



Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии

Е.Н. Широкова*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: рассмотреть особенности патогенеза внутрипеченочного холестаза (ВПХ) при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также место адеметионина в терапии данного состояния.

Основные положения. НАЖБП — самое частое хроническое диффузное заболевание печени с неуклонной тенденцией к росту в связи с увеличением числа людей с избыточной массой тела, ожирением и метаболической дисрегуляцией. В 30 % случаев у больных НАЖБП выявляют сопутствующий внутрипеченочный холестаз (ВПХ), который ассоциирован с более активным течением болезни и возможным ухудшением прогноза этих пациентов. Существенную роль в развитии НАЖБП в настоящее время отводят нарушению метаболизма в жировой ткани и гепатоцитах, дисбиозу кишечника и наследственным факторам. У пациентов с НАЖБП большинство случаев ВПХ связано с функциональным холестазом. ВПХ при НАЖБП ассоциирован с повышением риска фиброза печени и смерти от всех причин. Адеметионин при заболеваниях печени способен восстанавливать активность процессов трансметилирования, а также улучшать реологические свойства мембран гепатоцитов. Терапия адеметионином у пациентов с ВПХ была ассоциирована с уменьшением концентрации билирубина в сыворотке, а также активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, на этом фоне отмечали снижение выраженности клинических признаков, включая кожный зуд. Учитывая клиническую эффективность адеметионина при ВПХ на фоне НАЖБП, применение препарата включено в национальные клинические рекомендации.

Заключение. Применение адеметионина у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ВПХ патогенетически обосновано и может быть эффективным в клинической практике.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, внутрипеченочный холестаз, S-аденозилметионин

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Широкова Е.Н. Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):79–86. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86>

Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetionine in Treatment

Yelena N. Shirokova*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate features of intrahepatic cholestasis (IHC) pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as role of ademetionine in treatment of this condition.

Key statements. NAFLD is the most frequent chronic diffuse liver disease. Increase in proportion of people with excess weight, obesity, and metabolic dysregulation leads to higher rates of NAFLD. Concomitant IHC is present in 30 % of NAFLD patients, while it is associated with more active disease course and possible worsening of prognosis. Impairment of adipocyte and hepatocyte metabolism, gut dysbiosis, and inherent factors are recognized as significant factors for NAFLD development. In NAFLD patients most of IHC cases are related to functional cholestasis. IHC in NAFLD is associated with increased risks of fibrosis and all-cause death. Ademetionine may restore transmethylation and improve rheologic properties of hepatocyte membranes in liver disease. In IHC patients treatment with ademetionine led to decreased serum bilirubin concentrations, as well as lowering of the liver transaminases' and alkaline phosphatase activities. At the same time improvement of symptoms severity, including itching, was noted. Taking into account the efficacy of ademetionine in IHC in NAFLD patients, its' use was included in the national clinical guidelines.

Conclusion. Use of ademetonine in NAFLD with concomitant IHC is feasible from pathogenesis perspective and may be effective in clinical practice.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, intrahepatic cholestasis, S-adenosylmethionine

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

For citation: Shirokova Ye. N. Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetonine in Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):79–86. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое заболевание, тесно ассоциированное с метаболическим синдромом (ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией и артериальной гипертензией) при отсутствии других причин поражения печени. НАЖБП обусловлена накоплением липидов в клетках паренхимы печени и может быть представлена в виде стеатоза, стеатогепатита с наличием или отсутствием фиброза, цирроза [1]. На фоне НАЖБП даже в отсутствие цирроза печени, особенно при наличии ожирения и сахарного диабета 2-го типа, может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома.

НАЖБП — самое распространенное хроническое заболевание печени, при этом масштаб проблемы увеличивается во всем мире. Так, в популяционном исследовании, проведенном в США, распространенность НАЖБП составила от 30 до 32 % [2]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе в зависимости от популяции распространенность состояния среди взрослого населения варьирует от 5 до 30 % [3].

В России согласно данным исследования DIREG 2, проведенного в 2014 году, в общей популяции НАЖБП страдали 37,3 % населения [4], с 2007 года этот показатель увеличился более чем на 10 % [5]. НАЖБП характерна для пациентов старше 40–50 лет [4].

