



С. М. Ткач

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Восстановление уровня S-аденозил-L-метионина как эффективный патогенетический метод гепатопротекции

Представлены данные доказательных доклинических и клинических исследований, свидетельствующие о важной физиологической роли S-аденозил-L-метионина в поддержании здоровья и предупреждении заболеваний печени разной этиологии. Сделан вывод о том, что восстановление уровня S-аденозил-L-метионина может рассматриваться как эффективный способ гепатопротекции.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, лечение, S-аденозил-L-метионин.

За последние десятилетия в мире отмечается существенный рост количества хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), которые вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность населения. Так, распространенность ХДЗП в США за последние 20 лет составила 11,78 % в 1988–1994 гг., 15,66 % — в 1999–2004 гг. и 14,78 % в 2005–2008 гг., то есть выросла в среднем в 1,3 раза [47]. Осложнения циррозов печени в США ежегодно приводят к 150 тыс. госпитализаций, а расходы на лечение этих больных составляют около 4 млрд дол. США. Основными причинами роста заболеваемости ХДЗП в развитых странах в настоящее время признаны хронический алкоголизм и ожирение, последнее является основным фактором развития сравнительно новой нозологической формы — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Так, распространенность алкогольной болезни печени возросла с 1,38 % в 1988–1994 гг. до 2,21 % в 2005–2008 гг., а НАЖБП — с 5,5 до 11,01 %. Если в период с 1988 по 1994 г. доля НАЖБП в структуре ХДЗП в США составляла 46,8 %, то в 1994–2004 гг. — 62,84 %, а в 2004–2008 гг. — 75,1 % [47].

Одним из ключевых моментов современного лечения ХДЗП является устранение действия

любых гепатотоксических факторов — не только алкоголя и других токсинов, но и гепатотоксических препаратов. Кроме того, важное значение имеет полноценное питание больного, поступление достаточного количества белков, витаминов и липотропных факторов. При вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения необходимо проводить этиотропную противовирусную терапию, хотя эффективность, переносимость и безопасность стандартных схем противовирусного лечения на основе интерферона оставляют желать лучшего, а новые противовирусные препараты еще широко не применяются. В случае если этиотропная терапия невозможна, основными целями лечения являются гепатопротекция и контроль за фиброгенезом в печени для предупреждения дальнейшего повреждения печени. Поскольку доступные и эффективные противифиброзные агенты в настоящее время отсутствуют, основным методом лечения в большинстве случаев остается патогенетическая гепатопротекторная терапия, основу которой составляют так называемые гепатопротекторы — препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители разных групп лекарственных средств (препараты растительного и животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты или их производные, витамины-антиоксиданты

и др.), повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям; усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций [33]. Среди гепатопротекторов преобладают средства растительного происхождения (до 54%), на долю фосфолипидных препаратов приходится 16%, на другие средства, в том числе синтетические, органолепители и препараты аминокислот, — 30% от общего количества «истинных» гепатопротекторов. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. В широком смысле показаниями к применению гепатопротекторов являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты и циррозы печени, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени (дополнительно к этиотропной терапии). На практике назначение того или иного гепатопротектора во многом зависит от наличия и выраженности клинико-биохимического синдрома/синдромов повреждения печени, таких как цитолиз, холестаза, гиперазотемия, снижение белковосинтетической функции печени, портальная гипертензия и др. [33].

Бытует представление, что любое средство, представляемое как «гепатопротектор», априори эффективно и безопасно для профилактики и лечения любого заболевания печени. Особенно это касается гепатопротекторов растительного происхождения и многочисленных широко рекламируемых пищевых добавок. Действительно, согласно экспериментальным данным, многие из используемых в настоящее время гепатопротекторов, в частности фитопрепаратов, обладают противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, а также препятствуют прогрессированию фиброза печени. И хотя во многих исследованиях с участием людей показано улучшение самочувствия и биохимических показателей функции печени, для большинства подобных препаратов не существует убедительных доказательств улучшения гистологической картины или вирусологических параметров. Положительные или противоречивые результаты в отношении их эффективности, приведенные в литературе, частично можно объяснить методологическими недостатками исследований, гетерогенностью популяций больных, отсутствием стандартизованных препаратов, а также нечеткостью и необъективностью исследуемых показателей. Большинство

из этих препаратов изучали в неконтролируемых исследованиях, в которых вместо объективных параметров (морфология печени, устойчивое исчезновение виремии или выживаемость) использовали субъективные, например, улучшение самочувствия. Таким образом, клиническая эффективность многих известных и давно применяемых гепатопротекторов не доказана. Более того, некоторые из них являются потенциально вредными и способны оказывать гепатотоксический эффект [33].

