

А.В. ПОЛУХИНА, Е.В. ВИННИЦКАЯ, д.м.н., Ю.Г. САНДЛЕР, к.м.н., Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, к.м.н.

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

АДЕМЕТИОНИН

В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В статье представлены современные положения о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также краткий обзор методов терапии. Рассмотрены основные механизмы антиоксидантного действия адеметионина в лечении НАЖБП, анализ доказательной базы его эффективности. Приводятся клинические наблюдения, свидетельствующие в пользу положительного влияния применения адеметионина у больных НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротективная терапия, адеметионин.

A.V. POLUKHINA, E.V. VINNITSKAYA, MD, Y.G. SANDLER, PhD in medicine, T.Y. KHAIMENOVA, PhD in medicine

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department of the Central Scientific and Research Institute of Gastroenterology

ADEMETHIONINE IN THERAPY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The article describes the current views on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and a short overview of possible methods of therapy. The main mechanisms of antioxidant action of ademetionine in the treatment of NAFLD and the analysis of the evidence base of its effectiveness are discussed. We present clinical cases of a positive impact of ademetionine in NAFLD patients.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors, ademetionine.

ВВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНОСТЬ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Неалкогольная жировая болезнь печени определяется как накопление липидов в гепатоцитах в размере более 5% от массы печени при условии отсутствия токсического воздействия алкоголя (потребление менее 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин) и включает широкий спектр состояний, начиная от стеатоза (накопление липидов без повреждения гепатоцитов) до выраженного фиброза и цирроза печени [1].

До недавнего времени точные показатели распространенности НАЖБП были неизвестны ввиду отсутствия неинвазивных методов диагностики стеатоза печени при отсутствии гепатита и цирроза печени с явлениями портальной гипертензии. И до настоящего времени не существует специфических биохимических маркеров НАЖБП. Однако в течение последних лет в клиническую практику все больше входят такие неинвазивные методы диагностики, как фиброэластометрия печени с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания (КПУЗ), а также различные лабораторные тесты, что позволило получить достоверные данные о распространенности НАЖБП в популяции, а также среди различных групп пациентов [2, 3].

Проблема НАЖБП быстро приобретает огромные масштабы в мире: по данным различных источников, распространенность НАЖБП достигает 30% населения в развитых странах и около 10% в развивающихся странах.

В России эпидемиология НАЖБП изучалась в серии исследований DIREG: распространенность НАЖБП в РФ варьирует от 27 до 37% населения, причем за последнее десятилетие отмечается значительный рост заболеваемо-

сти [4, 5]. Частота НАЖБП среди больных с ожирением особенно высока и варьирует в пределах от 70 до 100%, в то время как больные с СД 2-го типа имеют НАЖБП в 10–70% случаев [1, 6].

В США НАЖБП является наиболее частой причиной повышения печеночных ферментов [7]. Так, в 2004 г. были представлены данные обследования 2 287 пациентов, по данным которого у 34% обследуемых была выявлена жировая болезнь печени и у 90% из них заболевание было обусловлено метаболическим синдромом [8]. Другое исследование, посвященное оценке распространенности НАЖБП среди жителей США различной этнической принадлежности, имело сходные результаты – около 33% обследуемых имели НАЖБП [9].

Частота НАЖБП среди больных с ожирением особенно высока и варьирует в пределах от 70 до 100%, в то время как больные с СД 2-го типа имеют НАЖБП в 10–70% случаев

Несмотря на относительно медленные темпы развития фиброза при НАЖБП по сравнению с другими заболеваниями печени (аутоиммунные, вирусные гепатиты и т.п.), прогрессирование болезни в течение многих лет приводит к фиброзу и циррозу печени, который длительное время может оставаться недиагностированным [10].

Неалкогольный стеатогепатит является клинически значимой стадией НАЖБП: при развитии воспалительного процесса фибротические изменения печени идут быстрее, приводя к циррозу. По данным исследования, опубликованного в 2004 г., прогрессирование фиброза

при неалкогольном стеатогепатите наблюдалось у 30% пациентов через 4,3 года после первой биопсии, причем основным патологическим фактором у таких больных было ожирение [11].

Учитывая высокие показатели инвалидизации и смертности от цирроза печени (по данным ВОЗ, ЦП как причина смертности занимает 9-е место в популяции и 6-е место среди больных трудоспособного возраста), диагностика НАЖБП на доцирротической стадии имеет важное прогностическое значение, и, учитывая зачастую бессимптомное течение процесса, необходим целенаправленный диагностический поиск в этом направлении.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время золотым стандартом диагностики НАЖБП остается биопсия печени (БП), которая позволяет не только установить наличие стеатоза, но и исключить другие возможные этиологические факторы, а также установить стадию фиброза. Однако инвазивность вмешательства, риск побочных эффектов, низкая мотивация пациентов, а также необходимость госпитализации значительно ограничивают использование данного метода и не позволяют использовать БП для скрининга.

