

Алкогольна хвороба печінки та алкогольний панкреатит: погляд на проблему крізь призму фарнезоїдного X-рецептора

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, алкогольний панкреатит, фарнезоїдний рецептор, S-аденозил-метіонін, лікування

*Проти вина не показуй себе хоробрим,
бо багатьох занастало вино
Сірах*

Алкоголь протягом багатьох віків супроводжує людство, і воно знає багато прикладів програшів та поразок самих різних людей у боротьбі з зеленим змієм: як всесвітньо відомі чоловіки та жінки, політики та художники, поети та актори, так і відомі лише невеликому колу осіб — наші сусіди, герої вуличних бійок та поліцейських звітів, навіть неповнолітні діти — не змогли подолати оманливе відчуття свободи та уявного щастя, яке приносить із собою алкогольна залежність. Ми не будемо наголошувати, що від пияцтва страждають діти та сім'ї, розбиваються життя та доля, ми зосередимося лише на змінах, які відбуваються в двох важливих залозах — печінці та підшлунковій залозі (ПЗ) та будемо намагатись зробити це крізь положення діючих міжнародних настанов та сучасні знання щодо ролі фарнезоїдного X-рецептору (Farnesoid X Receptor, FXR) в розвитку та лікуванні алкогольної хвороби.

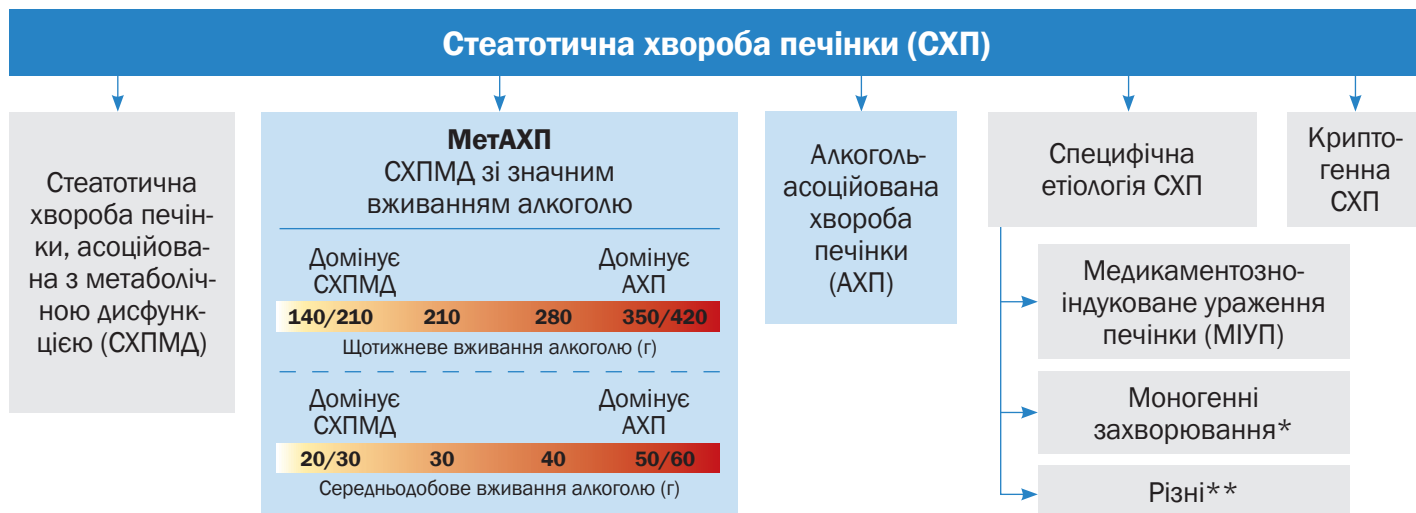
Нова класифікація

Нещодавно в практичну діяльність лікарів гастроентерологів всього світу «увірвались» значні зміни — провідні міжнародні гепатологічні організації визнали необхідним змінити номенклатуру та класифікацію жирової хвороби печінки, що суттєво вплинуло на розуміння етіології, патофізіології та підходів до лікування одразу декількох захворювань. Це питання широко обговорювали на сторінках медичних видань, телеканалів та симпозіумів, але переважно у розрізі неалкогольної жирової хвороби печінки, не приділяючи багато уваги іншій стороні медалі — алкогольному ураженню печінки.

Відповідно до нової класифікації, представленої під час всесвітньої конференції EASL 2023 та розробленої одночасно експертами трьох відомих міжнародних товариств з вивчення захворювань печінки — американського (American Association for the Study of

Liver Diseases, AASLD), європейського (European Association for the Study of the Liver, EASL) та латиноамериканського (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEN), нині замість термінів «жирова хвороба печінки» та «неалкогольна жирова хвороба печінки» слід використовувати, відповідно, «стеатотична хвороба печінки» (СХП) та «стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» (СХПМД) (рис. 1) [2]. Термін «алкогольна хвороба печінки» також зазнав змін та був трансформований в «алкоголь-асоційовану хворобу печінки», але аббревіатура цієї патології залишилась незмінною — АХП. Додатково введена нова нозологічна одиниця, яка займає проміжне місце між СХПМД та АХП: вона отримала особливу назву «СХПМД та значне вживання алкоголю», яку скорочують як МетАХП [1]. Причому під високим вживанням алкоголю розуміють щотижневе вживання жінками 140–350 г алкогольних напоїв, чоловіками — 210–420 г (середньодобове вживання 20–50 г для жінок, 30–60 г для чоловіків) (в перерахунку на чистий етанол) [2]. В діючій настанові AASLD чітко не регламентується порогова кількість алкогольних напоїв, необхідна для встановлення діагнозу АХП, цей зв'язок встановлюється на підставі даних спеціалізованих опитувальників AUDIT-C ≥ 4 , AUDIT > 8 [7]. В рекомендаціях EASL/AASLD/ALEN щодо зміни номенклатури СХП наводяться порогові показники вживання алкоголю для МетАХП (рис. 1), можна припустити, що при перевищенні наведених норм споживання (добова — 50/60 г, тижнева — 350/420 г в перерахунку на чистий етанол) слід діагностувати вже АХП [2].

Нова класифікація підкреслює, що одним з проявів АХП є стеатотичне ураження печінки, яке має подібні механізми розвитку та клінічні риси, схожі з СХПМД, МетАХП. Таким чином, виявлення



* — Дефіцит лізосомальної кислоти ліпази, хвороба Вільсона, гіпобеталіпопротеїнемії, спадкові помилки метаболізму.
 ** — Вірус гепатиту С, мальнутриція, целіакія

Рис. 1. Номенклатура СХП [2] (дозы алкоголю вказані в перерахунку на чистий етанол).

інструментальних ознак СХП потребує з'ясування анамнестичних даних щодо характеру, частоти та тривалості вживання алкогольних напоїв, адже стеатоз печінки може бути ознакою не такої розповсюдженої патології як СХПМД, але й іншого, не менш поширеного захворювання, як АХП та МетАХП.

Епідеміологія

Відповідно до настанов EASL, AASLD, ALEN з діагностики та лікування АХП, поширеність цієї патології продовжує швидко зростати в усьому світі [4, 7, 11]. В 2016 р. показник глобального щорічного споживання алкоголю особами у віці ≥ 15 років становив 6,4 л, нині 43% населення земної кулі споживає алкоголь [8]. В Європейському регіоні поширеність різноманітних захворювань, обумовлених вживанням алкоголю, серед чоловіків і жінок оцінюється в 14,8% та 3,5% відповідно; тоді як глобальна поширеність розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, становить 5,1% [8]. Останнім часом констатують зростання глобальної захворюваності на алкогольний гепатит (АГ), особливо серед молоді та жінок: переважно від цієї патології страждають особи, які знаходяться у найбільш продуктивному віці 15–44 років; надзвичайно прикрим є той факт, що регулярне вживання алкоголю в пізньому підлітковому віці підвищує ризик алкоголь-асоційованого цирозу печінки (ЦП) [8]. Невтішні дані наводяться в останньому перегляді статистичних даних щодо глобального тягаря захворювань печінки (2023): експерти визнають алкоголь провідною причиною ЦП в усьому світі, особливо в країнах з високим рівнем доходу, та прогнозують, що в наступні десятиліття слід очікувати на різке зростання АХП-асоційованої смертності через підвищення споживання алкоголю, старіння населення, поширення метаболічних факторів ризику [8]. Нині 60% випадків ЦП в країнах Європи, Північної та Південної Америки обумовлені зловживанням алкоголю. Прискіпливі статистичні розрахунки дозволили стверджувати, що споживання алкоголю підвищує ризик смерті від патології печінки в 260 разів, смертність від серцево-судинної патології — в 3,2 раза, смертність від пухлинної патології — в 5,1 раза [1].

Ми маємо змогу проаналізувати сучасні дані щодо споживання алкоголю та рівня смертності, обумовленої АХП, в Україні. В 2018 р. рівень споживання чистого алкоголю в перерахунку на етанол в нашій країні на душу населення становив 7,5–10,0 л, що було нижче, ніж в багатьох країнах Європи (рис. 2), але вірогідно вище показника глобального споживання алкоголю в 2016 р., який становив 6,4 л [8]. Тоді як рівень смертності від АХП в Україні оцінюється як один з найвищих у світі — він вірогідно перевищує такий в країнах Європи, США, Канаді,

Споживання чистого алкоголю в світі на душу населення (2018) в перерахунку на літри чистого алкоголю

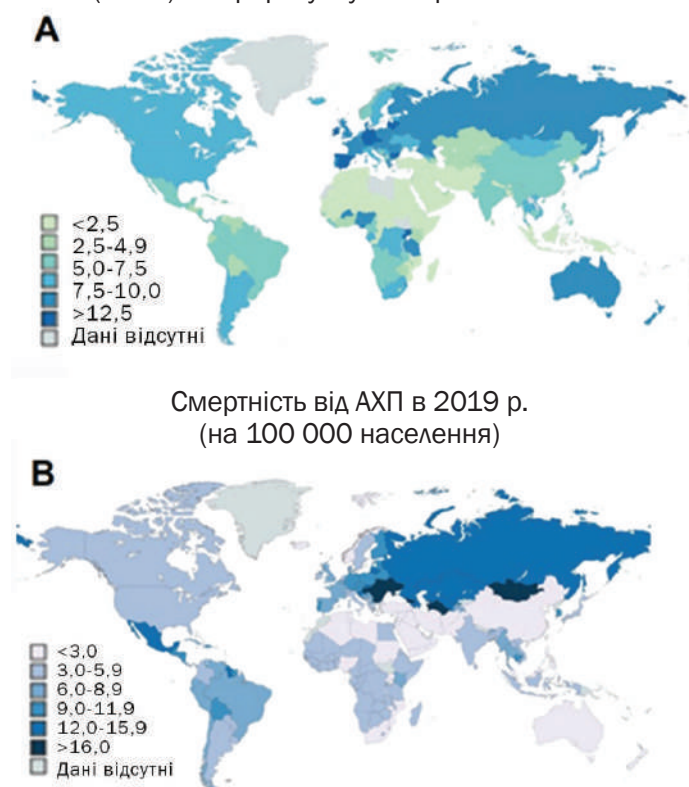


Рис. 2. Глобальне споживання чистого етанолу на душу населення (2018) та смертність, обумовлена АХП (2019) [8].

