



Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, С. В. Глущенко
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Хронические заболевания печени и нарушение синтеза S-аденозил-L-метионина

Описаны роль эндогенного S-аденозил-L-метионина в организме, нарушения его метаболизма на ранних стадиях хронических заболеваний печени и возможности заместительной терапии. Акцентировано внимание на коррекцию препаратом «Гептрал» (аналог эндогенного S-аденозил-L-метионина) гипергомоцистеинемии, гиперхолестеринемии, нарушений липидного спектра, показателей цитолиза, холестаза у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, S-аденозил-L-метионин, метионинаденозилтрансфераза, гомоцистеин, «Гептрал».

По данным ВОЗ, хроническими диффузными заболеваниями печени страдает 30 % населения планеты. Рост заболеваемости хронической патологией печени называют «второй эпидемией нашего века» после «эпидемии» сердечно-сосудистой патологии.

В этиологической структуре болезней печени, помимо метаболических, аутоиммунных, лекарственно-индуцированных, токсических, генетических факторов, все большее значение приобретают нарушения пищевого поведения (переедание), существующая «эпидемия ожирения», употребление генетически модифицированных продуктов на фоне роста случаев гепатотропных вирусов и вирусных микст-инфекций. Нередко у одного больного имеются несколько факторов, что ускоряет прогрессирование заболевания.

На ранних стадиях развития хронических заболеваний печени (ХЗП) в условиях алиментарного, экологического и эмоционального стресса в первую очередь наблюдается снижение уровня эндогенного адеметионина, что влечет за собой метаболические и гомеостатические изменения в организме в целом и особенно в печени.

При заболеваниях печени любой этиологии нарушается синтез фермента S-аденозилметионинтрансферазы, что приводит к возникновению дефицита адеметионина (S-аденозил-L-метионин,

SAMe). Уменьшение количества аденозилметионина коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение токсичных альдегидов и снижение уровня глутатиона (GSH), ассоциированного с повреждением митохондрий (митохондриальные цитопатии). Эти процессы выражены на ранних стадиях алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), хронических гепатитов и циррозов печени.

В последние годы многочисленными клиническими исследованиями установлено прогрессирующее снижение уровня SAMe в организме на всех стадиях патологических изменений печени.

Патогенетически обоснованным считается применение SAMe с целью заместительной терапии, особенно на доклинических, часто бессимптомных стадиях заболевания, когда изменения биохимических маркеров печени являются случайной находкой (при стеатозе, неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) минимальной активности).

SAMe — эндогенный биологически активный метаболит аминокислоты метионина, содержится практически во всех тканях организма. SAMe играет важную роль в биохимических и метаболических процессах в организме человека, участвует в большинстве биологических реакций, из которых важными и хорошо изученными являются трансметилирование, транссульфурирование, аминопропилирование (рис. 1). Большое количество биохимических каскадов, в которых

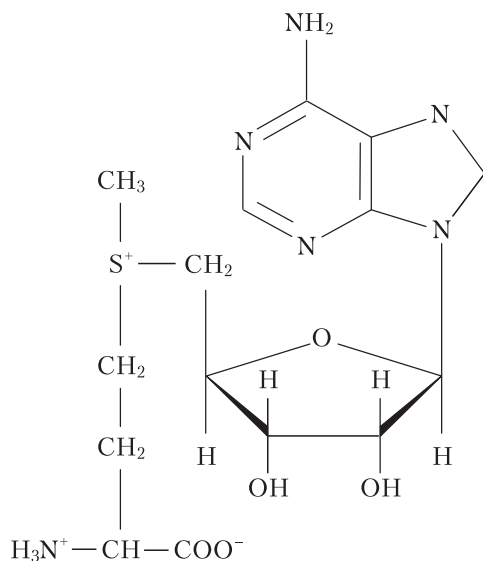


Рис. 1. Структура адеметионина

задействованы эти реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAMe.

С современных позиций SAMe воспринимается не только как продукт метаболизма метионина, но и как клеточный переключатель, который регулирует такие важные печеночные функции, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению.

SAMe является активным метаболитом метионина, синтезируется из пищевого L-метионина, являющегося единственным субстратом для синтеза SAMe, и АТФ с помощью фермента метионинаденозилтрансферазы (MAT) — единственного фермента, который катализирует биосинтез SAMe.

