

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1>
УДК 616.36-008.811.6-07-08



Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

К.Л. Райхельсон^{1*}, А.О. Буеверов^{2,3}, Э.А. Кондрашина¹, М.В. Маевская²,
И.Б. Хлынов⁴, Е.Н. Широкова², В.Т. Ивашкин²

¹ ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация

Цель: проанализировать принципы диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени, представить данные об эффективности адеметионина в лечении хронических заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом и материалы совещания экспертов, состоявшегося в 2023 г.

Основные положения. В ходе совещания экспертов были обсуждены проблемы диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза при различных хронических заболеваниях печени, уточнена эффективность адеметионина, определены оптимальные схемы его приема.

Оценена актуальность существующего алгоритма диагностики холестаза в реальной клинической практике. Продемонстрирована эффективность адеметионина в лечении различных заболеваний печени, протекающих с внутрипеченочным холестазом (холестатические формы лекарственных поражений печени, алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, первичный билиарный холангит), проявляющаяся уменьшением клинических и лабораторных признаков холестаза. Уточнены антихолестатические механизмы действия адеметионина, которые заключаются в нормализации текучести мембран гепатоцитов, регуляции активности Nrf2, ключевого фактора транскрипции, подавлении перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов. Рассмотрены оптимальные схемы назначения адеметионина для различных клинических ситуаций.

Выводы. Адеметионин является эффективным препаратом, который благодаря плеiotропному действию и благоприятному профилю безопасности может применяться при различных хронических заболеваниях печени, сопровождающихся холестазом, в том числе в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, хронические заболевания печени, адеметионин, S-аденозил-L-метионин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Хлынов И.Б., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1>

Intrahepatic Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution)

Karina L. Raikhelson^{1*}, Aleksey O. Bueverov^{2,3}, Elina A. Kondrashina¹, Marina V. Maevskaya², Igor B. Khlynov⁴,
Elena N. Shirokova², Vladimir T. Ivashkin²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Aim: to analyse the principles of diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases, to present data on the effectiveness of ademetionine in the treatment of chronic liver diseases with intrahepatic cholestasis and the materials of the Expert Meeting held in 2023.

Key points. During the Expert Meeting, the problems of diagnostics and treatment of intrahepatic cholestasis in various chronic liver diseases were discussed, the effectiveness of ademetionine was clarified, and optimal regimens for its administration were determined.

The relevance of the existing algorithm for diagnosing cholestasis in real clinical practice was assessed. The effectiveness of ademetionine in the treatment of various liver diseases occurring with intrahepatic cholestasis (cholestatic forms of drug-induced liver damage, alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease, primary biliary cholangitis) was demonstrated, manifested by a decrease in clinical and laboratory signs of cholestasis. The anticholestatic mechanisms of ademetionine action were clarified, which consist in normalizing the fluidity of hepatocyte membranes, regulating the activity of Nrf2, a key transcription factor, suppressing lipid peroxidation and the resulting damage to hepatocytes and cholangiocytes. Optimal regimens for prescribing ademetionine for various clinical situations were considered.

Conclusions. Ademetionine is an effective drug that, due to its pleiotropic action and favourable safety profile, can be used in various chronic liver diseases accompanied by cholestasis, including as a part of the complex therapy.

Keywords: intrahepatic cholestasis, chronic liver disease, ademetionine, S-adenosyl-L-methionine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Raikhelson K.L., Bueverov A.O., Kondrashina E.A., Maevskaya M.V., Khlynov I.B., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Intrahepatic Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1>

Под председательством профессора М.В. Маевской состоялось совещание экспертов, посвященное обсуждению основных принципов диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза (ВПХ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП) различной этиологии и применению адеметионина в их терапии. Профессор М.В. Маевская, открывшая совещание экспертов, отметила его актуальность в связи с растущей частотой ХЗП с ВПХ и не всегда достаточным пониманием практикующими врачами особенностей применения и механизмов действия различных гепатопротективных средств.

Профессор Е.Н. Широкова (Москва) в своем докладе подчеркнула, что холестаз является частым спутником ХЗП. Согласно определению, предложенному Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), холестаз – нарушение образования и/или оттока желчи, которое может быть бессимптомным или манифестировать слабостью, кожным зудом, неприятными ощущениями в правом верхнем квадранте живота и в ряде случаев желтухой. Холестаз считается хроническим при продолжительности более 6 месяцев. Важно помнить, что желтуха и холестаз – не тождественные понятия, желтуха не всегда сопутствует холестазу [1, 2].

Выделяют внепеченочный и внутрипеченочный холестаз в зависимости от основной анатомической локализации патологического процесса. Последний подразделяют на гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный. В отдельных случаях холестаз может быть смешанным [1, 3]. Основные причины холестаза приведены в таблице.

Важно понимать, что ВПХ потенциально может развиваться при любом ХЗП, независимо от его

этиологии. Он может возникнуть при естественном течении ряда ХЗП (таких как вирусные гепатиты, неалкогольный и алкогольный стеатогепатиты), выявляется при них с разной частотой и на разных стадиях заболевания, но часто указывает на прогрессирование заболевания и его тяжелое течение [4].

Диагностически значимым для холестаза считают повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,5 раза от верхней границы нормы (ВГН) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в 3 раза от ВГН [1]. Бессимптомное повышение ЩФ может служить первым признаком хронического холестаза. Однако в этом случае следует исключать и внепеченочные причины лабораторных изменений, поскольку повышенная активность ЩФ часто является маркером заболеваний костной системы. О ее печеночном происхождении обычно свидетельствует параллельное повышение уровня ГГТ и/или конъюгированного билирубина, хотя следует учитывать, что изолированный подъем активности ЩФ с нормальным уровнем ГГТ встречается при отдельных заболеваниях печени (например, при прогрессирующем семейном ВПХ 1-го и 2-го типа).

Для дифференциально-диагностического поиска при холестазе наиболее удачным следует считать алгоритм, предложенный EASL (2017) (рис. 1). После обсуждения алгоритма экспертами было решено признать его полезным для использования в Российской Федерации практикующими врачами, разделив на два этапа.