Все большую популярность среди практических врачей в настоящее время приобретают современные неинвазивные методы, такие как фибротесты, которые позволяют оценить степень стеатоза, активность воспалительного процесса в печени, стадию фиброза. Данный метод можно рассматривать как скрининговый благодаря своей безопасности и простоте исполнения, а также использовать для оценки эффективности терапии в динамике.

Другой популярный метод диагностики стеатоза и фиброза печени – фиброэластометрия печени с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания (КПУЗ) [2, 12].

Внедрение в широкую клиническую практику неинвазивных методов диагностики позволило не только повысить выявляемость стеатоза и фиброза печени в популяции, но и проводить адекватное лечение и мониторинг [13].

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных патогенезу НАЖБП, ведь разработка новых методов лечения невозможна без глубокого понимания механизмов развития данного заболевания.

На сегодняшний день общепризнанной теорией, объясняющей формирование НАЖБП, является теория инсулинорезистентности: большое количество исследований показало четкую взаимосвязь между внутриклеточным накоплением липидов и снижением чувствительности тканей к инсулину.

В основе патогенеза НАЖБП выделяют 2 этапа: накопление липидов в клетках печени (стеатоз) и развитие оксидативного стресса.

Инсулинорезистентность и наличие избыточной жировой ткани способствуют как накоплению липидов в ткани гепатоцитов вследствие перераспределения жиров, так и усилению липогенеза в печени. В дальнейшем под действием свободных радикалов и провоспалительных цитокинов развивается стеатогепатит, а в дальнейшем и фиброз.

Следует подчеркнуть, что НАЖБП представляет собой важный самостоятельный компонент метаболического синдрома и является фактором риска кардиоваскулярных осложнений. Важно, что НАЖБП ассоциируется с более высокой частотой смертности от любых причин и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от пола, возраста, наличия дислипидемии, курения и т. д.

В течение последних лет в клиническую практику все больше входят такие неинвазивные методы диагностики, как фиброэластометрия печени с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания, а также различные лабораторные тесты, что позволило получить достоверные данные о распространенности НАЖБП в популяции, а также среди различных групп пациентов

Несмотря на существование целого ряда теорий, посвященных механизму развития НАЖБП, до настоящего времени не существует единой концепции патогенеза НАЖБП.

Особое внимание уделяется изучению кишечной микрофлоры и ее связи с заболеваниями печени: 70% венозной крови от кишечника попадает в печень, которая является первой линией защиты от антигенов микрофлоры кишки, таким образом, подвергаясь значительному токсическому воздействию [14]. Было показано, что моносахариды грамотрицательных бактерий, попадая в портальный кровоток, посредством активации TLR4-рецепторов инициируют иммунный ответ и, как следствие, развитие и прогрессирование воспалительных и фибротических изменений в печени [15].

В последние годы активно обсуждается роль генетических факторов в формировании НАЖБП: современные достижения в области генетики позволили расшифровать ряд генов, ответственных за наследственную предрасположенность к НАЖБП: PNPLA3, GSKR, LYPLAL1 и др. [16].

Патогенез НАЖБП многогранен и малоизучен, данной проблеме посвящено огромное количество работ российских и зарубежных авторов: исследуются и активно изучаются новые звенья патогенеза НАЖБП, что в перспективе возможно использовать для разработки новых лекарственных агентов.

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая широкую распространенность данной проблемы, лечение НАЖБП является актуальной задачей.

Снижение массы тела и умеренные аэробные физические нагрузки являются общепризнанными мерами, способными снизить стеатоз печени: показано, что снижение веса даже на 10% приводит к улучшению гистологической картины [17]. Тем не менее, учитывая, что не для всех пациентов возможно выполнение регулярных физических упражнений, снижение и поддержание веса на должном уровне по ряду причин, разработка медикаментозной терапии является абсолютной необходимостью.

Начиная с середины прошлого столетия проводится поиск эффективного и безопасного лекарственного препарата для лечения НАЖБП: ряд исследований посвящен влиянию метформина на течение НАЖБП, в результате чего получены противоречивые данные. В 2009 г. представлены результаты наблюдения за пациентами с НАСГ, которые получали терапию метформином в дозе 2000 мг/сут в течение года: 30% больных продемонстрировали ответ на терапию в виде улучшения гистологических показателей и снижения уровня АЛТ [18]. В ряде других исследований статистически значимых различий в группах пациентов, принимающих метформин и плацебо, получено не было.