Бразилії, Австралії, країнах Індонезії та Африки: в 2019 р. смертність в Україні від АХП становила >16,0 осіб на 100 000 населення [8]. Враховуючи зростання споживання алкоголю під час пандемії COVID-19 в усьому світі, а також емоційний, економічний та соціальний тягар військового та громадського життя під час війни, можна очікувати на подальший стрімкий ріст як споживання алкоголю, так і АХП-обумовленої смертності. Такі невтішні цифри вже вказують на велику проблему, що вже стала загрозою для здоров'я нашої нації та забирає життя великої кількості населення.

Алкоголь та фактори ризику АХП

Медичне суспільство завжди намагалось зрозуміти, чому лише у $\approx 35\%$ осіб, які зловживають алкоголем, розвивається прогресуюча АХП. Тривалі дослідження дозволили встановити ряд факторів, які сприяють виникненню патології та обумовлюють її швидке прогресування. Нині перелік цих факторів гарно відомий: жіноча стать, ожиріння, характер та кількість вживання алкоголю, дієтичні звички, генетична схильність, куріння посилюють дію алкоголю [12]. Схильність жінок до розвитку АХП зазвичай пояснюють статевими особливостями синтезу шлункової алкогольдегідрогенази через вироблення невеликої кількості цього ферменту, більшу частку жиру в організмі та специфічний вплив жіночих статевих гормонів естрогенів. Наявна супутня патологія печінки (хронічний вірусний гепатит В, С) прискорює розвиток фіброзу та усугубляє перебіг захворювання, сприяючи швидкому розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [12].

Відносно нещодавно перелік факторів ризику АХП поповнений мальнутрицією через підвищення рівня смертності у хворих з недостатністю харчування та швидке прогресування АХП в осіб із гіповітамінозом А, Е, нестачею цинку (рис. 3). Значно поширився перелік факторів генетично-обумовленої схильності до виникнення АГ та прогресування АХП: доведений зв'язок між рівнем експресії генів клаудинів, остеопонтину, селенопротеїну, генів

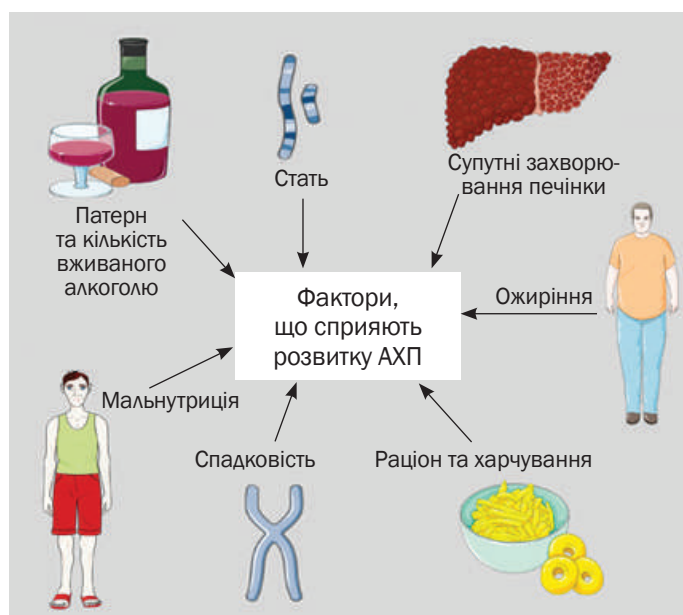


Рис. 3. Фактори, що сприяють розвитку АХП [6].

проліферації жовчних проток, а також підвищення регуляції білків позаклітинного матриксу, медіаторів фіброгенезу, запальних цитокінів, регуляторів апоптозу та носійство ріст-асоційованого онкогену α , гену *PNPLA3* [6].

АХП — це не тільки алкогольний гепатит, це також...

Природний шлях прогресування АХП добре відомий не тільки лікарям, але і самим пацієнтам. Всі добре розуміють, що зворотний розвиток захворювання можливий тільки за умов повної відмови від споживання алкоголю та тільки на стадіях стеатозу печінки та АГ (рис. 4).

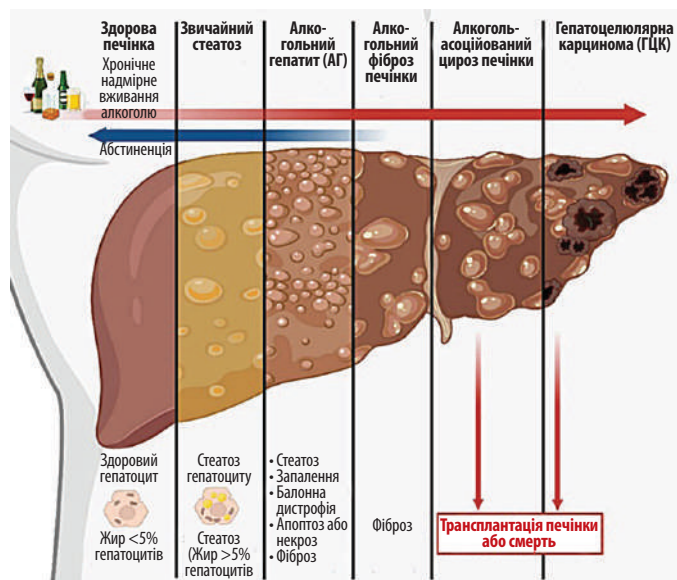
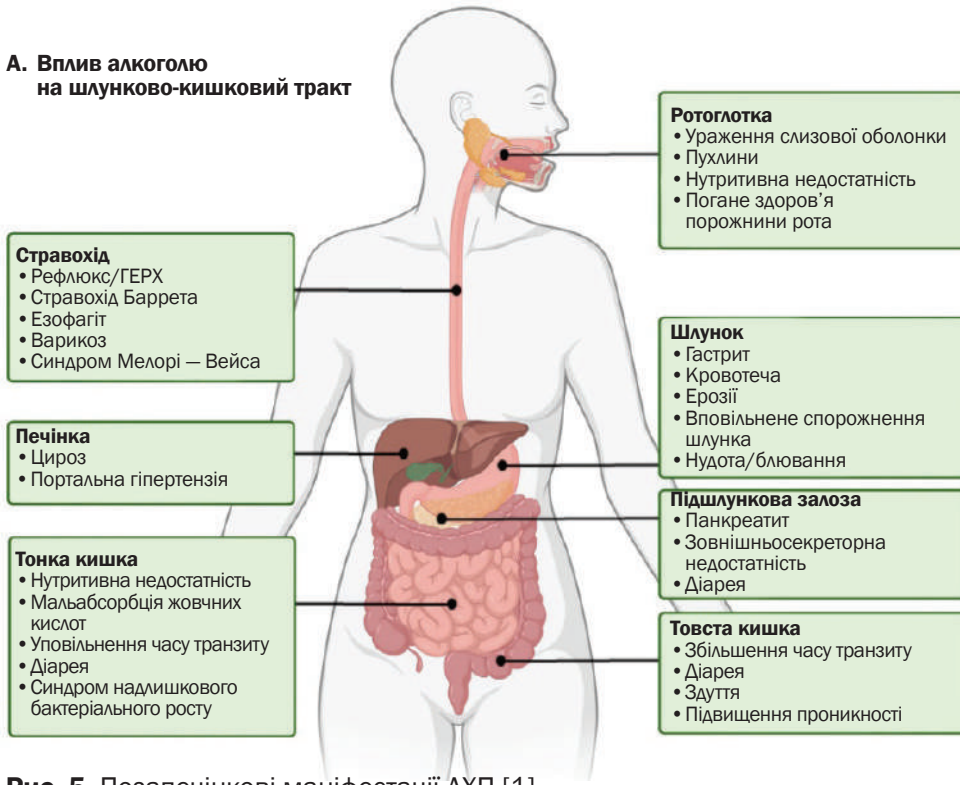


Рис. 4. Природний перебіг АХП [30].

Виникнення фіброзних септ з наступним розвитком ЦП є своєрідною точкою неповернення, коли зворотна трансформація стає маловірогідною [30]. Наступний етап прогресування АХП — розвиток ГЦК — пацієнти часто забувають, вважаючи ЦП самим поганим ускладненням. Інколи вони також забувають, що зловживання алкоголем призводить не тільки до ураження печінки, воно позначається на стані майже усіх органів шлунково-кишкового тракту та впливає на серцево-судинну систему та головний мозок (рис. 5). Енцефалопатія, деменція, периферична нейропатія, репродуктивна дисфункція, імпотенція, саркопенія, остеопенія та остеопороз, алкогольна міопатія, мегалобластна або залізодефіцитна анемія, тромбоцитопенія — зовсім неповний перелік системної негативної дії алкоголю [20].

Найбільш неочікуваною поганою новиною для прихильників алкогольних напоїв стає звістка щодо високої канцерогенної активності спиртного. Інформацію, що алкоголь призводить до виникнення раку печінки, хворі здебільшого сприймають відносно спокійно, але високий ризик інших онкологічних захворювань, які іноді маніфестують значно раніше, ніж ГЦК, виявляється неочікуваним та іноді змушує замислитись над найближчим майбутнім. Найчастіше АХП супроводжують пухлини верхніх відділів травного тракту та дихальних шляхів (порожнини рота, глотки, стравоходу), шлунку та товстої кишки, ПЗ та молочних залоз [1, 5].

A. Вплив алкоголю на шлунково-кишковий тракт



B. Вплив алкоголю на серцево-судинну систему



Рис. 5. Позапечінкові маніфестації АХП [1].

Як свідчать результати опитування, проведеного найбільшою в світі незалежною організацією з дослідження раку Cancer Research UK, 80% респондентів знають, що алкоголь сприяє розвитку раку печінки, але тільки 39% та 18% опитаних,

відповідно, усвідомлюють, що споживання спиртного створює умови для виникнення раку товстої кишки та молочних залоз (рис. 6).

