



Е. В. Колесникова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков

Клинические дилеммы неалкогольной и алкогольной болезни печени

Проанализированы данные доказательной медицины относительно влияния умеренных доз алкоголя на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). С одной стороны, употребление умеренных доз алкоголя сдерживает прогрессирование метаболических состояний — ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, а с другой — в зависимости от принадлежности к гену АДГ1В усугубляет прогрессирование заболевания печени. Это обусловлено трудностями с дизайном исследований, в которых пытаются установить пользу и вред алкоголя. Остается неизвестной доза алкоголя, которая способна оказывать защитный эффект в случае НАЖБП. Продемонстрировано многообразие свойств «Бетаргина» как при НАЖБП, так и при алкогольной болезни печени. Препарат позволяет адекватно курировать пациента и сохранить ему качество жизни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, дозы алкоголя, протективное действие алкоголя, «Бетаргин».

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достигла масштабов глобальной эпидемии [18], так же, как и ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД-2). Ожирение — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих НАЖБП [15]. Оба имеют общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся компонентом метаболического синдрома (МС).

Согласно современным представлениям, НАЖБП характеризуется аномальным накоплением жира в печени при отсутствии значительного употребления алкоголя и других причин вторичного стеатоза печени. После постановки диагноза необходим комплексный подход к лечению НАЖБП, который часто требует приема препаратов для контроля ассоциированных факторов риска и/или модификацию образа жизни.

Спорным остается вопрос относительно пользы и вреда употребления умеренных доз алкоголя (УУДА), что сдерживает врача с установлением жестких ограничений или одобрением употребления алкоголя в малых количествах для потенциальной пользы для здоровья.

Употребление алкоголя связано с разными заболеваниями, в частности с алкогольной болез-

нью печени (АБП), ССЗ, онкопатологией и др. [16]. АБП и НАЖБП развиваются по схожей схеме. Незученными остаются вопросы относительно того, какие факторы могут влиять на прогрессирование НАЖБП, включая алкоголь, какие метаболические изменения ускоряют темпы формирования осложнений у пациентов с АБП. Существуют ли оптимально допустимые дозы, способные сдерживать развитие заболевания печени?

Доказательства общности НАЖБП и АБП приведены в табл. 1. Обращает внимание общность факторов риска (индекс массы тела (ИМТ), наличие МС, СД-2 и генетическая предрасположенность), которые ассоциированы с развитием как АБП, так и НАЖБП. У этих нозологий общие факторы, предрасполагающие к прогрессированию заболеванию.

Очевидным является отличие в причинах смерти при АБП и НАЖБП (табл. 2). Если пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза умирают от атеросклероза и связанных с ним состояний, на стадии цирроза печени (ЦП) — от сформировавшейся гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), то большая частота смерти при АБП связана с собственно поражением печени. Так, до 60 % пациентов с АБП на стадии ЦП имеют печеночную недостаточность и ряд других ослож-

Таблиця 1. Скорость и факторы прогрессирования алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени [16]

Показатель	Алкогольная болезнь печени	Неалкогольная жировая болезнь печени
Скорость прогрессирования от простого стеатоза к циррозу печени, % в год	1,0–3,1	0,0–2,5
Скорость прогрессирования от стеатогепатита к циррозу печени, % в год	3,2–12,2	1,3–3,5
Внешние факторы, связанные с восприимчивостью к болезни	Увеличение потребления алкоголя (ежедневное употребление алкоголя)	Увеличение потребления калорий, в том числе фруктозы
Факторы, ассоциированные с прогрессированием болезни	Увеличение объема потребления алкоголя (этанола)	Фруктоза Увеличение потребления безалкогольных напитков и мяса
Факторы риска, которые ассоциированы с развитием болезни:		
• Возраст	Пожилые люди	—
• Пол	Женский пол	—
• Индекс массы тела	Ожирение	Ожирение
• Метаболический синдром	+	+
• Сахарный диабет 2 типа	+	+
• Генетическая предрасположенность	PNPLA3 rs738409 G	PNPLA3 PNPLA3 rs738409 G
Факторы риска, обуславливающие прогрессирование болезни		
• Возраст	Пожилые люди	Пожилые люди
• Пол	Женский пол	Нет отличий между мужчинами и женщинами
• Индекс массы тела	Ожирение	—
• Генетическая предрасположенность	PNPLA3 rs738409 G	PNPLA3 rs738409 G

нений, которые приводят к фатальному исходу.

Где точка невозврата, наступление которой означает самостоятельное развитие АБП и НАЖБП с участием факторов риска?

Существуют ли параллели между эпидемиологическими данными и клиническим решением?

В последнее десятилетие было получено много данных, свидетельствующих о том, что УУДА (до 30 г/сут) уменьшает риски фенотипов, связанных с МС, включая СД-2 [12], артериальную гипертензию [4], ишемическую болезнь сердца (ИБС) [7], системное воспаление и протромботическое состояние [26], а также показатель, отражающий уровень смертности от всех причин [9].