В последние 20 лет отмечают значительный рост распространенности НАЖБП, при этом заболевание остается самым частым расстройством со стороны печени, одновременно увеличивается и доля пациентов, у которых выявляют другие компоненты метаболического синдрома: ожирение, сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность [6].

НАЖБП может оказывать значительное влияние на клинические исходы у пациентов: при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) частота прогрессии до цирроза печени достигает 20 % [7]. У больных НАЖБП в 30 % случаев выявляют сопутствующий внутрипеченочный холестаз (ВПХ), который ассоциирован с более активным течением болезни и возможным ухудшением прогноза [8].

В данной статье рассмотрены особенности патогенеза и лечения ВПХ у больных НАЖБП, а также место адеметионина в терапии данного состояния на современном этапе.

Патогенез внутрипеченочного холестаза при НАЖБП Патогенез НАЖБП

Ранее считалось, что ранние формы НАЖБП, изолированный стеатоз и НАСГ могут представлять собой отдельные состояния, способные приводить к общим последствиям. В настоящее время взгляды на патогенез НАЖБП претерпели значительные изменения. Современные теории предлагают рассматривать патофизиологические аспекты заболевания с точки зрения континуума «стеатоз — НАСГ — цирроз», таким образом, для большинства пациентов обязательным условием развития НАСГ является предшествующий стеатоз [9].

Дисфункция жировой ткани

В развитии стеатоза ведущую роль играет ряд эндогенных и экзогенных факторов, отраженных на рисунке [10–12]. Дисфункция жировой ткани появляется задолго до первых признаков стеатоза печени, чаще всего в результате повышенного поступления жирных кислот и развития избыточной массы тела / ожирения [13]. При ожирении не усваиваемые жировой тканью свободные жирные кислоты (СЖК) поступают в печень, кроме того, на фоне дисфункции адипоцитов может значительно усиливаться липолиз [14].

Повышение концентрации циркулирующих СЖК в результате конкуренции с углеводами за метаболические ниши приводит к усилению инсулинорезистентности [15].

Дисфункция жировой ткани, с другой стороны, проявляется нарушением гомеостаза адипокинов. В частности, увеличенная масса жировой ткани продуцирует больше хемокинов и цитокинов, способных усиливать инсулинорезистентность: моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α), интерлейкинов (interleukin, IL) -6 и -8 [16].

Метаболизм гепатоцитов

В результате значительного повышения концентрации СЖК в системном кровотоке усиливается их захват гепатоцитами [17]. При этом нарушение функции печени на фоне изменения регуляции метаболизма, включая печеночную инсулинорезистентность и ряд наследственных факторов, приводит к выраженной стимуляции синтеза триглицеридов *de novo*, который может усиливаться в 5 раз у пациентов с НАЖБП [18].

