

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА

У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

В статье представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, новым способам определения этиологии и фиброза, а также современные рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Диета и физические упражнения остаются основным видом терапии при НАЖБП. Обсуждаются возможности применения адеметионина. Наиболее перспективной представляется разработка таргетных препаратов, направленных на подавление воспаления и фиброгенез.

Ключевые слова:

неалкогольная жировая болезнь печени
антиоксидантный эффект
адеметионин

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Во всем мире растет заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в последние годы занимающей лидирующее положение в структуре хронической патологии печени. Это самостоятельная нозологическая форма [1, 2], которая диагностируется при исключении других возможных причин жировой инфильтрации, а именно: злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксичных лекарственных средств, наследственная патология, вирусные и аутоиммунные гепатиты. НАЖБП представляет собой патогенетически единую, эволюционно связанную группу поражений печени, включающую стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз печени (ЦП) и у части пациентов (3–5%) гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Установлено, что развитие НАЖБП возрастает до 95–100% у пациентов с наличием морбидного ожирения (индекс массы тела более 25 кг/м² – ИМТ), служит фактором риска и значительно повышает летальность от сердечно-сосудистой патологии [3]. Сегодня в мировом пространстве широта распространенности ожирения рассматривается как неинфекционная эпидемия [4].

В то же время НАЖБП может встречаться у лиц с нормальной массой тела в отсутствие других признаков метаболического синдрома (МС) – артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), гиперхолестеринемии [4]. В этих случаях важную роль в возникновении НАЖБП играют генетические факторы, дисбаланс микробиоты кишечника, а также повышение массы тела при нормальном ИМТ, что изменяет распределение липидов в тканях и приводит к нарушению их метаболизма. Такой вариант развития НАСГ наблюдается в странах Юго-Восточной Азии.

Кроме того, значительное число причин может привести к развитию вторичного накопления жира в печени (табл. 1).

Таблица 1. Причины вторичного стеатоза в печени [5]

Макровезикулярный стеатоз	Микровезикулярный стеатоз
Избыточное употребление алкоголя	Синдром Рейе
Гепатит С (3 генотип)	Лекарственные препараты (вальпраты, антиретровирусные препараты)
Болезнь Вильсона	Острая жировая дистрофия печени беременных
Липодистрофия	HELLP-синдром
Парентеральное питание	Врожденные нарушения метаболизма
Абеталипопротеинемия	
Лекарственные препараты (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды)	

Распространенность НАЖБП в мировой популяции составляет от 6,3 до 33% (медиана – 20%) [6] и колеблется в зависимости от гендерных и возрастных особенностей населения, расы, географической широты проживания, пищевых привычек, национальных традиций, культуры питания и др.

Проведенное в Российской Федерации открытое мультицентровое (208 клинических центров) проспективное исследование (DIREG_L_01903) позволило установить распространенность НАЖБП (27%) у взрослого городского населения (n = 30 754). Стеатоз печени диагностирован в 21,7% случаев, НАСГ – в 4,5%, ЦП – в 0,8%. Увеличение возраста и наличие проявлений МС (артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии) явились ведущими факторами риска развития НАЖБП [7].

ПАТОГЕНЕЗ

Поражение печени начинает развиваться при достижении 5–10%-ного содержания липидов в организме, что коррелирует с накоплением триглицеридов более чем в 5% всех гепатоцитов [8].

При развитии классической формы НАЖБП ведущая роль принадлежит инсулинорезистентности (ИР), установленной в 1988 г. G.M. Reaven [9]. Следует подчеркнуть, что представление о распространенности ИР в мировой популяции может позволить более точно охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию, обусловленную НАЖБП, а возможно, и прогнозировать возникновение сердечно-сосудистой патологии, поскольку ИР во многом определяет развитие эндотелиальной дисфункции, которая значительно опережает нарушения углеводного обмена.

В основе воспалительно-некротических изменений в печени при НАЖБП как самостоятельной формы, так и в случаях сочетания с ожирением, сахарным диабетом лежат универсальные механизмы. В результате генетических полиморфизмов веществ, участвующих в метаболизме углеводов и липидов, нарушений функций ядерных рецепторов и внутриклеточной передачи сигналов, гормонов, воздействия экзо- и эндогенных ксенобиотиков на гепатоциты, индукции цитохрома P450, нарушений регуляции иммунных процессов с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, влияния эндотоксемии накапливаются липиды в печени, отмечается активация свободнорадикального окисления, приводящая к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), митохондриальной дисфункции, развитию персистирующего воспаления и фиброза.