Патогенез: коротко про фундаментальні та нові знання

Фундаментальні знання щодо патогенезу АХП залишилися незмінними: ядро цієї патології пов'язане з руйнівною дією етанолу, який після споживання піддається першим метаболічним змінам в кишечнику та надходить в гепатоцити через систему воротної вени. В гепатоцитах, залежно від кількості та тривалості впливу етанолу, в присутності токсичного ацетальдегіду, який утворюється з етанолу за допомогою альдегіддегідрогенази, прогресивно знижується співвідношення нікотинамідаденіндинуклеотид+/нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАД+/НАДФ), пошкоджуються мітохондрії та ДНК [12]. Ацетальдегід ковалентно зв'язується з мікротрубочками, що призводить до блокування виведення білків та набряку гепатоцитів; він також зумовлює глибокі зміни, які відбуваються на рівні ДНК у вигляді точкових мутацій, зшивання, одно- та дволанцюгових розривів [12]. Спочатку гепатотоксична дія ацетальдегіду проковує порушення ліпідного обміну через зміну поглинання та виведення ліпідів, активацію синтезу ліпідів *de novo*, окиснення жирних кислот, утворення жирових крапель (рис. 7) [12, 26]. Алкоголь посилює ліполіз адипоцитів, здебільшого через інсулінорезистентність (ІР), підвищуючи рівень циркулюючих незамінних жирних кислот та змінюючи активність ферментів, які регулюють активність ліпідного обміну: зростає експресія білку, який зв'язує регуляторні елементи стеролу 1с (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c), та білку, який зв'язує елемент вуглеводної реакції (carbohydrate response element binding protein, ChREBP), знижується експресія рецепторів, що активують проліферацію пероксисом α (PPAR α) [12, 26]. На цьому тлі формується

Алкоголь та обізнаність щодо раку

Пацієнтів просили відповісти на запитання:

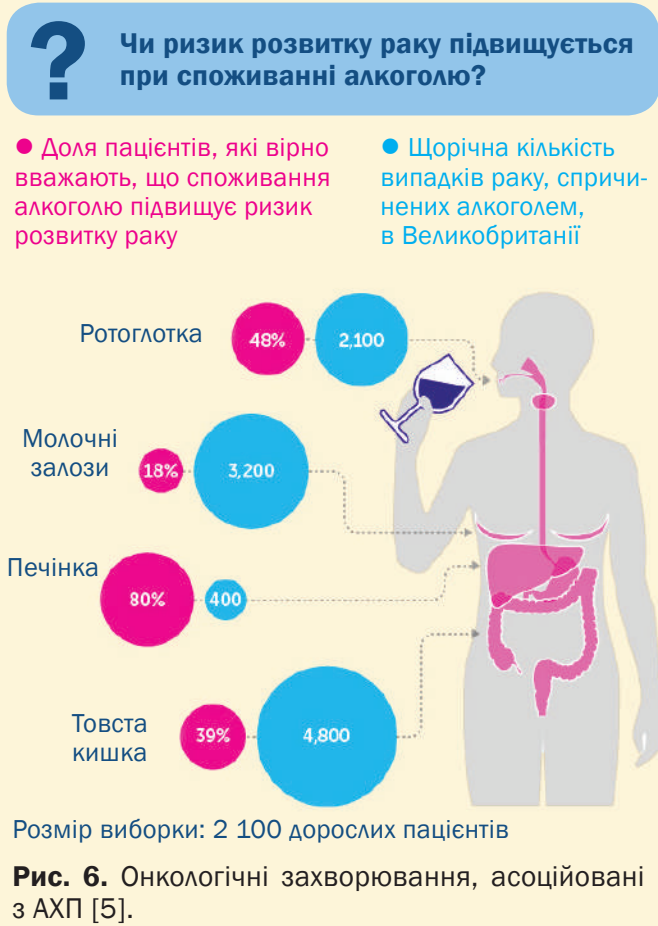


Рис. 6. Онкологічні захворювання, асоційовані з АХП [5].

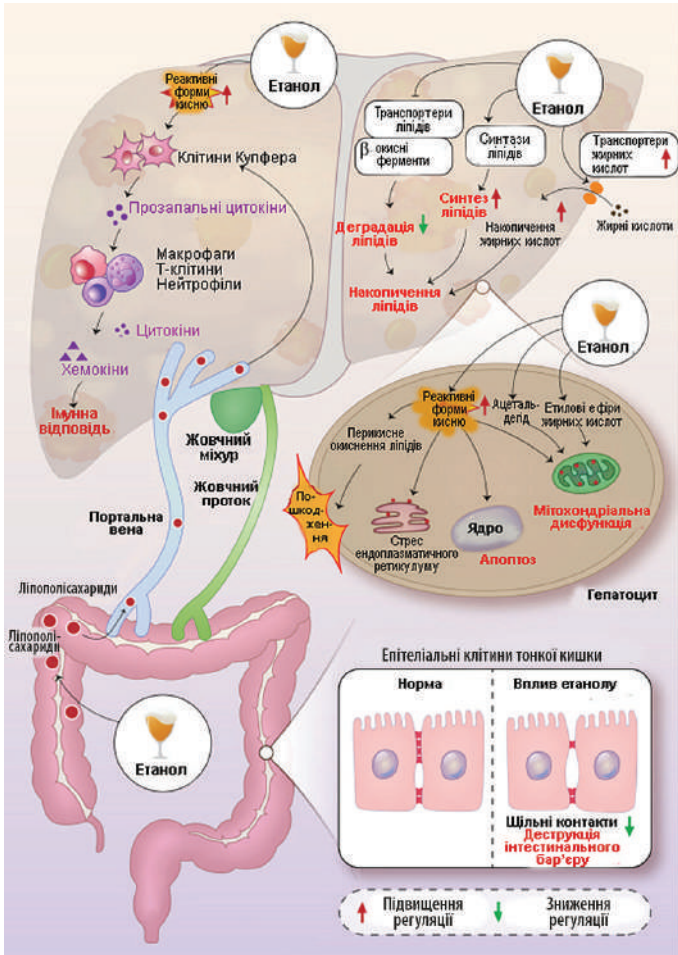


Рис. 7. Ключові патофізіологічні зміни при АХП [31].

алкоголь-індукований стеатоз печінки, інструментальні ознаки якого дуже схожі з СХПД, МетАХП.

На наступній стадії АГ крім порушення ліпідного обміну відбувається активація вродженого імунітету з інфільтрацією паренхіми печінки нейтрофілами,

макрофагами та наступним синтезом великої кількості прозапальних цитокінів та хемокинів (рис. 7). Отанні активують клітини Купфера, зірчасті клітини, що також супроводжується новою хвилею вироблення цитокінів, хемокинів та активацією синтезу колагену [12]. Одночасно відбувається активація набутого імунітету з інфільтрацією печінки CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітинами, утворенням активних форм кисню та білкових аддуктів, які стають антигенами для подальших імунних реакцій та призводять до накопичення Т- і В-клітин у печінці [12, 26, 31].

Трансформація гепатиту в алкогольний ЦП супроводжується посиленням вироблення колагену внаслідок вивільнення різноманітних медіаторів, подальшої індукції зірчастих клітин та пошкодження гепатоцитів фіброзною тканиною [12]. Синдром дірявого кишечника, який виникає на тлі зловживання алкоголем, сприяє зростанню кількості бактеріальних ліпосахаридів, що додатково посилює активацію зірчастих клітин, клітин Купфера. Прогресуючі фіброзні зміни призводять до накопичення рубцевої тканини та формування ЦП, який згодом перетворюється на ГЦК через накопичення пошкодження клітин і мутацій ДНК [12, 26, 31].

Алкоголь-індуковані метаболічні зміни: страждає не тільки печінка

Враховуючи системний вплив алкоголю, необхідно підкреслити, що на тлі споживання алкоголю патологічні зміни відбуваються не тільки в печінці (див. вище): різноманітні ураження фіксують у декількох системах, зазвичай в осях «печінка – ПЗ» та «печінка – кишечник», осях «печінка – головний мозок» та «печінка – жирова тканина». Вони призводять до порушення секреторної активності ПЗ, виникнення ІР та збільшення індексу маси тіла, появи ожиріння та зростання ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, синдрому дірявого кишечника, змін особистості та поведінки (рис. 8).

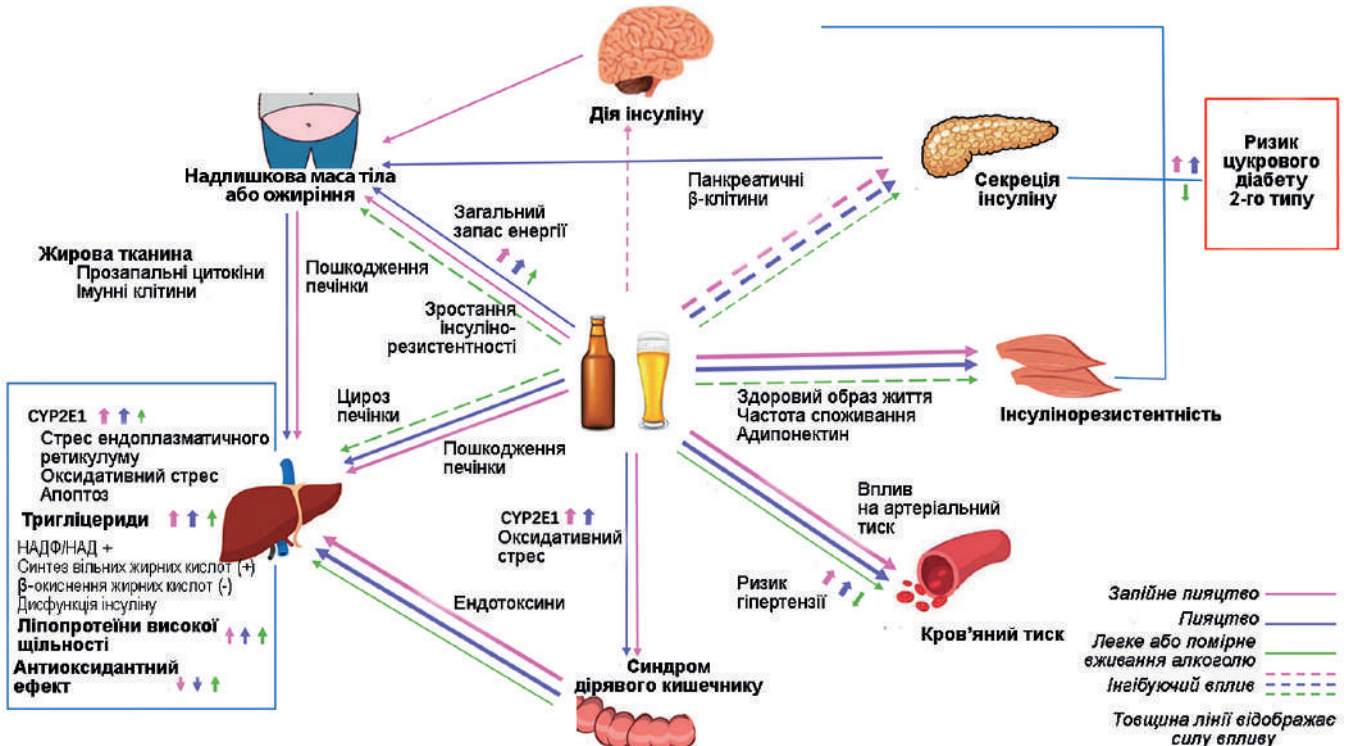


Рис. 8. Зв'язок між споживанням алкоголю та виникненням системних метаболічних дисфункцій [27].