Первый этап диагностического поиска проводится специалистами первичного звена (терапевты, врачи общей практики). При повышении уровня ЩФ, ГГТ и/или конъюгированного билирубина им следует уточнить данные анамнеза, провести физикальный осмотр, выполнить определение маркеров

Table. Основные причины внутрипеченочного холестаза (по EASL 2012, 2017 с изменениями)
Table. Main causes of intrahepatic cholestasis (according to EASL 2012, 2017 with modifications)

Внутрипеченочный холестаз / <i>Intrahepatic cholestasis</i>	
Гепатоцеллюлярный / <i>Hepatocellular</i>	Гепатоцеллюлярный / <i>Hepatocellular</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Алкогольный стеатогепатит / <i>Alcoholic steatohepatitis</i> • Неалкогольный стеатогепатит / <i>Non-alcoholic steatohepatitis</i> • Вирусный гепатит / <i>Viral hepatitis</i> • Холестаз при парентеральном питании / <i>Cholestasis in parenteral nutrition</i> • Сепсис-, эндотоксемия-индуцированный холестаз / <i>Sepsis-, endotoxemia-induced cholestasis</i> • Лекарственные поражения печени / <i>Drug-induced liver injury</i> • Генетические наследственные заболевания (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа, внутрипеченочный холестаз беременных, стойкая гепатоцеллюлярная секреторная недостаточность, эритропоэтическая протопорфирия) / <i>Genetic diseases (benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1–3, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1–3, intrahepatic cholestasis of pregnancy, persistent hepatocellular secretory failure, erythropoietic protoporphyria)</i> • Доброкачественные инфильтративные поражения: амилоидоз, саркоидоз и другие гранулематозы, болезни накопления / <i>Benign infiltrative diseases: amyloidosis, sarcoidosis, other granulomatosis, storage diseases</i> • Злокачественные инфильтративные поражения: при онкогематологических заболеваниях, метастазах / <i>Malignant infiltrative lesions: in oncohematological diseases, metastases</i> • Паранеопластический синдром (при лимфоме Ходжкина, почечноклеточном раке) / <i>Paraneoplastic syndrome (in Hodgkin's lymphoma, renal cell carcinoma)</i> • Пороки желчных протоков / <i>Bile duct anomalies</i> • Узловая регенераторная гиперплазия / <i>Nodular regenerative hyperplasia</i> • Сосудистые нарушения (синдром Бадда – Киари, веноокклюзионная болезнь, застойная гепатопатия) / <i>Vascular disorders (Budd – Chiari syndrome, veno-occlusive disease, congestive hepatopathy)</i> • Цирроз печени (любой этиологии) / <i>Liver cirrhosis (of any etiology)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный билиарный холангит / <i>Primary biliary cholangitis</i> • Первичный склерозирующий холангит / <i>Primary sclerosing cholangitis</i> • IgG4-связанный склерозирующий холангит / <i>IgG4-associated sclerosing cholangitis</i> • Вторичные склерозирующие холангиты (холангиолитиаз, ишемические, при наследственной геморрагической телеангиэктазии, васкулитах, инфекционных заболеваниях) / <i>Secondary sclerosing cholangitis (cholangiolithiasis, ischemic, in hereditary hemorrhagic telangiectasia, vasculitis, infectious diseases)</i> • Лекарственные поражения печени / <i>Drug-induced liver injury</i> • Муковисцидоз / <i>Cystic fibrosis</i> • Мальформации дуктальной пластинки: комплексы фон Мейенберга (билиарные гамартомы), синдром Кароли, врожденный фиброз печени / <i>Ductal plate malformations: von Meyenberg complexes (biliary hamartomas), Caroli syndrome, congenital liver fibrosis</i> • Реакция «трансплантат против хозяина» / <i>Graft-versus-host disease</i> • Идиопатическая дуктопения / <i>Idiopathic ductopenia</i> • Гистиоцитоз из клеток Лангерганса / <i>Langerhans cell histiocytosis</i>

вирусных гепатитов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП). При распросе пациента необходимо обсудить прием (особенно в течение ближайших 3 месяцев до манифестации холестаза) не только лекарственных средств (ЛС), но и различных биологически активных добавок, витаминов, трав, способных вызвать лекарственное поражение печени (ЛПП), проанализировать семейный анамнез для выявления возможных наследственных заболеваний. Следует уточнить наличие профессиональных вредностей, ранее выполненных хирургических вмешательств на желчных протоках.

В большинстве случаев УЗИ ОБП позволяет дифференцировать внутри- и внепеченочный холестаз. Если причина холестаза при этом не установлена, далее пациента необходимо направить к гастроэнтерологу для проведения второго этапа — углубленного обследования (визуализирующие методы, иммунологический и генетический скрининг). Даже при отсутствии отклонений при физикальном и ультразвуковом обследовании вне зависимости от пола пациента необходимо определить характерные для первичного билиарного холангита (ПБХ) аутоантитела (антимитохондриальные, антинуклеарный фактор, антитела к sp100 и gp210).

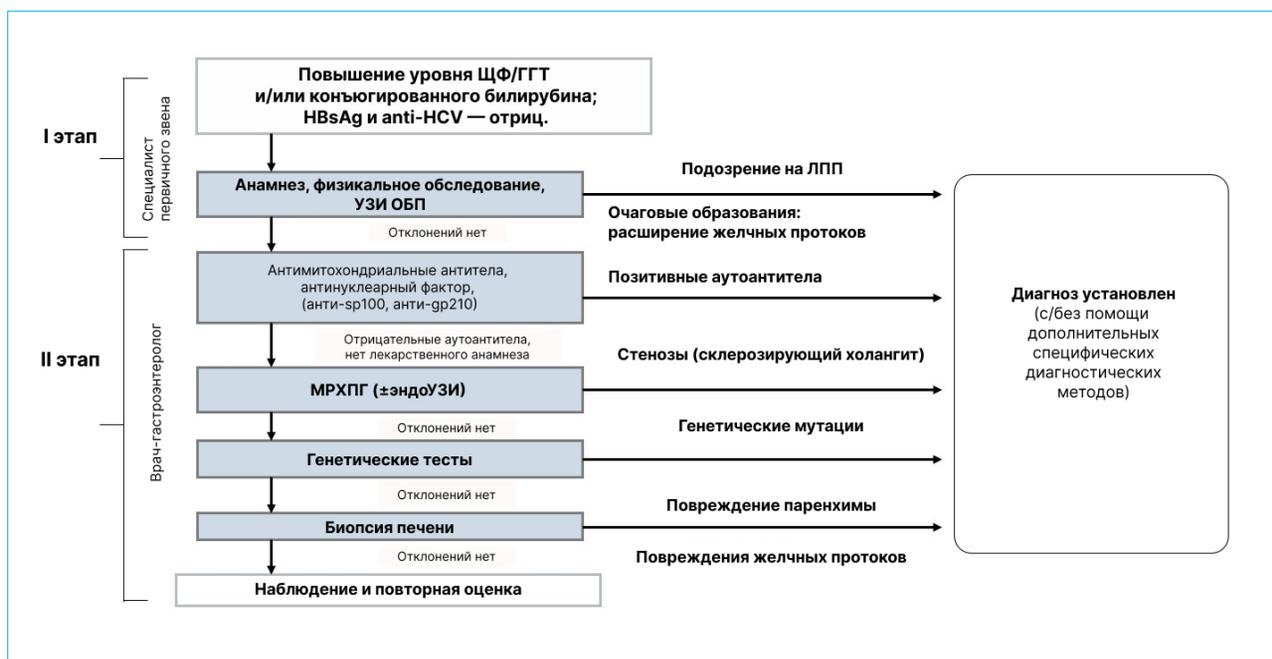


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронического холестаза (по EASL, 2017 с изменениями): ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование