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько синдромов повреждения печени, продолжаются на протяжении многих лет. «Идеальный» гепатопротектор должен быть нетоксичным и хорошо переносимым, иметь естественный метаболизм, обладать противовоспалительной активностью и выраженной способностью связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию печени. К сожалению, ни один из используемых в настоящее время в медицинской практике гепатопротекторов этим требованиям в полной мере не отвечает, хотя есть препараты, максимально приближенные к стандарту. К таким препаратам, в частности, относится S-аденозил-L-метионин, который в Украине известен под торговой маркой «Гептрал».

S-аденозил-L-метионин (SAM) — активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут и содержащийся во всех тканях и жидкостях организма, более всего — в местах образования и потребления, то есть в печени и мозге [24]. Изучение химической структуры адеметионина было начато еще в 1952 г. и продолжается до настоящего времени.

Установлено, что снижение биосинтеза печеночного SAM характерно для всех форм хронического повреждения печени [18]. Исследования на экспериментальных животных показали, что при хронической недостаточности SAM печень предрасположена к дальнейшему повреждению, развитию спонтанного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Существует мнение, что уровень печеночного SAM следует поддерживать в определенных пределах, поскольку его недостаток может приводить к патологии печени. Это соединение играет важнейшую роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, участвует в биосинтезе фосфолипидов, глю-

татиона, таурина и других биологически активных соединений. При применении SAM повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируются процессы регенерации. В эксперименте показана антифибротическая активность SAM [18, 23].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что парентеральное и пероральное применение SAM восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану и увеличивает концентрацию глутатиона в печеночной ткани [18, 20, 21]. Кроме того, SAM играет роль главного метилирующего вещества в печени. Предшественником SAM является метионин, одна из незаменимых аминокислот, активируемая адеметионин-синтетазой. Известно, что активность этого фермента при заболеваниях печени значительно снижается. В условиях пониженной утилизации происходит накопление метионина и одновременно снижается уровень SAM, который в таких условиях приобретает статус незаменимого нутриента, поэтому для компенсации дефицита необходимо его экзогенное введение. Назначение SAM, являющегося «супернутриентом», приводит ко многим благоприятным эффектам в разных тканях, главным образом — в печени, и, что особенно важно, в митохондриях, предотвращая прогрессирование митохондриальной дисфункции, одного из ведущих механизмов многих заболеваний печени [4, 6, 15]. Несомненным преимуществом SAM является наличие четкого гепатопротекторного действия практически при любой патологии печени, в том числе при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза [24].

Поскольку в настоящее время основной медицинской идеологией является доктрина «доказательной медицины», ответ на вопрос, является ли какой-либо лекарственный препарат (включая любой известный гепатопротектор) эффективным, могут дать лишь тщательно спланированные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Только они могут дать ответ на вопрос, имеет ли тот или иной гепатопротектор при острых и хронических заболеваниях печени какое-нибудь значение. Поэтому все известные и применяемые в клинической практике, а также вновь создаваемые гепатопротекторы, должны рассматриваться в зависимости от того, доказан или не доказан их клинический эффект с позиций доказательной медицины, а также с учетом их гепатотоксичности. Такой подход позволит практическим врачам бо-

лее рационально и объективно подходить к лечению больных с хроническими заболеваниями печени.

Метаанализ проведенных клинических исследований свидетельствует о выраженной гепатопротекторной и клинической эффективности SAM при холестатических заболеваниях и алкогольной болезни печени, хронических вирусных гепатитах, медикаментозных и токсических поражениях печени, НАЖБП, холестазах беременных. Ниже представлены доказательные данные доклинических и клинических исследований терапевтического использования SAM при ХДЗП.

Внутрипеченочный холестаза

Большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза (ВПХ) приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и снижению продукции SAM, что сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоцитах — реакций транسمетилирования и транссульфирирования. В результате снижается содержание фосфолипидов, активность Na^+/K^+ -АТФазы и других белков-переносчиков, текучесть мембран, захват и выведение компонентов желчи, клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), обладающих выраженным антиоксидантным действием и являющихся главными субстанциями в детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. Дефицит этих продуктов приводит к цитолизу гепатоцитов при холестазах любого генеза. Восполняя дефицит SAM и стимулируя его выработку в организме у пациентов с ХДЗП (цирроз, гепатит) с синдромом ВПХ, SAM снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе уровня прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз и др. [2, 4].