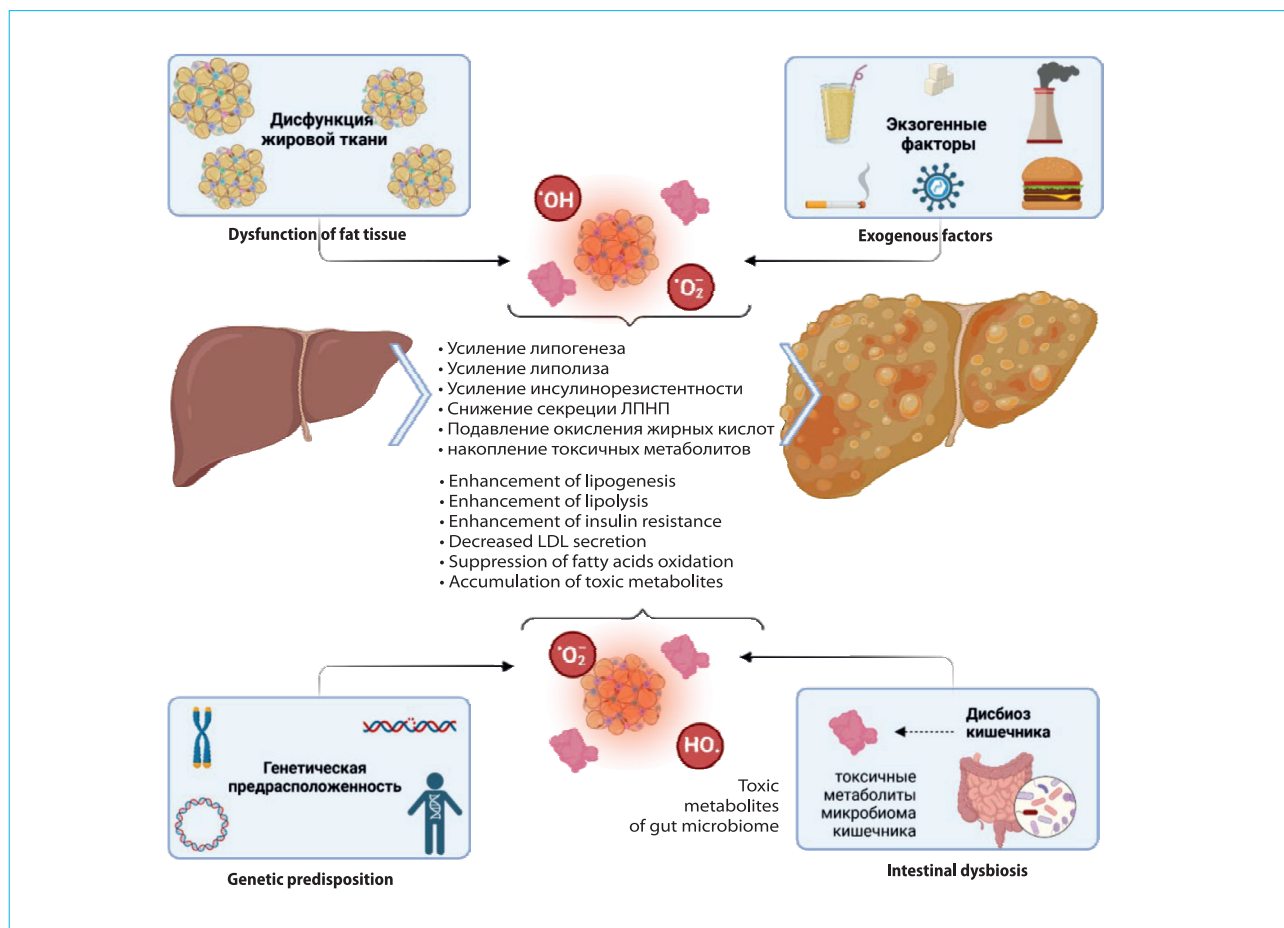


Рис. Основные аспекты патогенеза неалкогольного изолированного стеатоза [10–12]

Fig. Main aspects of non-alcoholic isolated steatosis pathogenesis [10–12]

В контексте роли инсулинорезистентности в патогенезе НАЖБП важно отметить влияние повышенного потребления фруктозы. Фруктоза не только усиливает инсулинорезистентность гепатоцитов [18], но и усиливает экспрессию ферментов, участвующих в липогенезе *de novo*, а также выступает субстратом для данного процесса [19].

Указанные выше факторы обуславливают значительное накопление и усиление синтеза в печени жирных кислот и триглицеридов, которые способствуют развитию стеатоза. В нормальном состоянии функционируют два основных пути выведения триглицеридов из печени: формирование и секреция липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и окисление СЖК. При высоких концентрациях ЛПНП в гепатоцитах мембранные транспортеры не справляются с нагрузкой, таким образом формируется стеатоз. Кроме того, у пациентов с формирующимся стеатозом определенные фенотипы клеток Купффера обуславливают ингибирование окисления СЖК [20].

Микробиота кишечника

У пациентов с НАЖБП обнаруживают ряд изменений микробиома кишечника. Для больных НАЖБП характерен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке [21], который может

приводить к повышению проницаемости кишечной стенки [22]. Определенную роль в развитии НАЖБП отводят продуктам жизнедеятельности кишечного микробиома: у мышей с экспериментальной НАЖБП обнаруживали повышение концентраций циркулирующей N,N,N-триметил-5-аминовалериановой кислоты, которая ингибирует окисление СЖК [23]. Другой микробный метаболит, который синтезируют бактериоиды и протеобактерии, 3-(4-гидроксифенил)лактат, способен усиливать фиброз печени [24].

