

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрою гастроентерології, дієтології та ендоскопії
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

S-адеинозилметионин при заболеваниях печени: механизмы действия и клиническая эффективность

S-адеинозилметионин (адеметионин, SAMe) является метаболически плеотропной эндогенной молекулой, которая играет важную физиологическую роль в организме человека и используется как лекарственная субстанция для лечения хронических заболеваний печени, а также в качестве антидепрессанта. В данном обзоре зарубежной научной литературы подробно рассматриваются механизмы гепатопротекторного действия SAMe и доказательная база его применения в гепатологии.

Введение

Первичной целью терапии хронических диффузных заболеваний печени является устранение или коррекция этиологических факторов, например, полный отказ от алкоголя при алкогольной болезни печени или коррекция углеводно-жирового обмена при неалкогольном жировом гепатозе. Однако во многих случаях это невозможно, и тогда задачи терапии сводятся к защите гепатоцитов от повреждающих влияний (гепатопротекции) и контролю фиброгенеза, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и его переход в необратимые стадии цирроза и печеночной недостаточности. В настоящее время не существует антифибротических средств, доступных в клинической практике, однако есть возможность терапевтического использования некоторых нутриентов и синтетических метаболически активных молекул с гепатопротекторными свойствами. Одной из таких молекул является S-адеинозилметионин. В организме человека он является биологически активным метаболитом аминокислоты метионина и участвует в клеточных реакциях в качестве предшественника глутатиона и основного донатора метильных групп, необходимых для таких важных процессов, как регуляция экспрессии генов и функции белков, метилирование фосфолипидов клеточных мембран и нейротрансмиттеров. Существуют данные о том, что при хронических заболеваниях печени в результате сниженной способности метаболитизации аминокислот возникает дефицит SAMe, исходя из чего последний играет ключевую роль в уменьшении тяжести заболевания и препятствует дальнейшему его прогрессированию (M.L. Martinez-Chantar et al., 2002; C.S. Lieber, 2002; J.M. Mato et al., 2007). Недавний обзор работ ведущих специалистов-гепатологов, опубликованный в официальном журнале Европейской ассоциации по изучению печени (Q.M. Anstee, C.P. Day, 2012), свидетельствует о признании перспективности использования SAMe в клинической практике.

Источники, метаболизм и физиологическая роль адеметионина

Адеметионин синтезируется из L-метионина, поступающего с пищей, в АТФ-зависимой реакции, которая катализируется ферментом метионинаденозилтрансферазой (MAT). MAT существует в трех изоформах, но для синтеза SAMe наибольшее значение имеют формы I и III, которые обеспечивают синтез 6–8 г SAMe в сутки. Гены MAT I/III в наибольшей степени экспрессируются в печени у взрослых людей, где существует высокая способность генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAMe (J.M. Mato et al., 2002).

Адеметионин принимает участие в трех важных типах биохимических реакций: метилировании, трансульфурировании и аминопропилировании. В физиологических условиях большая часть синтезированного SAMe участвует

в реакциях трансметилирования. Затем SAMe превращается в цистеин, который, в свою очередь, путем трансульфурирования при наличии витамина группы В и фолиевой кислоты преобразовывается в глутатион — первичный эндогенный клеточный антиоксидант, обладающий мощной противокислительной функцией и гепатопротекторным эффектом (J.M. Mato et al., 2007). Снижение синтеза адеметионина нарушает несколько ключевых путей метаболизма в самой печени, а также в других органах и тканях. Дефицит адеметионина как донатора метильных групп нарушает метилирование ключевых молекул, таких как нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), белки и гистоны, фосфолипиды (в том числе в клеточных мембранах) и нейротрансмиттеры. SAMe также является предшественником для синтеза полиаминов, которые необходимы для сохранения жизнеспособности и пролиферации гепатоцитов.