Преимущества терапии с применением SAM были продемонстрированы *in vivo* на крысиных моделях хирургического холестаза (лигирование общего желчного протока). В частности, было обнаружено, что у крыс, которые получали лечение с применением SAM, а затем подвергались лигированию желчного протока в течение 7 дней, наблюдали меньший окислительный стресс и меньшее значение отношения окисленного глутатиона к совокупному глутатиону [2]. Два крупных исследования, в которых изучали результаты терапевтического применения SAM, проведены у пациентов с признаками ВПХ разной этиологии [13, 22]. Одно из них было многоцентровым, двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием, проведенным с участи-

ем 220 пациентов с ВПХ, многие из которых имели неопределенную этиологию и разные ХДЗП (у 68 % — цирроз печени, у 26 % — хронический вирусный гепатит, у 6 % — первичный билиарный цирроз печени) [22]. Данное исследование выявило, что пероральный прием SAM в дозе 1600 мг/сут сопровождался значительным снижением уровня биохимических показателей холестаза, уменьшением кожного зуда и астении. Показано, что значительно большее количество пациентов, которые получали терапию с применением SAM, отмечали улучшение общего самочувствия (84 % пациентов в группе SAM по сравнению с 29 % пациентов в группе плацебо; $p < 0,01$) [22]. Эти результаты были подтверждены в нерандомизированном итальянском исследовании без плацебоконтроля, включавшем 640 пациентов с ВПХ, которые были распределены на две группы с разными режимами парентерального дозирования SAM (500 или 800 мг/сут внутривенно на протяжении 15 дней) [13]. У большинства пациентов был хронический вирусный гепатит, сопутствующее избыточное потребление алкоголя, приблизительно 60 % больных на момент включения в исследование имели цирроз печени. В результате лечения более двух третей участников отметили значительное уменьшение кожного зуда и усталости (оцениваемые при помощи аналоговой шкалы). У них наблюдалось снижение уровня маркеров холестаза в сыворотке [13]. Явного превосходства какого-либо из парентеральных режимов применения SAM в этом исследовании не выявлено.

В последующих меньших исследованиях, в которых в качестве конечной точки оценивали тяжесть симптомов (усталость и/или зуд), эффективность SAM также была подтверждена [32]. Значимость SAM в качестве средства для лечения кожного зуда отмечена Агентством по исследованию качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality) в 2002 г., под эгидой которого был проведен метаанализ четырех гетерогенных исследований эффективности SAM при ВПХ смешанной этиологии, не связанном с беременностью [15]. Авторы метаанализа пришли к выводу, что терапия с применением SAM превосходила плацебо, значительно уменьшая зуд (относительный риск (ОР) — 0,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,37–0,55) и уровень билирубина в сыворотке (суммарная оценка; $p < 0,05$), хотя было недостаточно данных для сравнения его эффективности с другими агентами, такими как урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [15].

Холестаз беременных

Использование SAM для облегчения симптоматики и снижения уровня желчных солей при данном синдроме было изучено несколькими группами исследователей [14, 28, 35]. В крупнейшем исследовании 78 пациентов с холестазом беременных на сроке до 36 недель женщин случайным образом распределили на группы, которые получали лечение с применением SAM, УДХК или комбинированную терапию вплоть до родов. Оба вида терапии были одинаково эффективны в улучшении симптомов кожного зуда, хотя у женщин, получавших лечение с применением УДХК, наблюдалось большее снижение концентрации желчных кислот в сыворотке ($p = 0,001$) по сравнению с теми, кто получал лечение с применением SAM [35]. В систематическом обзоре, проведенном членами Кокрановского сообщества (выполненном в 2001 г. и обновленном в 2010 г.), рассмотрено пять РКИ, каждое из которых имело некоторые методологические проблемы [5]. По результатам этого метаанализа SAM во всех исследованиях в целом хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных явлений, но тем не менее авторы пришли к выводу, что убедительных данных для рекомендаций применения SAM или УДХК при холестазах беременных пока недостаточно [5].

Алкогольная болезнь печени

Известно, что основной токсический метаболит алкоголя — ацетальдегид блокирует систему восстановления глутатиона, что обуславливает повреждение гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов. SAM, являясь донатором сульфгидрильной группы, способствует устранению дефицита глутатиона. На фоне применения SAM у больных с алкогольным циррозом печени повышаются исходно сниженные уровни глутатиона, цистеина и таурина в сыворотке крови и ткани печени, что свидетельствует о выраженном улучшении и нормализации метаболических процессов. Кроме того, он достоверно уменьшает повышенные уровни билирубина, трансаминаз и γ -глутамилтрансферазы, способствуя увеличению продолжительности жизни больных с алкогольным циррозом печени [7, 27, 31].