Наследственные факторы

Согласно результатам недавнего исследования, проведенного близнецовым методом (2015), развитие как стеатоза, так и фиброза печени прямо ассоциировано с наследственными факторами [25]. Более высокий риск НАЖБП ассоциирован с определенными вариантами генов, кодирующих синтез белков-регуляторов метаболизма липидов [26, 27], а также регуляторов передачи сигналов через инсулиновые рецепторы [26].

Патогенез внутрипеченочного холестаза при НАЖБП

Как отмечено выше, ВПХ регистрируют приблизительно у трети пациентов с НАЖБП [8]. Важно

отметить, что развитие ВПХ возможно у пациентов с любыми заболеваниями печени независимо от этиологии [28]. В отличие от внепеченочного холестаза, который развивается вследствие внешнего блока для оттока желчи на фоне желчнокаменной болезни, стриктур желчных протоков, новообразований соседних органов либо склерозирующего холангита, у пациентов с ВПХ наблюдают преимущественно так называемый функциональный холестаз, который связан с нарушением синтеза и/или секреции желчных кислот гепатоцитами или нарушением проходимости внутрипеченочных протоков [29].

Ряд авторов в связи с изложенными ниже клиническими особенностями и влиянием на прогноз пациентов выделяют НАЖБП с ВПХ в качестве клинического варианта болезни [30]. При этом у больных НАЖБП без признаков холестаза обнаруживали повышение концентрации желчных кислот в печени [31], что указывает на изменение метаболизма желчных кислот в результате воздействия компонентов патогенеза НАЖБП.

В исследовании с участием пациентов с ожирением и НАЖБП показано, что индекс активности НАЖБП прямо коррелирует с уровнем желчных кислот в сыворотке крови и обратно коррелирует с уровнем адипонектина. При этом у исследованной выборки пациентов отмечали усиление активности натрий таурохолат котранспортера желчных кислот базолатеральной мембраны гепатоцита и холестерол-7-альфагидроксилазы, участвующей в их синтезе. Авторы пришли к выводу, что выявленные изменения указывают на нарушение активации короткого гетеродимерного партнера через стимуляцию фарнезоидного X рецептора под воздействием высоких концентраций желчных кислот, что может быть одной из причин ВПХ при НАЖБП [32].

Дополнительный вклад в нарушение метаболизма и энтерогепатической циркуляции желчных кислот вносят окислительный стресс и повышение концентрации холестерина в гепатоцитах у больных НАЖБП [8].

Таким образом, у пациентов с неалкогольным стеатозом или НАСГ можно отметить предрасположенность к развитию ВПХ вследствие метаболических нарушений, связанных с синтезом, транспортом и секрецией желчных кислот гепатоцитами.

Особенности внутрипеченочного холестаза при НАЖБП

ВПХ может оказывать существенное влияние на прогрессирование заболевания и прогноз пациентов с НАЖБП [30]. При наличии НАЖБП и ВПХ по сравнению с больными без холестаза отмечали статистически значимо более выраженные явления фиброза в печени, которые сопровождались вовлечением портального тракта, повышением частоты очагового некроза, отека и пролиферации внутрипеченочных протоков [33].

У пациентов с НАЖБП обнаружили двукратное повышение риска смерти от причин, связанных с заболеванием печени, при повышении уровня билирубина в сыворотке крови на каждые 10 мкмоль/л (относительный риск [ОР] = 2,14 [95 % доверительный интервал (ДИ) от 1,09 до 4,22]) [34].

Таким образом, ВПХ у больного НАЖБП указывает на более тяжелое течение заболевания и повышение риска неблагоприятного клинического исхода для пациента. Поэтому основными задачами терапии ВПХ следует считать снижение выраженности его клинических и лабораторно-гистологических проявлений, в том числе восстановление синтеза и транспорта желчных кислот из гепатоцитов в желчные протоки, а также улучшение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Кроме того, важной задачей терапии является элиминация токсического действия гидрофобных желчных кислот [28].