В последние годы предложена теория «множественных ударов» (multi-hit), отражающая основные патогенетические механизмы НАЖБП [10,11]. При избыточном поступлении в печень свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах накапливается значительное количество липидов, преимущественно триглицеридов, что приводит к формированию стеатоза («первый удар») [12]. Далее под влиянием множества факторов происходит трансформация стеатоза в НАСГ (оксидативный стресс – «второй удар»), фиброз и неалкогольный ЦП. И наконец, некрозы и нарушение регенерации гепатоцитов («третий удар») [13], пролиферация клеток-предшественников (овалоцитов) могут рассматриваться как некоторые механизмы канцерогенеза [14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина НАЖБП, как правило, характеризуется минимальными проявлениями на стадии стеатоза и НАСГ. Возможно наличие слабости, утомляемости, дискомфорта в

правом подреберье. У половины пациентов пальпируется нерезко увеличенная печень. Интенсивность жалоб не коррелирует со степенью активности. Нередко НАСГ выявляется у пациентов при обследовании по поводу ожирения, артериальной гипертензии, СД и др. На стадии цирротических изменений выявляются признаки портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности. Однако у части пациентов длительно заболевание протекает бессимптомно.

Сегодня НАЖБП определяется как составляющая часть МС и ассоциируется с различными клиническими состояниями (рис. 1) [15, 16].

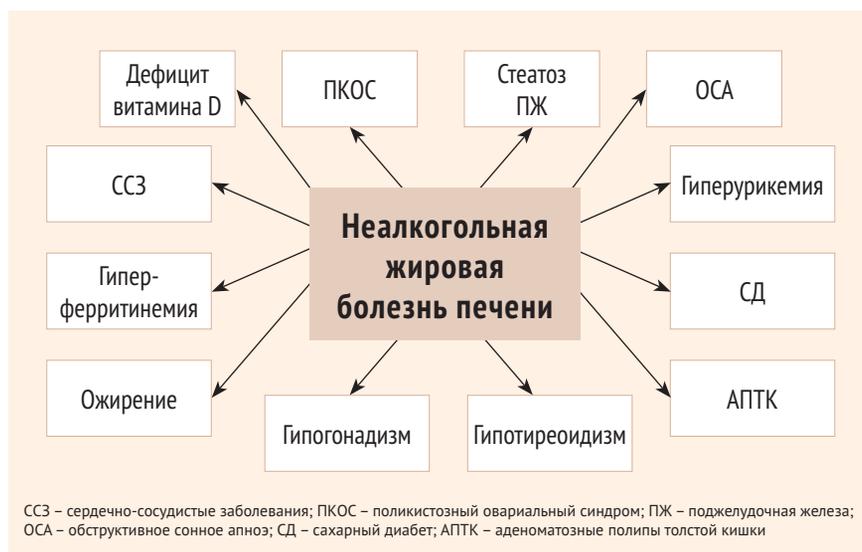
ДИАГНОСТИКА

НАСГ – основная клиническая форма НАЖБП, представляет собой диагноз исключения. Однако в реальной клинической практике нередко НАЖБП развивается на фоне алкогольного (смешанный стеатогепатит) [17] или вирусного (преимущественно ассоциированного с вирусом гепатита С 3-го генотипа) поражения печени [18], что в неспецифический характер клинико-лабораторных проявлений при НАСГ может привести присущие этим заболеваниям особенности.

Так, прием в течение недели в среднем 21 порция (1 порция – 10 г этанола) у мужчин и более 14 порций у женщин считается злоупотреблением алкоголем [5]. Наличие маркеров вирусов гепатитов В, С и D, аутоантител (ANA, SMA, LKM, pANCA и др.) в диагностическом титре, а также значительное повышение содержания меди и ферритина в крови требует проведения дифференциального диагноза с другими причинами стеатоза.

Лишь у половины пациентов отмечается умеренное повышение активности ферментов цитолиза, холестаза и содержания билирубина. При наличии МС выявляется дислиппротеидемия, нарушения углеводного обмена, гиперурикемия и др.

Рисунок 1. Клинические состояния, ассоциированные с НАЖБП



Инструментальные методы исследования (УЗИ, СКТ, МРТ) способствуют выявлению поражений печени, но не позволяют достоверно оценить степень активности воспаления и охарактеризовать выраженность стеатоза при НАЖБП.

Лечение больных НАЖБП складывается из двух составляющих – лечение патологии печени и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД2)

Для оценки выраженности воспаления, стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП также используется неинвазивный диагностический тест ФиброМакс.