Эффект дополнительного применения SAM при алкогольной болезни печени (АБП) исследовали в ряде животных моделей и в нескольких клинических испытаниях. В целом результаты доклинических исследований были положительные, хотя на них могла влиять систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публика-

цией положительных результатов исследования. В изолированной перфузируемой печени крыс SAM уменьшал токсичность этанола путем восстановления митохондриального и общего печеночного глутатиона [31, 34]. Выявлено, что дополнительное применение SAM повышает изначально сниженный уровень SAM и глутатиона у бабуинов и крыс, которые получали этанол [3, 39]. Кроме того, SAM снижал печеночный фиброгенез, возникающий после того, как крысы были подвержены воздействию четыреххлористого углерода; восстанавливал митохондриальную внутреннюю мембранную текучесть гепатоцитов и нормализовывал митохондриальную переработку глутатиона у крыс, которые получали этанол; предотвращал ФНО- α -опосредованное снижение уровня глутатиона, снижая интенсивность стеатоза, некроза гепатоцитов и повышение уровня аланинаминотрансферазы у мышей, которые получали этанол [2, 3, 31, 34].

Воодушевленные вышеизложенными данными, несколько групп исследователей провели клинические испытания эффективности терапии с применением SAM у пациентов с АБП [8, 25, 26, 34, 41]. Многие из этих исследований были небольшими, наблюдательными, со значительными ошибками дизайна и публиковались только в форме краткого изложения. Крупнейшим из данных исследований было 2-летнее испанское многоцентровое исследование, в котором оценивали эффект перорального приема SAM у 123 пациентов с циррозом печени на фоне АБП [25]. В этом исследовании 62 рандомизированных случайным образом пациента (53 мужчины, 9 женщин) получали SAM (1,2 г/сут), а 61 (53 мужчины, 8 женщин) — плацебо. Примерно четверть пациентов также страдали хроническим вирусным гепатитом. Конечные точки исследования включали общую смертность, частоту трансплантации печени, осложнения заболевания и изменение биохимических показателей. Общая летальность/трансплантация в группе пациентов, получающих плацебо, составила 30 %, а в группе пациентов, получавших терапию с применением SAM, — 16 % ($p=0,077$). В тех случаях, когда из анализа были исключены наиболее тяжелые пациенты (стадия С по шкале Чайльда — Пью), эффект был значительно выше — соответственно 29 и 12 % ($p=0,025$) [25]. Значительной разницы между группами пациентов в частоте развивающихся серьезных осложнений цирроза не выявлено.

В обновленном систематическом обзоре 2001 г., проведенном членами Кокрановского сообщества, рассмотрено девять РКИ с участием 434

пациентов [34]. Согласно данному обзору, не выявлено значительного влияния SAM на общую летальность (ОР — 0,62, 95 % ДИ — 0,30—1,26); смертность, связанную с заболеванием печени (ОР — 0,68, 95 % ДИ — 0,31—1,48); совместно общую летальность или трансплантацию (ОР — 0,55, 95 % ДИ — 0,27—1,09) или осложнения, связанные с заболеванием печени (ОР — 1,35, 95 % ДИ — 0,84—2,16) [34]. Авторы пришли к выводу, что существующие данные являются недостаточными для подтверждения или опровержения пользы терапии с использованием SAM при АБП и что для выяснения этого вопроса необходимо провести дополнительные крупные качественные плацебоконтролируемые РКИ, в которых пациентов разделили бы не только по потреблению алкоголя, но также по наличию сопутствующих заболеваний, таких как хронический вирусный гепатит.

В недавно проведенном североамериканском исследовании, опубликованном после завершения анализа Кокрановского сообщества, 37 абстинентных пациента с АБП были распределены случайным образом в группы, получавшие 1,2 г/сут SAM или плацебо в течение 6 мес [26]. Одиннадцать пациентов были исключены из окончательного анализа по причине продолжающегося употребления алкоголя, а у 14 оставшихся пациентов была проведена биопсия печени в начале и в конце исследования. Установлено, что уровень SAM в сыворотке больных в группе, получавшей SAM, в ходе исследования существенно повысился. Во всей когорте было продемонстрировано общее улучшение уровней трансаминаз и билирубина в крови через 24 нед. Никаких отличий между группами лечения по клиническим, биохимическим или гистологическим параметрам (стеатоз, воспаление, фиброз и гиалиновые тельца Мэллори) выявлено не было [26]. Тем не менее авторы пришли к выводу, что «использование SAM было более эффективным, чем плацебо» при лечении АБП. В одном из предыдущих исследований также была проведена биопсия до и через 6 мес терапии с применением SAM. Однако авторы исследования не представили никаких гистологических данных (несмотря на указание, что биоптаты подвергались гистопатологической оценке), приведя лишь данные о повышении уровня внутрипеченочного глутатиона и улучшении показателей клинической биохимии при применении SAM [2].