MAT существует в трех изоформах: MAT I, MAT II и MAT III (табл. 1). Гены MAT I/III в наибольшей степени экспрессируются в печени у взрослых людей, для которой характерна высокая способность генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAMe. Из-за различий в регуляторных и кинетических свойствах трех изоформ MAT II, предположительно, в меньшей степени способ-

ствует печеночному метаболизму метионина у здоровых взрослых при нормальных физиологических условиях, тогда как изоформы, кодируемые MAT IA (MAT I/III), поддерживают высокие уровни синтеза SAMe — приблизительно 6–8 г в сутки. Экспрессия MAT I/III ограничивается взрослой печенью. SAMe ингибирует MAT I, MAT II и активирует MAT III, активные формы кислорода (ROS) и оксид азота (NO).

Воспалительные цитокины (ФНО- α) могут инактивировать MAT I/III, а следовательно, синтез SAMe и GSH. Доказано, что ингибирование MAT I/III в условиях окислительного стресса приводит к снижению уровня SAMe, дисингибируя MAT II [11, 13, 21, 23, 32].

В здоровой ткани печени человека экспрессируется ген MAT IA, в непеченочных тканях — MAT IIA. У пациентов с заболеваниями печени экспрессия гена MAT IA снижается, при этом SAMe непосредственно влияет на экспрессию генов MAT [6, 11, 32].

При снижении содержания SAMe в организме запускается экспрессия гена MAT IIA и его индукция в MAT II β , что наблюдается при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Снижение активности MAT приводит к нарушению клеточного синтеза SAMe и многих метаболических реакций, протекающих с его участием. Экспрессия MAT IA и активность MAT I/III снижены у пациентов с циррозом печени, следствием этого является накопление метионина и снижение синтеза SAMe.

Данные литературы свидетельствуют о снижении активности MAT на 50 % у пациентов с циррозом печени по сравнению с контролем, что позволило понять механизмы нарушений обмена метионина. Полученные данные были подтверждены в экспериментальных моделях алкогольного и токсического поражения печени [11, 32].

Окислительный стресс, развитию которого способствует потребление алкоголя, вирусный, лекарственный и токсический гепатит, жировая инфильтрация печени, высокий уровень синтеза

Таблица 1. Свойства MAT человека

Изоформа	Ген	Каталитическая субъединица	Регуляторная субъединица	Структура	Тканевая локализация	Ингибирование SAMe
MAT I	MAT IA	α_1	Нет	Тетрамер	Печень, поджелудочная железа	Нет
MAT III	MAT IIA	α_2	Нет	Димер	Печень, поджелудочная железа	Нет
MAT II	MAT IIA	α_2	β	Разная	Внепеченочная ткань,	Да
	MAT II β				фетальная ткань, гепатоцеллюлярная карцинома	Не известно

NO, воспалительных цитокинов (ФНО- α), снижают активность МАТ I/III и, следовательно, синтез SАМе и GSH.

При окислительном стрессе как главном патогенетическом повреждающем факторе, при любой этиологической причине развития ХЗП SАМе может восполнить митохондриальный GSH печени и нормализовать текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет жизненно важное значение для поддержания полноценной функции гепатоцитов и адекватного метаболизма.

Низкий уровень GSH приводит к снижению защиты от окислительного стресса, что усугубляет поражение печени. Уменьшение содержания SАМе обуславливает снижение гепатопротекции и способствует поражению печени через каскад воспалительных реакций: активацию провоспалительных цитокинов — ФНО- α , тканевого фактора роста Р (TGF-Р), интерлейкина-8 (ИЛ-8), активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, приводящих к стимуляции звездчатых клеток и фиброзу; дефициту ферментов пероксисомального β -окисления жирных кислот и его следствию — накоплению дикарбоновых кислот, отложению жирных кислот в митохондриях с развитием митохондриальной дисфункции и другим патологическим эффектам.

Имеются данные о том, что недостаточность SАМе возникает на ранних этапах развития ХЗП (гепатопатии, стеатоз, алкогольная болезнь печени) даже при нормальных биохимических параметрах и/или минимальном цитолизе, что позволяет использовать SАМе в качестве патогенетической терапии при различной патологии печени. У пациентов с ХЗП биосинтез SАМе нарушен, что может быть одним из главных пусковых патогенетических механизмов каскада метаболических нарушений при разной патологии печени.

В физиологических условиях большая часть синтезированного SАМе участвует в реакциях трансметилирования, которые являются наиболее значимыми для организма. Метильная группа CH₃, прикрепленная к атому серы в составе SАМе, обладает высокой химической реактивностью и передается в процессе трансметилирования молекулам-акцепторам. Существует более 40 реакций, в которых метильная группа переносится от SАМе к разным субстратам (нуклеиновые кислоты, белки, липиды).