Figure 1. Diagnostic algorithm for chronic cholestasis (according to EASL, 2017 with modifications): ЩФ — alkaline phosphatase, ГГТ — gamma-glutamyl transferase, УЗИ ОБП — ultrasound examination of abdominal organs, МРХПГ — magnetic resonance cholangiopancreatography, эндоУЗИ — endoscopic ultrasound examination

При выявлении ультразвуковых признаков расширения желчных протоков выполняется магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), а для визуализации дистальной зоны протоков — эндосонография. Эти исследования показаны и в случае, если на начальных этапах обследования не были выявлены анамнестические или ультразвуковые признаки, характерные для конкретных нозологических форм.

Биопсия печени требуется, когда серологические и визуализирующие исследования не установили причину холестаза. Следует учитывать, что при ряде заболеваний, протекающих с холестазом, гистологическое исследование ткани печени малоинформативно. Молекулярно-генетическая диагностика мутаций, приводящих к редким моногенным холестатическим синдромам, показана в случаях, когда другие причины холестаза исключены и семейный анамнез, клиническая картина и данные исследований указывают на его наследственную природу [1]. Если и на этом этапе диагностического поиска не удастся получить никакой информации, необходимо дальнейшее динамическое наблюдение пациента с последующей переоценкой его состояния.

Профессор М.В. Маевская (Москва) в своем докладе, посвященном ЛПП, отметила, что пандемия новой коронавирусной инфекции увеличила

количество случаев лекарственно-индуцированных поражений печени и лекарственно-индуцированного холестаза. Заболеваемость лекарственным поражением печени в популяционных исследованиях составляет от 2,7 до 19 на 100 000 жителей в год, при этом имеются большие различия в распространенности и причинах ЛПП в различных регионах мира [5]. Подтверждена роль более 1000 ЛС, пищевых добавок и фитопрепаратов в развитии ЛПП, и этот перечень ежегодно увеличивается. К лекарственным средствам, наиболее часто вызывающим ЛПП, относятся противоопухолевые и антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, психотропные и гиполипидемические препараты, травы и БАДы.

Среди нежелательных побочных лекарственных реакций для ЛПП основное значение имеют типы А и В. Тип А — предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС. Тип В — непредсказуемые, дозозависимые, не связанные с фармакологической активностью ЛС (идиосинкразия). Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) (1999 г.) было предложено выделение типов поражения печени (гепатоцеллюлярный, смешанный, холестатический) на основании преобладания повышения активности АЛТ или ЩФ. Это

деление на типы в дальнейшем было поддержано всеми ведущими гепатологическими ассоциациями и лежит в основе тактики диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ЛПП [6, 7].

Развитие холестатического типа ЛПП часто связывают с полиморфизмом генов, ответственных за активность глутатионпероксидазы (*GPX1Leu*), марганцевой супероксиддисмутазы (*SOD2Ala*), ингибированием активности белков — транспортеров солей желчных кислот, белком, ассоциированным с множественной лекарственной резистентностью (multidrug resistance

associated protein, MRP) и его фракциями MRP3, MRP4 [8, 9].

Основой алгоритма действий врача при подозрении на ЛПП является именно деление ЛПП на гепатоцеллюлярный и холестатический типы (рис. 2). Диагностика ЛПП базируется на анализе анамнеза, оценке потенциальной гепатотоксичности принимавшихся ЛС, сопоставлении наблюдаемого фенотипа повреждения и исключении других заболеваний печени.

Для установления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и состоянием пациента

