,3$ в сравнении с $3,93 \pm 0,45$ ммоль/л в контроле; $p < 0,0001$).

Всего гипонатриемия отмечена у 20% пациентов, принимавших диуретики, и у 7% — из контрольной группы. При этом 14% с гипонатриемией принимали петлевые диуретики, 12% — тиазидные, 6% — антагонисты альдостерона и 1% — калийсберегающие. Относительный риск (ОР) развития данного электролитного нарушения при их применении составил 1,23; 1,48; 2,45 и 1,64 соответственно.

Распространенность гипернатриемии при приеме диуретиков была также выше, чем в контроле (2,2 и 1,6% соответственно; $p = 0,03$), при этом различные диуретики оказывали схожее влияние на повышение риска этого нарушения.

Гипокалиемию и гиперкалиемию также чаще выявляли у пациентов, принимавших диуретики, чем в контроле (17 и 11%; $p < 0,0001$; 13,4 и 4%; $p < 0,0001$ соответственно). Значимое повышение риска возникновения гипокалиемии отмечено при приеме петлевых, тиазидных и калийсберегающих диуретиков. В то же время факторами риска гиперкалиемии был прием антагонистов альдостерона (ОР 1,76), калийсберегающих диуретиков (ОР 3,3), мужской пол (ОР 1,35) и уровень креатинина (ОР 2,23); снижал риск прием тиазидных диуретиков (ОР 0,65).

Ученые также провели работу относительно связи электролитных нарушений с госпитализацией и смертностью. Так, гипонатриемия была ассоциирована с большим риском госпитализации (ОР 1,29). Внутрибольничная смертность среди всех пациентов составила 2,6%. Среди пациентов с гипернатриемией этот показатель находился на этом же уровне (2,6%), однако при гипонатриемии он был значимо повышен (6,8%). Это же справедливо и в отношении гипокалиемии (4,5%) и гиперкалиемии (10,4%).

В своих выводах авторы подчеркивают, что полученные данные свидетельствуют о необходимости решения вопроса о смене диуретика при повышенном риске развития электролитных нарушений при его приеме конкретным пациентом. Учитывая связь таких нарушений с повышенной смертностью, как показано в данной работе, и другими нежелательными исходами, необходимо проводить тщательный мониторинг уровня электролитов при приеме диуретиков у пациентов, находящихся в группе повышенного риска.

Aramatzis S., Funk G.-C., Leichte A.B. et al. (2013) Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Medicine*, 11: 83.

Виталий Безшейко