В результате трансметилирования SАМе превращается в S-аденозилгомоцистеин (S-adenosylhomocystein, SAH), затем — в гомоцистеин (ГЦ). Обмен последнего в организме тесно связан

с обменом метионина и его метаболически активной «модификации» — SАМе.

Существует несколько путей биотрансформации SАМе и ГЦ в организме. ГЦ может преобразовываться обратно в метионин двумя способами. Во-первых, метионин может быть восстановлен из ГЦ с помощью метионинсинтазы, использующей в качестве донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолат при наличии витамина В₁₂. Этот путь реметилирования распространен в основном в клетках печени. Во-вторых, ГЦ может превращаться в цистатионин и цистеин при участии цистатионин- β -синтазы и пиридоксальфосфата. Эти превращения координируются SАМе, действующим одновременно как аллостерический ингибитор метилтетрагидрофолатредуктазы и как активатор цистатионин- β -синтазы. Свойство SАМе стабилизировать фермент цистатионин- β -синтазу, преобразующий ГЦ в цистеин — предшественник GSH, определяет способность SАМе модулировать антиоксидантную способность клетки (рис. 2).

Нарушения реакций реметилирования и транссульфурирования приводят к выходу и накоплению ГЦ в крови и в межтканевых жидкостях. Через окислительный стресс ГЦ инициирует каскад воспалительных реакций, вызванных активацией NF- κ B — противовоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов.

Гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Влияние гипергомоцистеинемии обусловлено повреждающим действием окислительного стресса, нарушением выделения NO, изменением гомеостаза и активацией воспалительных процессов в печени.

Увеличение в крови содержания ГЦ приводит к снижению продукции мукополисахаридов, активирующих плазменную липопротеинлипазу, вследствие чего в мембранах повышается содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности и развивается НАЖБП.

Основные эффекты SАМе как универсального донора метильных групп в биохимических реакциях заключаются в модуляции процессов апоптоза в гепатоцитах (активирует ингибитор апоптоза Bcl-xL в клетках), поддержании баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, обеспечении синтеза белков, биогенных аминов, мелатонина, гормонов, креатина, нейротрансмиттеров (допамин, серотонин), регуляции обмена липидов и других функциях. SАМе является прекурсором GSH в микросомах печени.