Окислительный стресс, развитию которого способствуют потребление алкоголя, вирусный гепатит, токсины и другие факторы, а также высокий уровень синтеза NO, провоспалительных цитокинов (например, TNF, IL-6) снижают активность MAT I/III, а следовательно, и синтез адеметионина. Учитывая то, что адеметионин является биохимическим посредником в синтезе глутатиона, это, в свою очередь, способствует дальнейшему ослаблению гепатоцеллюлярной защиты от окислительного стресса и может усугублять поражение печени (M.A. Avila et al., 1997; E. Sanchez-Gongora et al., 1997; F. Ruiz et al., 1998). Экспрессия генов, кодирующих ферменты MAT I/III, также зависит от состояния печени и угнетается уже на ранних стадиях поражения печени, задолго до того, как гистологическая картина становится клинически явной, что обуславливает накопление метионина и снижение синтеза адеметионина.

Существуют данные о том, что баланс между активацией изоформ фермента MAT I/III и MAT III, а следовательно, внутриклеточная концентрация SAMe, могут модулировать пролиферацию клеток печени. Эксперименты на культурах клеток печени и животных (E.R. Garcia-Trevijano et al., 2000; M.U. Latasa et al., 2001) демонстрируют, что снижение уровня SAMe способствует повышенной клеточной пролиферации и росту. В качестве непродолжительного ответа на острый повреждающий фактор эти изменения могут быть полезными: синтез SAMe перезапускается в новом, более низком, стабильном состоянии с сохранением АТФ, предпочтение отдается пролиферации и росту гепатоцитов, что обеспечивает восстановление первоначального их пула. Тем не менее, если поражение приобретает хроническую форму, снижение уровня SAMe может быть опасным, поскольку способствует злокачественной трансформации, а терапевтическое введение SAMe, по крайней мере до восстановления физиологического уровня, может быть полезным.

Последствия постоянно сниженного уровня адеметионина изучались в экспериментах на мышах MAT0 (у которых отсутствует ген MAT1A). У этих животных к возрасту 3 мес развивалась гиперплазия печени и к возрасту 8 мес спонтанный стеатогепатит, наблюдались более высокие уровни печеночных трансаминаз; при контакте с четыреххлористым углеродом у мышей развивалось более выраженное гистологическое поражение печени по сравнению с контрольной группой (J.M. Mato et al., 2002).

Гепатопротекторные эффекты

С учетом данных о метаболизме метионина и физиологической роли SAMe было выдвинуто предположение, что введение этих ферментов *извне* способно уменьшить интенсивность поражения печени и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом заболевании печени. Оказалось, что этого нельзя достичь путем введения метионина: даже 7-кратное увеличение потребления метионина в экспериментах не способствовало значительному повышению уровня SAMe в печени и могло усилить потенциально вредное накопление метионина (D.F. Hardwick, 1970; J.D. Finkelstein, 1986). Введение SAMe *извне* позволяет быстро восполнить *сложившийся дефицит SAMe* и *восстановить синтез собственного*.

Как указывалось выше, SAMe является предшественником синтеза антиоксиданта глутатиона, который препятствует окислительному повреждению клеток, в том числе при заболеваниях печени. Было продемонстрировано, что SAMe эффективно повышает внутриклеточную концентрацию глутатиона у мышечных моделей (C. Garcia-Ruiz et al., 1995; A. Colell et al., 1997) и у пациентов с заболеванием печени (G. Vendemiale et al., 1989), благодаря чему нормализуется текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет критически важное значение для поддержания жизнеспособности гепатоцитов.

SAMe модулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами: в экспериментах получены данные о том, что SAMe угнетает продукцию TNF и индуцирует синтез IL-10 (H. Nevia et al., 2004; Z. Song et al., 2005).

Существуют экспериментальные данные о способности SAMe ингибировать апоптоз нормальных гепатоцитов и индуцировать апоптотическую гибель в линиях раковых клеток, хотя причина такой избирательности до конца не изучена. Таким образом, SAMe может предупреждать *внутрипеченочный канцерогенез* (E. Ansoarena et al., 2002).