Механизмы действия адеметионина

Физиологическая роль S-аденозилметионина

S-аденозилметионин (S-adenosylmethionine, SAME) принимает участие в биохимических реакциях трех основных типов: трасметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования [35]. SAME является основным донором метильной группы в реакциях метилирования гистонов, фосфолипидов, нуклеиновых кислот, аминов и белков. В печени основные реакции трасметилирования осуществляет глицин-N-метилтрансфераза, в результате которой из SAME образуется S-аденозилгомоцистеин. При этом S-аденозилгомоцистеин ограничивает скорость реакций трасметилирования. Таким образом, для обеспечения физиологического функционирования клетки высокое значение имеет функция гидролаз и реакции реметилирования S-аденозилгомоцистеина с участием метиладенозилтрансфераз I и III [36].

S-аденозилметионин при болезнях печени

Значительное уменьшение депо SAME в печени у пациентов с заболеваниями печени было показано более 70 лет назад [37]. У пациентов с циррозом печени независимо от его этиологии наблюдается подавление экспрессии генов метиладенозилтрансфераз. Более того, экзогенные и эндогенные факторы, стимулирующие окислительный стресс в гепатоцитах, ингибируют метиладенозилтрансферазы [38, 39]. У трансгенных мышей с выключенными генами, кодирующими метиладенозилтрансферазу, к возрасту 8 мес. наблюдали, помимо прочих нарушений в печени, развитие стеатогепатита [40].

Также важно отметить роль SAME в метаболизме глутатиона как основной редокс системы в гепатоцитах. Гомоцистеин, метаболит SAME, является одним из основных источников для цистеина, необходимого для синтеза восстановленного глутатиона [39]. При этом у пациентов с НАЖБП

на фоне приема SAME отмечали повышение содержание глутатиона в печени [41], а окислительный стресс и снижение запаса глутатиона считают одним из важных компонентов патогенеза холестаза [42].

SAME способен оказывать влияние на апоптоз гепатоцитов. В доклинических исследованиях продемонстрировали, что присутствие SAME в культуральной среде способно предотвращать апоптоз гепатоцитов *in vitro* под воздействием экзогенных стимулов [43, 44].

Необходимо отметить роль нарушения метаболизма SAME при ВПХ. Одним из нарушений в гепатоцитах при развитии ВПХ считают снижение текучести клеточной мембраны, при котором отмечают замедление секреции желчных кислот из клеток [45–47]. SAME участвует в поддержании физиологической текучести клеточных мембран за счет включения в процесс метилирования фосфолипидов, а уменьшение депо SAME приводит к снижению активности мембранного транспортера желчных кислот [48, 49].

Таким образом, SAME и нарушение его метаболизма играют важную роль в заболеваниях печени, включая развитие стеатогепатита и внутрипеченочного холестаза за счет снижения участия молекулы в реакциях метилирования, включая метилирование мембранных фосфолипидов, подавления синтеза глутатиона и отсутствия влияния на апоптоз гепатоцитов при истощении ресурса SAME. Указанные данные позволяют заключить, что восстановление запасов и метаболизма SAME является одной из терапевтических мишеней для пациентов с НАЖБП, сопровождающейся ВПХ.

Клиническая эффективность адеметионина

Одно из первых исследований эффективности SAME у пациентов с ВПХ выполнили Frezza et al. (1990). В исследование включили 220 пациентов с подтвержденным хроническим неинфекционным заболеванием печени, которое сопровождалось признаками ВПХ: не менее чем двукратным повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови и уровней общего и конъюгированного билирубина. В исследование не включали пациентов с вирусными гепатитами или алкогольным гепатитом, а также лекарственным повреждением печени. После рандомизации в течение 2 недель больные получали SAME в дозе 1600 мг/сут или плацебо [50].