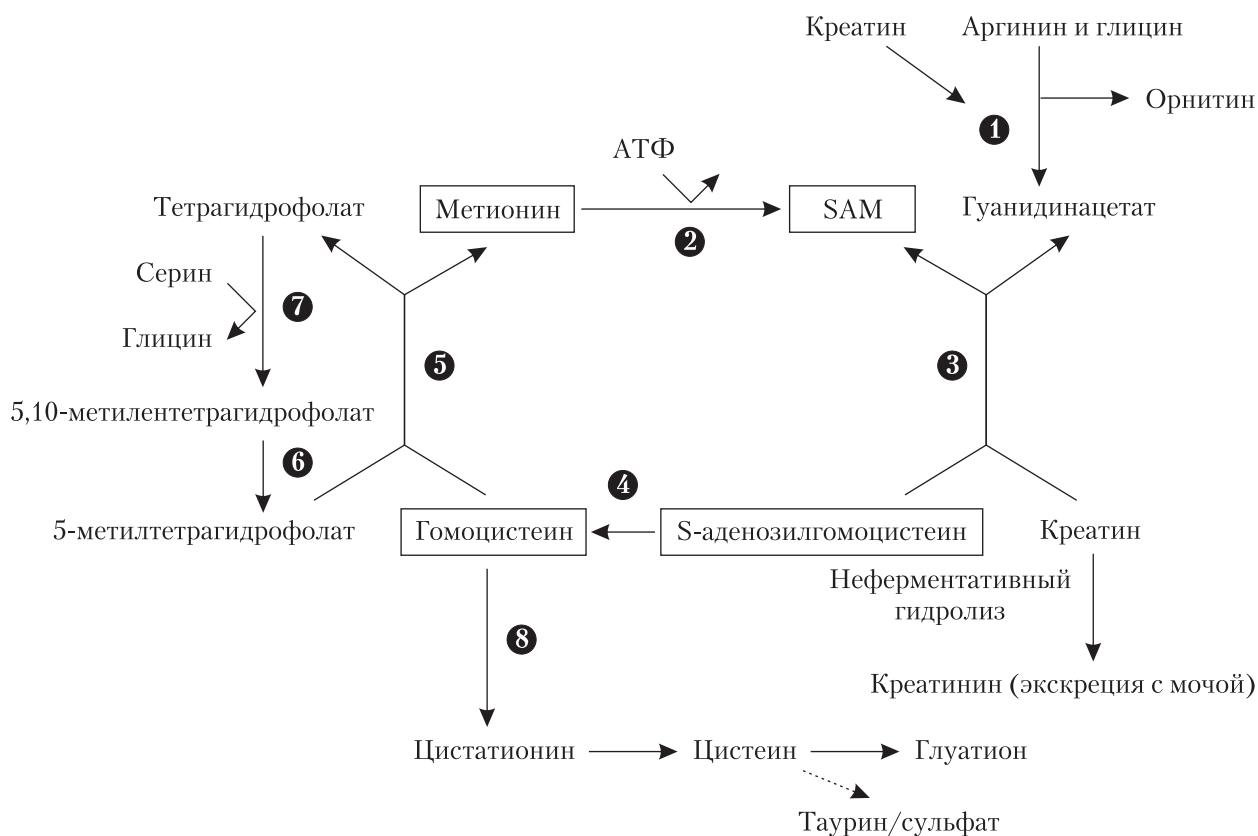


Рис. 2. Метаболічні шляхи SAMe [6]

В реакціях транссульфурирования SAMe виконує роль предшественника цистеїна, тауріна, GSH, коenzима ацетилювання і забезпечує окислювально-восстановительний механізм клітинної детоксикації, восполняет енергетический потенціал клітки, підвищує вміст глутаміна в печінці, знижує вміст метіоніна в сировотці крові, нормалізує метаболічні реакції в печінці.

Нарушення процесів транссульфурирования призводять перше за все до дефіциту GSH — важливішого клітинного антиоксиданта, що супроводжено неконтрольованою продукцією активних форм кисню і процесів перекисного окислення ліпідів. Ініціація перекисного окислення ліпідів і дефіцит GSH викликають пошкодження гепатоцитів і холангіоцитів шляхом некрозу, апоптозу і посилення холестази.

Амінопропілювання пов'язано з тим, що SAMe являється предшественником поліамінів (сперміна і спермідина), які беруть участь в процесах проліферації і росту кліток, стабілізації інтактних кліток, субклітинних структур (органелл, мембран), здійснюють синтез білка, формують структури рибосом, мають анальгезуючі і протизапальні властивості.

Згідно сучасному розумінню метаболізму метіоніна і фізіологічної ролі SAMe в організмі лікування SAMe сприяє зменшенню інтенсивності ураження печінки і зменшенню ризику розвитку ГЦК.

Еквівалентність «Гептрала» ендogenous SAMe визначає високий рівень терапевтичної активності препарату за рахунок повноцінного швидкого включення в біохімічні реакції і метаболічні процеси в організмі і дозволяє восполнить дефіцит ендogenous метіоніна вже на ранніх стадіях розвитку захворювання печінки.

Поступивший в організм людини з їжею, вітамін U (S-метилметионін) всмоктується в тонкій кишці, після цього він потрапляє в кров воротної вени, доставляється з кров'ю в печінку, де і метаболізується. В його метаболізмі беруть участь вітаміни B₆ і B₁₂ і бетаїн (триметилгліцин). S-метилметионін з кров'ю потрапляє в усі клітки організму.

SAMe здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр і повільно накопичуватися в цереброспинальній рідині. Він може також потрапляти в синовіальну рідину суглобів. Надлишок в організмі S-метилметионіна виводиться з сечею і з калом.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что SАМе («Гептрал», Abbott Laboratories S. A.) улучшает клинические и биохимические показатели функции печени, а также проявляет противоболевой, антидепрессантный и антиоксидантный эффекты (Lieber, Packer, 2002; Martinez-Chantar и соавт., 2002; Cederbaum, 2010; Quentin, 2012).

SАМе является патогенетическим препаратом при НАЖБП, поскольку на ранних стадиях заболевания снижается скорость трансметилирования метионина и реметилирования ГЦ, что вызвано инактивацией МАТ I/III из-за выраженного окислительного стресса [11, 32].