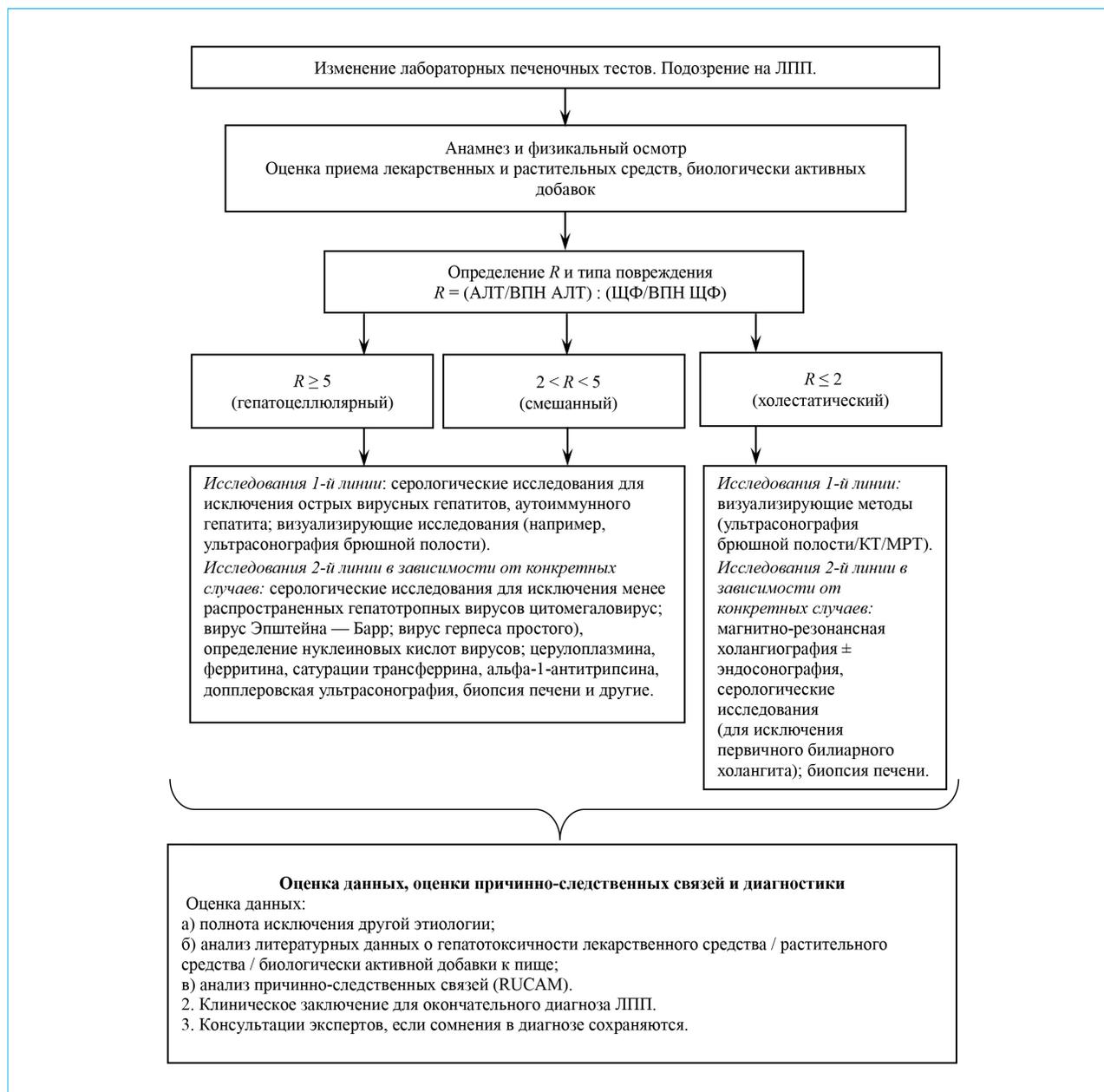


Рисунок 2. Алгоритм действий при подозрении на лекарственное поражение печени (Российское общество по изучению печени, 2019, с изменениями)

Figure 2. Algorithm of actions in case of suspected drug-induced liver injury (Russian Scientific Liver Society, 2019, with modifications)

практикующему врачу рекомендуется использовать шкалу RUCAM, которая служит как профессиональной, так и юридической защитой в дальнейшем ведении пациента [6, 7, 10]. Для оценки риска развития тяжелых, потенциально летальных случаев, определения пациентов, нуждающихся в срочной госпитализации, наиболее простым и удобным инструментом является закон Хая: желтуха (билирубин > 2 ВГН) при гепатоцеллюлярном типе поражения (АЛТ > 3 ВГН) предполагает 10%-ную смертность от печеночной недостаточности [6, 11, 12].

Первоочередной мерой лечения ЛПП является отмена ЛС, вызвавшего поражение печени. Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям в зависимости от этиологического фактора, фенотипа ЛПП и тяжести состояния пациентам могут быть назначены N-ацетил L-цистеин (антидот парацетамола), глюкокортикостероиды, L-карнитин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и ряд других препаратов [6, 7].

Эффективность адеметионина (S-аденозил-L-метионина) установлена и доказана в ряде клинических исследований (КИ), посвященных ЛПП, развившимся на фоне противоопухолевой химиотерапии [13, 14]. В случае онкологического заболевания важной является возможность провести противоопухолевую терапию в полном объеме, избежать ее отсрочек и отмены. У пациентов с колоректальным раком при использовании схем, основанных на оксалиплатине, было показано, что назначение адеметионина не только снижает частоту развития ЛПП, но и позволяет уменьшить потребность в коррекции курса химиотерапии [15, 16].

В проспективной многоцентровой программе у пациентов с онкологическими заболеваниями и ЛПП на фоне полихимиотерапии степ-терапия адеметионином (парентерально в дозе 400–800 мг/сут в течение 2 недель, затем перорально в течение 4 недель в дозе 800–1600 мг/сут) позволяла добиться улучшения клинических и лабораторных показателей, провести химиотерапию в полном объеме и улучшить ее переносимость [17].

Опубликованы также данные об эффективности адеметионина в терапии холестатических форм ЛПП, вызванных назначением иммунодепрессантов при псориазе [18, 19].

Важно, что адеметионин при ЛПП за счет плейотропности молекулы оказывает не только антихолестатический эффект, обеспечивая синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот, но и антинейротоксическое и антидепрессивное действие. Наряду с улучшением биохимических показателей уменьшается выраженность желтухи, кожного зуда, утомляемости, улучшается качество жизни пациентов.

Таким образом, адеметионин следует рекомендовать пациентам с определенными холестатическими формами ЛПП. При тяжелых ЛПП, заболеваниях, требующих продолжения лечения

гепатотоксичными ЛС, для ускорения лечебного эффекта показана степ-терапия адеметионином.

Профессор А.О. Бугверов (Москва) представил данные о распространенности **алкогольной болезни печени (АБП)** в мире и в РФ (8 % населения), подчеркнув, что ее истинный уровень неизвестен из-за высокой частоты латентного злоупотребления алкоголем [20, 21]. Среди клинических вариантов течения частота холестатического алкогольного гепатита составляет 5–13 % [22]. Наиболее частый желтушный вариант алкогольного гепатита также сопровождается внутриклеточным холестазом.

Алкогольное повреждение печени может сопровождаться развитием ВПХ посредством токсических, механических, воспалительных механизмов или их комбинации. За счет нарушения транссульфирования истощается внутриклеточный пул тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), критически необходимых для детоксикации [23]. Докладчиком был сделан акцент на новых данных о значении ВПХ при АБП. Показано, что при тяжелом алкогольном гепатите с холестазом страдает регенерация печеночных клеток: вследствие дефицита печеночного ядерного фактора HNF-4 α печеночные клетки-предшественники (овальные клетки) дифференцируются не в гепатоциты, а в холангиоциты [24, 25]. В недавнем исследовании установлено, что при алкогольном гепатите потеря рецепторов 1,4,5-инозитол-трифосфата 3-го типа на холангиоцитах отражает холестатические изменения на молекулярном уровне, а нейтрофилы связываются с имплицированным интегрином β 1 на холангиоцитах, что может способствовать развитию и поддержанию холестаза [26].