Однако наиболее точно определить стадию заболевания, оценить эффективность лечения можно с помощью пункционной биопсии печени, которая считается золотым стандартом диагностики [19, 20]. При морфологическом исследовании печени встречается преимущественно крупнокапельный, диффузный стеатоз (с преобладанием в 3-й зоне ацинуса), баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, лобулярное или портальное воспаление, чаще перисинусоидальный фиброз. Следует подчеркнуть, что в связи с универсальностью патологических изменений в печени отсутствуют различия в гистологической картине алкогольного и неалкогольного стеатогепатита.

С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic) предложен индекс ANI – «алкогольно-алкоголь» [21]. В формулу для подсчета входит: ИМТ, средний объем эритроцитов, отношение активностей аспарагиновой к аланиновой аминотрансферазе (АСТ/АЛТ), пол (калькулятор расчета ANI представлен на сайте <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/may-omodel10.html>). При отрицательном значении ANI выставляется с высокой вероятностью диагноз НАЖБП.

Кроме того, предложена NAFLD fibrosis score (NFS) – шкала фиброза при НАЖБП [22]. С помощью многофакторного моделирования были проанализированы демографические, клинические и лабораторные переменные. NFS включил анализ шести показателей: возраст, гипергликемию, содержание тромбоцитов, альбумина и соотношение АСТ/АЛТ, они явились независимыми показателями фиброза печени.

Отрицательное прогностическое значение шкалы, составляющее -1,455 и ниже, свидетельствовало об отсутствии прогрессирующего фиброза (чувствительность и специфичность составила 93 и 88% соответственно). Напротив, при положительном прогностическом значении (от 0,676 и более) диагностика прогрессирующего фиброза была высокой (чувствительность и специфичность составили 90 и 82% соответственно). Эта простая система подсчета с достаточной точностью определяет наличие или отсутствие фиброза при НАЖБП, что позволяет избежать проведения биопсии печени у 75% пациентов (калькулятор расчета NFS представлен на сайте www.naflidfibrosis.com).

В последние годы осуществляется поиск биомаркеров, направленный на выявление НАСГ в повседневной клинической практике. Исходя из понимания значения апоптоза в повреждении печени при НАЖБП, предложено определение уровня цитокератина18 (CR18) в качестве маркера этого процесса [23]. CR18 является основным белком промежуточных филаментов в печени, одним из самых известных субстратов каспаз, активирующих процесс апоптоза гепатоцитов. Показано, что при НАЖБП в кровотоке повышается CR18 (чувствительность – 78% и специфичность – 87%) [24]. Некоторые исследователи предлагают использовать CR18 не только для диагностики, но и для дифференциации НАСГ от простого стеатоза.

ЛЕЧЕНИЕ

В 2012 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA), Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD), Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) [5] и в 2014 г. Международной гастроэнтерологической организацией WGO [25] разработаны стандарты по диагностике и лечению НАЖБП.

В качестве «гепатопротектора» зарубежными коллегами при НАЖБП на стадии стеатоза и НАСГ рекомендуется применение бетаина цитрата, который представляет собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина

Лечение больных НАЖБП складывается из двух составляющих – лечение патологии печени и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД2). С учетом того, что при стеатозе, как правило, отсутствует прогрессия НАЖБП, следует активно осуществлять диагностику и лечение пациентов с НАСГ. Рекомендуется [5, 25]:

- модификация образа жизни (гипокалорийная диета или комбинация диеты с увеличением физической активности). Снижение массы тела на 3–5% приводит к уменьшению выраженности стеатоза, на 10% – интенсивности некрозо-воспалительных изменений в печени;

- применение сенситайзеров инсулина (тиазолидиндионы – пиоглитазон может использоваться для лечения гистологически верифицированного стеатогепатита. Препарат активизирует рецепторы гамма-пероксисом, повышает экспрессию инсулина в гепатоцитах и адипоцитах, приводит к снижению активности АЛТ, стеатоза, но не фиброза. Отмечены: увеличение частоты развития сердечной недостаточности, риск развития инфаркта миокарда, остеопороза; наблюдается идиосинкразия. Необходимо исследовать безопасность и эффективность пиоглитазона при длительном приеме);

- антиоксидантная терапия (витамин Е улучшает гистологическую картину при НАСГ (в отсутствие СД2 и ЦП). Однако прием витамина Е в дозе 400 МЕ/сут сопровождается

ется увеличением риска рака простаты у относительно здоровых мужчин);

- бариатрическая (метаболическая) хирургия не противопоказана тучным, страдающим НАЖБП (без верифицированного цирроза), с ИМТ >35 кг/м², но тип, ее безопасность и эффективность изучены еще недостаточно.