Доказательства роли SАМе при НАЖБП были получены в доклинических исследованиях. У грызунов длительное использование рациона с дефицитом метионинхолина приводило к снижению уровня SАМе и развитию стеатогепатита. У мышей МАТО без гена МАТ IA наблюдалось снижение мобилизации триглицеридов, секреции триглицеридов в липопротеины очень низкой плотности и синтеза фосфатидилхолина. При этом 7-дневная терапия с применением SАМе восполняла дефицит метионинхолина [1, 11].

Российские ученые сообщают о лечении НАСГ препаратом «Гептрал» в дозе 1200 мг/сут, что способствовало нормализации показателей цитолиза у 86,2% пациентов уже на 10-й день. Терапия SАМе также улучшала ультрасонографическую картину печени у пациентов с НАСГ.

Положительный эффект «Гептрала» на показатели цитолиза (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза) сохранялся через 2 мес после окончания курса терапии, что подтверждает выраженный и быстрый клинико-биохимический эффект препарата у больных НАСГ [8].

Результаты проведенных доклинических исследований подтверждают важную роль SАМе в прекращении прогрессирования НАЖБП [10, 32].

При алкогольном поражении печени у бабуинов, которым в рацион питания в течение длительного времени добавляли алкоголь, наблюдалось истощение запасов SАМе в печени, а добавление в пищу SАМе способствовало восстановлению запасов GSH и уменьшению повреждения печени [25, 26].

Доказано, что у больных с циррозом печени имеют место нарушения метаболизма метионина, проявляющиеся нормальным или повышенным его содержанием, сниженным плазменным клиренсом, что сопровождается инактивацией аденозилтрансферазы и препятствует синтезу SАМе, вызывая истощение запасов GSH в печени.

Е. Merzey показал, что у пациентов с алкогольным циррозом печени долгосрочное дополнительное назначение SАМе нормализует метаболизм метионина и восстанавливает концентрацию GSH в печени, что частично ингибирует перекисное окисление липидов и не приводит к повреждению печени [31]. Сделан вывод о том, что SАМе является многообещающим средством для лечения алкогольного цирроза печени, особенно класса А и В по классификации Чайльда — Пью.

Большой интерес представляют недавние исследования, в которых продемонстрировано, что SАМе может быть эффективной дополнительной терапией для лечения хронического гепатита С. Добавление SАМе к терапии с применением пегилированного α -интерферона и рибавирин ассоциируется с улучшенной вирусной кинетикой и более высокими уровнями раннего и продолжительного вирусного клиренса (Liu и соавт., 2011). При лечении SАМе также наблюдали более высокий уровень экспрессии интерферонстимулирующих генов в мононуклеарных клетках периферической крови. На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу, что SАМе является первым интерферонсенсibiliзирующим препаратом с эффективностью *in vivo* и может быть полезным добавлением к терапии, основанной на интерфероне [1, 10].

На кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования обследовано 30 больных с верифицированным диагнозом НАСГ. Возраст пациентов составлял от 26 до 60 лет, среди них было 16 (53,3%) женщин и 14 (46,7%) мужчин. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Пациентам назначали препарат «Гептрал» в дозе 800 мг/сут внутривенно в течение 7 дней, затем перорально в таблетках, в суточной дозе 1600 мг в течение 2 нед.

По данным лабораторных исследований, у всех больных с НАСГ до лечения выявлен синдром цитолиза: достоверное ($p < 0,001$) повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови (табл. 2). Средние значения показателей, отражающих функциональное состояние печени, — белковые фракции сыворотки крови, уровень билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы не превышали показателей нормы. При анализе липидного профиля у всех больных отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания общего холестерина, β -ЛП, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности. Уровень липопро-

Таблиця 2. Біохімічні показателі сировотки крові до і після терапії

Показатель	До лікування	Після лікування
ГЦ, мкмоль/л	32,99 ± 4,01	11,4 ± 0,96*
АЛТ, ед.	104,8 ± 7,92	27,9 ± 3,6*
АСТ, ед.	93,3 ± 8,5	28,5 ± 2,3*
Общий холестерин, ммоль/л	5,92 ± 0,25	4,5 ± 0,3*
β-ЛП, ед.	65,3 ± 3,9	40,7 ± 2,61*
Тригліцериди, ммоль/л	1,86 ± 0,21	1,05 ± 0,21*
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	1,19 ± 0,19	1,51 ± 0,32**
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	4,41 ± 0,4	2,8 ± 0,44*
Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, ммоль/л	0,53 ± 0,07	0,27 ± 0,09*
Коефіцієнт атерогенності, ммоль/л	4,5 ± 0,65	2,2 ± 0,47*

Примечание. Различия показателей до и после лечения статистически значимы: * p < 0,001; ** p < 0,05.