Холестаз возникает при многих заболеваниях и токсических поражениях печени и приводит к накоплению потенциально токсичных солей желчных кислот в печени и крови, что, в свою очередь, ведет к развитию окислительного стресса, гепатоцеллюлярного поражения, пролиферации желчных протоков и в конечном итоге фиброзу печени. Статус



Н.В. Харченко

метилювання фосфолипидів клітковних мембран гепатоцитів має призначення основопологаюче значення для їх функціонування і цілості, в частині для роботи транспортних систем желчних кислот. Будучи основним донатором метильних груп, SAMe грає головну роль в цих процесах. Снизження рівня SAMe сприяє розвитку внутріпеченочного холестаза за допомогою зниження активності експортуючої помпи желчних кислот (bile salt export pump – BSEP) і порушення цілості гепатоцитів (C.S. Lieber, 2002). Крім того, гепатоцелюлярне поразення при холестази часто пов'язано зі зниженням рівня глутатиона, і введення SAMe впливає на цей механізм, ефективно попереджає поразення.

Учитывая физиологическую роль SAMe в обеспечении жизнеспособности, поддержании целостности и функций, защите от повреждения гепатоцитов и доказанную на сегодняшний день взаимосвязь между способностью печени поддерживать адекватный ситуации уровень SAMe и возникновением/прогрессированием заболеваний печени, введение SAMe *извне* является предпочтительным терапевтическим решением уже при первых эпизодах заболевания.

Терапевтическое использование SAMe при хронических заболеваниях печени. Внутрипеченочный холестаз

Внутрипеченочный холестаз — клинико-биохимический синдром, который развивается вследствие нарушения внутрипеченочной секреции и/или транспорта желчи. Он может быть вызван повреждением секреторного аппарата гепатоцитов (например, при вирусных и алкогольных гепатитах); изменениями в канальцевой мембране (в результате медикаментозного повреждения печени, например, при применении контрацептивов или антибиотиков); обструкцией внутрипеченочных желчных протоков, дуктопением, генетическими дефектами в транспортерах желчи.

При проведении на крысиной модели эксперимента — хирургического холестаза (лигирования желчного протока) — были выявлены такие эффекты от введения адеметионина, как уменьшение окислительного стресса и соотношения окисленного/общего глутатиона. Отсутствие доказательств снижения уровня биохимических маркеров холестаза (аланинаминотрансферазы — АЛТ, щелочной фосфатазы, билирубина) может быть связано с выбором экспериментальной модели (B.L. Copple et al., 2010).

В двух больших клинических исследованиях изучали эффекты SAMe у пациентов с внутрипеченочным холестазом различной этиологии. Одним из первых было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Frezza и соавт. (1990) с участием 220 пациентов с внутрипеченочным холестазом при циррозе печени (68%), хроническом вирусном гепатите (26%) и

первичном билиарном циррозе (6%). Данное испытание выявило значительное снижение клинических и биохимических признаков холестаза после перорального приема адemetионина в дозе 1600 мг/сут. Упомянутое исследование также показало, что достоверно большее количество пациентов, которые получали SAME, отмечали улучшение общего самочувствия: 84% по сравнению с 29% в группе плацебо ($p < 0,01$). Эти результаты подтверждаются данными, полученными в нерандомизированном наблюдательном исследовании без контрольной группы плацебо (Fiorelli et al., 1999). У большинства пациентов имел место хронический вирусный гепатит с или без сопутствующего злоупотребления алкоголем. Примерно у 60% больных был цирроз печени на момент включения в исследование. В результате проведенной терапии более чем две трети участников отмечали значительное уменьшение симптомов зуда и усталости по аналоговым шкалам. Также наблюдалось снижение уровней маркеров холестаза в сыворотке крови.