В настоящее время золотым стандартом диагностики НАЖБП остается биопсия печени, которая позволяет не только установить наличие стеатоза, но и исключить другие возможные этиологические факторы, а также установить стадию фиброза

Во многих исследованиях изучался и такой общеизвестный препарат, обладающий антиоксидантным действием, как пентоксифиллин: было показано, что степень стеатоза в группе пентоксифиллина снизилась, в то время как значимого влияния на трансаминазную активность выявлено не было [19].

Активно изучалось и применение гипогликемического препарата пиоглитазон в качестве терапии НАЖБП. Хотя полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии в отношении стеатоза и воспаления в печени, однако, учитывая риск набора веса при длительном приеме, а также имеющиеся сведения о повышении риска рака мочевого пузыря, применение препарата в клинической практике в терапии НАЖБП не нашло своего применения [20].

Обетихолевая кислота (ОХК) – полусинтетический аналог естественной хенодезоксихолевой кислоты, агонист фарнезоидного X-рецептора – в 2016 г. одобрена FDA для лечения больных с первичным билиарным циррозом. В многоцентровом исследовании FLINT, посвященном влиянию обетихолевой кислоты, 141 пациент получал ОХК в дозе 25 мг/сут и 142 пациента – плацебо: пациенты, получавшие препарат, продемонстрировали улучшение гистологической картины по сравнению с группой плацебо (45 и 21% соответственно) [21]. Однако очевидно, что для внесения препарата в рекомендации

по лечению НАЖБП требуются дальнейшие исследования и длительное наблюдение [22].

Несмотря на наличие фармакоагентов, оказывающих положительное влияние на течение НАЖБП, эффект данных видов терапии незначителен, что требует разработки новых направлений в лечении НАЖБП.

АДЕМЕТИОНИН

Как известно, ключевым звеном патогенеза НАЖБП является развитие «оксидативного стресса», таким образом, антиоксидантные препараты обоснованно занимают свою нишу в лечении НАЖБП.

В течение многих лет в клинической практике применяется адеметионин (Гептор), и уже накоплена значительная доказательная база эффективности препарата при ряде заболеваний и состояний, таких как неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, токсическое, в т. ч. лекарственное, поражение, гепатиты различной этиологии и др.

Адеметионин – производное метионина, одной из незаменимых аминокислот – является донатором метильных групп для реакций трансметилирования, широко представлен в клетках самых различных органов и систем и участвует во многих биохимических процессах в организме человека [23, 24].

В гепатоците адеметионин образуется в результате взаимодействия между метионином и аденозинтрифосфатом под действием фермента метионинаденозилтрансферазы (MAT), в то время как его распад катализируется ферментом глицин-N-метилтрансфераза (GNMT).

MAT состоит из 2 субъединиц: $\alpha 1$ и $\alpha 2$, кодируемых участками гена MAT1A и MAT2A соответственно. MAT1A экспрессируется преимущественно в гепатоцитах, в то время как MAT2A широко распространена и были получены данные о ее роли в развитии ГЦР [24].

Следует подчеркнуть, что до 85% всех реакций трансметилирования приходится на печень, где адеметионин выступает донатором метильной группы для гормонов, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других биологически активных веществ [23].

В моделях на мышах было показано, что среди особей с дефицитом MAT и GNMT частота развития НАЖБП и ГЦР была достоверно выше [24]. Эти результаты легли в основу гипотезы о том, что длительное снижение уровня адеметионина в печени может приводить к трансформации стеатоза в стеатогепатит. Таким образом, определение уровня метаболитов адеметионина может иметь практическое значение для уточнения стадии НАЖБП и определения тактики лечения.

Отдельно следует остановиться на том, что метилирование фосфолипидов играет огромную роль в жировом обмене и отвечает за текучесть клеточной мембраны и стабильность отношения «фосфатидилэтаноламин (PE)/фосфатидилхолин (PC)». Было показано, что колебания отношения PE/PC участвуют в развитии стеатогепатита [25].

Фосфатидилхолин образуется в печени посредством двух основных механизмов: с помощью фосфохолинци-

тидилитрансферазы образуется около 70% фосфатидилхолина, с участием PEMT (фосфатидилэтанолламин-М-метилтрансферазы) – оставшиеся 30% [26–28].