Надмірне вживання алкоголю, запійне пияцтво асоціюються зі збільшенням маси тіла за рахунок зростання загального споживання енергії, порушення периферичних або центральних сигнальних шляхів інсуліну. Легке та помірне споживання алкоголю, вірогідно, дозволяє підтримувати нормальну масу тіла, головним чином завдяки мінімальному зростанню ІР, при підвищенні дози алкоголю зростає ІР та маса тіла. Алкоголь-асоційоване пошкодження печінки позначається на стану кишечника через розвиток синдрому дірявого кишечника, зміни кишкового мікріобіому, розвиток мальнутриції. Зростання рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, порушення антиоксидантного захисту створює умови для підвищення артеріального тиску та розвитку артеріальної гіпертензії, кардіоміопатії.

Порушення гомеостазу жовчних кислот

Одним з різновидів метаболічної дисфункції при АХП є патологічні зміни обміну жовчних кислот (ЖК), зокрема їх ентерогепатичної циркуляції. Будучи основними метаболітами холестерину, ЖК синтезуються в печінці та надзвичайно важливі для багатьох фізіологічних процесів: перетравлення, всмоктування та транспортування жиророзчинних поживних речовин. Первинні ЖК переважно виробляються в гепатоцитах з холестерину за участю субодиниць цитохрому P450 (CYP). Описані два шляхи утворення ЖК:

- головний, або «класичний» каскад, який відбувається в печінці, на перших етапах якого окиснення первинних ЖК відбувається за участю CYP7A1 та в підсумку утворюються холева та хенодесоксихолева кислоти;
- альтернативний, або «кислотний» каскад, в якому окиснення ЖК відбувається в інших органах, наприклад нирках та/або головному мозку, та триває за допомогою іншого цитохрому — CYP27A1 з подальшим утворенням хенодесоксихолевої кислоти [3, 30].

Назва першого каскаду «класичний» підкреслює високу специфічність цього шляху для печінки та вказує на існування унікального механізму негативного зворотного зв'язку, який допомагає регулювати утворення ЖК [3]. Під впливом алкоголю патологічних змін зазнають обидва шляхи утворення ЖК та їхня ентерогепатична циркуляція: первинні токсичні ЖК повільніше зв'язуються з таурином і гліцином в печінці, довше перебувають в гепатоцитах, холангіоцитах у гідрофобному стані, пошкоджуючи оточуючі клітини, а після виведення з жовчю в просвіт тонкої кишки легше піддаються дегідроксилюванню і декон'югації з відщепленням гліцину і таурину та утворенням вторинних цитотоксичних ЖК — дезоксихолевої і літохолевої. Вбудовуючись у мембрану мітохондрій, літохолева кислота порушує роботу комплексів I і III електронного транспортного ланцюга, що сприяє продукції реактивних форм кисню, активації перекисного окиснення, ушкодженню різних органів та систем [3, 30]. Також змінюється активність спеціального рецептора, локалізованого в термінальному відділі клубової кишки та необхідного для забезпечення абсорбції 95% гідрофільних ЖК,

повернення їх у порталний кровотік: експресія апікального переносника ЖК (apical bile salt transporter, ABST) знижується, ентерогепатична циркуляція уповільнюється. Таким чином у системний кровотік потрапляє більша кількість ЖК, які активують різноманітні тканинні ядерні та мембранні рецептори, що, зі свого боку, призводить до активації генів-мішеней та реалізації системного токсичного впливу ЖК: виникає та прогресує не тільки запальний процес в печінці, жовчному міхурі, але також розвивається кишковий дисбіоз, кардіометаболічна патологія, печінкова енцефалопатія, утворюються пухлини різноманітної локалізації (рис. 9).

Гомеостаз ЖК крізь призму FXR

Гомеостаз ЖК, тобто регуляцію їх синтезу, поглинання та екскреції, контролюють декілька спеціальних ядерних і поверхневих рецепторів та транспортерів, які через сигнальні каскади реалізують їх різноманітні клінічні ефекти. Перелік найбільш важливих ядерних рецепторів ЖК очолює FXR, генетична структура якого кодується двома частинами: FXR α і FXR β , причому останній є нефункціональним аналогом структурного гена, тому він нездатний кодувати білок і його роль поки остаточно не з'ясована [9, 30]. Ген FXR α , зі свого боку, має чотири ізоформи: FXR α 1 і FXR α 2 експресуються в клубовій кишці та надниркових залозах, а FXR α 3 і FXR α 4 — в клубовій кишці та нирках [9, 30]; найвищий рівень експресії FXR зафіксований в гепатоцитах та тонкій кишці, але також підтверджена його експресія в інших позапечінкових органах — серці, білій жировій тканині, легенях, судинах, головному мозку, молочних залозах [3, 33]. Зараз добре вивчена функція FXR в межах вісі «кишечник — печінка», зокрема його роль у синтезі та транспорті ЖК, а також окисненні жирів та їх синтезі *de novo*, в яких велике значення відводиться таким білкам, як короткий гетеродимерний партнер (short heterodimeric partner, SHP), та фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor, FGF) (рис. 10).

FXR впливає на обмін ЖК на двох рівнях: стримуючи утворення ЖК в печінці та уповільнюючи активність ентерогепатичної циркуляції. Синтез первинних ЖК контролюється через печінковий шлях

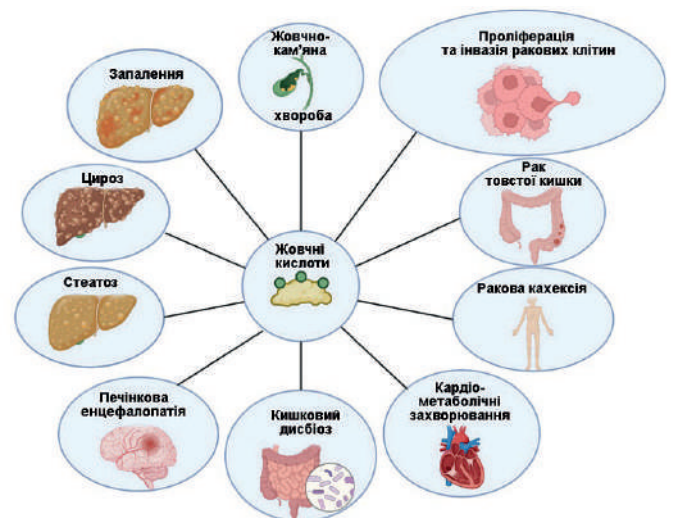


Рис. 9. Роль ЖК у розвитку різноманітної патології [30].

FXR-SHP та кишковий шлях FXR-FGF15/19, обидва з яких пригнічують експресію CYP7A1 та CYP8B1 у класичному каскаді ЖК [9, 30, 33]. FXR контролює ентогепатичну циркуляцію ЖК через вплив на активність білків-переносників ЖК в кишечнику: ASBT, транспортер органічних розчинних речовин α і β (organic solute transporter α and β , OST- α/β), Na^+ -таурохолат спільно транспортуючий поліпептид (Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) та експортуючу помпу ЖК (bile salt export pump, BSEP) [33]. Як зазначали вище, головною функцією ASBT є реабсорбція ЖК в термінальному відділі клубової кишки, OST- α/β сприяє резорбції ЖК у верхніх відділах кишечника та захищає кишечник від пошкоджень, спричинених накопиченням ЖК, NTCP сприяє реабсорбції ЖК в портальній системі, полегшуючи захват ЖК гепатоцитами. BSEP являє собою білок, який обмежує швидкість експортування ЖК з гепатоциту в жовчні каналці [9, 30, 33].

FXR регулює ліпідний обмін завдяки впливу на ChREBP, SREBP1c, печінковий рецептор X (liver X receptor, LXR). Печінкові ізоформи FXR, з одного боку, можуть зменшити синтез ліпідів *de novo* через активацію шляху FXR-SHP-SREBP1c, з іншого боку, обумовити пригнічення експресії LXR та зниження експресії ліпогенних генів [9, 30, 33]. На противагу цьому, кишковий пул FXR здатний знижувати печінковий ліпогенез, індукуючи вироблення FGF-15/19 та знижуючи таким чином експресію SREBP1c, пригнічуючи всмоктування ліпідів у кишечнику [33].

Фактично FXR являє собою сигнальний шлях, який з'єднує печінку та тонку кишку та грає важливу роль у координації гомеостазу ЖК, ентогепатичної циркуляції, обміні ліпідів, адже FXR не тільки регулює експресію генів, які відповідають за синтез ЖК та ліпідів *de novo*, він також контролює циркуляцію ЖК, впливаючи на специфічні білки-транспортери. Під впливом алкоголю відбувається пригнічення активності FXR, що супроводжується виникненням холестазу, уповільненням регенерації гепатоцитів. Зниження експресії FXR зафіксовано також при різноманітній гепатологічній патології: СХП, фіброзі та ЦП, АХП, ГЦК, медикаментозно-індукованому ураженні печінки [13].