На сегодняшний день не существует эффективного препарата для лечения НАЖБП. При отсутствии положительного эффекта от адекватно подобранного режима питания и регулярных физических нагрузок на биохимические показатели и ультразвуковую картину печени при НАСГ должны быть назначены медикаментозные препараты, защищающие печень и ускоряющие ее нормальную регенерацию, т. н. гепатопротекторы. По мнению R. Preisig (2007), они должны обладать следующими свойствами [26]:

- достаточно полной абсорбцией и наличием эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженной способностью связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавлять фиброгенез;
- стимулировать регенерацию печени;
- обладать естественным метаболизмом при патологии печени;
- участвовать в экстенсивной энтерогепатической циркуляции;
- не оказывать гепатотоксических эффектов.

В нашей стране с этой целью широко используются различные лекарственные средства (урсоикислоты, адеметионин, глицирризин, силимарин, орнитин-аспартат, эссенциальные фосфолипиды, пентоксифиллин и др.). Однако их клиническая эффективность требует подтверждения в больших когортных исследованиях с позиций доказательной медицины.

В качестве «гепатопротектора» зарубежными коллегами при НАЖБП на стадии стеатоза и НАСГ рекомендуется применение бетаина цитрата, который представляет собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина [27]. В реакции трансметилирования с гомоцистеином бетаин образует метионин, который в виде S-аденозилметионина является универсальным источником метильных групп, участвует в реакциях метилирования, т. е. биосинтезе фосфолипидов. Как донор метильных групп бетаин может замещать S-аденозилметионин в альтернативном пути образования фосфатидилхолина. Благодаря такому участию в метаболизме холина и метионина бетаин играет важную роль в биосинтезе фосфолипидов, образовании биомембран и липопротеидов низкой плотности, а следовательно, в процессах репарации гепатоцитов и удаления избытка липидов, включая триглицериды в печени [28]. Под влиянием бетаина получено уменьшение выраженности стеатоза, некрозо-воспалительных изменений и стадии фиброза у пациентов с НАСГ [29]. Отмеченные выше эффекты бетаина – предшественника S-аденозилметионина позволяют рассмотреть воз-

можности применения адеметионина у пациентов с НАЖБП.

Адеметионин имеет центральное значение в реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и метаболизм глутатиона (основного антиоксиданта организма) и таурина, конъюгирующая желчных кислот, детоксикация эндо- и экзосенбиотиков) и аминопропилирования (синтез полиаминов, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации). Кроме того, показана антифибротическая активность адеметионина в эксперименте.

Адеметионин продемонстрировал свою эффективность у пациентов с внутривенным холестазом, при алкогольном и лекарственном поражении печени [30–32]. По мнению J.M. Mato и соавт., исходя из универсальных механизмов формирования стеатогепатита можно полагать обоснованным использование S-аденозилметионина (SAMe) не только при алкогольном поражении печени, но и при НАЖБП [33].

В российском исследовании, проведенном А.Ю. Барановским и соавт., получена регрессия клинических проявлений и биохимических показателей при НАСГ на фоне четырехмесячного курса приема S-аденозилметионина. Отмечена более выраженная эффективность терапии у пациентов, принимавших повышенные дозы лекарственного средства (1 200 мг/сут против 800 мг/сут) [34].

Согласно официальной инструкции адеметионина в России, биодоступность действующего вещества при оральном приеме составляет всего 5%, а при парентеральном введении – 96%, что, вероятно, обусловлено накоплением адеметионина при первичном прохождении или его активном метаболизме в печени, вследствие которого значительно снижается концентрация вещества в крови.

В российском исследовании, проведенном А.Ю. Барановским и соавт., получена регрессия клинических проявлений и биохимических показателей при НАСГ на фоне четырехмесячного курса приема S-аденозилметионина

Недавно были опубликованы результаты индийского многоцентрового наблюдательного исследования, касающиеся оценки эффективности адеметионина у пациентов с внутривенным холестазом при хронической печеночной патологии, обусловленной НАЖБП [35]. Скрининговое обследование было проведено 250 пациентам из 23 медицинских центров. Критериям включения в исследование соответствовали 244 больных 18–65 лет (75,5% составили мужчины, 24,5% – женщины). У 30,7% (75/244) из них диагностирован ЦП. Адеметионин назначали в течение 6 нед. в средней дозе 800–1 200 мг/сут. Дополнительно по поводу билиарной патологии 30% (73/243) пациентов получали препараты урсодезоксихолевой кислоты. Врачи, проводившие исследование, у большинства пациентов оценили терапию как эффективную и отметили хорошую переносимость адеметионина. Получено достоверное ($p < 0,0001$) сниже-

ние показателей бремени болезни – количества дней нетрудоспособности и посещений врача. Применение адеметионина способствовало уменьшению клинических проявлений, цитолитической активности и показателей ферментов холестаза.