Ключевую роль адеметионина объясняет тот факт, что снижение его уровня в гепатоцитах способствует запуску каскада биохимических реакций и активации провоспалительных цитокинов, что можно предотвратить приемом адеметионина

В эксперименте было установлено, что у мышей с удаленным геном MAT1A синтез фосфатидилхолина был достоверно ниже [27, 28]. При нарушении соотношения PC/PE печень регулирует восстановление его до нормального уровня посредством ингибирования секреции PC, что в свою очередь ухудшает экспорт липопротеидов очень низкой плотности и повышает уровень триглицеридов [27, 28]. В результате каскада биохимических реакций активируется процесс окисления жирных кислот. Снижение отношения PC/PE повышает проницаемость клеточных мембран, в результате чего происходит утечка клеточных компонентов, активация клеток Купфера и, как следствие, повреждение гепатоцитов [29, 30]. Кроме того, снижение уровня адеметионина в клетке способствует активации провоспалительных цитокинов [30, 31].

В ходе реакций деметилирования адеметионина образуется S-аденозилгомоцистеин (SAH) – мощный конкурентный ингибитор метилтрансферазы, который впоследствии расщепляется до гомоцистеина и аденозина при участии SAH-гидролазы. Гомоцистеин при помощи ферментов метионинсинтетазы и бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы образует метионин. При хронических заболеваниях печени метаболизм метионина в печени нарушается в первую очередь за счет снижения активности MAT и PEMT (фосфатидилэтанолламин-М-метилтрансферазы). Синтез фосфатидилхолина – наиболее устойчивого структурного компонента клеточной мембраны – также снижается [32].

При реакции транссульфирования происходит превращение гомоцистеина в цистеин и в конечном счете образование глутатиона – важного внутриклеточного антиоксиданта [23, 24], который связывает и детоксицирует ряд токсичных соединений.

Было показано, что прием адеметионина нормализует уровень глутатиона у больных с АЖБ и НАЖБ [33]. Большое количество исследований, посвященных влиянию адеметионина на течение хронических заболеваний печени, показали значительную эффективность препарата [34].

С другой стороны, модели на мышах с удаленным геном GNMT демонстрируют увеличение уровня адеметионина, что в свою очередь приводит к активации натуральных киллеров в печени, активации PEMT и увеличению синтеза PC, в ответ на это происходит активация экспорта ЛПОНП и ЛПВП.

Другим важным компонентом, участвующим в обмене адеметионина, является бетаин, который необходим для образования метионина из гомоцистеина. Изучались эффекты бетаина для лечения НАСГ в 2 исследованиях: пилотное исследование с участием 10 пациентов с НАСГ и затем рандомизированное контролируемое клиническое исследование с оценкой гистологических исходов у 50 пациентов [35, 36]. Хотя в пилотном исследовании было продемонстрировано улучшение показателей печеночных ферментов на фоне терапии бетаином, однако по результатам рандомизированного исследования улучшения гистологической картины отмечено не было. Тем не менее к данным результатам следует относиться с определенной долей критики, т. к. 32% исследуемых не была проведена биопсия печени после лечения [37].

Первые данные о пользе терапии адеметионином были получены в моделях на животных: мыши получали диету со сниженным содержанием метионина и холина, у данных животных применение адеметионина позволило снизить частоту развития НАЖБП, улучшить показатели печеночных трансаминаз, маркеров воспаления и фиброза печени [38].

Ключевую роль адеметионина объясняет тот факт, что снижение его уровня в гепатоцитах способствует запуску каскада биохимических реакций и активации провоспалительных цитокинов, что можно предотвратить приемом адеметионина [39].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЕМЕТИОНИНА

За многолетний период использования адеметионина в лечении ХЗП накоплена значительная доказательная база эффективности и безопасности препарата, в т. ч. результаты метаанализов, систематических обзоров, рандомизированных клинических исследований.

Впервые адеметионин был открыт в 1952 г. G.L. Cantoni, и в последующие годы происходил активный поиск практического применения адеметионина в качестве терапевтического агента.

Адеметионин – производное метионина, одной из незаменимых аминокислот – является донатором метильных групп для реакций трансметилирования, широко представлен в клетках самых различных органов и систем и участвует во многих биохимических процессах в организме человека

Однако лишь в 1974 г. была получена форма, пригодная для парентерального использования, причем клиническое применение адеметионина берет свое начало с использования в психиатрии.

В последующем в результате наблюдения за пациентами, получавшими адеметионин при депрессии, было отмечено его положительное влияние на течение сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата у таких больных в виде уменьшения воспалительных явлений.

В ходе изучения метаболизма адеметионина было установлено, что он является незаменимым фактором в процессе синтеза в печени глутатиона – одного из важнейших клеточных антиоксидантов. Эти данные легли в основу теории о возможном гепатопротективном эффекте адеметионина, что впоследствии получило множество подтверждений как в моделях на животных, так и в клинических исследованиях.