Неалкогольная жировая болезнь печени

В последнее время SAM начали рассматривать как эффективный препарат для коррекции

метаболических нарушений гепатоцитов при НАЖБП, распространенность которой в современном обществе чрезвычайно высока [2, 44, 47]. Поскольку в настоящее время в развитии НАЖБП доказана ведущая роль митохондриальной дисфункции, которая может не только обуславливать нарушение β -окисления жирных кислот, но и приводить к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, способствующих поддержанию воспалительного и фибротического процессов в печени, в лечении этой патологии целесообразно использовать препараты с патогенетической направленностью, таких как SAM [36, 44].

SAM может влиять на патогенез НАЖБП, будучи прекурсором синтеза гутатиона и донатора метильной группы в синтезе фосфатидилхолина, который необходим для упорядоченной структуры липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и печеночного экспорта триглицеридов. Доказательства роли SAM в метаболизме метионина и патогенезе НАЖБП основываются главным образом на исследовании доклинических моделей. Так, выраженные изменения липидного обмена наблюдали у мышей MATO с отсутствием гена *Mat1a*, неспособных синтезировать SAM [3, 46]. Исследования механизмов, которые лежат в основе данных наблюдений, свидетельствуют о том, что даже до того, как НАЖБП становится гистологически явной, существует мощный эффект снижения уровня *Mat1a*, влияющий на обмен липидов [2, 3]. У мышей MATO в возрасте 3 мес наблюдали снижение мобилизации запасов триглицеридов, нарушение секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и синтеза фосфатидилхолина посредством фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы. Применение SAM в течение 7 дней было достаточным для восполнения дефицита структуры ЛПОНП и секреторируемых липопротеинов. Авторы пришли к выводу о том, что *Mat1a* является необходимым для нормальной структуры ЛПОНП и липидного гомеостаза в плазме у мышей и что нарушение синтеза ЛПОНП, главным образом в связи с дефицитом SAM, вносит свой вклад в развитие НАЖБП у мышей MATO [2, 3, 46].

Длительное использование рациона с дефицитом метионина и холина связывают со снижением уровня SAM в печени и развитием стеатогепатита с фиброзом у грызунов [6, 45]. В 2010 г. группой ученых во главе с F. Caballero было завершено исследование, в котором изучали содержание SAM и глутатиона в митохондриях, а также особенности проявлений неалкогольного

стеатогепатита (НАСГ) у мышей, получавших диету с низким содержанием метионина или холина [6]. Оказалось, что диета с низким содержанием метионина приводила к наиболее неблагоприятным последствиям — снижению массы тела, гепатоцеллюлярному повреждению, оксидативному стрессу, воспалению и фиброзу, в то время как на фоне диеты с низким содержанием холина в основном развивался стеатоз печени, характеризующийся накоплением триглицеридов и свободных жирных кислот. Данные изменения были обусловлены снижением уровня SAM и глутатиона в митохондриях вследствие уменьшения текучести их мембран, а также более низкого соотношения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что истощение запасов SAM и глутатиона в митохондриях возникает при недостатке в пище холина и метионина уже на ранних этапах НАСГ. Терапия SAM восстанавливала уровень глутатиона в митохондриях, что способствовало уменьшению гепатоцеллюлярного повреждения. Таким образом, применение SAM при НАСГ является патогенетически оправданным.

Убедительным доказательством обоснованного использования SAM у пациентов с НАСГ являются результаты исследования E. Santamaria и соавт. [36]. Авторами в эксперименте было показано, что возможным механизмом индукции стеатогепатита является изменение экспрессии белка прогибитина-1 (PHV-1), коррелирующее с ухудшением функционального состояния митохондрий. Эксперименты с изолированными гепатоцитами крыс выявили, что адеметионин регулирует содержание PHV-1, предотвращая развитие митохондриальной дисфункции при НАЖБП и способствует поддержанию нормального функционального состояния печени [36].