теїдів високої щільності достовірно не відрізнявся від показателів контрольної групи.

У пацієнтів мала місце гіпергомоцистеїнемія, обумовлена дефіцитом S-AMe: рівень ГЦ, визначений в сировотці крові методом іммуноферментного аналізу (з використанням набору Axis-Shield, Великобританія), був достовірно підвищений у всіх хворих (в середньому — до $(32,99 \pm 4,01)$ мкмоль/л; $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

При розвитку НАСГ гіпергомоцистеїнемія обумовлена порушенням балансу ферментативних реакцій циклу S-AMe, проявляючись зниженням активності метилентетрагідрофолатредуктази, метіонінсинтез. Дефіцит компонентів циклу гомоцистеїн-метіонін призводить до накопленню жиру (тригліцеридів) в печінці [6].

Вплив гіпергомоцистеїнемії обумовлено пошкоджуючим дією окислювального стресу, посиленням перекисного окислення ліпопротеїдів низької щільності, порушенням виділення NO, зміною гомеостазу, активацією запальних процесів в печінці, пошкодженням ендотеліа гепатоцитів. Високі концентрації ГЦ гальмують процеси метилювання, стимулюють продукцію колагену в стінці судин, активують проліферацію фібробластів, викликають пряме пошкодуюче дію на ендотелій судин з розвитком ендотеліальної дисфункції (як одного з тригерних факторів формування НАСГ), що дає підставу розглядати ці показники як патогенетичні маркери жирової дистрофії печінки і НАСГ [1, 9–11].

На фоні проводимої терапії «Гептралом» відзначена позитивна динаміка біохімічних показателів. Достовірно знизилась активність цитолітичних ферментів печінки ($p < 0,001$) порівняно з початковою. Показатели ліпідного спектра після проведення комплексної терапії були достовірно нижчі, ніж до лікування у всіх пацієнтів, а рівень ліпопротеїдів високої щільності достовірно збільшився (див. табл. 2).

Після закінчення лікування достовірно знизився рівень ГЦ в сировотці крові, що супроводжувалося зниженням вмісту ліпопротеїдів низької щільності і відновленням функціонального стану печінки. Зниження рівня ГЦ обумовлено тим, що «Гептрал» запускає каскад реакцій послідовного метилювання, що сприяє зменшенню гіпергомоцистеїнемії і зниженню активності окислювального стресу [3, 5, 9, 15, 18].

Висновки

При розвитку ХЗП різної етіології вже на ранніх стадіях відбувається зниження ендогенного S-AMe, що є прогностично несприятливим фактором, запускаючим каскад патологічних змін метаболізму в організмі (в частині гіпергомоцистеїнемії), викликаючих хронізацію і прогресування запальних процесів в печінці.

Препарат «Гептрал» значно підвищує печінковий рівень ендогенного S-AMe і є патогенетичним засобом замісної терапії на всіх етапах патології печінки,

начинаючи від гепатопатій при інтоксикаційних і метаболічних її ураженнях, стеатозе, а також на стадіях прогресування фіброза і цирроза печені.

Наші дослідження підтверджують високу терапевтичну ефективність «Гептрала» при НАСГ: достовірно знижується гіпергомоцистеїнемія, нормалізується ліпідний спектр крові, показателі цитоліза, що дає основу

вважати даний препарат засобом вибору в лікуванні НАЖБП.

Ураховуючи різноманітність клінічних ефектів «Гептрала», вивчених в багатьох численних мультицентрових дослідженнях, і власний досвід застосування препарату, можна вважати «Гептрал» універсальним засобом метаболічної цитопротекції при широкому спектрі захворювань печені.