Интересны результаты исследования The Third National Health and Nutrition Examination Survey, продемонстрировавшие, что шансы возникновения ожирения ниже среди лиц, употребляющих менее 5 «дринков» (стандартная единица измерения употребления алкоголя) в неделю, по сравнению с непьющими лицами [1].

Обобщенные количественные данные 9 перекрестных исследований, посвященных НАЖБП, позволяют предположить благоприятное воз-

Таблиця 2. Частота причин смерти при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени [16], %

Причина	Алкогольная болезнь печени	Неалкогольная жировая болезнь печени
	Стеатоз печени	
Причины, связанные с печенью	17,0	2,0
Атеросклероз	20,0	38,0
Внепеченочные новообразования	14,0	17,0
Инфекции	3,0	8,0
Цирроз печени		
Гепатоцеллюлярная карцинома	10,0–13,0	6,9–47,4
Печеночная недостаточность	25,0–60,0	17,2–31,6
Кардиоваскулярные заболевания	1,0	27,6
Цереброваскулярные заболевания	1,0–4,0	—
Инфекции	8,9–25,0	41,4
Внепеченочные новообразования	8,0–25,0	—

действие УУДА на накопление жира в печени в виде уменьшения риска развития НАЖБП приблизительно на 31 % в выборке, состоящей из 43 175 лиц, из них 30 791 непьющих и 12 384, употребляющих алкоголь в умеренном количестве (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,80; $p < 10^{-5}$) [19]. Предполагают, что положительный эффект УУДА на течение НАЖБП ассоциирован с полом. Вероятно, половой диморфизм играет в этом ключевую роль [19]. Более того, УУДА продемонстрировало защитный эффект в отношении развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) приблизительно в 50 % случаев (ОШ 0,50; 95 % ДИ 0,34–0,74; $p < 0,0005$) – у 822 пациентов с диагнозом, верифицированным на основании биопсии печени, среди которых было 550 не употребляющих алкоголь и 272 лица, которые употребляли алкоголь в умеренных количествах [19]. Y. Hashimoto и соавт. в 10-летнем исследовании с участием 5437 лиц продемонстрировали снижение риска развития НАЖБП (ОШ 0,69; 95 % ДИ 0,57–0,84) среди лиц, которые употребляли алкоголь в умеренных количествах, по сравнению с лицами, не употребляющими алкоголь [10].

Ученые из Аргентины представили течение НАЖБП у лиц, употребляющих умеренные дозы алкоголя (рисунок). «Плато» (нижний участок) J-образной кривой соответствует дозе алкоголя для женщин – 20 г/сут и для мужчин – 30 г/сут. Самый низкий уровень кривой (20–30 г/сут) является эквивалентом 2 «дринков» в сутки.

Потенциальные польза и вред УУДА остаются предметом дискуссии. Это обусловлено разным дизайном исследований, оценкой конечных точек, учетом особенностей течения уже имеющегося заболевания печени в зависимости от этнической принадлежности и др., что не позволяет ответить на вопрос: «Какова доза, при которой алкоголь перестает быть «условно полезным» (безопасным) и становится причиной развития неблагоприятных исходов, связанных с печенью (фиброз, цирроз печени, ГЦК), течением МС, прогрессированием ССЗ?». Так, определение УУДА на основании количества «дринков» вносит неопределенность в вопрос о том, какова пороговая величина для разграничения понятий «защита» и «вред алкоголя», так как определение стандартного «дринка» отличается в разных странах (14,0 г алкоголя в США, 8,0 г в Англии и 19,75 г в Японии).