Масштабное исследование по изучению эффективности адеметионина в зависимости от путей введения было проведено Fiorelli G. в 1990 г. В результате было показано, что внутримышечный и внутривенный пути введения имеют сопоставимую эффективность в отношении динамики лабораторных показателей [40].

В ходе изучения метаболизма адеметионина было установлено, что он является незаменимым фактором в процессе синтеза в печени глутатиона – одного из важнейших клеточных антиоксидантов

В 1992 г. представлены результаты исследования эффективности адеметионина при синдроме холестаза при ХЗП различной этиологии, в т. ч. НАЖБП. В исследование было включено более 400 пациентов из 12 клиник Италии, которые получали адеметионин парентерально в течение 2 недель с последующим продолжением перорального приема. В результате 60% исследуемых продемонстрировали улучшение биохимических показателей, более 70% пациентов отметили уменьшение кожного зуда, что достоверно превышало соответствующие показатели в контрольной группе, получавшей плацебо [41].

В 1993 г. были опубликованы результаты первого метаанализа, включающего данные 6 плацебо-контролируемых клинических исследований. В исследование были включены пациенты с различными хроническими заболеваниями печени. В результате парентерального применения адеметионина в течение 15–30 дней было показано положительное влияние препарата в отношении синдрома холестаза: снижение или купирование кожного зуда – более 70%, снижение лабораторных маркеров холестатического синдрома (билирубин, ГГТП, ЩФ), АЛТ [40].

Одним из наиболее крупных систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности адеметионина, является метаанализ, опубликованный в 2002 г. M. Hardy et al. Проводился анализ источников из 25 баз медицинской информации, проанализировано более полутора тысяч статей, в результате использованы данные 294 статей, посвященных исследованию эффективности адеметионина. В результате авторы получили данные, сопоставимые с результатами предыдущих исследований, и в очередной раз продемонстрировали эффективность и безопасность терапии адеметионином [42].

Говоря о применении адеметионина в лечении НАЖБП, следует отметить, что данный вопрос требует дальнейших исследований. В основе эффектов адеметионина при НАЖБП лежит его влияние на синтез основных

внутриклеточных антиоксидантов, фосфатидилхолина, глутатиона.

Наш собственный опыт позволяет рассматривать адеметионин в качестве эффективного и безопасного средства в лечении НАЖБП. За 2016 г. 64 пациента в НАЖБП на стадии стеатогепатита получали адеметионин в дозе 800 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, из них снижение трансaminaзной активности продемонстрировали 64%, снижение показателей холестаза (ЩФ, ГГТП, билирубин) – около 60%.

Учитывая столь широкую распространенность НАЖБП (до 30% в популяции в развитых странах), с проблемой ведения таких пациентов все чаще сталкиваются не только узкопрофильные специалисты (гепатологи), но и терапевты и гастроэнтерологи как в стационарах, так и на амбулаторном приеме. Безусловно, при первичном обращении пациента с синдромом цитолиза требуется тщательное обследование у гепатолога с целью исключения других возможных этиологических факторов гепатита, впоследствии же при установленном диагнозе НАЖБП лечение и наблюдение таких пациентов возможно и в условиях поликлиники участковым терапевтом или гастроэнтерологом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больные с артериальной гипертонией, ожирением, сахарным диабетом составляют значительную долю пациентов участкового терапевта. Важно помнить, что при наличии компонентов метаболического синдрома необходимо проводить скрининг на предмет НАЖБП.

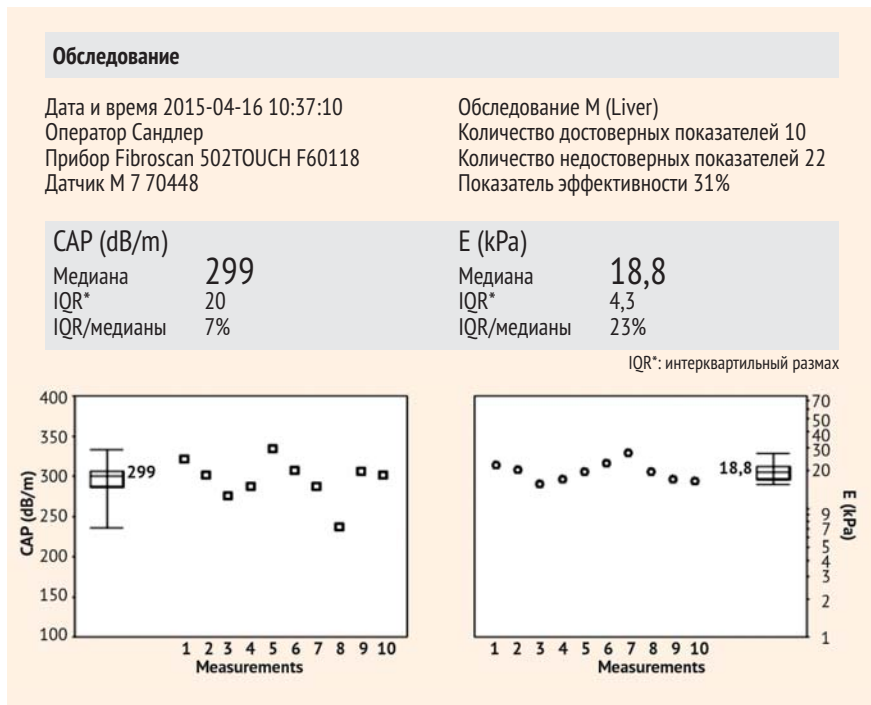
В представленном клиническом наблюдении рассмотрен случай неалкогольной жировой болезни печени с трансформацией в цирроз: дифференциальная диагностика и успешная медикаментозная терапия с использованием препарата Гептор.