Было проведено несколько небольших исследований, в которых также оценивали тяжесть симптомов (усталость и/или зуд) в качестве конечной точки (M. Frezza, 1990; G. Manzillo, 1992; B. Qin, 2000). Значимость SAME в качестве средства для лечения депрессии, остеоартроза и заболеваний печени рассматривалась в систематическом обзоре Агентства исследований и оценки качества медицинской помощи США (Agency for Healthcare Research and Quality) (<http://archive.ahrq.gov/clinic/tp/sametp.htm>) (M.L. Hardy et al., 2003). По результатам метаанализа четырех гетерогенных исследований, посвященных лечению внутривенного холестаза смешанной этиологии, не связанного с беременностью, авторы пришли к выводу, что эффект терапии с применением SAME превосходил таковой плацебо, при этом значительно уменьшался зуд (относительный риск 0,45; 95% CI 0,37-0,55) и снижался уровень билирубина в сыворотке крови (суммарная оценка, $p < 0,02$).

Холестаз беременных

Холестаз беременных связан с высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов, включая преждевременные роды, пассаж мекония, дистресс и гибель плода.

В рандомизированном контролируемом исследовании N. Roncaglia et al. (2004), в котором приняли участие 78 беременных с холестазом на сроках < 36 недель гестации, пациентки были распределены в три группы: получавших лечение с применением SAME, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) или комбинированную терапию вплоть до родов. УДХК и SAME были одинаково эффективны в улучшении симптомов зуда. Систематический обзор, проведенный в рамках Кокрановского сообщества в 2001 г. и обновленный в 2010 г., включил пять небольших рандомизированных контролируемых исследований применения SAME в дозах 200-1000 мг/сут (в основном 800 мг/сут) при холестазе беременных, в том числе два сравнительных исследования с УДХК. Во всех исследованиях препарат в целом имел хорошую переносимость, никаких серьезных побочных явлений не отмечалось.

Алкогольная болезнь печени (АБП)

Избыточное потребление алкоголя (как правило, пороговое значение > 20 г/сут для женщин и > 30 г/сут для мужчин) сопряжено с прогрессирующим поражением печени, начиная от стеатоза до алкогольного стеатогепатита, переходящего в цирроз. Кроме прямого повреждающего действия этанола и его метаболитов на гепатоциты, в патогенезе АБП

играют роль активация свободнорадикального окисления, высвобождение провоспалительных цитокинов, множественный дефицит питательных веществ, включая витамины В₁, В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту, которые необходимы в том числе для нормального метаболизма метионина. Их дефицит нарушает реметилирование гомоцистеина и образование глутатиона, таким образом снижая уровень защиты от окислительного стресса. Биопсия печени пациентов с алкогольным гепатитом выявила уменьшение уровня SAME и 50% снижение экспрессии гена MAT1A (T.D. Lee et al., 2004). Результаты доклинических исследований SAME на животных моделях АБП свидетельствовали о том, что введение SAME влияет на перечисленные механизмы поражения печени, снижает интенсивность стеатоза и некроза гепатоцитов. Было выявлено, что дополнительный прием SAME повышает пониженный уровень SAME и глутатиона у бабуинов (C.S. Lieber et al., 1990) и крыс (C. Garcia-Ruiz et al., 1995), которые получали этанол; снижает печеночный фиброгенез, возникающий после того, как крысы были подвержены воздействию четыреххлористого углерода (F. Corrales et al., 1992); восстанавливает текучесть мембран митохондрий гепатоцитов и нормализует митохондриальную переработку глутатиона у крыс, которые получали этанол (A. Colell et al., 1997); предотвращает TNF-опосредованное снижение уровня глутатиона, уменьшает интенсивность стеатоза, некроза гепатоцитов и нормализует уровень АЛТ у мышей, которые получали этанол (Z. Song et al., 2003).