В недавно проведенном исследовании у людей была предпринята попытка определить степень влияния метаболизма метионина и SAM на патогенез НАСГ у человека. При исследовании когорты, включающей 15 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и 19 здоровых пациентов контрольной группы, было установлено, что скорость реметилирования гомоцистеина и трансметилирования метионина значительно снижалась. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что этот процесс может быть вызван инактивацией MAT1/III из-за повышенного оксидативного стресса [2, 3].

На сегодняшний день не существует фармакологических средств, специально одобренных для терапии при НАСГ, не проведено клинических

исследований, нацеленных на изучение применения SAM при данном состоянии [44]. Тем не менее авторы нескольких исследований сообщили об обнадеживающих результатах при применении витамина E и других антиоксидантов [17, 38]. В связи с этим предполагается, что именно антиоксидантные эффекты SAM путем усиления синтеза глутатиона в печени могут обеспечивать дополнительное клиническое преимущество у больных НАСГ. Известно, что донатор метильной группы — бетаин (триметилглицин) необходим для бетаин-метилтрансфераза-опосредованного реметилирования гомоцистеина до метионина. Было доказано, что он снижает уровень S-аденозилгомоцистеина в печени и повышает уровень SAM в животных моделях [12, 29]. Использование бетаина как метода лечения при НАСГ изучали в двух клинических исследованиях. Однако если в начальном пилотном исследовании были получены положительные результаты, то в последующем большом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании такие результаты не установлены [1]. Во втором исследовании 55 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ были распределены в группы лечения с применением бетаина (20 г/сут) или плацебо в течение 1 года. Анализ показал, что терапия с применением бетаина эффективно повышала уровни метионина и SAM в сыворотке, но лишь незначительно снижала уровень S-ацетилгомоцистеина и улучшала гистологические признаки стеатогепатита [1, 2]. Хотя эти предварительные результаты являются обнадеживающими, для уточнения эффективности применения SAM при НАЖБП необходимо провести дополнительные исследования.

Вирусный гепатит

Некоторые из обсуждаемых выше исследований включали когорты со значительным числом пациентов с вирусным гепатитом. Эти исследования показали, что SAM может быть эффективным при ВПХ вирусной этиологии. Однако наибольший интерес могут представлять недавние исследования, в которых продемонстрировано, что SAM может быть эффективной дополнительной терапией для лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГ-С).

Несмотря на достижения в понимании влияния генетического полиморфизма на эффективность противовирусных режимов с применением пегилированного интерферона α (ИФН- α) и рибавирина [40], механизмы этих воздействий до конца не ясны. Одним из таких механизмов считается индуцируемое вирусом гепатита С

влияние на сигнальную трансдукцию ИФН- α и сигнализирование Jak-STAT в связи с гипометилированием STAT-1, что облегчает связывание белкового ингибитора активированного STAT-1 (PIAS-1) [9]. Данный эффект обратим *in vitro* при помощи SAM и бетаина, которые восстанавливают метилирование STAT-1, улучшают сигнализирование ИФН- α и усиливают противовирусный эффект ИФН- α в клеточной культуре [9]. Данные эффекты были также описаны *in vivo*. В частности, в пилотном исследовании, в котором изучали эффект комбинированного лечения с применением SAM (1200 мг/сут) и бетаина (6 г/сут) на вирусную нагрузку у пациентов с ХВГ-С и отсутствием клинического ответа, не было получено доказательств прямого противовирусного действия SAM. Однако лечение с применением SAM ассоциировалось с большей частотой достижения раннего вирусологического ответа [11]. В дальнейшем клиническом исследовании группы из 24 пациентов с ХВГ-С (генотип 1) и отсутствием клинического ответа было установлено, что добавление SAM ассоциировалось с улучшением вирусной кинетики в конце второй фазы затухания вирусной активности (контроль $(0,11 \pm 0,04)$ МЕ/мл в неделю по сравнению с SAM — Ig $(0,27 \pm 0,06)$ МЕ/мл; $p = 0,009$) и с более высокими уровнями раннего и продолжительного вирусного клиренса [10]. Данный эффект связывали со значительно более высокой экспрессией интерферон-стимулирующих генов в мононуклеарных клетках периферической крови. Таким образом, было продемонстрировано, что SAM повышает индукцию интерферон-стимулирующих генов и противовирусные эффекты интерферона посредством повышения метилирования STAT-1 *in vitro*. Данные эффекты необходимо подтвердить в больших РКИ. Авторы пришли к заключению о том, что SAM представляет собой первый интерферон-сенсibiliзирующий препарат с эффективностью *in vivo* и что он может быть полезным добавлением к противовирусной терапии, основанной на интерфероне [10].