Пациент Л. 1957 года рождения в ноябре 2015 г. госпитализирован в стационар с хроническим гепатитом неясной этиологии (на амбулаторном этапе отмечен умеренный синдром цитолиза – повышение АЛТ и АСТ до 3,5–4 норм, латентная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов – 110)) (табл.).

Из анамнеза известно, что пациент около 12 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа (по поводу чего получает метформин), артериальной гипертонией, более 30 лет имеет избыточную массу тела (ИМТ 30 кг/м² и более). Учитывая эти данные, уже при первичном обращении на амбулаторном этапе можно предположить наличие жировой болезни печени, что определяет направление диагностического поиска.

Проведена дифференциальная диагностика: лабораторно были исключены вирусные гепатиты, аутоиммунное поражение печени (лабораторные маркеры аутоиммунного гепатита отрицательны), болезни накопления, алкогольная болезнь печени (опросник AUDIT Alcohol Use Disorders Identification Test – 4 балла, что свидетельствует об отсутствии алкогольного фактора). При объективном осмотре выявлено наличие абдоминаль-

Рисунок 1. Результаты исследования – оценка стеатоза и фиброза печени методом фиброэластометрии

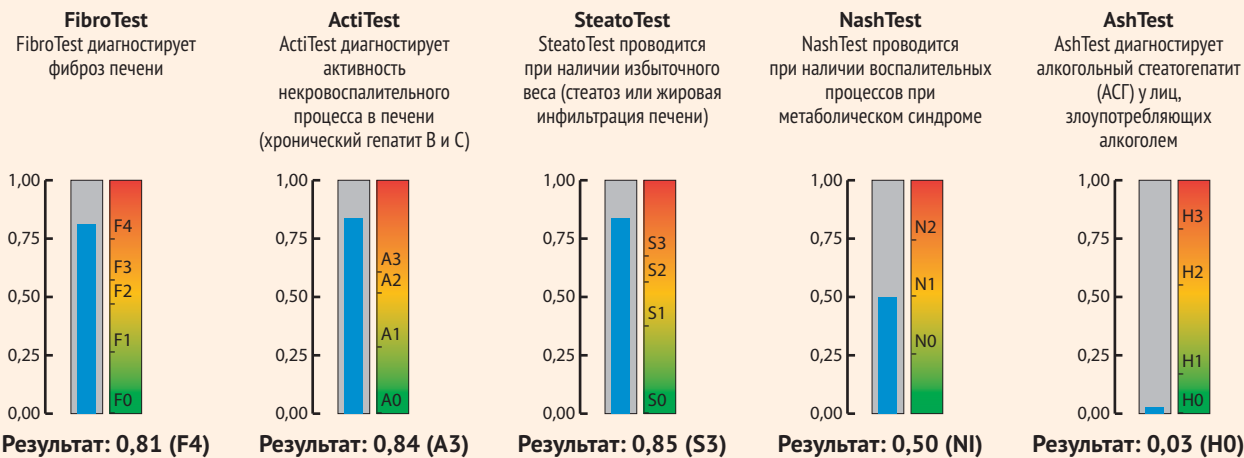


ного ожирения (окружность живота – 120 см, ИМТ 36,8 кг/м²), лабораторно – синдром цитолиза (АЛТ 118, АСТ 212, ГГТП 70), дислипидемический синдром (холестерин 8,6, ЛПНП 5,2, ТГ 2,1), повышение уровня глюкозы (7,1) и гликированного гемоглобина (7,5%). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены эхо-признаки стеатоза, гепатомегалии и умеренной спленомегалии. Проводилась оценка стеатоза и фиброза печени методом фиброэластометрии с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания: стадия фиброза соответствует F4 по METAVIR (18,8 кПа), S3 по Brunt (299 дБ/м) (рис. 1). В рамках научной работы был проведен серологический тест «ФиброМакс», по результатам которого определена активность воспалительного процесса – А3, получены сходные данные в отношении стеатоза и фиброза (S3, F4) (рис. 2).