Список литературы

1. Гладкий А. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe) в лікуванні захворювань печені // Здоров'я України. — 2014. — № 4 (329). — С. 23.
2. Звягинцева Т.Д., Глушенко С.В. Хронічні дифузійні захворювання печені: патогенетичні підходи до лікування // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 46—47.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Сучасні підходи до лікування неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3 (47). — С. 37—42.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Внутрішньопечіночний холестаза: від патогенезу до лікування // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 3 (89). — С. 79—82.
5. Івашкін В.Т., Буєверов А.О. Патогенетичне і клінічне обґрунтування застосування SAMe в лікуванні хворих з внутрішньопечіночним холестазом // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 4—5.
6. Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М. Біологічні властивості S-аденозил-L-метионіну і можливості його застосування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 2 (100). — С. 8—14.
7. Подьмова С.Д. Можливості клінічного застосування S-аденозил-метионіну у хворих з захворюваннями печені // Клініч. перспективи гастроентерології. — 2010. — № 3. — С. 3—9.
8. Птицина С.Н. Унікальна роль аденозилметионіну в метаболізмі клітки і його фармакологічний потенціал // Фарматека. — 2010. — № 20. — С. 26—34.
9. Ткач С.М. Ефективність і безпека гепатопротекторів з точки зору доказової медицини // Здоров'я України. — 2009. — № 6 (1). — С. 7—10.
10. Філіппович М., Бернсмайер К., Террачіано Л. і др. S-аденозилметионін і бетанін покращують ранній вірусологічний відповідь у пацієнтів з хронічним гепатитом С // Здоров'я України. — 2014. — № 6 (331). — С. 3—4.
11. Харченко Н.В. S-аденозилметионін при захворюваннях печені: механізми дії і клінічна ефективність // Здоров'я України. — 2014. — № 1 (31). — С. 26—27.
12. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А. Роль метилювання ДНК і стану фолатного обміну в розвитку патологічних процесів в організмі людини // Pacific Med. J. — 2013. — № 4. — С. 39—43.
13. Юджин Р., Соррел М., Мэддрей У. Болізни печені по Шиффу. — М., ГЭОТАР-Медіа, 2011. — С. 67—69.
14. Юрьев К.Л. SAMe при болізни печені. Доказальне дослідження // Укр. мед. журнал. — 2011. — № 3. — С. 8—15.
15. Юрьев К.Л. Гептрал (SAMe) — гепатопротектор і антидепресант // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 1 (87). — С. 10—16.
16. Яковлев А.А., Котлярова С.И. Можливості об'єктивного покращення результатів терапії хронічних вірусних гепатитів препаратом Гептрал // Фарматека. — 2009. — № 8. — С. 5—11.
17. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe): from the bench to the bedside — molecular basis of a pleiotropic molecule // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1151S—1157S.
18. Bottiglieri T. Effect S-adenosylmethionine on Blood Homocysteine. — 2010. Режим доступу <http://www.baylorhealth.edu/Research/Grants/bloodhomocysteine.htm>.
19. Cantoni G.L. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate // J. Am. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74. — P. 2942—2943.
20. Cederbaum A.I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16 (11). — P. 1366—1376.
21. Erdman K., Cheung B., Immenschuh S. et al. Heme oxygenase-1 — is a novel target and antioxidant mediator of S-adenosylmethionin // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008. — Vol. 368. — P. 937—941.
22. Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al. S-adenosylmethionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse // PLoS One. — 2010. — P. 15492.
23. Halsted C.H., Medici V. Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease // Adv. Nutr. — 2011. — Vol. 2 (5). — P. 421—427.
24. Kalhan S.C., Edmison J., Marczewski S. et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // Clin. Sci. — 2011. — Vol. 121 (4). — P. 179—189.
25. Lieber C.S. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1183S—1187S (www.ajcn.org/content/76/5/1183S.long).
26. Lieber C.S., Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects — an introduction // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1148S—1150S.
27. Maron A.B., Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia // Ann. Rev. Med. — 2009. — Vol. 60. — P. 39—54.
28. McGlynn S.E., Boyd E.S., Shepard E.M. et al. Identification and characterization of novel member of the radical AdoMet enzyme superfamily and implications for the biosynthesis of the hmd hydrogenase active site cofactor // J. Bacteriology. — 2010. — P. 595—598.
29. Martinez-Chantar M.L., Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1177S—1182S.
30. Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury // Hepatology. — 2007. — Vol. 45 (5). — P. 1306—1312.
31. Merzcy E. Treatment of alcoholic liver disease // Semin. Liver Dis. — 1993. — Vol. 13. — P. 21—26.
32. Quentin M., Day C. Therapy with S-adenosylmethionine (SAMe) application at liver diseases: review of available data and clinical application // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57. — P. 1097—1109.
33. Prudova A., Bauman Z., Banerjee R. et al. AdoMet regulation of cystathionine — β -synthase: relevance to oxidative stress in