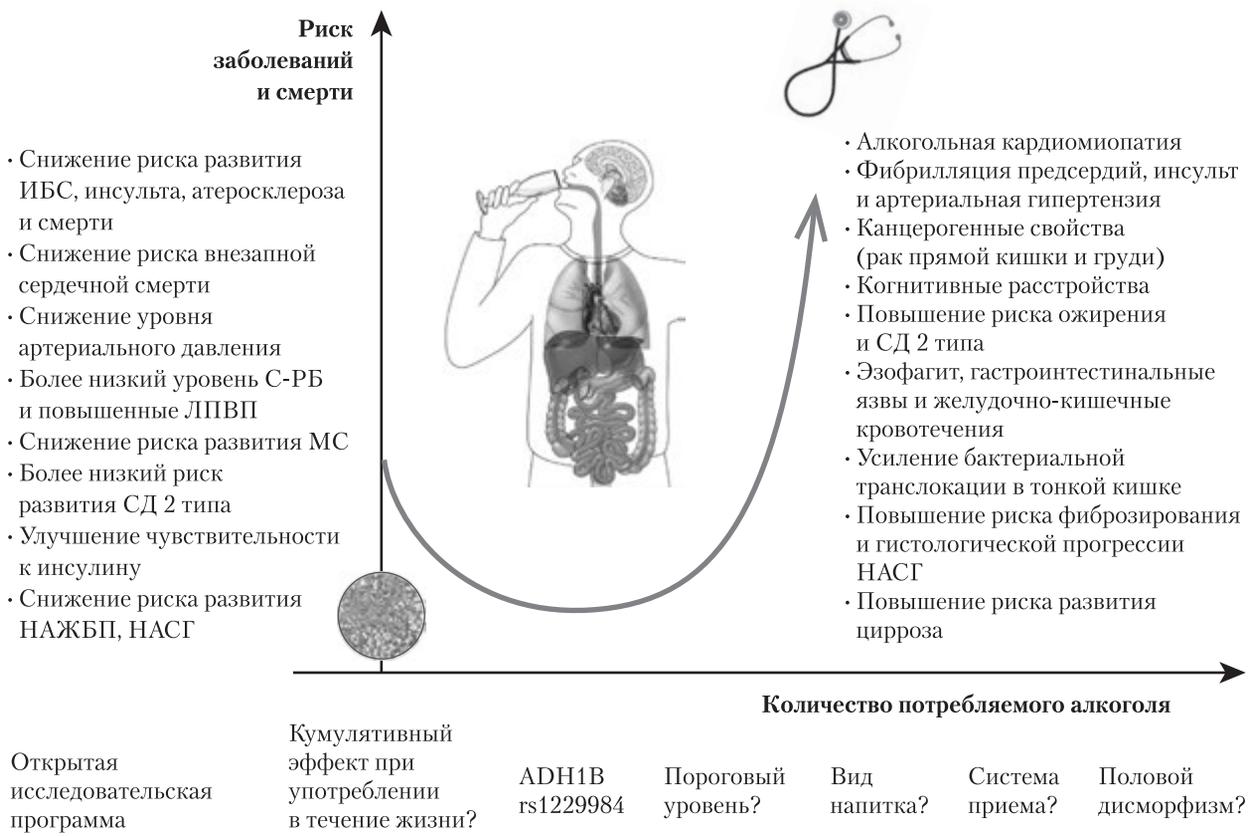


Рисунок. J-образная кривая отражает связь УУДА с рисками развития ожирения, поражений печени, сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы и онкологических заболеваний

Остается без ответа вопрос относительно «защитного» эффекта УУДА для пациентов с заболеванием печени, в том числе НАЖБП. В ретроспективном когортном исследовании показано, что у лиц, употреблявших алкоголь в умеренных либо значительных количествах при массивном фиброзе печени, отмечено увеличение риска развития ГЦК [22].

Закономерно, что положительные эффекты УУДА на все изучаемые исходы, связанные со здоровьем, вызвали много критики. Во-первых, данные относительно оценки употребления алкоголя и особенностей склонности к пьянству могут содержать ограничения для использования, особенно в популяционных исследованиях. Во-вторых, основные исходы могут быть не установлены из-за смещенных факторов, в-третьих, в большинстве исследований использован наблюдательный дизайн, при котором невозможно определить поражение печени.

Примером скептического отношения к безопасности употребления алкоголя являются результаты популяционного исследования the Health Survey for England. При оценке влияния алкоголя на поведенческие реакции и уровень смертности продемонстрировано ослабление «защитных» эффектов УУДА на уровень общей смертности после исключения бывших алкоголиков из группы трезвенников [13]. Тщательная стратификация пациентов на группы с выделением в качестве контрольной группы лиц, никогда не употреблявших алкоголь, показала, что ассоциативная связь «доза—ответ» между УУДА и смертностью касалась исключительно женщин в возрасте 65 лет и старше [13]. Метаанализ, изучавший взаимосвязь между УУДА и частотой развития СД-2 с участием 1 902 605 лиц контрольной группы и 125 926 — основной, показал, что снижение риска развития СД-2, связанного с УУДА, может быть специфичным для женщин, а стратификация данных, включавших категорию лиц, никогда не употреблявших алкоголь, нивелировала «защитные» свойства УУДА [19].

Некорректное включение бывших алкоголиков и лиц, «редко» употребляющих алкоголь, в группу непьющих, позволяет объяснить предположительно «защитный» эффект УУДА на исходы, связанные со здоровьем. Отчет пациентов об употреблении алкоголя может быть необъективным для лиц, злоупотребляющих алкоголем, которые относят себя к категории умеренно употребляющих алкоголь.

Идеальное исследование, позволяющее оценить куммулятивные эффекты УУДА в течение жизни, должно быть проспективным когортным.

К сожалению, большинство исследований носят перекрестный характер.

Результаты проспективного исследования the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow up Study, включавшего 88084 женщины и 47881 мужчину, показали, что по сравнению с непьющими лицами УУДА связано хоть и с незначительным, но увеличением риска общих онкологических заболеваний (ОШ 1,02; 95 % ДИ 0,98—1,06 и ОШ 1,05; 95 % ДИ 0,97—1,12 у женщин и мужчин соответственно), особенно у женщин, у которых риск развития рака увеличивался даже при употреблении 1 «дринка» в день [5, 17].

