

МОЙСЕЄНКО Валентина Олексіївна,

д-р мед. наук, професор,

академік НАН ВО України,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

ORCID ID: 0000-0003-1402-6028

СТЕАТОТИЧНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: МЕХАНІЗМ ГЕПАТОПРОТЕКЦІЇ АДЕМЕТІОНІНУ

Стеатотична хвороба печінки (неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у термінології до 2023 р.) розглядалася з позицій метаболічного синдрому, який включає центральне абдомінальне ожиріння разом з іншими компонентами. Однак розподіл жирової тканини відіграє більшу роль в інсулінорезистентності, ніж індекс маси тіла (ІМТ). Велика кількість вісцеральної жирової тканини (VAT) в осіб із патологічним ожирінням (ІМТ > 40 кг/м (2)) сприяє високій поширеності стеатотичної хвороби печінки (СтХП). Вільні жирні кислоти, отримані з VAT-тканини, а також з харчових джерел і ліпогенезу *de novo*, вивільняються в систему порталльної вени. Надлишок вільних жирних кислот і хронічне запалення низького ступеня від VAT вважаються двома найважливішими факторами, що сприяють прогресуванню ураження печінки при СтХП.

Секреція адипокінів з VAT, а також накопичення ліпідів у печінці додатково сприяють запаленню через сигнальні шляхи ядерного фактора каппа В, які також активуються вільними жирними кислотами, і сприяють резистентності до інсуліну. Більшість пацієнтів з СтХП мають безсимптомний клінічний перебіг або скаржаться на втому, диспепсію, тупий біль в правому підребер'ї на тлі гепатоспленомегалії.

Лабораторно має значення рівень гомоцистеїнемії – амінокислоти, яка утворюється при розщепленні білків. Нормальний рівень гомоцистеїну в крові становить менш як 15 мкмоль/л крові. Вищі рівні гомоцистеїну поділяються на три основні категорії: середній: 15–30 мкмоль/л; проміжний: 30–100 мкмоль/л; важкий: більш як 100 мкмоль/л. Гіпергомоцистеїнемія (підвищений рівень гомоцистеїну) сама по собі зазвичай не викликає жодних симптомів у дорослих, але, ймовірно, може сприяти пошкодженню артерій і утворенню тромбів у кровоносних судинах. Високий рівень гомоцистеїну зазвичай свідчить про неоптимальне надходження вітаміну

B12 та/або фолату. Симптоми дефіциту фолієвої кислоти часто ледве помітні та схожі на симптоми дефіциту B12. До них належать втома, сонливість, виразки в роті, набряк язика. Симптоми анемії, внаслідок нестачі вітамінів, збігаються з симптомами дефіциту B12 і фолієвої кислоти. Також викликають додаткові симптоми, серед яких – м'язова слабкість і нестійкі рухи, бліда або жовтувата шкіра, задишка або запаморочення, нерегулярне серцебиття, оніміння або поколювання в руках і ногах, забудькуватість, втрата ваги.

S-аденозилметіонін (SAM-e, адеметіонін) – це кофермент, що бере участь в реакціях переносу метильних груп, у клітині бере участь у таких метаболічних перетвореннях: трансметилюванні, транссульфюванні, амінопропілюванні. Трансметилювання – перенесення метильних груп на акцептори: креатин ДНК, РНК, гормони, протеїни, фосфоліпіди, адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, гістамін, що забезпечує синтез та регуляцію гормонів, підтримку клітинної мембрани, мієлінізацію та нейромедіаторну відповідь (стійкість до раку/вірусів), протизапальну дію, синтез АТФ. Транссульфювання відповідає за вміст сірковмісних груп (перенесення сірковмісних груп в протеоглікани, підтримка матриксу в зв'язках, сухожиллях і суглобах), глутатіона – антиоксиданта (захист мітохондрій, клітинних мембран, модуляція імунної відповіді, детоксикація клітин) та таурину (детоксикація клітин, нейропротекція, стабілізація мембран). Амінопропілювання – за функцію поліамінів (спермідин, путресцин, спермін) – ріст та поділ клітин, фосфорилування білків, Ca^{++} гомеостаз та регенерація нейронів. Порушення синтезу та зворотнього захоплення моноамінів серотоніну, дофаміну і норадреналіну сприяє розвитку депресії та інших розладів настрою. Зміни настрою та стресостійкості також пов'язані з підвищеним окислювальним стресом та запаленням в організмі. У 2017 році Sharma et al. взяли до уваги 132 дослідження, з яких 115-клінічних та 17-доклінічних досліджень. Автори надали докази того, що ефективність перорального прийому адеметіоніну прирівнюється до антидепресантів; трициклічних антидепресантів та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну з ціллю полегшення депресивних станів та депресії. У 2020 році Suoto та ін. опублікували клініко-орієнтований системний аналіз- огляд щодо великого депресивного розладу. Автори дійшли висновку, що прийом

адеметіоніну у монотерапії або як додаткової терапії до антидепресантів у пацієнтів, які не відповідають або мають субоптимальну відповідь на стабільне лікування антидепресантами, добре переноситься і значно покращує симптоми депресії¹.