В двухлетнем многоцентровом исследовании J.M. Mato et al. (1999) оценивали эффекты перорального приема SAME у 123 пациентов с циррозом, вызванным АБП. 62 пациента (53 мужчины, 9 женщин) были распределены случайным образом в группу, в которой принимали SAME в дозе 1200 мг/сут, 61 пациент (53 мужчины, 8 женщин) – в группу плацебо. Следует отметить, что примерно четверть пациентов также страдали хроническим вирусным гепатитом. Частота комбинированной конечной точки, которая включала общую смертность, трансплантацию печени, осложнения заболевания и изменения биохимических показателей, не отличалась между группами ($p = 0,077$). Однако после исключения из анализа пациентов с декомпенсированным циррозом (оценка по шкале Чайлд-Пью С), различия достигали статистической достоверности: 29% в группе плацебо по сравнению с 12% в группе SAME ($p = 0,025$). Результаты свидетельствуют о потенциально положительном эффекте SAME у пациентов с АБП.

Таким образом, существуют четкие доказательства положительных эффектов SAME при АБП по результатам исследований.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

НАЖБП представляет собой спектр последовательно развивающихся состояний – стеатоза, стеатогепатита и цирроза печени – при отсутствии злоупотребления алкоголем и признана наиболее распространенной причиной нарушения функции печени в большинстве стран с развитой экономикой. Возникновение НАЖБП тесно связано с наличием избыточной массы тела, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и резистентности к инсулину. Также много точек пересечения в патогенезе НАЖБП и АБП. При обоих заболеваниях стеатоз печени развивается вследствие дисбаланса между поступлением/синтезом и выведением/катаболизмом свободных жирных кислот (СЖК). Стеатоз – это адаптивный ответ, посредством которого потенциально липотоксичные СЖК

превращаются в относительно стабильные запасы триглицеридов. Когда гепатоциты переполняются триглицеридами, развивается стеатогепатит, причинами которого являются окислительный стресс, возникающий во время окисления β - и ω -жирных кислот, прямая липотоксичность и активация провоспалительных цитокинов. Последующее клеточное повреждение вызывает комбинацию иммуноопосредованных реакций, некротического и апоптотического путей гибели гепатоцитов, которые завершаются фиброзом печени.

! SAME может оказывать влияние на патогенез НАЖБП как предшественник глутатиона и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилохолина, необходимого для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и экспорта триглицеридов из гепатоцитов.

Длительный пищевой рацион с дефицитом продуктов, богатых метионином и холином, приводил к снижению уровня SAME и развитию стеатогепатита у грызунов (M. Wortham et al., 2008). У мышей без гена MAT1A, которые не способны синтезировать SAME, наблюдалось уменьшение мобилизации триглицеридов для синтеза ЛПОНП и сокращения синтеза фосфатидилохолина. Исследования механизмов, которые лежат в основе данных наблюдений, свидетельствуют о том, что даже до того, как наличие НАЖБП подтверждается гистологически, существует мощный эффект влияния снижения уровня MAT1A на процессирование липидов. Кроме того, ученые пришли к выводу, что применение SAME в течение 7 дней было достаточным для восполнения дефицита структуры ЛПОНП и свойств секреторируемых липопротеинов (A. Capo et al., 2011).

В недавно проведенном исследовании у людей была сделана попытка определить степень, до которой метаболизм метионина и SAME влияют на патогенез НАЖБП у человека [98]. При исследовании когорты, в которую вошли 15 пациентов с подтвержденным при помощи биопсии НАЖБП и 19 здоровых участников контрольной группы, авторы установили, что скорость реметилирования гомоцистеина и скорость трансметилирования метионина значительно снижались при НАЖБП, в связи с чем пришли к выводу, что это вызвано инактивацией MAT1/III из-за повышенного окислительного стресса (S.C. Kalhan et al., 2011).

! Таким образом, результаты доклинических исследований подтверждают важную роль SAME в прекращении прогрессирования НАЖБП.