Позапечінкові ефекти FXR: у фокусі ПЗ

FXR експресується не тільки в печінці, але й в багатьох інших органах та системах, завдяки чому опосередковуються системні або позапечінкові

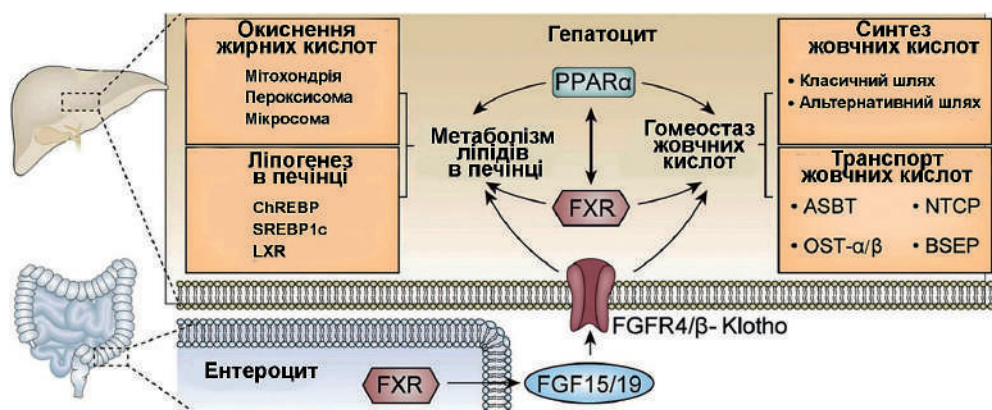


Рис. 10. Вплив FXR на метаболізм жирів та ЖК [33].

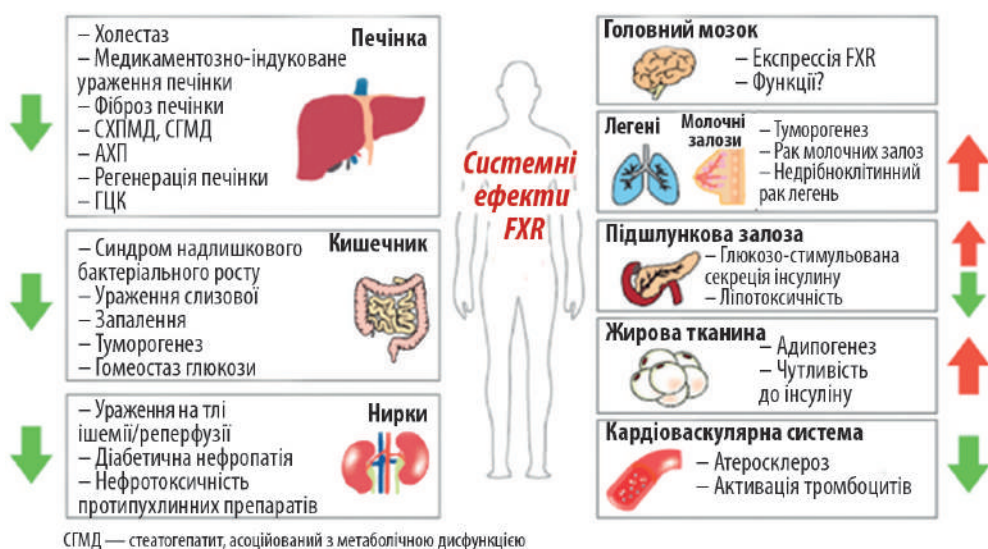


Рис. 11. Печінкові та системні ефекти активації FXR [13].

ефекти цього рецептору (рис. 10). Крім печінки, FXR експресується в тканинах тонкої кишки, нирок, серцево-судинної системи та головного мозку, жировій тканині, ПЗ, завдяки чому FXR вважають «ключовим метаболічним регулятором системного гомеостазу енергії» [13].

В фізіологічних умовах активація FXR в ПЗ супроводжується інгібуванням глюкозо-стимульованої секреції інсуліну та зниженням ліпотоксичності. Зазначені властивості грають важливу роль в патогенезі та прогресуванні АХП: на тлі вживання алкоголю знижується активність FXR, зменшується його гальмуючий вплив на секрецію інсуліну, що призводить до розвитку IP та цукрового діабету (рис. 12).

Висловлюється припущення, що порушення FXR-опосередкованого обміну ЖК може призвести до розвитку гострого панкреатиту [29]. В експериментальній роботі продемонстровано, що FXR регулює експресію аденілатциклази (ADCY8) в β -клітинах ПЗ, тобто зниження активності FXR може призвести до падіння рівня ADCY8, зменшення вмісту АТФ та порушення регуляції основної функції β -клітин — секреції інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою [16]. В іншій експериментальній роботі доведено, що активація FXR захищає острівці ПЗ людини від ліпотоксичності та гіпертрофії [28], покращує глюкозо-стимульований синтез інсуліну [24].

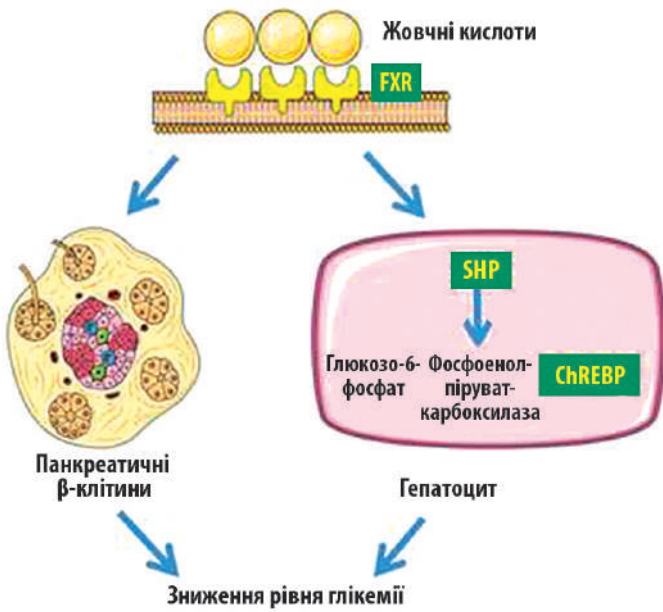


Рис. 12. Роль FXR у регуляції рівня глюкози завдяки впливу на клітини печінки та ПЗ [14].

ЖК активують FXR в β-клітинах ПЗ, що сприяє вивільненню інсуліну та пригнічує вивільнення глюкагону та вироблення глюкози в печінці. Безпосередня взаємодія FXR з ChREBP допомагає підтримувати баланс глюкози за рахунок зниження гліколізу та стимуляції накопичення глікогену після їди [14].

Клінічна діагностика

Перебіг АХП може мати прихований характер: на етапі стеатозу та МетАХП хворі зазвичай або не звертають увагу на деякі зміни свого самопочуття, або нехтують ним. Найбільш тяжкою маніфестацією АХП, якою неможливо знехтувати, є АГ. Тяжкий перебіг АГ асоціюється з високою короткостроковою смертністю до 50% протягом 3 місяців від появи маніфестних клінічних проявів [15].

Клінічний діагноз АГ зазвичай ґрунтується на даних анамнезу, фізикального обстеження та лабораторних аналізів. АГ, особливо гострий, зазвичай проявляється жовтяницею, болем у правій верхній частині живота, нездужанням або втомою, іноді й лихоманкою. Інші симптоми включають асцит, набряки, тахікардію, втрату апетиту та маси тіла, нудоту та сплутаність свідомості. При опитуванні пацієнти зазвичай підтверджують хронічне зловживання алкоголем, але іноді для підтвердження цього факту може знадобитись використання опитувальників AUDIT-C ≥ 4 , AUDIT >8 [7]. Зазвичай перед маніфестацією АГ та появою жовтяниці відбувається вживання алкоголю тривалістю <8 тижнів. Під час лабораторного обстеження констатують підвищення рівнів аспартат-амінотрансферази (АсАТ),

аланінамінотрансферази (АлАТ), співвідношення АсАТ/АлАТ ($>1,5$ норми), гіпербілірубінемію, коагулопатію з подовженим протромбіновим часом, тромбоцитопенію, гіпоальбумінемію та підвищення маркерів запалення з лейкоцитозом, нейтрофілією та зростанням рівня С-реактивного білка (рис. 13) [4, 6, 7].

До цих змін зазвичай приєднуються ознаки супутнього ураження ПЗ, зокрема при гострому АГ, у вигляді гострого панкреатиту (зростання у сироватці крові рівнів загальної та панкреатичної α -амілази, ліпази, панкреатичної еластази 1, фосфоліпази А2, в сечі — трипсиногену II), виразність цих змін може маскуватись проявами АХП або мати однакову інтенсивність.

В деяких випадках гострий АГ дуже нагадує бактеріальні інфекції внаслідок наявності лихоманки, тахікардії, ознак нейтрофільного запалення; тому слід завжди включати гострі інфекційні захворювання в диференціальний діагноз та проводити мікробіологічне дослідження. При підозрі на АГ обов'язково проводять ультразвукове дослідження печінки та ПЗ, щоб виключити іншу нозологічну форму, зокрема непрохідність жовчовивідних шляхів, злоякісні новоутворення печінки, ПЗ або інфекційні ускладнення. Біопсія печінки при АГ вважається корисною для підтвердження діагнозу та має прогностичне значення [4, 7, 11].

Сучасні підходи до лікування АХП

Підходи до терапії АХП регламентують декілька міжнародних настанов: EASL (2018) [11], AASLD (2019) [7], ALEN (2019) [4]. Усі вони мають однакове ставлення щодо базових підходів до лікування АГ — відмова від вживання алкоголю та лікування алкогольної залежності, призначення кортикостероїдів (стартова добова доза — 40 мг преднізолону) як терапії першої лінії тяжкого АГ, внутрішньовенне введення N-ацетилцистеїну протягом 7–10 діб, недоцільність застосування пентоксифіліну через відсутність доказів його ефективності, можливість виконання трансплантації печінки при резистентному перебігу АГ та обов'язковий скринінг ГЦК через значну онкогенність АХП [4, 7, 11]. Основні підходи до діагностики та лікування представлені на рис. 14.

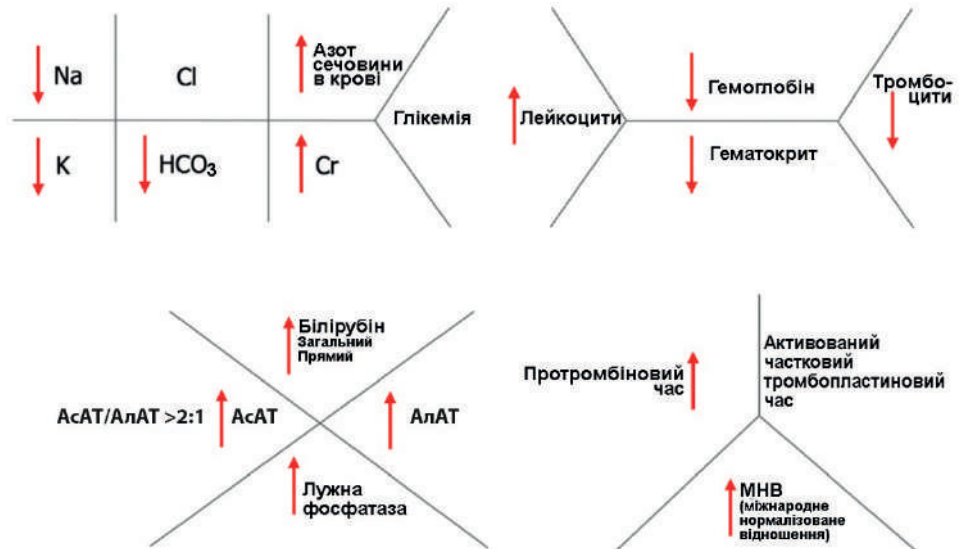


Рис. 13. Типові лабораторні зміни при АГ [6].