Благоприятно или пагубно влияние умеренного употребления алкоголя на печень?

НАЖБП и ожирение — сложные заболевания, патогенез которых подвержен влиянию множества генных вариантов. Интересно, что НАЖБП и АБП имеют не только общие патогенетические механизмы [2], но и общие предрасполагающие генетические факторы риска. Доказанным общим генетическим маркером риска накопления жира в печени и тяжести течения НАЖБП и АБП является ген адипонутрина PNPLA3, расположенный в локусе rs738409 [3, 20].

Влияние употребления алкоголя в значительной степени объясняется разнообразием ферментов, которые опосредуют его метаболизм в печени, особенно генов, кодирующих представителей семейства алкогольной дегидрогеназы (АДГ) и подсемейство цитохрома P450. Варианты в семействе АДГ влияют на превращение спирта в ацетальдегид, а также на индивидуальную окислительную способность этанола. Эти варианты могут также косвенно влиять на характер алкоголизма из-за того, что злоупотребление алкоголем не отмечено среди «медленных» метаболизаторов.

Внедрение Менделеевской рандомизации позволяет ученым оценивать влияние факторов окружающей среды на распространенные заболевания. Так, недавние исследования были сфокусированы на алкогольдегидрогеназе-1В (АДГ1В) или альдегиддегидрогеназе-2, рассматривая их не только как участников метаболизма этанола, но как возможные факторы, определяющие влияние на приверженность к алкоголю и развитие алкоголь-зависимых симптомов. Полученные результаты увеличили скептицизм относительно пользы УУДА. Менделеевская рандомизация не продемонстрировала благоприятное влияние алкоголя на кардио-метаболические факторы риска. Так, метаанализ

56 исследований, включавший 261 991 европеоидов, показал, что лица с генетической предрасположенностью к употреблению меньшего количества алкоголя (носители аллеля АДГ1В-*rs1229984*) имели меньше шансов развития ИБС независимо от дозы употребляемого алкоголя (малое, умеренное или значительное) [11]. Был сделан вывод о том, что снижение употребления алкоголя, даже для умеренно пьющих лиц, может благоприятно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы [11]. Этот вывод поставил под сомнение теорию J-образной кривой, так как исследователи установили, что лица, генетически минимально приверженные к употреблению алкоголя (носители аллеля А, употребляющие на 17,2% меньше единиц алкоголя в неделю), имели наиболее низкий шанс развития ИБС среди всех категорий лиц, употребляющих алкоголь [11]. Исследования, проведенные в Азии, показали, что умеренное употребление алкоголя неблагоприятно влияет на функцию сердца [3], увеличивая кардиоваскулярные риски посредством влияния на содержание липидов в крови [24], причем характер этих изменений зависит от пола.

Каковы причины того, что результаты упомянутых исследований противоречат данным о благоприятном эффекте в виде J-образной кривой? Одним из возможных объяснений может быть то, что варианты семейства АДГ объясняют небольшую часть из отклонений при употреблении алкоголя [2]. В исследовании [11] частота носительства А-аллеля *rs1229984* в среднем составила 7%. Следовательно, другие факторы, в том числе дополнительный локус и даже факторы окружающей среды, могли бы объяснить последствия влияния алкоголя на состояние сердечно-сосудистой системы.

Генетические исследования основываются на том, что полиморфный маркер *rs1229984* является подходящим «заместителем» или генетическим «свидетелем» количества употребляемого алкоголя. Однако сомнительно, что распределение по трем генотипам отражает вариабельность проявлений заболевания, особенно если алкоголь не употребляется или употребляется в низких/умеренных количествах.

Пока неизвестно, поможет ли такая стратегия преодолеть сомнения в потенциально благоприятном эффекте умеренного употребления алкоголя в отношении накопления жира в печени. Хотя известно, что доза делает алкоголь ядом, неясной остается величина этой дозы. Более того, до сих пор не установлена связь между вариантами АДГ1В и АДГ1С и эндогенной про-

дукцией микробиомом алкоголя, что, вероятно, является важным фактором риска накопления жира в ткани печени [27] и требует дальнейших исследований.

Насколько безопасно умеренное употребление алкоголя для лиц с избыточной массой тела и ожирением, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени?