После 2 недель терапии SAME наблюдали существенное снижение уровня общего билирубина: показатель уменьшился более чем вдвое: с $76,7 \pm 4,6$ до $37,6 \pm 3,7$ мкмоль/л, в то время как у больных из группы плацебо показатель изменился с $77,2 \pm 4,7$ до $57,9 \pm 5,6$ ($p < 0,01$ при межгрупповом сравнении). Кроме того, к концу 2 недели на фоне исследуемой терапии отметили уменьшение уровней ЩФ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке по сравнению с показателями, которые получили на фоне приема плацебо ($p < 0,05$ в обоих

случаях). Исходные оценки зуда по 10 см визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составили $5,3 \pm 0,3$ и $5,3 \pm 0,2$ см у пациентов из групп SAME и плацебо соответственно. К концу терапии показатели снизились до $2,7 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,2$ см соответственно ($p < 0,05$). Схожие изменения отмечали в отношении выраженности слабости ($p < 0,05$ при межгрупповом сравнении). Таким образом, при ВПХ на фоне хронических неинфекционных нетоксических заболеваний печени прием SAME был ассоциирован со снижением уровня общего билирубина, активности ЩФ и АЛТ, а также уменьшением выраженности слабости и зуда [50]. Позднее та же группа авторов в публикации Manzillo et al. (1992) отмечала, что внутривенное применение SAME в дозе 800 мг/сут в течение 2 недель у пациентов с ВПХ и хроническими заболеваниями печени было ассоциировано со значительно большей частотой ответа, чем терапия плацебо [51]. Podymova et al. (1998) получили схожие результаты терапии SAME в дозе 800 мг/сут внутривенно в первые 16 дней, затем в дозе 1600 мг/сут перорально в течение еще 16 дней у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [52].

В раннем метаанализе плацебо-контролируемых исследований SAME у пациентов с ВПХ на фоне хронических заболеваний печени Frezza et al. (1993) установили, что применение препарата в течение 15–30 дней было эффективнее плацебо в отношении купирования зуда, нормализации или двукратного снижения исходного уровня билирубина, АЛТ, ЩФ и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) [53].

Virukalpattigopalratnam et al. (2013) изучили эффективность использования оригинального препарата адеметионина для терапии НАЖБП с сопутствующим ВПХ ($n = 250$) в условиях рутинной клинической практики в Индии. На фоне использования адеметионина у пациентов отмечали снижение выраженности биохимических нарушений по данным анализов крови, а также уменьшение интенсивности симптомов и признаков ВПХ. На фоне клинико-лабораторного улучшения отмечали значительное снижение числа рабочих дней, пропущенных по болезни, и визитов к врачу [54].

Н.В. Харченко (2013) провела пострегистрационное наблюдательное исследование эффективности применения оригинального препарата адеметионина в лечении ВПХ на фоне хронических заболеваний печени ($n = 447$). В исследовании не участвовали больные с ВПХ беременных и пациенты, получавшие гепатопротекторы до назначения адеметионина. Оценку выраженности клинических симптомов и лабораторных признаков проводили через 2 недели и 2 мес. после начала лечения. К концу исследования желтушность кожи и слизистых оболочек разрешилась у 67 % больных ($n/N = 205/306$), зуд разрешился у 71,4 % ($n/N = 187/262$) пациентов, исчезновение утомляемости наблюдали у 42,4 % ($n/N = 154/363$) пациентов [55].

К 2 мес. терапии уровень общего билирубина нормализовался у половины пациентов, нормализацию активности АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и ЩФ в сыворотке крови отмечали приблизительно у 40 % больных [55]. Схожие результаты получены Stel'makh et al. (2021) при использовании оригинального препарата адеметионина у группы пациентов с различными заболеваниями печени и сопутствующим ВПХ [56].

Обсуждение

ВПХ представляет собой серьезное осложнение НАЖБП, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, ускорением развития фиброза и повышением риска смерти. В ряде доклинических и клинических исследований было продемонстрировано, что на фоне ВПХ наблюдается нарушение метаболизма SAMe в гепатоцитах, которое приводит к нарушению процессов метилирования, включая метилирование фосфолипидов мембран, повышает склонность гепатоцитов к апоптозу, а также оказывает негативное влияние на редокс-систему глутатиона. Таким образом, одной из клинических целей терапии у больных с ВПХ на фоне НАЖБП является восстановление метаболизма SAMe и снижение выраженности окислительного стресса за счет улучшения метаболизма глутатиона.