Зловживання алкоголем + гостра печінкова дисфункція

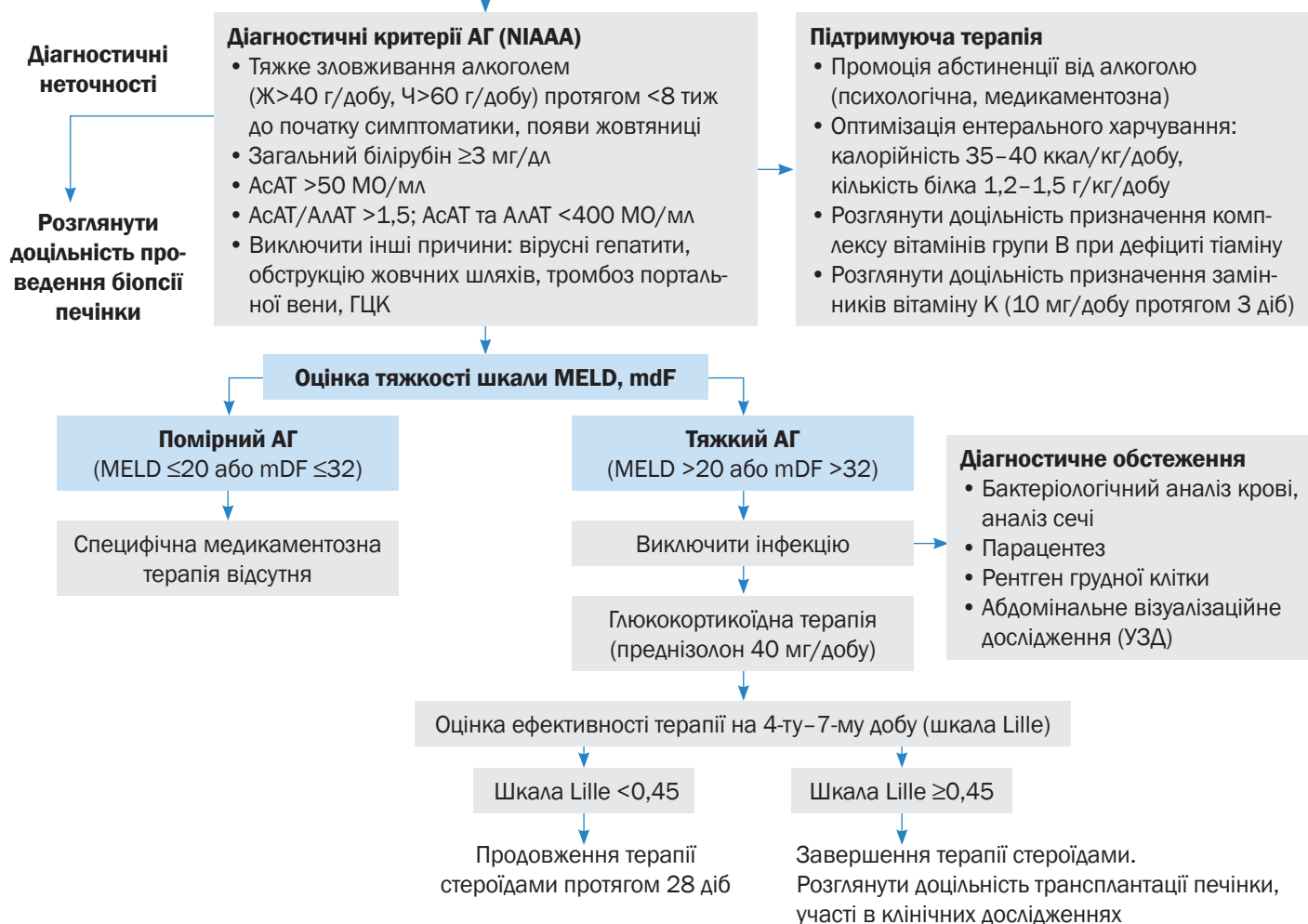


Рис. 14. Алгоритм діагностики та лікування АГ [15].

Примітки. mDF — шкала дискримінантної функції Maddrey, MELD — шкала моделі термінальної стадії захворювання печінки. У клінічній практиці зазвичай значення шкал mDF ≥ 32 або MELD ≥ 20 використовуються для початку лікування стероїдами, а оцінка за шкалою Lille застосовується як контрольний показник для припинення такого лікування.

S-аденозилметіонін (SAM): місце у лікуванні АХП та алкогольного панкреатиту (АП)

Окрім стандартних поглядів на лікування АГ та АХП останнім часом досліджуються нові та перспективні підходи до терапії з застосуванням протизапальних засобів (канакінумаб), модифікації вісі «кишечник — печінка» (за допомогою трансплантації фекальної мікрофлори та бактеріофагів), призначення препаратів, активуючих регенерацію печінки (агоністи IL-22 або гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору) [15]. Особливе значення надається агоністам FXR завдяки їх здатності не тільки покращувати окиснення жирних кислот, стримувати ліпогенез в печінці, поліпшувати синтез та транспортування ЖК, зменшувати глікемію, а також чинити системний вплив: зменшувати IP та ліпотоксичність в ПЗ, попереджувати енцефалопатію, поліпшувати функціонування кишкового мікробіому.

Нещодавно перелік агоністів FXR поповнився новою речовиною: представлені експериментально обґрунтовані дані щодо наявності у SAM здатності стимулювати FXR. Ця властивість дуже важлива

у розрізі АХП, адже відомо, що алкоголь впливає на кілька етапів метаболізму метіоніну, знижуючи вміст SAM та сприяючи утворенню великої кількості S-аденозилгомоцистеїну, що призводить до пошкодження мітохондрій і стресу ендоплазматичного ретикулуму, прогресування алкоголь-індукованих патологічних процесів [10].

Цікаві результати представили автори експериментальної роботи, в якій шурам лінії Sprague Dawley з альфанафтилізотіоціанат-індукованим внутрішньо-печінковим холестаазом (ВПХ) вводили SAM (60 мг/кг) та досліджували рівень експресії FXR, BSEP, NTCP та білка, асоційованого з численною лікарською резистентністю 2 (multidrug resistance-associated protein 2, Mrp2) [19]. Тварин розділили на декілька груп, в яких застосовували різноманітні способи контролю ефективності SAM: таким чином створили групи «оливкова олія + розчинний SAM», «ВПХ + SAM», «ВПХ + контрольний агоніст FXR», «ВПХ + фізіологічний розчин». Застосування SAM сприяло нівелюванню клініко-лабораторних ознак цитолізу, ВПХ та пом'якшенню дисліпідемії, а також

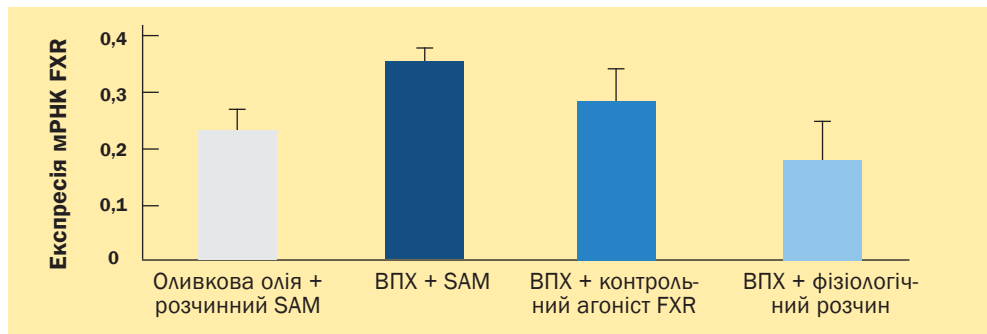


Рис. 15. Вплив SAM на експресію FXR у лабораторних тварин з експериментальним ВПХ [19].

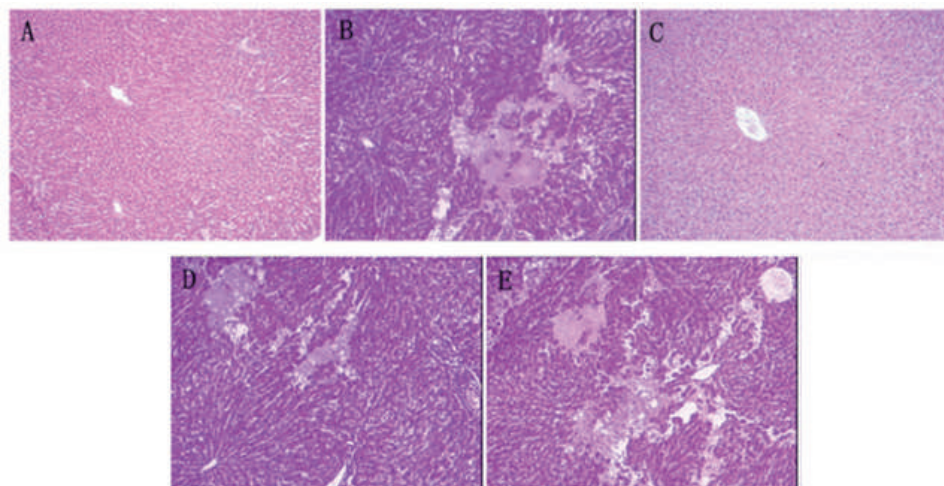


Рис. 16. Гістологічна характеристика печінки лабораторних тварин з експериментальним ВПХ на тлі застосування SAM [19].