Механизмы действия адеметионина при АБП весьма разнообразны и дополняют друг друга, о чем свидетельствуют результаты КИ [27, 28]. По данным G. Vendemiale et al. у пациентов с АБП после 6 месяцев перорального приема адеметионина отмечалось значимое в сравнении с плацебо увеличение уровня глутатиона в печени на фоне сопутствующего уменьшения концентрации окисленного глутатиона и активности АСТ [29]. На фоне его применения снижается активность показателей не только цитолиза, но и холестаза (ЩФ, ГГТ), а также уровень билирубина, что может указывать как на разрешение холестаза, так и на улучшение функционального состояния гепатоцитов. Лабораторные изменения сопровождаются положительной клинической динамикой в виде уменьшения желтухи и кожного зуда [30–33]. В пилотном исследовании было продемонстрировано, что при тяжелом алкогольном гепатите добавление адеметионина к классической терапии преднизолоном уменьшало частоту развития гепаторенального синдрома, хотя из-за небольшой выборки пациентов не представлялось возможным оценить влияние адеметионина на выживаемость пациентов [28]. Работа J.M. Mato et al. наглядно показала повышение выживаемости

пациентов с алкогольным циррозом печени класса А и В по Чайлду — Пью в результате двухлетнего приема адеметионина [34].

Адеметионин имеет наиболее высокие уровни доказательности среди других препаратов гепатотропного ряда в отношении АБП и показан для лечения пациентам с диагностированными цитолитическим и холестатическим синдромами в составе комбинированной терапии [35, 36]. Его эффективность при АБП определяется прежде всего восполнением дефицита необходимого для детоксикации глутатиона. Дополнительными важными аспектами его использования являются антиоксидантный, детоксицирующий, антидепрессивный эффекты [37]. Требуются дальнейшие исследования для уточнения его влияния на выживаемость больных с тяжелыми формами заболевания.

В докладе профессора К.Л. Райхельсон (Санкт-Петербург) была подчеркнута актуальность проблем лечения пациентов с **первичным билиарным холангитом** (ПБХ) в связи с растущей заболеваемостью и распространенностью данной патологии как в РФ, так и в мире [1, 38–40].

Базисным препаратом лечения ПБХ является УДХК, которая предотвращает развитие цирроза печени и редуцирует риск смерти пациентов на всех стадиях заболевания, даже у пациентов, не отвечающих на терапию [41]. Но наиболее эффективна она у пациентов, у которых регистрируется ответ на терапию через 1 год лечения [41].

Однако существуют большие проблемы с терапией 2-й линии в отсутствие ответа на УДХК. В ряде стран препаратом 2-й линии является обетихолевая кислота. Но этот препарат имеет значимые побочные эффекты (в первую очередь усиление кожного зуда) и противопоказан при прогрессирующем и декомпенсированном циррозе [40].

Эффективность агонистов рецепторов пролифераторов пероксисом (фибратов) при ПБХ наиболее убедительно продемонстрирована в исследовании BEZURSO [42]. В настоящее время фибраты рассматриваются экспертами как альтернатива off-label для лечения пациентов с неадекватным ответом на УДХК, хотя не рекомендуются пациентам с декомпенсированным заболеванием печени [40]. Продолжающиеся КИ 3-й фазы селективных агонистов рецепторов пролифераторов пероксисом при ПБХ у пациентов с отсутствием ответа на лечение УДХК показывают многообещающие результаты [43, 44]. Разочаровывающие данные были получены в рандомизированном плацебо-контролируемом КИ, изучавшем эффективность будесонида при ПБХ: улучшая лабораторные показатели, он не влиял на гистологические параметры [45].

Но даже при достижении ответа на терапию ПБХ и снижении темпов прогрессирования заболевания у ряда пациентов сохраняются резистентный кожный зуд и гепатогенная слабость/утомляемость. И если УДХК и фибраты уменьшают холестатический зуд, то ни одно из используемых

в базисной терапии средств лечения ПБХ (УДХК, обетихолевая кислота и др.) не показало влияния на гепатогенную слабость/утомляемость [46]. Надежды, возлагавшиеся на модафинил, были опровергнуты в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном КИ [47].

Положительное влияние адеметионина при ПБХ не только на лабораторные маркеры, но и на гепатогенную слабость было продемонстрировано в ряде работ [48–50]. Так, по данным польских исследователей у пациентов с ПБХ, принимавших адеметионин внутрь в дозе 1200 мг/сут в течение 6 месяцев, уже через 3 месяца терапии отмечалось снижение гепатогенной слабости/утомляемости, которое сохранялось и после курса лечения [50]. При дальнейшем анализе данных было установлено, что у пациентов, отвечающих на лечение адеметионином, редукция гепатогенной слабости сопровождалась снижением уровня ЩФ и антимитохондриальных антител. Авторы предположили, что адеметионин оказывает защитное действие на холангициты за счет антиоксидантных свойств и восполнения характерного для хронического холестаза дефицита глутатиона [50, 51].

Таким образом, адеметионин следует рассматривать как перспективный препарат в комплексном лечении ПБХ, влияющий не только на лабораторные маркеры цитолиза и холестаза, но и на гепатогенную слабость/утомляемость.

Докладчик (К.Л. Райхельсон) остановилась на этиологии хронического вторичного ВПХ, подчеркнув, что одной из его основных причин является **неалкогольная жировая болезнь печени** (НАЖБП). По мнению ряда авторов, вторичный ВПХ, возникающий при естественном течении большинства ХЗП, является маркером тяжелого течения, поздних стадий или определенных вариантов заболевания [52, 53]. Подтверждением данной концепции служит клинико-морфологическое исследование R. Sorrentino et al., которое выявило более тяжелое и тотальное гистологическое поражение печени с развитием мостовидного фиброза или цирроза у пациентов с НАЖБП с холестазом и продемонстрировало негативное влияние холестаза на прогрессирование заболевания [54]. При стеатогепатите по сравнению со стеатозом происходит усиление перипортальной дуктулярной реакции, коррелирующее с прогрессированием фиброза [55]. И, действительно, в зависимости от стадии НАЖБП частота выявляемого ВПХ при гистологическом исследовании увеличивается от четверти случаев при стеатозе до почти половины случаев при циррозе [56].

Холестатический паттерн при НАЖБП по сравнению с гепатоцеллюлярным и смешанным независимо связан с более высоким риском декомпенсации заболевания, развития гепатоцеллюлярного рака и смертей от заболеваний печени [57]. У пациентов с холестазом выявляются более выраженные иммуногистохимические и гистологические

изменения в печени, представленные в том числе низкой пролиферацией протоков и билиарной метаплазией. И именно фактор холестаза в прогностических моделях предсказывает основные связанные с печенью исходы [58]. Таким образом, ВПХ является показателем неблагоприятного варианта течения НАЖБП.

Положительное влияние адеметионина на клиническую и биохимическую динамику холестаза у пациентов с НАЖБП подтверждено КИ [59, 60]. Адеметионин включен в утвержденные в 2022 г. Министерством здравоохранения РФ клинические рекомендации, посвященные НАЖБП у взрослых, в качестве препарата выбора, а также при наличии повышенной утомляемости и сочетании НАЖБП и алкогольного поражения [61].