Сложность ответа на данный вопрос обусловлена клиническими сценариями, при которых взаимодействуют два заболевания и более, подобно НАЖБП и ожирению. Результаты недавних исследований продемонстрировали нивелирование защитного эффекта умеренного употребления алкоголя в отношении развития НАЖБП у лиц с избыточной массой тела или ожирением, тогда как употребление алкоголя, независимо от его количества, связано с дозозависимым эффектом накопления жира в печени. Так, результаты популяционного исследования, проведенного в Германии, показали, что риск развития НАЖБП возрастает при увеличении уровня среднесуточного употребления алкоголя и повышении ИМТ [14]. Интересно, что у лиц без ожирения употребление приблизительно 20 г/сут алкоголя было связано со значением ОШ 5,04 для НАЖБП (95% ДИ 1,16–21,8), тогда как такое же количество алкоголя у лиц с избыточной массой тела было связано со значением ОШ 14,8 (95% ДИ 3,5–64,2), у лиц с ожирением — с величиной ОШ 35,2 (95% ДИ 8,3–149) [14]. Комбинированный дозозависимый эффект приема алкоголя и ИМТ на НАЖБП отмечен у мужчин и не продемонстрирован у женщин [14]. Исследование, проведенное в Японии и включавшее 8029 лиц, показало, что умеренное употребление алкоголя оказывает мощный защитный эффект в случае НАЖБП даже у лиц с ожирением независимо от пола (ОШ 0,74 для лиц без ожирения и ОШ 0,39 для больных с ожирением) [23].

S. Sookoian и соавт. провели мета-регрессивный анализ объединенных оценок (42 059 участников из 6 комбинированных исследований) [19, 23] между логарифмически преобразованным значением ОШ наличия НАЖБП у умеренно употребляющих алкоголь лиц по сравнению с непьющими лицами и отличием в ИМТ между двумя группами. Выявлена тесная корреляция ($p = 1 \cdot 10^{-6}$) между паттерном употребления алкоголя, ИМТ и НАЖБП. Защитный эффект умеренного употребления алкоголя в отношении

риска развития НАЖБП можно объяснить частично снижением ИМТ. В упомянутых исследованиях ИМТ был меньше у умеренно употреблявших алкоголь лиц по сравнению с трезвенниками. Следует подчеркнуть, что приведенные результаты анализа включали данные перекрестных исследований, которые, как упоминалось выше, позволяют делать вывод о наличии связи, однако не демонстрируют причинную связь.

Защитный эффект умеренного употребления алкоголя при НАЖБП у лиц с ожирением может быть поставлен под сомнение из-за недостаточного количества исследований долгосрочного накопительного эффекта умеренного употребления алкоголя на фиброз печени и развитие рака. Употребление алкоголя и ожирение продемонстрировали синергетическую связь с риском развития ГЦК в крупном исследовании, проведенном на Тайване (n = 89 293). Среди употреблявших алкоголь, накопительный риск развития ГЦК у лиц без ожирения составил 2,7 % по сравнению с 8,7 % у участников с ожирением [16].

Будущая исследовательская программа: больше вопросов, чем ответов

Влияние умеренного употребления алкоголя на НАЖБП и его связь с избыточной массой тела и ожирением не только сложны и многогранны, их трудно оценить. Для усиления доказательств и трансформации результатов в клинические решения необходимо ответить на множество вопросов, которые, вероятно, очертят будущую исследовательскую программу, ориентированную на пациента. Например, требует уточнения понятие «умеренное употребление алкоголя», насколько оно безопасно или опасно для пациентов с НАСГ и фиброзом, какой потенциально опасный паттерн употребления и типов алкоголя и одинаково ли «окно» между максимальной защитой и пагубным влиянием среди мужчин и женщин. С другой стороны, важной является оценка накопительного эффекта умеренного употребления алкоголя на модуляцию факторов, участвующих в патогенезе НАЖБП, которые включают воспаление, изменение кишечного микробиома и проницаемости стенки кишечника, а также канцерогенез, зависимый от ожирения. Особого внимания заслуживает изучение предполагаемого синергетического эффекта умеренного употребления алкоголя и эндогенного синтеза этанола в желудочно-кишечном тракте, которые могут уменьшить благоприятное влияние в специфических клинических ситуациях — у пациентов с ожирением, НАСГ и признаками фиброза печени [8].

В целом курация больных с НАЖБП является проблемой. И пока не получен окончательный ответ на вопрос о том, «пить или не пить» и в каких количествах пациенту с фиброзом печени, в том числе на фоне ожирения и НАЖБП, клиницисты должны обеспечить как минимум качество жизни таким пациентам.

К пациентам с ожирением, НАСГ и признаками фиброза печени следует относиться как к лицам с высоким риском прогрессирования заболевания вплоть до терминальной стадии. Поэтому рекомендация избегать употребления алкоголя является обязательной. Если ретроспективно предположить, что пациент с НАЖБП употребляет алкоголь, то необходимо поддержать защитные механизмы, сдерживающие:

- прогрессирование стеатоза путем утилизации нейтрального жира гепатоцита;
- повреждение мембран гепатоцитов;
- провоспалительные стимулы и процессы фиброгенеза за счет влияния на купфферовские клетки.