В исследовании канцерогенных эффектов вируса гепатита В (ВГ-В) было показано, что уровень гепатоцеллюлярного ВГ-В X (HBx) в цитоплазме четко коррелировал с экспрессией MAT2A в образцах гепатоцеллюлярной карциномы [19, 30]. *In vitro* было показано, что HBx снижал уровень экспрессии гена MAT1A и синтез SAM, одновременно непосредственно активируя экспрессию MAT2A дозозависимым образом посредством связывания NF- κ B и CREB с промотором гена MAT2A. Кроме того, HBx и/или из-

быточная экспрессия MAT2A могли ингибировать апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Несмотря на отсутствие формальных исследований, эти данные служат биологическим логическим обоснованием для применения SAM с целью предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом вирусном гепатите В [30]. Для подтверждения данного утверждения необходимо провести клинические исследования.

Токсические гепатиты

SAM в настоящее время рассматривают как эффективный препарат для лечения токсических гепатитов, индуцированных противоопухолевой химиотерапией. Известно, что гепатотоксичность свойственна подавляющему большинству химиотерапевтических агентов, и именно она является главной причиной уменьшения их доз или отсрочки проведения повторных курсов химиотерапии, что резко снижает ее эффективность. SAM играет ключевую роль в синтезе полиаминов и обеспечивает синтез цистеина для продукции глутатиона — главного эндогенного гепатопротекторного агента. При его назначении повышенные уровни трансаминаз, лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы значительно снижаются уже через 1 нед, а через 2 нед снижение достигает еще больших величин. Гепатопротекторные эффекты SAM сохраняются и при повторных курсах химиотерапии, что позволяет у большинства больных назначать химиотерапевтические агенты в необходимых дозах и не откладывать их применение [37, 42, 43].

Направления и перспективы дальнейших исследований

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные доказательства, полученные в до-

клинических исследованиях, того, что SAM играет важную физиологическую роль в поддержании здоровья и что заболевания печени разной этиологии могут ее нарушать. Не вызывает сомнения то, что гепатоцеллюлярная концентрация SAM может влиять на различные патофизиологические процессы, включая окислительный стресс тканей, функции митохондрий, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию, а хронический вирусный гепатит может модулировать чувствительность интерферона через SAM. Эти данные свидетельствуют о том, что применение SAM может иметь значительные клинические преимущества, хотя пока проведено небольшое количество больших высококачественных клинических исследований с целью доказать или опровергнуть это. Поэтому необходимо провести клинические исследования в определенных, хорошо охарактеризованных группах пациентов, для изучения эффектов, которые SAM оказывает на клинически значимые «сложные конечные точки». В ближайшем будущем такие исследования возможны в трех областях, где имеется хорошее логическое доклиническое обоснование эффективности SAM: 1) роль SAM, отдельно или в комбинации с витаминами B₆/B₁₂ и фолатом, в лечении воспаления при НАСГ [2]; 2) применение SAM в качестве дополнения к противовирусной терапии (пегилированный ИФН- α + рибавирин) при ХВГ-С (особенно при 4-м генотипе); 3) роль SAM как средства профилактики для снижения частоты гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом заболевании печени (например, при хроническом вирусном гепатите В). Ожидается, что результаты клинических исследований в этих направлениях будут положительными, что позволит использовать терапевтический потенциал SAM в клинической практике.

Список литературы

1. Abdelmalek M.F., Sanderson S.O., Angulo P. et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50 (6). — P. 1818–1826.
2. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57. — P. 1097–1109.
3. Anstee Q.M., Goldin R.D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research // *Int. J. Exp. Pathol.* — 2006. — Vol. 87 (1). — P. 1–16.
4. 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 (suppl.). — P. 1151S-1157S.
5. Burrows R.F., Clavisi O., Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — Vol. 4. — P. CD000493
6. Caballero E., Fernandez A., Matias N. et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285 (24). — P. 18528–18536.