Примітки. А: Група «оливкова олія + розчинний SAM»: структура печінкової тканини нормальна, наявні печінкові часточки, печінкові тяжі розташовані радіально; В: група «ВПХ + фізіологічний розчин»: структура печінкових часточок порушена, візуалізується некроз клітин; С: «ВПХ + SAM»: структура печінкових часточок збережена, печінкові тяжі впорядковані, в печінкових клітинах помітні зміни форми вакуолей; D: «ВПХ + контрольний агоніст FXR»: деякі структури печінкових часточок порушені, візуалізується некроз дрібних печінкових клітин; Е: група «ВПХ + диметилсульфоксид»: структура печінкових часточок порушена, некроз гепатоцитів.

забезпечувало вірогідне зростання експресії FXR, BSEP, NTCP, Mrp2 (рис. 15).

Зазначені зміни супроводжувались покращенням гістологічного стану печінки (рис. 16).

Автори дослідження висловили припущення, що саме завдяки таким властивостям SAM здатний нівелювати ознаки ВПХ та може призначатись хворим на гепатит [19].

В іншій експериментальній роботі досліджувався вплив SAM на острівці ПЗ: вчені провокували розвиток тяжкого гострого некротичного панкреатиту двома шляхами: введенням молодим самкам щурів токсичної речовини церулеїн або утримуванням тварин на дієті з дефіцитом холіну, але збагаченій етіоніном [18]. Враховуючи факт, що синтез SAM в печінці каталізується специфічними печінковими ферментами (метіонаденозилтрансферазами (MAT)), які кодуються печінково-специфічними (*MAT1A*) та непечінково-специфічними (*MAT2A*) генами, вчені дослідили наявність та рівень експресії зазначених генів в ПЗ [18]. Спочатку автори встановили, що обидві

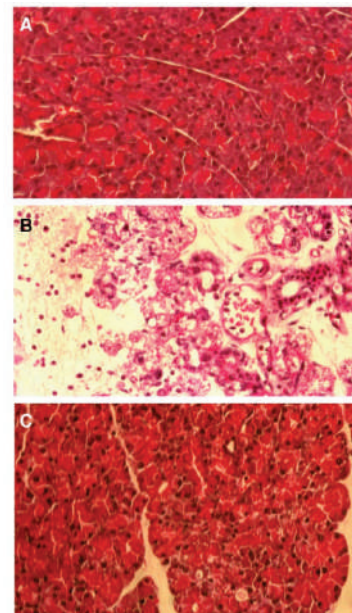


Рис. 17. Додавання SAM сприяє покращенню гістологічної картини ПЗ при гострому панкреатиті [18].

Примітки. А — зразок тканини ПЗ, отриманий у щурів контрольної групи, які перебували на звичайній дієті. В — зразок тканини ПЗ, отриманий у тварин, які протягом 72 годин отримували дієту, збагачену етіоніном. С — зразок тканини ПЗ, взятий у щурів, які протягом 72-годинного перебування на дієті, збагаченій етіоніном, щоденно отримували SAM з розрахунку 15 мг/кг один раз на добу. А, В, С — забарвлення гематоксином та еозином.

форми MAT експресуються не тільки в печінці, але й в здоровій ПЗ, панкреатичних ацинусах експериментальних тварин. Перебування на дієті, збагаченій етіоніном з супутнім дефіцитом холіну, протягом всього 48 годин призвело до зниження рівня SAM на 50%, повного зникнення білка, кодованого *MAT1A*, та зростання вмісту *MAT2A*-кодованого білка, а також сприяло розвитку обширних некрозів, набряку, гострої запальної інфільтрації ПЗ, тоді як застосування SAM перед введенням токсичної речовини церулеїну сприяло захисту панкреатичної тканини (рис. 17).

Крім цього, застосування SAM незалежно від типу експериментального гострого панкреатиту — перед інфузією церулеїну або протягом усього часу утримання на дієті, збагаченій етіоніном, — попереджало підвищення рівня амілази в сироватці крові та захищало ПЗ піддослідних тварин в обох групах (рис. 18). Таким чином, введення SAM є доцільним при ураженні печінки та ПЗ.

Важливим фактом є м'яка протипухлинна активність SAM: в експерименті доведено, що одночасне

ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}



Доведено швидко та надовго* знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми при ВПХ**



Відновлює структуру
та функцію печінки³⁻⁶



Сповільнює прогресування
хронічного гепатиту***⁷



Ефект може зберігатися
до 3-х місяців після прийому⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

Ресстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій.

Показання. Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або сприяють гіперомоцистеїмію та/або гіперомоцистеїмію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRІ), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з циротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зміщення концентрації адеметіоніну, пацієнт з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у першіх двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину) рекомендується 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу епроподом двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в об'єд дозувань препаратів. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Geptral® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утримувати від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідно дозу адеметіоніну потрібно ділити розвезти у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (люгози) та проводити інфузію повільно епроподом 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утримувати від його застосування. Діти. Безпечна та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

* Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ I ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 місяці згідно даних клінічних досліджень. ** Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. *** у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ. ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз, ХЗП – хронічне запалення печінки.

Література. 1. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol.* 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак О. Я. **ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ** / Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Noureddin, Mazen, Suntime Sander-Struckmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990; 99:211-215. 5. Подимова С.Д., Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ. №13 від 15.06.2010. 6. "Рокова чепелка" і адеметіонін / Н. Б. Губергіна, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белыева, А. Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т. М., Бабак О. Я. **ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ** / Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВПХ. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80.

Інформація призначена для медичних фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

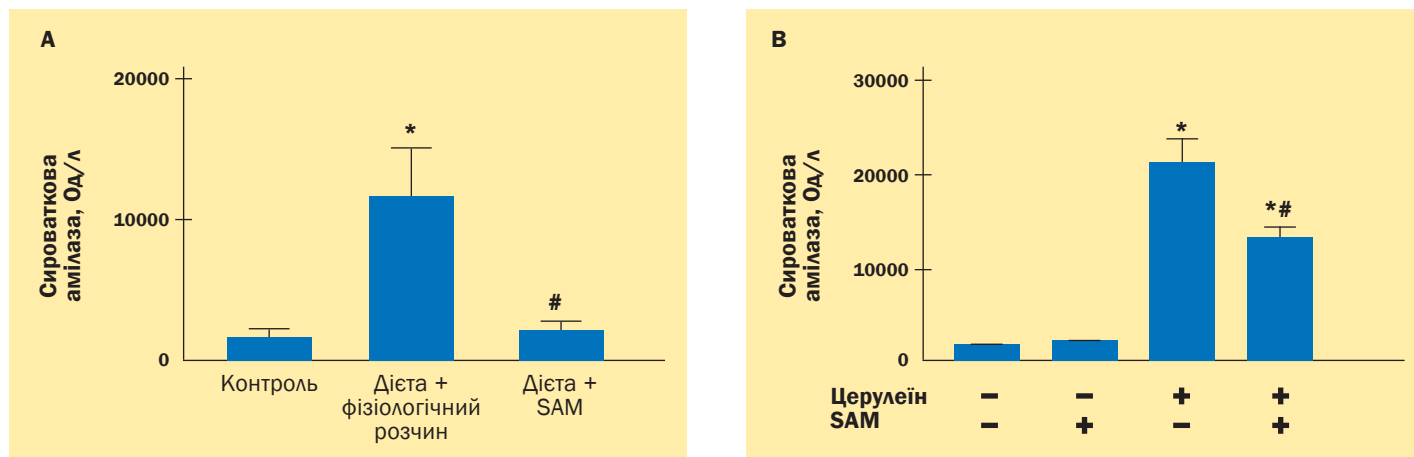


Рис. 18. Введення SAM попереджує зростання рівня сироваткової амілази при гострому панкреатиті [18].

Примітки. А — вміст сироваткової амілази у щурів, які отримували звичайну їжу (контроль) або дієту, збагачену етіоніном, а також тварин, які утримувались на дієті, збагаченій етіоніном, та отримували SAM (15 мг/кг, 1 раз/добу). * — $p < 0,05$ порівняно з контролем. # — $p < 0,05$ порівняно з дієтою, збагаченою етіоніном. В — рівень сироваткової амілази у щурів, яким вводили церулеїн, та у щурів, які перед інфузією церулеїну додатково отримували SAM (5 мг/кг за 10 хв до початку інфузії). * — $p < 0,05$ порівняно з контролем. # — $p < 0,05$ порівняно з церулеїном

застосування SAM з гемцитабіном посилює протипухлинний ефект останнього при раку ПЗ завдяки індукуванню апоптозу, пригніченню інвазії та міграції за рахунок інактивації сигнального шляху JAK2/STAT3 [17].

Слід додати, що SAM володіє ще декількома властивостями, які дуже важливі при лікуванні хворих на АХП та АП: окрім нівелювання ознак ВПХ та зменшення активності цитолізу [21], він має здатність нівелювати депресію [23], покращувати когнітивні здібності [32] та зменшувати патологічну втому при захворюваннях печінки [25] та онкологічних процесах [22]. Такі ефекти препарату дуже необхідні при веденні хворих на АХП, в яких згодом розвивається значна втома, депресія, прогресує когнітивне зниження. Можна припустити, що властива SAM антидепресивна активність [23] та здатність покращувати когнітивні функції здійснюється не лише завдяки інгібуванню окисного стресу та нейрозапалення [32], а також внаслідок впливу на FXR, які розташовані в головному мозку. Поки ми не знайшли літературних даних, які би могли підтвердити наше припущення, але наводимо дані нещодавно опублікованого систематичного огляду, в якому стверджується, що

антидепресивна дія SAM порівнянна такої іміпраміну або есциталопраму [23].

Висновки

Алкогольна хвороба, основними гастроентерологічними проявами якої є АХП, АГ та АП, надзвичайно поширена в світі та Україні та ставить багато викликів перед державою, системою охорони здоров'я, лікарями та пацієнтами. FXR вважають провідним ядерним рецептором, який впливає на гомеостаз ЖК, ліпідів, глюкози, чинить системні ефекти та займає провідне місце в патогенезі АХП. Призначення агоністів FXR з метою нормалізації стану печінки, ПЗ вважається однією з провідних стратегій лікування різноманітних захворювань печінки. Агоністична активність SAM щодо FXR, BSEP, NTCP (основних білків та рецепторів, які беруть участь в патогенезі АХП), а також протизапальні, антихолестатичні, протипухлинні та антидепресивні властивості роблять SAM багатообіцяючим препаратом для лікування MetАХП, АХП, АГ та АП.

«Ніяке тіло не може бути таким міцним, щоб вино не могло зашкодити йому», стверджував Платон, але ми маємо змогу зменшити його деякий системний вплив завдяки абстиненції та препаратам, агоністам FXR (SAM).