Среди существующих фармакологических молекул подобными свойствами обладает молекула бетаина. Потенцирующими эффектами обладает молекула аргинина, которой присущи:

- активация работы цикла Кребса;
- устранение белкового дефицита;
- увеличение микроциркуляции и оксигенации тканей, снижение перекисного окисления липидов, уменьшение воспаления и фиброза гепатоцитов;
- улучшение портальной гемодинамики;
- усиление выработки АТФ, восстановление энергообеспечения тканей;
- свойства выступать в качестве донора NO, что обеспечивает вазодилатацию;
- антиоксидантное действие.

Синергизм реализуется терапевтическим эффектом метаболического цитопротектора — препарата «Бетаргин» («Фармюнион БСВ Девелопмент»), в состав которого входят две аминокислоты (L-аргинин 1,0 г и бетаин 1,0 г), в виде питьевого раствора по 10 мл. Сравнительно недавно для удобства использования в повседневной жизни, наполненной стрессом, переизбытком и употреблением алкоголя, а также для усиления приверженности к длительному использованию, была выпущена удобная форма «Бетаргина» в виде саше по 10 мл. Длительный прием препарата (в течение 1 мес с повторными курсами каждые 3 мес) обеспечивает реализацию отдаленных результатов — снижение темпа прогрессирования стеатоза печени, стабилизацию метаболических показателей, которые участвуют

в воспалении гепатоцита и фиброгенезе, а также увеличение продолжительности периода до трансформации в продвинутые стадии фиброза печени (F3-F4 по Metavir).

Нами обследовано 30 больных с жировой болезнью печени (ЖБП), которые к моменту включения в исследование имели как минимум два компонента МС (чаще всего — сочетание ожирения 1–2 степени и артериальной гипертензии (АГ), а также АГ и СД-2). У 86 % пациентов диагноз был установлен впервые. Средний возраст пациентов составил $(43,2 \pm 4,5)$ года. Длительность проявлений МС у 82,85 % пациентов — от 2 до 5 лет.

Всем пациентам проведен тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT), который позволил выявить, что 5 пациентов с ЖБП имели низкую вероятность алкогольной зависимости, 21 — употреблял рискованное (чрезмерное) количество алкоголя, для 4 пациентов было характерным употребление алкоголя с вредными последствиями. Верификация диагноза ЖБП проведена ультразвуковым способом с вычислением гепато-ренального индекса.

Все пациенты в составе комплексной терапии (рекомендации по здоровому питанию, антигипертензивная терапия) получали «Бетаргин» по 1 ампуле 3 раза в сутки через 40 мин после приема пищи в течение 8 нед с оценкой клинико-биохимического спектра сыворотки крови в динамике.

На фоне терапии отмечено достоверное снижение активности воспалительного процесса в печени, проявляющееся уменьшением содержания энзимов, отражающих цитолитический процесс: уровень аланинаминотрансферазы снизился с $(76,8 \pm 2,5)$ до $(45,7 \pm 1,1)$ ЕД/л, аспартатаминотрансферазы — с $(70,4 \pm 3,7)$ до $(35,6 \pm 0,8)$ ЕД/л ($p < 0,05$).

Подтверждением уменьшения активности воспалительного процесса в печени на фоне терапии у пациентов с ЖБП смешанного генеза служило статистически значимое снижение уровня γ -глобулинов в основной группе с $(18,4 \pm 3,2)$ до $(12,8 \pm 2,9)$ %, а также величины тимоловой пробы, среднее значение которой к концу терапии составило $(2,5 \pm 0,5)$ усл. ед. по сравнению с $(5,6 \pm 1,2)$ усл. ед. — в контрольной. Доказательством цитопротективного действия «Бетаргина» было статистически значимое снижение активности митохондриального фермента γ -глутамилтранспептидазы ($(78,1 \pm 2,6)$ по сравнению с $(156,0 \pm 8,5)$ ЕД/л в начале терапии; $p < 0,001$).

Показатели креатинина и гликозилированного гемоглобина, отражающего степень компенса-

ции углеводного обмена, в течение курса терапии статистически значимо не изменились.

Важным клиническим фактом была быстрая положительная динамика основных клинических синдромов у 80 % пациентов, проявляющаяся в уменьшении частоты, продолжительности и интенсивности основных признаков астено-невротического и диспепсического синдромов. Изменения клинико-биохимических параметров у больных ЖБП смешанного генеза способствовали в короткие сроки уменьшению размеров печени, что статистически значимо подтвердилось при ультразвуковом исследовании (правая доля — с $(16,2 \pm 0,2)$ до $(10,1 \pm 0,8)$ см, левая доля — с $(8,07 \pm 1,70)$ до $(6,7 \pm 0,2)$ см; $p < 0,05$). Сонографически в динамике отмечена тенденция к снижению эхоплотности паренхимы печени и поджелудочной железы в 82,9 % случаев, что подтверждалось тенденцией к уменьшению величины гепаторенального индекса (с $2,2 \pm 0,8$ до $1,65 \pm 0,10$). Полученные результаты подтвердили цитопротекторное, мембраностабилизирующее и репаративное действие «Бетаргина» у пациентов с ЖБП смешанного генеза без статистически значимого влияния на основные метаболические параметры, что позволяет рассматривать его в качестве препарата, сдерживающего темпы прогрессирования заболевания.