У настанові Американської психіатричної асоціації щодо лікування пацієнтів із тяжким депресивним розладом (American Psychiatric Association/APA, 2010) зазначено, що застосування адеметіоніну може бути виправданим під час лікування пацієнтів, які надають перевагу засобам нетрадиційної (альтернативної) медицини².

У керівництві Американського Інституту з поліпшення клінічних систем (Institute for Clinical Systems Improvement/ICSI, 2011), присвяченому веденню дорослих пацієнтів із тяжкою депресією на первинному рівні надання медичної допомоги, представлено результати систематичного огляду/метааналізу A.J. Morgan, A.J. Morgan, A.F. Jorm (2008), згідно з якими адеметіонін може бути показаний при лікуванні пацієнтів тільки з легкою та помірною депресією³.

У 2020 році Nouredin et al. опублікували систематичний огляд досліджень, в яких вивчали ефективність адеметіоніну для лікування внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) та хронічних захворюваннях печінки. Це був перший систематичний аналіз ефективності SAMe протягом перших тижнів лікування (з 0-го по 8-й тиждень)⁴.

Дані як рандомізованих (3 дослідження), так і нерандомізованих досліджень (4 дослідження) свідчать про ранню ефективність SAMe у зниженні печінкових показників вже після 2 тижнів лікування з іще більшою ефективністю після 4 тижнів та 8 тижнів лікування відповідно. Систематичний огляд також вказує на ефективність SAMe у зменшенні втомлюваності та депресії через 2 тижні прийому.

У 2015 році Guo et al. опублікували великий систематичний огляд і метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень – 705 учасників прхронічних захворюваннях печінки різної етіології, продемонструвавши

1 Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5):1151S-7S; Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects--an introduction. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5):1148S; Smazal A. Oral S-adenosyl methionine (SAM) mediates disruptions in methyl group metabolism due to retinoic acid therapy and alters neurotransmitter metabolism: implications for major depressive disorder. 2013

2 American Psychiatric Association/APA, 2010

3 URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682528/>

4 Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med* (Maywood) 2015; 240(6):809–20.

значну ефективність щодо зниження рівня загального білірубіну та аспаратамінотрансферази (АСТ) з відмінним профілем безпеки⁵.

Ангіотензин II стимулює прогресування НАЖХП, викликаючи порушення ліпідного обміну та інсулінорезистентність через рецептор (AT1R). Зниження рівня SAdMe в печінці може бути тригером, який сприяє розвитку СтХП. У 2021 році Guo та ін. дослідили вплив SAdMe на регуляцію AT1R-асоційованого білка (ATRAP), який є негативним регулятором AT1R⁶.

Вони виявили, що рівні SAdMe були понижені при НАЖХП і що приймання SAdMe підвищувало експресію ATRAP. Загалом, прийом SAdMe покращувало стан стеатозу. Підвищення регуляції AT1R-асоційованого білка ATRAP призводить до гіпометилювання ліпідів, це в свою чергу – до порушення обміну ліпідів, накопичення жиру в печінці. Концентрація SAdMe та рівень білка ATRAP у тканинах печінки щурів різних груп, у контролі, групі з високим вмістом жиру (ВЖР) та групі з ВЖР плюс SAdMe⁷.

У подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні⁸ протягом 2 років при алкогольному цирозі печінки, приймання SAdMe значно знизило загальну смертність та збільшило виживання після трансплантації печінки.

Таким чином, основними патогенетичними механізмами S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін, SAdMe) в гепатопротекції є його участь як кофермента в процесах трансметилювання, транссульфірування, амінопропілювання.

DOI: 10.51587/9798-9895-14663-2024-119-55-58

5 Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10(3):e0122124

6 Ibid.

7 Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Bolognesi S, Goracci A, Koukouna D, Rossi R et al. S-Adenosylmethionine (SAdMe) in major depressive disorder (MDD): a clinician-oriented systematic review. Ann Gen Psychiatry 2020; 19:50.

8 Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol 1999; 30(6):1081–9.