Рисунок 2. Результаты серологического теста «ФиброМакс»

Пациент	Биомаркеры
Дата рождения 1957-12-08	Дата сдачи анализов 2015-04-16
Пол М	Альфа2 Макроглобулин 3,79 г/л
Возраст 57	Гаптоглобин 1,40 г/л
Вес 122 kg	Аполипопротеин А1 1,27 г/л
РОСТ 1,82 m	Билирубин 15 mmol/l
ИМТ 36,8 kg/m ² (1)	Гамма ГТ 127 IU/l
	АЛТ 147 IU/l
	АСТ 102 IU/l
	Уровень глюкозы натощак 6,6 mmol/l
	Общий холестерин 6,10 mmol/l
	Триглицериды 3,05 mmol/l

Результаты тестов



Пациент дал согласие на проведение пункционной биопсии печени, по результатам морфологического исследования был верифицирован диагноз «мелкоузловой активный цирроз печени в исходе НАЖБП, METAVIR – A2 F4». Индекс стеатоза – 2 (Brunt) (рис. 3).

Учитывая цитолитическую активность, больному был назначен Гептор внутривенно капельно в дозе 800 мг/сут. По данным контрольного биохимического анализа крови отмечено снижение показателей цитолиза на 60% за 10 дней, что можно расценить как хороший биохимический ответ (табл.).

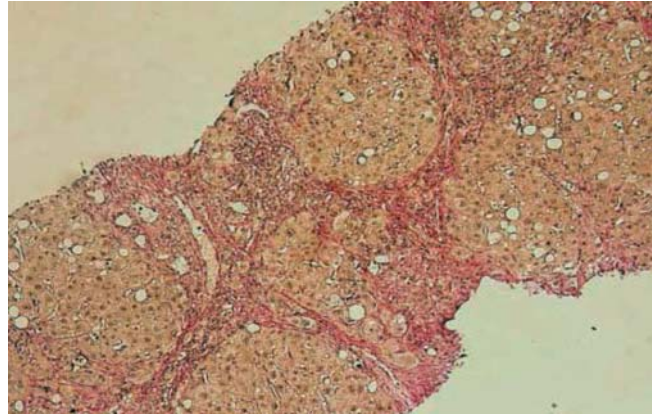
Одним из наиболее крупных систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности адеметионина, является метаанализ, опубликованный в 2002 г. M. Hardy et al.

Немаловажно, что значимое положительное влияние даже короткого парентерального курса применения Гептора на динамику биохимических показателей, а также сопутствующее антидепрессивное действие повышает приверженность пациентов к лечению и позволяет назначать данный препарат на длительное время. Таким образом, было принято решение о проведении степ-терапии: после курса инъекций пациент продолжил пероральный прием препарата в течение 2

Таблица. Результаты биохимического анализа крови в динамике пациента Л. 1957 года рождения

	Амбулаторно	Исходно в стационаре	На 10-й день терапии
АЛТ	124 Ед/л	118 Ед/л	48 Ед/л
АСТ	110 Ед/л	121 Ед/л	49 Ед/л
ГГТП	61 Ед/л	70 Ед/л	42 Ед/л
Гликированный гемоглобин	7,5%	7,6%	
Глюкоза		7,1 ммоль/л	
ХС		8,6 ммоль/л	
ТГ		2,1 ммоль/л	
ЛПНП		5,2 ммоль/л	
тромбоциты	112 x 10 ³ /мкл	110 x 10 ³ /мкл	118 x 10 ³ /мкл
ANA		Не выявлены	
LKM		Не выявлены	
ASMA		Не выявлены	
SMA		Не выявлены	
AMA		Не выявлены	

Рисунок 3. Морфологическое исследование: мелкоузловой активный цирроз печени в исходе НАЖБП, METAVIR – A2 F4



месяцев в дозе 800 мг/сут. На фоне лечения, помимо улучшения лабораторных показателей, отмечалась положительная динамика и клинически: больной отметил купирование астенического синдрома и диспептических явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая широкую распространенность ожирения и СД, НАЖБП является проблемой современности.