Об этом свидетельствуют и результаты исследований, продемонстрировавших, что повышение в крови уровня ADMA (асимметричный диметиларгинин) — маркера эндотелиальной дисфункции способствует прогрессированию не только гиперхолестеринемии, гипертензии, ожирения, сахарного диабета, но и ЖБП (алкогольного и неалкогольного происхождения). Нормализация уровня ADMA посредством препарата «Бетаргин» [1, 7, 17] обеспечивает снижение темпа прогрессирования заболеваний печени. Показано участие L-аргинина в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности к нему периферических тканей, что обосновывает его применение при метаболических состояниях (ожирение, СД и др.). Важным свойством L-аргинина является его влияние на печеночный кровоток посредством вазодилатирующего эффекта, что обеспечивает снижение сопротивления на уровне печеночных синусоид и приводит к повышению скорости печеночного кровотока и улучшению микроциркуляции.

Действие бетаина зачастую остается недооцененным, несмотря на его способность повышать синтез фермента ацил-коэнзим-трансферазы, способствующего образованию ацилкарнитина — субстрата для β -окисления жирных кислот,

что обеспечивает утилизацию триглицеридов в гепатоцитах — важный механизм, который необходимо учитывать и в случае НАЖБП, и в случае АБП, поскольку стеатоз — инициальная стадия заболеваний печени является результатом комбинированных изменений в липидном обмене. В этой связи наличие в молекуле «Бетаргина» метильных групп обеспечивает участие в реакциях трансметилирования с образованием эндогенного фосфатидилхолина из нейтрального жира, используемого для восстановления мембран гепатоцитов, а также участвующего в транспорте триглицеридов из гепатоцита в составе холестерина липопротеидов очень низкой плотности.

Таким образом, применение «Бетаргина» обеспечивает не только курабельность пациентов

с НАЖБП и АБП, но и качество жизни этой категории пациентов.

В этом обзоре мы попытались выделить особенности пациентов с НАЖБП и АБП, особенно в клиническом аспекте. Оба заболевания печени, как правило, связаны с нездоровым образом жизни, включая чрезмерное употребление алкоголя и пищи, и создают серьезные проблемы для здоровья как в настоящем, так и в будущем. В отличие от хронических вирусных заболеваний печени АБП и НАЖБП часто сопровождаются внепеченочными проявлениями (осложнениями), которые могут влиять на показатели выживаемости пациента. Поэтому знание проявлений этих заболеваний имеет важное клиническое и социальное значение для поиска путей воздействия на них.

Робота виконана при підтримці «Фармюніон БСВ Девелопмент».

Список литературы

1. Arif A. A., Rohrer J. E. Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // BMC Public Health. — 2005. — Vol. 5. — P. 126.
2. Au Yeung S. L., Jiang C. Q., Cheng K. K. et al. Evaluation of moderate alcohol use and cognitive function among men using a Mendelian randomization design in the Guangzhou biobank cohort study // Am. J. Epidemiol. — 2012. — Vol. 175 (10). — P. 1021–1028. doi: 10.1093/aje/kwr462.
3. Au Yeung S. L., Jiang C., Long M. et al. Evaluation of moderate alcohol use with QT interval and heart rate using Mendelian randomization analysis among older southern Chinese men in the Guangzhou Biobank Cohort Study // Am. J. Epidemiol. — 2015. — Vol. 182 (4). — P. 320–327. doi: 10.1093/aje/kwv069.
4. Briassoulis A., Agarwal V., Messerli F. H. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis // J Clin Hypertens (Greenwich). — 2012. — Vol. 14 (11). — P. 792–798. doi: 10.1111/jch.12008.
5. Cao Y., Willett W. C., Rimm E. B. et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies // BMJ. — 2015. — Vol. 351. — P. h4238. doi: 10.1136/bmj.h4238.
6. Chamorro A. J., Torres J. L., Miron-Canelo J. A. et al. Systematic review with meta-analysis: the I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 40 (6). — P. 571–581. doi: 10.1111/apt.12890.
7. Di Castelnuovo A., Rotondo S., Iacoviello L. et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2836–2844.
8. Engstler A. J., Aumiller T., Degen C. et al. Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. — 2016. — Vol. 65 (9). — P. 1564–71. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308379.
9. Gronbaek M., Johansen D., Becker U. et al. Changes in alcohol intake and mortality: a longitudinal population based study // Epidemiol. — 2004. — Vol. 15 (4). — P. 222–228.
10. Hashimoto Y., Hamaguchi M., Kojima T. et al. The moderate alcohol consumption reduces the incidence of fatty liver in men: a population-based large-scale cohort study // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2015. — Vol. 30 (3). — P. 546–552. doi: 10.1111/jgh.12786.
11. Holmes M. V., Dale C. E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data // BMJ. — 2014. — Vol. 349. — P. g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164.
12. Knott C., Bell S., Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38 (9). — P. 1804–1812. doi: 10.2337/dc15-0710.
13. Knott C. S., Coombs N., Stamatakis E., Biddulph J. P. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts // BMJ. — 2015. — Vol. 350. — P. h384. doi: 10.1136/bmj.h384.
14. Lau K., Baumeister S. E., Lieb W. et al. The combined effects of alcohol consumption and body mass index on hepatic steatosis in a general population sample of European men and women // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2015. — Vol. 41 (5). — P. 467–476. doi: 10.1111/apt.13067.
15. Loomba R., Sanyal A. J. The global NAFLD epidemic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 10 (11). — P. 686–690. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
16. Loomba R., Yang H. I., Su J. et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study // Am. J. Epidemiol. — 2013. — Vol. 177 (4). — P. 333–342. doi: 10.1093/aje/kws252.
17. Mori T. A., Burke V., Beilin L. J., Puddey I. B. Randomized controlled intervention of the effects of alcohol on blood pressure in premenopausal women // Hypertension. — 2015. — Vol. 66 (3). — P. 517–523. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05773.
18. Satapathy S. K., Sanyal A. J. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // Semin. Liver Dis. — 2015. — Vol. 35 (3). — P. 221–235. doi: 10.1055/s-0035-1562943.
19. Sookoian S., Castano G. O., Pirola C. J. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals // Gut. — 2014. — Vol. 63 (3). — P. 530–532. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305718.
20. Sookoian S., Pirola C. J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatol. — 2011. — Vol. 53 (6). — P. 1883–1894. doi: 10.1002/hep.24283.
21. Sookoian S., Pirola C. J. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic fatty liver disease // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (3). — P. e58895. doi: 10.1371/journal.pone.0058895.