7. 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.
8. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases // *Ann Med Intern.* — 1996. — Vol. 13 (1). — P. 9—15.
9. Duong F.H., Christen V., Filipowicz M., Heim M.H. S-adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43 (4). — P. 796—806.
10. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R. et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140 (3). — P. 830—839.
11. 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. e15492.
12. Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2007. — Vol. 45 (12). — P. 1694—1699.
13. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* — 1999. — Vol. 60 (6). — P. 335—348.
14. Floreani A., Paternoster D., Melis A., Grella P.V. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: P. preliminary results of a controlled trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1996. — Vol. 67 (2). — P. 109—113.
15. Hardy M.L., Coulter I., Morton S.C. et al. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease // *Evid. Rep. Technol. Assess.* — 2003. — Vol. 64. — P. 1—3.
16. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26 (suppl. 1). — P. 173—179.
17. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L. et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial // *JAMA.* — 2011. — Vol. 305 (16). — P. 1659—1668.
18. Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 76 (suppl.). — P. 1183S—1187S.
19. Liu Q., Chen J., Liu L. et al. The X protein of hepatitis B virus inhibits apoptosis in hepatoma cells through enhancing the methionine adenosyltransferase 2A gene expression and reducing S-adenosyl-methionine production // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286 (19). — P. 17168—17180.
20. Loenen W. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything // *Biochem. Soc. Trans.* — 2006. — Vol. 34. — P. 330—333.
21. Malhi H., Gores G.J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134 (6). — P. 1641—1654.
22. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease // *Drug Invest.* — 1992. — P. 90—100.
23. 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.
24. 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.
25. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30 (6). — P. 1081—1089.
26. Medici V., Virata M.C., Peerson J.M. et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease. — P. a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2011. — Vol. 35 (11). — P. 1960—1965.
27. Nagata K., Suzuki H., Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis // *J. Toxicol. Sci.* — 2007. — Vol. 32 (5). — P. 453—468.
28. Nicastrri P.L., Diaferia A., Tartagni M. et al. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105 (11). — P. 1205—1207.
29. Ou X., Yang H., Ramani K. et al. Inhibition of human betaine-homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine // *Biochem. J.* — 2007. — Vol. 401 (1). — P. 87—96.
30. Pascale R., Simile M., De Miglio M. Chemoprevention of hepatocarcinogenesis: S-Adenosyl-L-Methionine // *Alcohol.* — 2002. — Vol. 27. — P. 193—198.
31. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86 (1). — P. 14—24.
32. Qin B., Guo S., Zhao Y. et al. A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* — 2000. — Vol. 8 (3). — P. 158—160.
33. Ram V.J., Goel A. Past and present scenario of hepatoprotectants // *Curr. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 6, N 3. — P. 217—254.
34. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006 (2). — CD002235.
35. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis // *BJOG.* — 2004. — Vol. 2. — P. 17—21.
36. Santamaria E., Avila M.A., Latasa M.U. et al. Functional proteomics of nonalcoholic steatohepatitis: Mitochondrial proteins as targets of S-adenosylmethionine // *PNAS.* — 2003. — Vol. 100, N 6. — P. 3065—3070.
37. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23 (6D). — P. 5173—5179.
38. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362 (18). — P. 1675—1685.
39. Song Z., Zhou Z., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice // *J. Nutr. Biochem.* — 2003. — Vol. 14 (10). — P. 591—597.
40. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome-wide association of 1L28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41 (10). — P. 1105—1109.
41. Trespi E., Vigoni R., Matti C., Colla C. TUDCA, UDCA and ademetionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26 (suppl. 1). — P. 128.
42. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // *Support Care Cancer.* — 2012. — Vol. 20 (1). — P. 135—139.
43. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // *Expert Opin Drug Saf.* — 2011. — Vol. 10. — P. 345—349.
44. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 193—199.
45. Wortham M., He L., Gyamfi M. et al. The transition from fatty liver to NASH associates with SAME depletion in ob/ob mice fed a methionine choline-deficient diet // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53 (10). — P. 2761—2774.
46. 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.
47. Younossi Z.M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9, N 6. — P. 524—530.

С. М. Ткач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Відновлення рівня S-аденозил-L-метіоніну як ефективний патогенетичний метод гепатопротекції

Наведено дані доказових доклінічних та клінічних досліджень, які свідчать про важливу фізіологічну роль S-аденозил-L-метіоніну у підтримці здоров'я і запобіганні захворюванням печінки різної етіології. Зроблено висновок про те, що відновлення рівня S-аденозил-L-метіоніну можна розглядати як ефективний спосіб гепатопротекції.

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки, лікування, S-аденозил-L-метіонін.

S. M. Tkach

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Restoration of S-adenosyl-L-metionine levels as an effective pathogenetic method of hepatoprotection

The article presents the data of evidence-basis experimental and clinical investigations, suggesting the important physiological role of S-adenosyl-L-metionine for the support of health and prevention of liver diseases of different etiology. It has been concluded, that restoration of the S-adenosyl-L-metionine levels is an effective method of hepatoprotection.

Key words: chronic diffuse liver disease, treatment, S-adenosyl-L-metionine. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 9 грудня 2013 р.