Доктор медицинских наук И.Б. Хлынов (Екатеринбург) осветил историю открытия и **роль молекулы адеметионина**, обратив внимание на большое клиническое значение фермента метионинаденозилтрансферазы (МАТ), участвующего в синтезе адеметионина [62].

Основная часть адеметионина образуется в печени, там метаболизируется более 50 % суточного потребления метионина, происходит 85 % реакций метилирования, определяющих целостность мембран, метаболизм липидов, нейротрансмиттеров. Этот факт объясняет положительное воздействие адеметионина на синдром цитолиза. Участие адеметионина в реакциях транссульфирования способствует нормализации секреции желчи, в реакциях аминопропилирования тормозит апоптоз в печеночной ткани при воспалительных заболеваниях печени, стимулирует регенерацию печени, оказывает антифибротическое действие [63, 64].

Экспериментальные исследования на мышных моделях демонстрируют, что блокада функции МАТ, сопровождающаяся нарушением синтеза адеметионина, приводит к развитию стеатогепатита, а затем и гепатоцеллюлярной карциномы [65]. Заместительная терапия адеметионином, напротив, снижает уровень цитолиза и нормализует гистологическую картину в печени, препятствуя развитию стеатогепатита [66].

Снижение экспрессии гена МАТ у пациентов с фиброзом печени было выявлено в двух независимых КИ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Степень выраженности фиброза коррелировала с дефицитом фермента, катализирующего синтез адеметионина, что еще раз подтверждает актуальность заместительной терапии адеметионином, а не его предшественником метионином у пациентов с ХЗП [67, 68].

Основные механизмы антихолестатического эффекта адеметионина, подробно рассмотренные и систематизированные в литературном обзоре В.Т. Ивашкина и А.О. Буверова, заключаются в нормализации текучести мембран гепатоцитов, подавлении перекисного окисления липидов, в том числе через регуляцию активности ключевого фактора

транскрипции, модификации транспорта желчных кислот [69].

В части доклада, посвященной **основным профилям пациентов и схемам назначения адеметионина**, Доктор медицинских наук И.Б. Хлынов привел данные ряда нерандомизированных и рандомизированных КИ, показавших эффективность адеметионина при широком спектре заболеваний, сопровождающихся ВПХ: АБП, ЛПП, НАЖБП, вирусных гепатитах [19, 32, 48, 59, 70–74]. Ключевыми результатами назначения адеметионина во всех этих КИ были: снижение биохимических маркеров синдрома цитолиза и холестаза, эффективное влияние на основной симптом ХЗП — слабость/утомляемость. М. Nouredin et al. в систематическом обзоре и метаанализе (2020 г.) подтвердили, что при различных ХЗП, протекающих с холестазом, уже через 2 недели приема адеметионина наблюдается значительная редукция симптомов и лабораторных маркеров поражения печени с дальнейшим снижением показателей после 4 и 8 недель лечения [75]. Особого внимания заслуживает работа В.Т. Ивашкина и et al., в которой продемонстрированы оптимальный подбор схемы применения адеметионина и эффективность смены его парентеральной формы на пероральную в реальной клинической практике [32].

При выборе стартовой терапии следует учитывать более высокую биодоступность адеметионина при его парентеральном введении (до 80–90 %). При пероральном приеме наблюдается топический эффект в связи с эффектом первого прохождения и быстрого метаболизма адеметионина в печени [76].

В исследованиях, посвященных адеметионину, использовались различные дозы, пути введения и длительность курсов. Докладчик подробно остановился на выборе схем лечения и критериях, которыми при этом должны руководствоваться практикующие врачи. Он предложил выделить наиболее часто встречающиеся профили пациентов с ВПХ, которым показано назначение адеметионина: АБП и холестазом, холестатический тип ЛПП, НАЖБП, осложненная ВПХ.

Целесообразно рассматривать два варианта стартовой терапии. Пациентам с хроническими заболеваниями печени с ВПХ в удовлетворительном состоянии, с хорошим краткосрочным прогнозом заболевания или с краткосрочным улучшением, требующим амбулаторного лечения, следует назначить адеметионин перорально в дозе 10–25 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности заболевания. В стационарных условиях (в том числе в дневном стационаре) пациентам с клиническими проявлениями ВПХ, состоянием средней степени тяжести и тяжелым либо сомнительным долгосрочным прогнозом заболевания показана степ-терапия: адеметионин парентерально в течение 2 недель в дозе 5–12 мг/кг/сут. с последующим переходом на пероральную форму.

Докладчик остановился на вопросах длительности курса адеметионина и предложил считать

временным критерием терапии степень фиброза по данным эластометрии: у пациента с ХЗП с ВПХ и фиброзом 0–1-й степени продолжительность лечения адеметионином может составлять от 8 недель и более (до нормализации маркеров цитолиза и холестаза), а при фиброзе 2–4-й стадий длительность терапии должна быть не менее 24 недель. Во время дискуссии рядом экспертов были высказаны сомнения, что данные эластометрии являются удачным выбором для определения длительности курса. В-первых, эластометрия доступна далеко не во всех медицинских учреждениях. Во-вторых, показатель жесткости печени, измеряемый при эластометрии, является результатом совокупного действия ряда факторов, не только выраженности фиброза, но и, например, активности воспаления. И его правильная интерпретация может быть затруднена.

В ходе обсуждения были затронуты вопросы применения адеметионина у беременных. Эксперты подчеркнули, что согласно «Инструкции по применению...» адеметионин разрешен только в III триместре беременности. Он может быть использован для усиления действия УДХК при холестазах беременных [77] и в других случаях ВПХ. В I и II триместрах назначение адеметионина возможно в тех клинических ситуациях, когда польза от его терапии превышает риск, и требует проведения консилиума. Длительность терапии определяется индивидуально врачом акушером-гинекологом и врачом-гастроэнтерологом (или врачом-терапевтом) под динамическим клинико-лабораторным контролем [78].

Важно, что адеметионин входит в действующие российские клинические рекомендации (<https://cr.minzdrav.gov.ru>) по ряду нозологических форм (АБП, НАЖБП, ЛПП), что обосновывает его назначение при вторичном ВПХ при данных заболеваниях.

После детального обсуждения заслушанных докладов была принята резолюция, состоящая из следующих ключевых пунктов.

1. Для диагностики и дифференциальной диагностики холестаза в клинической практике следует руководствоваться критериями холестаза и диагностическим алгоритмом, разработанными EASL (2017).