Вирусные гепатиты

В некоторые исследования, упомянутые в этом обзоре, включали пациентов с вирусными гепатитами, что указывает на возможную эффективность SAME при внутривенном холестазе вирусной этиологии. Наибольший интерес представляют недавние исследования, в которых продемонстрировано, что SAME может быть эффективной дополнительной терапией хронического гепатита С (HCV).

Стандартом лечения HCV на сегодняшний день остается комбинация пегилированного интерферона α (pegIFN α) и рибавирина, однако частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО), который является общепринятым критерием излечения, остается низкой, особенно у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1. Влияние вируса HCV на внутриклеточные механизмы реализации противовирусного эффекта IFN α через сигнальный путь Jak-STAT, возможно, является фактором, который лежит в основе терапевтических неудач. В экспериментах установлено, что SAME и бетаин

восстанавливают метилирование активатора транскрипции STAT1 и потенцируют сигнальный путь IFN α , усиливая таким образом способность IFN α блокировать репликацию вируса (F.H. Duong et al., 2006). С целью изучения эффективности SAME и бетаина в дополнение к терапии pegIFN α и рибавирином у больных, которые не ответили на предыдущее лечение, было проведено пилотное открытое клиническое исследование (M. Filipowicz et al., 2010). В этом исследовании из 29 больных вирусным гепатитом С, которые ранее не ответили на терапию pegIFN α и рибавирином, у 17 (59%) пациентов был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО) при назначении pegIFN α и рибавирина в комбинации с SAME (1200 мг/сут) и бетаином (6 г/сут), хотя на достижение УВО эта комбинация не повлияла.

В другом исследовании (J.J. Feld et al., 2011) с участием 24 пациентов с HCV генотипа 1, которые не ответили на предыдущую противовирусную терапию, добавление SAME к стандартной комбинации pegIFN α + рибавирин ассоциировалось с улучшенной вирусной кинетикой и более высокими уровнями раннего и продолжительного вирусного клиренса. Данный эффект связывали со значительно более высокой экспрессией интерферон-стимулирующих генов (ISG) в мононуклеарных клетках периферической крови, а также снова было продемонстрировано, что SAME повышает индукцию ISG и противовирусное действие интерферона посредством повышения метилирования STAT1 in vitro. Авторы заключили, что SAME является первым интерферон-сенситизирующим препаратом с эффективностью in vivo и может быть полезным добавлением к противовирусной терапии HCV, однако данные эффекты необходимо подтвердить в больших РКИ.

В исследовании in vitro канцерогенных эффектов вируса гепатита В (HBV) было показано, что уровень протеина Х вируса HBV (HBx) в цитоплазме гепатоцитов четко коррелировал с экспрессией MAT2A в образцах гепатоцеллюлярной карциномы. HBx снижал уровень экспрессии гена MAT1A и, соответственно, синтез SAME, одновременно активируя экспрессию MAT2A дозозависимым образом посредством связывания ядерного фактора NF-kB и CREB с промотором гена MAT2A. Кроме того, HBx и/или избыточная экспрессия MAT2A могли ингибировать апоптоз в клетках опухоли (Q. Liu et al., 2011). Несмотря на отсутствие клинических исследований, эти данные служат биологическим логическим обоснованием для применения SAME с целью предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы при вирусном гепатите В.

Выводы и перспективы

В заключение следует отметить наличие убедительных доказательств того, что SAME играет важную физиологическую роль в обеспечении целостности, жизнеспособности гепатоцитов и предупреждает их повреждение, а также что заболевания печени разной этиологии и их прогрессирование связаны со способностью этого органа синтезировать SAME адекватно ситуации. Несмотря на то что SAME в основном назначают для лечения внутривенного холестаза и при циррозе печени, а также холестазе у беременных, он обладает значительными клиническими преимуществами на ранних стадиях других хронических заболеваний печени, так как влияет на многие патологические процессы: окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз, злокачественную трансформацию, чувствительность вирусов к интерферону.