Література:

1. Abbas D., Ciricillo J. A., Elom H. A., Moon A. M. Extrahepatic health effects of alcohol use and alcohol-associated liver disease. *Clin. Ther.* 2023. Vol. 45, No 12. P. 1201–1211.
2. American Association for the Study of Liver Diseases; Latin American Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. A call for unity: The path towards a more precise and patient-centric nomenclature for NAFLD. *Ann. Hepatol.* 2023. Vol. 28, No 4. P. 101115.
3. Anderson K., Gayer C. P. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: inflammation, barrier function and innate immunity. *Cells.* 2021. Vol. 10, No 11. P. 3206.
4. Arab J. P., Roblero J. P., Altamirano J., Bessone F., Araujo R. C., Higuera-De la Tijera F., Restrepo J. C., Torre A., Urzua A., Simonetto D. A., Abraldes J. G. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann. Hepatol.* 2019. Vol. 18, No 3. P. 518–535.

5. Cancer Research UK. How does the alcohol cause cancer? 2023. URL: <https://blogs.biomedcentral.com/bmcseriesblog/2016/11/30/worrying-gaps-peoples-awareness-alcohol-cancer/> (Last accessed: 06.03.2024).
6. Chaudhry H., Sohal A., Iqbal H., Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J. Gastroenterol.* 2023. Vol. 29, No 17. P. 2551–2570.
7. 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. Vol. 71, No 1. P. 306–333.
8. Devarbhavi H., Asrani S. K., Arab J. P., Nartey Y. A., Pose E., Kamath P. S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023. Vol. 79, No 2. P. 516–537.
9. Ding C., Wang Z., Dou X., Yang Q., Ning Y., Kao S., Sang X., Hao M., Wang K., Peng M., Zhang S. Farnesoid X receptor: from structure to function and its pharmacology in liver fibrosis. *Aging Dis.* 2023.
10. Dunn W., Shah V. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2016. Vol. 20, No 3. P. 445–456.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69, No 1. P. 154–181.
12. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141, No 5. P. 1572–1585.
13. Han C. Y. Update on FXR biology: promising therapeutic target? *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, No 7. P. 2069.
14. Hou Y., Zhai X., Wang X., Wu Y., Wang H., Qin Y., Han J., Meng Y. Research progress on the relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2023. Vol. 15, No 1. P. 235.
15. Kasper P., Lang S., Steffen H. M., Demir M. Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Liver Int.* 2023. Vol. 43, No 10. P. 2078–2095.
16. Kong X., Li B., Deng Y., Ma X. FXR mediates adenylyl cyclase 8 expression in pancreatic β -cells. *J. Diabetes Res.* 2019. Vol. 2019. P. 8915818.
17. Liu Y., Bi T., Liu L., Gao Q., Shen G., Qin L. S-Adenosylmethionine synergistically enhances the antitumor effect of gemcitabine against pancreatic cancer through JAK2/STAT3 pathway. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2019. Vol. 392, No 5. P. 615–622.
18. Lu S. C., Gukovsky I., Lugea A., Reyes C. N., Huang Z. Z., Chen L., Mato J. M., Bottiglieri T., Pandol S. J. Role of S-adenosylmethionine in two experimental models of pancreatitis. *FASEB J.* 2003. Vol. 17, No 1. P. 56–58.
19. Mao H. Hepatoprotective effect of S-ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomol. Res. Ther.* 2019. Vol. 8. P. 176.
20. Nath P., Anand A. Extrahepatic manifestations in alcoholic liver disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2022. Vol. 12, No 5. P. 1371–1383.
21. Nouredin 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. Vol. 12, No 2. P. 46–63.
22. Onorato A., Napolitano A., Spoto S., Incorvaia L., Russo A., Santini D., Tonini G., Vincenzi B. S-adenosylmethionine supplementation may reduce cancer-related fatigue: a prospective evaluation using the FACIT-F questionnaire in colon cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy regimens. *Chemotherapy.* 2021. Vol. 66, No 5–6. P. 161–168.
23. Peng T. R., Cheng H., Wu T. S-Adenosylmethionine (SAMe) as an adjuvant therapy for patients with depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2024. Vol. 86. P. 118–126.
24. Popescu I. R., Helleboid-Chapman A., Lucas A., Vandewalle B., Dumont J., Bouchaert E., Derudas B., Kerr-Conte J., Caron S., Pattou F., Staels B. The nuclear receptor FXR is expressed in pancreatic beta-cells and protects human islets from lipotoxicity. *FEBS Lett.* 2010. Vol. 584, No 13. P. 2845–2851.
25. Raikhelson K. L., Kondrashina E. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Ter. Arkh.* 2019. Vol. 91, No 2. P. 134–142.
26. Seitz H. K., Moreira B., Neuman M. G. Pathogenesis of alcoholic fatty liver a narrative review. *Life (Basel).* 2023. Vol. 13, No 8. P. 1662.
27. Sun F., Wang B. Alcohol and metabolic-associated fatty liver disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021. Vol. 9, No 5. P. 719–730.
28. Tran Q. T., Sendler M., Doller J., Wiese M., Bolsmann R., Wilden A., Glaubitz J., Modenbach J. M., Thiel F. G., de Freitas Chama L. L., Weiss F. U. Role of bile acids and bile salts in acute pancreatitis: from the experimental to clinical studies. *Pancreas.* 2021. Vol. 50, No 1. P. 3–11.
29. Wan Y. D., Zhu R. X., Pan X. T., Sun T. W. Bile acid supplementation improves murine pancreatitis in association with the gut microbiota. *Front. Physiol.* 2020. Vol. 11. P. 650.
30. Way G. W., Jackson K. G., Muscu S. R., Zhou H. Key signaling in alcohol-associated liver disease: the role of bile acids. *Cells.* 2022. Vol. 11, No 8. P. 1374.
31. Yan C., Hu W., Tu J., Li J., Liang Q., Han S. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J. Transl. Med.* 2023. Vol. 21, No 1. P. 300.
32. Zhang Y., Ma R., Deng Q., Wang W., Cao C., Yu C., Li S., Shi L., Tian J. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *J. Chem. Neuroanat.* 2023. Vol. 128. P. 102232.
33. Zhou S., You H., Qiu S., Yu D., Bai Y., He J., Cao H., Che Q., Guo J., Su Z. A new perspective on NAFLD: Focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 154. P. 113577.

UA Алкогольна хвороба печінки та алкогольний панкреатит: погляд на проблему крізь призму фарнезоїдного X-рецептора

Н. Б. Губерґріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, алкогольний панкреатит, фарнезоїдний рецептор, S-аденозилметіонін, лікування

Відповідно до сучасних статистичних даних, в усьому світі швидко зростає поширеність алкогольної хвороби печінки (АХП), перебіг якої часто супроводжується розвитком алкогольного панкреатиту. Рівень смертності від АХП в Україні оцінюється як один з найвищих у світі — він вірогідно перевищує такий в країнах Європи, США, Канаді, Бразилії, Австралії, країнах Індонезії та Африки, Росії.

Природний шлях прогресування АХП добре відомий і починається зі стеатозу печінки, алкогольного гепатиту та прогресує до цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми. Токсичний вплив алкоголю відчуває не тільки печінка, несприятливі наслідки спостерігаються майже в усіх органах та тканинах: підшлунковій залозі, головному мозку, серцево-судинній системі, репродуктивних органах, кістковій тканині, органах кровотворення, активації канцерогенезу. Фундаментальні знання щодо патогенезу АХП залишилися незмінними: ядро цієї патології пов'язане з руйнівною дією ацетальдегіду, численних метаболічних змін, зокрема порушення обміну жовчних кислот (ЖК), в тому числі їх ентерогепатичної циркуляції. Фарнезоїдний X-рецептор (FXR), один з найбільш важливих ядерних рецепторів ЖК, впливає на обмін ЖК на двох рівнях: стримуючи утворення ЖК в печінці та уповільнюючи активність ентерогепатичної циркуляції, а також нормалізуючи ліпідний обмін. FXR експресується не тільки в печінці, а також підшлунковій залозі та багатьох інших органах та системах, завдяки чому опосередковуються системні або позапечінкові ефекти. Підходи до терапії АХП регламентують декілька міжнародних настанов: EASL (2018), AASLD (2019), ALEN (2019); окрім стандартів лікування досліджуються нові перспективні підходи до терапії з застосуванням S-аденозилметіоніну (SAM). Агоністична активність SAM щодо FXR, а також до BSEP, NTCP, основних білків та рецепторів, які беруть участь в патогенезі АХП, наявність протизапальних, антихолестатичних, протипухлинних та антидепресивних властивостей роблять

SAM багатообіцяючим препаратом для лікування АХП та алкогольного панкреатиту.

EN Alcoholic liver disease and alcoholic pancreatitis: looking at the problem through the lens of the farnesoid X-receptor

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva^{1,3}

¹Medycap Medical Center, Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: alcoholic liver disease, alcoholic pancreatitis, farnesoid receptor, S-adenosyl methionine, treatment

Current statistical data show a sharp global increase in alcoholic liver disease (ALD), which is often associated with the onset of alcoholic pancreatitis. According to estimates, Ukraine has one of the highest rates of ALD mortality worldwide; it likely surpasses rates in Europe, the USA, Canada, Brazil, Australia, Indonesia, Africa, and Russia.

The normal course of ALD is well-known and starts with liver steatosis and alcoholic hepatitis, progressing to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Alcohol's toxic effects are not limited to the liver; it has a harmful impact on almost all organs and tissues, including the pancreas, brain, cardiovascular system, reproductive organs, bone tissue, hematopoietic organs, and the stimulation of carcinogenesis. The basic understanding of the pathophysiology of ALD has not changed: the damaging effects of acetaldehyde and other metabolic alterations, such as disturbances in the metabolism of bile acids (BA), including their enterohepatic circulation, are the core of this disorder. One of the most significant nuclear BA receptors, the farnesoid X-receptor (FXR), affects the metabolism of bile acid (BA) on two levels: it limits the synthesis of bile acid in the liver and decreases enterohepatic circulation activity while also restoring normal lipid metabolism. Systemic or extrahepatic effects are mediated by FXR, which is expressed not just in the liver but also in the pancreas and a number of other organs and systems. ALD therapy methods are regulated by several international guidelines, namely EASL (2018), AASLD (2019), and ALEN (2019). In addition to conventional therapy, innovative and promising ways to treat using S-adenosyl methionine (SAM) are being explored. SAM is a promising medication for the treatment of alcoholic pancreatitis and ALD because of its antagonistic activity on FXR, BSEP, and NTCP, the main proteins and receptors involved in ALD pathophysiology. It also has anti-inflammatory, anti-cholestatic, antitumor, and antidepressant qualities.