Проведен ряд контролируемых клинических исследований и исследований рутинной практики, в которых изучали эффективность использования пероральных и парентеральных лекарственных препаратов адеметионина. На фоне кратковременной

терапии длительностью до 2 мес. у пациентов регистрировали снижение выраженности или полное купирование таких симптомов ВПХ, как желтушность, слабость и зуд. Одновременно снижалась активность печеночных трансаминаз, ЩФ, γ -ГТ в сыворотке крови и отмечали уменьшение концентрации общего билирубина.

Положительное влияние адеметионина как на выраженность симптомов, так и на интенсивность лабораторных нарушений у пациентов с ВПХ на фоне НАЖБП позволило включить адеметионин в рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии (2022) в качестве препарата, рекомендованного для коррекции холестаза [1].

Заключение

Применение адеметионина у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ВПХ патогенетически обосновано ввиду истощения запасов SAMe при ВПХ. В клинической практике применение адеметионина приводит к снижению выраженности клинических симптомов холестаза и улучшению лабораторных признаков холестаза и цитолиза. Таким образом, адеметионин представляет собой эффективное лекарственное средство для терапии ВПХ у больных с НАЖБП и может быть рекомендован для включения в комплексную терапию данного состояния.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;4(32):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Zharkova M.S., Kotovskaja Ju.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the National medical Association of Comorbidities investigation, Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;4(32):104–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
2. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–95. DOI: 10.1002/hep.20466
3. Amarapurkar D.N., Hashimoto E., Lesmana L.A., Sollano J.D., Chen P.J., Goh, K.L. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05042.x
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.)].
5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;24(4):32–38. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.)].
6. Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M., Fang Y., Younossi Y., Mir H., et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol*

- ol Hepatol.* 2011;9:524–30.e1; quiz e60. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
7. *Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J.* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413–9. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8
 8. *Шиповская АА, Дуданова ОП.* Внутривеночный холестаза при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2018;90(2):69–74. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic cholestasis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ter Arkh.* 2018;90:69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
 9. *Arab J.P., Arrese M., Trauner M.* Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321–50. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617
 10. *Carr R.M., Oranu A., Khungar V.* Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45:639–52. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
 11. *Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., Bugianesi E., Mesa P., Miele L., et al.* Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2082. DOI: 10.3390/ijms17122082
 12. *Yu J., Marsh S., Hu J., Feng W., Wu C.* The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:e2862173. DOI: 10.1155/2016/2862173
 13. *Jung U.J., Choi M-S.* Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6184–223. DOI: 10.3390/ijms15046184
 14. *Boden G.* Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46:3–10. DOI: 10.2337/diab.46.1.3
 15. *Kelley D.E., Minkan M., Simoneau J.A., Mandarino L.J.* Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1993;92:91–8. DOI: 10.1172/JCI116603
 16. *Rotter V., Nagaeov I., Smith U.* Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *J Biol Chem.* 2003;278:45777–84. DOI: 10.1074/jbc.M301977200
 17. *Holt H.B., Wild S.H., Wood P.J., Zhang J., Darekar A.A., Dewbury K., et al.* Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia.* 2006;49:141–8. DOI: 10.1007/s00125-005-0070-x
 18. *Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E.* Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4:109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
 19. *Softic S., Cohen D.E., Kahn C.R.* Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1282–93. DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0
 20. *Koo S-H.* Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19:210–5. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.3.210
 21. *Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G.* The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11. DOI: 10.1136/gut.48.2.206
 22. *Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., et al.* Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato Baltim Md.* 2009;49:1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
 23. *Zhao M., Zhao L., Xiong X., He Y., Huang W., Liu Z., et al.* TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice. *Gastroenterology.* 2020;158:2266–81.e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.033
 24. *Caussy C., Hsu C., Lo M-T., Liu A., Bettencourt R., Ajmera V.H., et al.* Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepato Baltim Md.* 2018;68:918–32. DOI: 10.1002/hep.29892
 25. *Loomba R., Schork N., Chen C-H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B., et al.* Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015;149:1784–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.011
 26. *Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L.* Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
 27. *Eslam M., Valenti L., Romeo S.* Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68:268–79. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
 28. *Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К.* Внутривеночный холестаза при хронической заболеваемости печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;2:58–67. [Golovanova E.V., Petrakov A.V., Noskova K.K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011;2:58–67. (In Russ.)].
 29. *Shah R., John S.* Cholestatic Jaundice. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 30. *Jüngst C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L., et al.* Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
 31. *Aranha M.M., Cortez-Pinto H., Costa A., da Silva I.B.M., Camilo M.E., de Moura M.C., et al.* Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:519–25. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a
 32. *Bechmann L.P., Kocabayoglu P., Sowa J.-P., Sydor S., Best J., Schlattjan M., et al.* Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepato Baltim Md.* 2013;57:1394–406. DOI: 10.1002/hep.26225
 33. *Sorrentino P., Tarantino G., Perrella A., Micheli P., Perrella O., Conca P.* A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50: 1130–35. DOI: 10.1007/s10620-005-2719-1
 34. *Bhala N., Angulo P., van der Poorten D., Lee E., Jm H., G S., et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepato Baltim Md.* 2011;54. DOI: 10.1002/hep.24491
 35. *Lu S.C.* S-Adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:391–5. DOI: 10.1016/S1357-2725(99)00139-9
 36. *Lieber C.S., Packer L.* S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1148S–50S. DOI: 10.1093/ajcn/76/5.1148S
 37. *Kinsell L.W., Harper H.A., Barton H.C., Hutchin M.E., Hess J.R.* Studies in methionine and sulfur metabolism. I the fate of intravenously administered methionine, in normal individuals and in patients with liver damage. *J Clin Invest.* 1948;27:677–88.
 38. *Avila M.A., Berasain C., Torres L., Martín-Duce A., Corrales F.J., Yang H., et al.* Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;33:907–14. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80122-1

39. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2002;16:15–26. DOI: 10.1096/fj.01-0401rev
40. Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., Chen L., An W., Corrales F.J., et al. Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5560–5. DOI: 10.1073/pnas.091016398
41. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T., et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:407–15. DOI: 10.3109/00365528909093067
42. Copple B.L., Jaeschke H., Klaassen C.D. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2010;30:195–204. DOI: 10.1055/s-0030-1253228
43. Ishii H., Adachi M., Fernández-Checa J.C., Cederbaum A.I., Deaciuc I.V., Nanji A.A. Role of apoptosis in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1207–12.
44. Webster C.R.L., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Vet Ther Res Appl Vet Med.* 2002;3:474–84.
45. Balistreri W.F., Leslie M.H., Cooper R.A. Increased cholesterol and decreased fluidity of red cell membranes (spur cell anemia) in progressive intrahepatic cholestasis. *Pediatrics.* 1981;67:461–6.
46. Smith D.J., Gordon E.R. Membrane fluidity and cholestasis. *J Hepatol.* 1987;5:362–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80043-0
47. Smith D.J., Gordon E.R. Role of liver plasma membrane fluidity in the pathogenesis of estrogen-induced cholestasis. *J Lab Clin Med.* 1988;112:679–85.
48. Hirata F., Viveros O.H., Diliberto E.J., Axelrod J. Identification and properties of two methyltransferases in conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75:1718–21.
49. Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1183S–7S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1183S
50. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1990;99:211–5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
51. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investig.* 1992;4:90–100. DOI: 10.1007/BF03258369
52. Podymova S.D., Nadinskaia M.I. Clinical trial of heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klin Med (Mosk)* 1998;76:45–8.
53. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Int.* 1993;8 Suppl:48S–51S.
54. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111:856–9.
55. Харченко Н.В. Адметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна Гастроентерологія.* 2013;5:60–8. [Harchenko N.V. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective post-marketing observational study. *Suchasna Gastroenterologija.* 2013;5:60–8. (In Russ.)].
56. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., и соавт. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1470–1476. [Stel'makh V.V., Kovalenko A.L., Popova V.B., Uspenskiy Y.P., Morozov V.G., Belikova T.N. et al. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Ter Arkh.* 2021;93:1470–6.] DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

Сведения об авторе

Широкова Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elshirokova@yandex.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Information about the author

Yelena N. Shirokova* — Dr. Sci. (Med.), professor at the Chair of internal diseases propeдевitics, gastroenterology and hepatology at the Sechenov First Moscow state medical university (Sechenov University).
Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликована: 28.04.2023
Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author