- liver disease // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 10. — P. 6489—6494.
34. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006 (2). — CD002235.
35. Torres L., Avila M. A., Carretero M. V. et al. Liver-specific methionine adenosyltransferase MAT1A gene expression is associated with a specific pattern of promoter methylation and histone acetylation: implications for MAT1A silencing during transformation // FASEB J. — 2000. — Vol. 14 (1). — P. 95—102.
36. Wang S. C., Frey P. A. S-adenosylmethionine as an oxidant: the radical SAM superfamily // Trends Biochem. Sci. — 2007. — Vol. 32 (5). — P. 209—215.
37. Whitford P. C., Schug A., Saunders J. et al. // Nonlocal helix formation is key to understanding S-adenosylmethionine-1 ribowitch function // Biophys. J. — 2009. Vol. 96. — L7—L9.
38. Yamaguchi K., Yang L., McCall S. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. — 2007. — Vol. 45 (6). — P. 1366—1374.

Т. Д. Звягінцева, А. І. Чернобай, С. В. Глущенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Хронічні захворювання печінки і порушення синтезу S-аденозил-L-метіоніну

Описано роль ендogenous S-аденозил-L-метіоніну в організмі, порушення його метаболізму на ранніх стадіях хронічних захворювань печінки і можливості замісної терапії. Акцентовано увагу на корекцію препаратом «Гептрал» (аналог ендogenous S-аденозил-L-метіоніну) гіпергомоцистеїнемії, гіперхолестеринемії, порушень ліпідного спектра, показників цитолізу, холестази у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, S-аденозил-L-метіонін, метіонінаденозилтрансфераза, гомотеїн, «Гептрал».

T. D. Zvyagintseva, A. I. Chernobay, S. V. Glushchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Chronic liver diseases and disorders in synthesis of S-adenosyl-L-methionine

The authors described the role of endogenous S-adenosyl-L-methionine (SAM) in an organism, disorders of its metabolism on the early stages of chronic liver diseases and the possibility of substitution therapy. The attention has been paid to *Heptral* (the endogenous SAM analog) in correction of hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia, lipid disorders, cytolysis indices, and cholestasis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, S-adenosyl-L-methionine, methionine adenosyltransferase, homocysteine, hyperhomocysteinemia, *Heptral*. □

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри

61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58

Тел. (57) 760-11-65

Стаття надійшла до редакції 6 травня 2014 р.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ «ГЕПТРАЛ®»

Реєстраційне посвідчення: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01.

Склад. 1 флакон з ліофілізованим порошком або 1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 400 мг катіону адеметіоніну.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. Таблетки кишковорозчинні.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Код АТС А16А А02.

Показання. Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, зокрема у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних; депресивні синдроми.

Протипоказання. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін бегасинтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Лікування зазвичай розпочинають з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. Таблетку препарату «Гептрал®» слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого, необхідно утриматися від їх застосування.

Початкова терапія. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Підтримувальна терапія: по 2–4 таблетки на добу (800–1600 мг/добу). Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.

Побічні реакції. За даними 22 проведених клінічних досліджень лікування адеметіоніном, побічні реакції спостерігалися лише у 7,2% від загальної кількості пацієнтів. Найчастіше повідомлялося про нудоту, біль у животі, діарею. У клінічних дослідженнях повідомлялося про розвиток таких побічних явищ, причинний зв'язок яких з препаратом не завжди було можливим встановити: інфекції сечовивідних шляхів; сплутаність свідомості, безсоння; запаморочення, головний біль, парестезії; серцево-судинні розлади; припливи, поверхневий флебіт; здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, шлунково-кишкова кровотеча, нудота, блювання; печінкова коліка, цироз печінки; гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції; артралгія, м'язові судоми; астенія, озноб, реакції у місці введення, грипоподібні симптоми, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія. Протягом постмаркетингового застосування спостерігалися гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції, тривога, набряк гортані, реакції у місці введення (дуже рідко – з некрозом шкіри), ангіоневротичний набряк, алергійні шкірні реакції, рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування високих доз адеметіоніну у III триместрі вагітності не спричиняло будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін у I та II триместрі вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для матері/ризик для плода. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли користь від його застосування переважає ризик для немовляти.

Діти. Безпечність та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлено.

Взаємодія. Було повідомлення про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча роль адеметіоніну у цьому випадку припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація призначена для фахівців.

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату ви можете в представництво компанії.

За додатковою інформацією звертайтеся до представництва «Абботт Лабораторіс ГмбХ»:

01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110, 2-й поверх

Тел. +380 (44) 498-60-80, факс +380 (44) 498-60-81