22. Suh B, Yun J.M, Park S. et al. Prediction of future hepatocellular carcinoma incidence in moderate to heavy alcohol drinkers with the FIB -4 liver fibrosis index // *Cancer*.— 2015.— Vol. 121 (21).— P. 3818—3825. doi: 10.1002/cncr.29577.
23. Takahashi H, Ono M, Hyogo H. et al. Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease // *J Gastroenterol*.— 2015.— Vol. 50 (11).— P. 1114—1123. doi: 10.1007/s00535-015-1058-z.
24. Taylor A.E., Lu F, Carslake D. et al. Exploring causal associations of alcohol with cardiovascular and metabolic risk factors in a Chinese population using Mendelian randomization analysis // *Sci Rep*.— 2015.— Vol. 5.— P. 14005. doi: 10.1038/srep14005.
25. Toshikuni N., Tsutsumi M., Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease // *World. J. Gastroenterol*.— 2014.— Vol. 20 (26).— P. 8393—8406. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8393.
26. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Shaper G. et al. The effects of different alcoholic drinks on lipids, insulin and haemostatic and inflammatory markers in older men // *Thromb. Haemost.*— 2003.— Vol. 90.— P. 1080—1087.
27. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatology*.— 2013.— Vol. 57 (2).— P. 601—609. doi: 10.1002/hep.26093.

О. В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Клінічні дилеми неалкогольної і алкогольної хвороби печінки

Проаналізовано дані доказової медицини щодо впливу помірних доз алкоголю на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). З одного боку, вживання помірних доз алкоголю стримує прогресування метаболічних станів — ожиріння, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, а з другого — залежно від приналежності до гена АДГ1В посилює прогресування захворювання печінки. Це зумовлено труднощами з дизайном досліджень, в яких намагаються встановити користь і шкоду алкоголю. Залишається невідомою доза алкоголю, яка здатна чинити захисний ефект у разі НАЖХП. Продемонстровано різноманіття властивостей «Бетаргін» як при НАЖХП, так і при алкогольній хворобі печінки. Препарат дає змогу адекватно вести пацієнта і зберегти йому якість життя.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, алкогольна хвороба печінки, дози алкоголю, захисна дія алкоголю, «Бетаргін».

O. V. Kolesnikova

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Clinical dilemmas of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease

The analysis has been performed for the data of the controlled trials of effects of the moderate alcohol consumption on the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It has been established that on the one hand the consumption of moderate alcohol doses inhibits the progression of metabolic states — obesity, diabetes, arterial hypertension, but on the other hand, depending on belonging to the ADH1B gene, it aggravates the progression of liver disease. This was stipulated by the difficulties with the design of trials, purposed on the establishing of the positive and negative alcohol effects. The alcohol dose, capable to provide protective affects at NAFLD, remains unknown. The variety of properties of *Betargin* have been demonstrated at both NAFLD and alcoholic fatty liver disease. The drug allowed to provide the adequate patient's management the and to maintain her/his quality of life.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, alcohol doses, protective effect of alcohol, *Betargin*. □

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 травня 2017 р.