В США было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NCT00108589 (3 фаза, 2005–2007 гг.) эффективности SAME у мужчин с НАСГ. К сожалению, результаты исследования недоступны [36]. В 2014 г. начато двухлетнее клиническое исследование NCT02231333 эффективности SAME против пентоксиллина у пациентов с НАСГ и фиброзом, которое

планируется завершить в 2016 г. (США) [36]. Ожидается получить улучшение клинико-биохимических показателей и гистологической картины в печени. А пока в связи с недостаточной доказательной базой FDA (Food and Drug Administration) не выдает разрешение на регистрацию адеметионина как лекарственного препарата, и он определяется как пищевая добавка (SAME).

Необходимо продолжить научный поиск эффективной и безопасной терапии НАЖБП. Наиболее перспективной представляется разработка таргетных препаратов, направленных на подавление воспаления и фиброгенез.



ЛИТЕРАТУРА

- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, 1999, 107: 450-455.
- AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol.*, 2002, 123: 1705-1725.
- Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Saunders, 2011: 8-12.
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9: 126-133.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55: 2005-2023.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2011, 34: 274-285.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *РЖГГК*, 2014, 4: 32-38.
- Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill, Medical Division, 2008. 1283 p.
- Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-1607.
- Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. Ed. GC Farrell, AJ McCullough, ChP Day. Wiley-Blackwell, 2013, 324 p.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 2010, 103: 71-83.
- Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*, 2008, 28: 370-379.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterol.*, 1998, 114: 842-845.
- Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, Achten R, Versteype C, Diehl AM. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol.*, 2003, 163: 1301-1311.
- Chan HL-Y, de Silva HJ, Leung NW-Y, Lim S-G, Farrell GC and the Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How should we manage patients with nonalcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 801-808.
- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 837-858.
- Буеверов А.О. Многоликий стеатогепатит. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2012, 3: 3-9.
- Moucari R, Chelbi E, Asselah T, Paradis V, Vidaud M, Cazals-Hatem D, Boyer N, Valla D, Marcellin P. Evidence for a Role of Nonalcoholic Steatohepatitis in Hepatitis C: A Prospective Study Pierre Bedossa. *Hepatology*, 2007, 46: 380-387.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 2467-2474.
- Tiniakos DG, Kittas Ch. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals Gastroenterol*, 2005, 18: 148-159.
- URL: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html> (Дата обращения: 04.03.2015).
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JD, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therau TM, Day CP. The NAFLD Fibrosis Score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007, 45: 846-854.
- Yilmaz Y, Kedrah AE, Ozdogan O. Cytokeratin-18 fragments and biomarkers of the metabolic syndrome in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 4387-4391.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 617-649.
- Team R, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Penaranda MM, Ramos JFR, Sarin S, Stimac D, Thomson ABR, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 467-473.
- Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2007, 59: 1559-1560.
- Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, Loguercio C. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. 20th Anniversary Special Issues (12): Nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 16841-16857.
- Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarathy S, Gruca LL, Bennett C, Duenas C, Lopez R. Methionine and protein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci*, 2011, 121: 179-189.
- Mukherjee S. Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: back to the future? *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 3663-3664.
- Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, Garcia-Buey L, Beltran J, Benita V, Caballeria J, Solà R, Moreno-Otero R, Barrao F, Martín-Duce A, Correa JA, Parés A, Barrao E, García-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Ortiz P, Rodés J. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*, 1999, 30: 1081-1089.
- Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Пути метаболизма и применение гептрала при хронических заболеваниях печени. *Экспер. клин. гастроэнтерол.*, 2002, 2: 62-64.
- Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*, 2012, 57: 1097-1109.
- Mato J.M., Luz Martinez-Chantar M., Lu Sh.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*, 2013, 12: 183-189.
- Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2010, 1: 3-10.
- Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.*, 2013, 111: 856-859.
- URL: <https://Clinicaltrials.gov> (Дата обращения: 04.03.2015).