В отличие от многих других лекарственных препаратов, применяемых для лечения НАЖБП, хорошая переносимость и низкая токсичность адеметионина (Гептор) дает возможность назначать препарат на длительный период [24].

Значимое положительное влияние даже короткого парентерального курса применения Гептора на динамику биохимических показателей, а также сопутствующее антидепрессивное действие повышает приверженность пациентов к лечению и позволяет назначать данный препарат на длительное время

Подводя итоги, можно говорить об эффективности и безопасности применения адеметионина (Гептор) в лечении пациентов с НАСГ, особенно в случаях с изначально низким уровнем адеметионина в клетке. Механизм действия препарата заключается в улучшении свойств клеточной мембраны гепатоцитов, корректировке нарушенного экспорта ЛПОНП из печени, снижении количества провоспалительных цитокинов.

Анализ литературы, а также наш собственный опыт применения адеметионина в лечении НАЖБП на стадии стеатогепатита позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

- Smith BW & Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2011, 8: 97-113.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*, 2015, 12: 57-64.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*, 2016, 88(2): 49-57.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). М.: «Издательский дом "М-Вести"», 2009: 20.
- Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения. *Врач*, 2010, 12: 13-19.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий Врач*, 2008, 2.
- Ahmed MH, Byrne CD. Non-alcoholic steatohepatitis. *The Metabolic Syndrome*, 2005: 279-305.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs NH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, 40: 1387-1395.
- Szczepaniak LS, Nuremberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs NH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288: 462-468.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 2013, 58: 593-608.
- Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*, 2004, 40: 820-826.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 17-49.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 51-62.
- Compare D, Coccoli P, Rocco A et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22: 471-476.
- Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutoir A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *J. Clin Microbiol Infect*, 2013, 19: 338-348.
- Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 55-60.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012: 18-23.
- Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Therapeut*, 2009, 29: 172-82.
- Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*, 2011, 10: 277-86.
- LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Penaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. Review Team. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 467-73.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E, NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 385: 956-65.
- Silveira MG, Lindor KD. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15: 365-72.
- Mato JM, Martinez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*, 2013, 12: 183-9.
- Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*, 2012, 92: 1515-42.
- Li Z, Agellon LB, Allen TM, Umeda M, Jewell L, Mason A, Vance DE. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. *Cell Metab*, 2006, 5: 321-31.
- Vance DE. Physiological roles of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831: 626-32.
- Cano A, Buque X, Martinez-Una M, Aurrekoetxea I, Menor A, Garcia-Rodriguez JL, Lu SC, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Ochoa B, Aspichueta P. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice. *Hepatology*, 2011, 54: 1975-86.
- Walker AK, Jacobs RL, Watts JL, Rottiers V, Jiang K, Finnegan DM, Shioda T, Hansen M, Yang F, Niebergall LJ, Vance DE, Tzoneva M, Hart AC, Naar AM. A conserved SREBP-1/phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell*, 2011, 147: 840-52.
- Caballero F, Fernandez A, Matias N, Martinez L, Fucho R, Elena M, Caballeria J, Morales A, Fernandez-Checa JC, Garcia-Ruiz C. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem*, 2010, 285: 18528-36.
- Chawla RK, Bonkovsky HL, Galambos JT. Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-L-methionine and rationale for its use in liver disease. *Drugs*, 1990, 40(Suppl 3): 98-110.
- Fu S, Yang L, Li P, Hofmann O, Dicker L, Hide W, Lin X, Watkins SM, Ivanov AR, Hotamisligil GS. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature*, 2011, 473: 528-31.
- Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs*, 1989, 38: 389-416.
- Vendemiare G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V, Albano O. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24: 407-15.
- Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*, 2012, 57: 1097-109.
- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 2711-17.
- Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, Cave M, Chen T, McClain CJ, Lindor KD. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2009, 50: 1818-26.
- Medici V, Virata MC, Peerson JM, Stabler SP, French SW, Gregory JF, 3rd, Albanese A, Bowlus CL, Devaraj S, Panacek EA, Richards JR, Halsted CH. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35: 1960-5.
- Oz HS, Im HJ, Chen TS, de Villiers WJ, McClain CJ. Glutathione-enhancing agents protect against steatohepatitis in a dietary model. *J Biochem Mol Toxicol*, 2006, 20: 39-47.
- Chawla RK, Watson WH, Eastin CE, Lee EY, Schmidt J, McClain CJ. S-adenosylmethionine deficiency and TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol*, 1998, 275: G125-9.
- Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1999, 60(6):335-48.
- Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, Frezza M, Giudici GA, Grazie DCL. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest*, 1992 Jan 1, 4(4): 90-100.
- Hardy M, Coulter I, Morton SC et al. S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002.