2. Эффективность адеметионина при внутрипеченочном холестазах определяется рядом антихолестатических механизмов его действия, в том числе нормализацией текучести мембран гепатоцитов; регуляцией активности ключевого фактора транскрипции Nrf2; восполнением запасов глутатиона; подавлением перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов.

3. В клинических исследованиях, в том числе с уровнем доказательности I (A) и II (B),

показана эффективность оригинального адеметионина при различных хронических заболеваниях печени в отношении как уменьшения выраженности клинических симптомов холестаза (зуда, утомляемости), так и лабораторных маркеров повреждения печени (активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, уровня билирубина).

4. Адеметионин, благодаря плейотропному действию и благоприятному профилю безопасности, может применяться при различных хронических заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом.

5. Эксперты рекомендуют применение адеметионина при заболеваниях, сопровождающихся вторичным внутрипеченочным холестазом: при алкогольной болезни печени с внутрипеченочным холестазом, холестатическом типе лекарственного поражения печени, неалкогольной жировой болезни печени с развитием внутрипеченочного холестаза.

6. Решение о выборе схемы терапии адеметионином принимает врач, с учетом особенностей пациента (этиологии и стадии заболевания, коморбидности, сопутствующей терапии, веса). Высокие дозы и повышение длительности курса позволяют увеличить эффективность действия адеметионина.

7. При выборе схемы терапии адеметионином следует руководствоваться следующими принципами:

— при внутрипеченочном холестазах без значимых клинических проявлений, амбулаторное лечение — перорально, в дозах до 1600 мг в сутки, длительность курса — от 1 месяца;

— при внутрипеченочном холестазах с выраженными клиническими проявлениями — стационарное лечение, в случаях, требующих быстрого ответа на терапию (например, лекарственное поражение печени), — степ-терапия: 400–800 мг в/в или в/м в течение 2 недель, с переходом на пероральную форму до 1600 мг в сутки;

— при отсутствии фиброза продолжительность лечения определяется клинической симптоматикой, уровнем и скоростью нормализации лабораторных маркеров состояния печени и может составлять 4 недели, 8 недель и более;

— при продвинутых стадиях фиброза длительность терапии составляет не менее 24 недель, максимальная продолжительность курса не ограничена;

— при алкогольном циррозе печени класса А и В по Чайльду — Пью продолжительность курса составляет не менее двух лет, в дозе не менее 1200 мг/сут.

8. Адеметионин может применяться при внутрипеченочном холестазах у беременных в III триместре.

Литература / References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
3. Полунина Т.Е. Холестаз: патофизиологические механизмы развития, диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;27:10–5. [Polunina T.E. Cholestasis: Pathophysiological mechanisms of development, diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;27:10–5. (In Russ.)].
4. Jünger 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(10):1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
5. Li M., Wang Y., Lv T., Liu J., Kong Y., Jia J., et al. Mapping the incidence of drug-induced liver injury worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Research Square.* 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1557481/v1
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
7. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85–115. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injuries (Clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
8. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J., Martinez C., Stephens C., Ruiz J.D., et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2010;52(1):303–12. DOI: 10.1002/hep.23668
9. Morgan R.E., Trauner M., van Staden C.J., Lee P.H., Ramachandran B., Eschenberg M., et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci.* 2010;118(2):485–500. DOI: 10.1093/toxsci/kfq269
10. Bénichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
11. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jimenez A., et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2014;147(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050
12. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
13. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.* 2003;23(6D):5173–9.
14. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F., et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
15. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: A retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888
16. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: A retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
17. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2016;27(2):143–56. [Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A., Manzyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagoniya L.M. Final results prospective, multicenter program P12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2016;27(2):143–56. (In Russ.)].
18. Neri S., Signorelli S.S., Ierna D., Mauceri B., Abate G., Bordonaro F., et al. Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporin-induced cholestasis. *Clin Drug Invest.* 2002;22(3):191–5. DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006
19. Belamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: An observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharmac Sc Res.* 2014;5(12):5163–9. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-5169
20. Mann R.E., Smart R.J., Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27(3):209–19.
21. Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Субботина В.Г., Паншуккая Н.Ю., Мартынова А.Г., Аредаков К.Г. и др. Эпидемиология алкогольной болезни печени. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009;5(4):564–8. [Sernov S.P., Lifshits V.B., Subbotina V.G., Papshitskaya N.Yu., Martynova A.G., Aredakov K.G., et al. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2009;5(4):564–8. (In Russ.)].
22. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. [Podymova S.D. Liver diseases: Manual for Physicians. The 5th ed., revised. Moscow: Medical Informational Agency Publ.; 2018. (In Russ.)].
23. Salas-Silva S., Simoni-Nieves A., Chávez-Rodríguez L., Gutiérrez-Ruiz M.C., Bucio L., Quiroz L.E.G. Mechanism of cholangiocellular damage and repair during cholestasis. *Ann Hepatol.* 2021;26:100530. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100530
24. Dubuquoy L., Louvet A., Lassailly G., Truant S., Boleslawski E., Artru F., et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut.* 2015;64(12):1949–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308410
25. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
26. Takeuchi M., Vidigal P.T., Guerra M.T., Hundt M.A., Robert M.E., Olave-Martinez M., et al. Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic

- changes in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2021;70(2):342–56. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322540
27. Choudhuri G., Singh T. Ademetionine in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci*. 2014;2(3):831–41.
 28. Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A., Komkova I., Pavlov S., Ivashkin V. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int*. 2016;10(6):983–7. DOI: 10.1007/s12072-016-9751-4
 29. 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(4):407–15. DOI: 10.3109/00365528909093067
 30. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы по оценке популяции пациентов с алкогольной болезнью печени (P13-056) и симптомами холестаза, получающих Гептрал® в Российской Федерации. 2014. (Информация доступна по запросу в компанию Эбботт). [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Results of a prospective multicenter observational program to assess the population of patients with alcoholic liver disease (P13-056) and symptoms of cholestasis receiving Heptral® in the Russian Federation. 2014. (Information is available upon request to Abbott company). (In Russ.)].
 31. Choudhuri G., Singh T. Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci*. [Online] 2014;2(3):831–41. URL: <http://www.ijrhs.com/issues.php?val=Volume2&iss=Issue3>
 32. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Kobalava Z.D., Uspenskiy Y.P., Fomnih J.A., Rozanov A.V., et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):208–19. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
 33. Бутов М., Василевская А., Мнихович М., Маслова О. Адemetионин при алкогольассоциированных заболеваниях печени: клинико-экспериментальное исследование. *Врач*. 2014;6:49–52. [Butov M., Vasilevskaya A., Mnikhovich M., Maslova O. Ademetionine in alcohol-related liver diseases: A clinical and experimental study. *Vrach*. 2014;6:49–52. (In Russ.)].
 34. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballero 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. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80263-3
 35. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/711_1
 36. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремينا Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):4–28. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu., et al. Adult alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
 37. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволуп Ю.П., Лунков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolup Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
 38. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(2):41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.)].
 39. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419. DOI: 10.1002/hep.30145
 40. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022;75(4):1012–3. DOI: 10.1002/hep.32117
 41. Harms M.H., van Buuren H.R., Corpechot C., Thornburn D., Janssen H.L.A., Lindor K.D., et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019;71(2):357–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.001
 42. Corpechot C., Chazouillères O., Rousseau A., Le Gruyer A., Habersetzer F., Mathurin P., et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2171–81. DOI: 10.1056/NEJMoa1714519
 43. Schattenberg J.M., Pares A., Kowdley K.V., Heneghan M.A., Caldwell S., Pratt D., et al. A randomized placebo-controlled trial of elafiban in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021;74(6):1344–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.013
 44. Hirschfield G., Shiffman M.L., Gulamhusein A., Kowdley K., Vierling J., Levy S., et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2023;78(2):397–415. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000395
 45. Hirschfield G.M., Beuers U., Kupcinkas L., Ott P., Bergquist A., Färkkilä M., et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol*. 2021;74(2):321–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.011
 46. Khanna A., Hegade V.S., Jones D.E. Management of fatigue in primary biliary cholangitis. *Curr Hepatology Rep*. 2019;18:127–33. DOI: 10.1007/s11901-019-00458-0
 47. Silveira M.G., Gossard A.A., Stahler A.C., Jorgensen R.A., Petz J.L., Ali A.H., et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety: Modafinil in the treatment of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther*. 2017;24(2):e167–76. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000387
 48. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998;76(10):45–8. [Podymova S.D., Nadinskaia M.Yu. Clinical trial of Heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*. 1998;76(10):45–8. (In Russ.)].
 49. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Барановский А.Ю. Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):90–5. [Raykhelson K.L., Mitelg-

- lik U.A., Zubareva A.S., Marchenko N.V., Semenov N.V., Baranovskiy A.Iu. Principles and perspectives of primary biliary cirrhosis therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):90–5. (In Russ.).
50. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):273–9. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
 51. Kilanczyk E., Banales J.M., Wunsch E., Barbier O., Avila M.A., Mato J.M., et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(11):165895. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165895
 52. López Panqueva R.P. Approaches to pathological diagnosis of cholestatic diseases. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(2):187–99.
 53. Jünger 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(10):1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
 54. 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(6):1130–5. DOI: 10.1007/s10620-005-2719-1
 55. Richardson M.M., Jonsson J.R., Powell E.E., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Bhathal P.S., et al. Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: Association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology*. 2007;133(1):80–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.012
 56. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутривеночный холестаза при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;2:69–74. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;2:69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
 57. Pennisi G., Pipitone R.M., Grimaudo S., Spatola F., Di Martino V., Cammà C., et al. A cholestatic pattern predicts liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):S14–47. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.069
 58. Pennisi G., Pipitone R.M., Cabibi D., Enea M., Romero-Gomez M., Viganò M., et al. A cholestatic pattern predicts major liver-related outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2022;42(5):1037–48. DOI: 10.1111/liv.15232
 59. 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(12):856–9.
 60. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
 61. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. 2022. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/748_1
 62. Cantoni G.L. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from l-methionine and adenosinetriphosphate. *J Am Chem Soc*. 1952;74(11): 2942–3. DOI: 10.1021/ja01131a519
 63. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
 64. Lu S.C., Mato J.M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515–42. DOI: 10.1152/physrev.00047.2011
 65. Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., Chen L., An W., Corrales F.J., et al. Methionine adenosyltransferase 1A knock-out mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5560–5. DOI: 10.1073/pnas.091016398
 66. Alonso C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M., Martínez-Arranz I., Navasa N., Van Liempd S.M., et al. Metabolomic identification of subtypes of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1449–61. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.015
 67. Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M.F., et al. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1076–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
 68. Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Suzuki A., Garrett M.E., Guy C.D., et al. Hepatic gene expression profiles differentiate presymptomatic patients with mild versus severe nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(2):471–82. DOI: 10.1002/hep.26661
 69. Ивашкин В.Т., Бугеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметинона в лечении больных с внутривеночным холестазаом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;5:24–9. [Ivashkin V.T., Bugeverov A.O. Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine application in treatment of intrahepatic cholestasis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii gepatologii*. 2009;5:24–9. (In Russ.)].
 70. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335–48. DOI: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
 71. Ларионова В.Б., Зейналова П. А., Снеговой А.В., Манзук Л.В., Крейнина Ю.М., Когония Л.М. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИПП вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ. *Вестник ФГБУ РОНЦ им. Блохина*. 2015;26:41–7. [Larionova V.B., Zeinalova P.A., Snegovoy A.V., Manzuk L.V., Kreinina J.M., Kogonia L.M. Preliminary results of a prospective, multicenter, observational program to evaluate patient populations with drug-induced liver injury due to chemotherapy, who received treatment with heptral in RF. *Vestnik FGBU RONTs im. Blokhina*. 2015;26:41–50.
 72. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
 73. Qin B., Guo S., Zhao Y., Zou S., Zhang Q., Wang Z., et al. A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2000;8(3):158–60.
 74. 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 Investigation*. 1992;4:90–100.
 75. Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46

76. Hardy M.L., Coulter I., Morton S.C., Favreau J., Venuturupalli S., Chiappelli F., et al. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003;(64):1–3.
77. Zhang Y., Lu L., Victor D.W., Xin Y., Xuan S. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(8):e38558. DOI: 10.5812/hepatmon.38558
78. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Внутривенный холестаза при беременности. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Intrahepatic cholestasis during pregnancy. 2020. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/289_1

Сведения об авторах

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Буверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: elalkon@rambler.ru; 199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа. Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University. Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199106, Saint Petersburg, 21st Line of Vasilyevsky Island, 8a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute. Contact information: bcl72@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University. Contact information: elalkon@rambler.ru; 199106, Saint Petersburg, 21st Line of Vasilyevsky Island, 8a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ural Federal District. Contact information: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, Yekaterinburg, Repina str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Contact information shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 26.04.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано: 30.08.2024
Submitted: 26.04.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.08.2024