

# Влияние алкоголя на биологические маркеры, связанные с риском развития коронарной недостаточности: системный обзор и мета-анализ интервенционных исследований

Умеренное потребление алкоголя (для женщин – до одной единицы напитка [условно 12,5 г] в день и до двух – для мужчин) ранее уже ассоциировалось с определенным снижением риска развития некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности коронарной недостаточности. Однако большинство ранее проведенных исследований строилось по принципу наблюдательного дизайна, что порождало опасения относительно смешения различных факторов.

Проведенный в 1999 году систематический обзор экспериментальных исследований по приему алкоголя и изменений на этом фоне уровня липидов крови и гемостатических факторов показал, что профилактическая связь между алкоголем и определенными ССЗ, вероятно, опосредована некоторыми из этих факторов. Часто атеросклероз, являющийся причиной развития коронарной недостаточности и ишемического инсульта, трактуется как хроническое вялотекущее воспалительное заболевание артериальной стенки сосудов. Повышенный уровень маркеров воспаления ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В новых исследованиях изучалось влияние алкоголя не только на уровень липидов и гемостатических факторов, но и на прочие показатели воспаления и функции эндотелиальных клеток, а также на уровень гормонов, продуцируемых адипоцитами (клетками жировой ткани). Принимая во внимание важность понимания того, насколько правдоподобен защитный эффект алкоголя в отношении некоторых аспектов сердечно-сосудистой патологии, авторы решили провести системный обзор эффекта от потребления алкоголя, управляемого в пределах эксперимента (прием алкоголя vs период без употребления алкоголя), на концентрацию в крови конкретных клеточных и биомолекулярных маркеров атеротромботических поражений, которые ассоциируются с повышенным риском развития ССЗ.

Данный обзор предлагает дополнительные, непрямые механистические сведения в поддержку данных, полученных из расширенного эпидемиологического исследования по поводу очевидного защитного эффекта, который оказывает алкоголь на определенные аспекты сердечно-сосудистой заболеваемости.

## Методы

Системный обзор проводился по предварительно установленному протоколу и в соответствии с опубликованными рекомендациями о составлении отчетов по выполненным системным обзорам рандомизированных контролируемых исследований (PRISMA).

## Источники данных и поиск

Поиск потенциально подходящих статей для исследования осуществлялся в базах Medline (с 1950 г. по октябрь 2009 г.) и Embase (с 1980 г. по октябрь 2009 г.) без ограничений по языку изложения (таблица). Поиск фокусировался на интересующем авторов виде вмешательства, подходящих исходах и дизайне исследований. Целевым вмешательством в данном случае счи-

тался прием алкоголя. Подходящими исходами – уровни биологических маркеров в циркулирующей крови, характеризующие атеротромботические проявления, связанные с коронарной недостаточностью.

При проведении обзора подвергались анализу следующие основные биомаркеры и изменения их в динамике.

1. Биомаркеры липидов (n=47):
  - холестерин липопротеидов высокой плотности (n=44);
  - холестерин липопротеидов низкой плотности (n=28);
  - холестерин (n=32);
  - триглицериды (n=39);
  - аполипопротеин А1 (n=22);
  - липопротеин Lp(a) (n=5).
2. Воспалительные маркеры (n=13):
  - С-реактивный белок (n=8);
  - лейкоциты (n=1);
  - интерлейкин-6 (n=4);
  - фактор некроза опухоли-α (n=7).
3. Гемостатические факторы (n=14):
  - ингибитор активатора плазминогена 1 (n=4);
  - фактор Виллебранда (n=2);
  - тканевый активатор плазминогена (n=4);
  - плазминоген (n=1);
  - фибриноген (n=8);
  - тромбоксан (n=1);
  - Е-селектин (n=2).
4. Эндотелиальные факторы (n=3):
  - внутриклеточная молекула адгезии 1-го типа (n=3);
  - молекула адгезии сосудистого эндотелия (n=2).
5. Гормоны жировой ткани (n=8):
  - адипонектин (n=7);
  - лептин (n=2).

## Отбор исследований

Двое исследователей (S.E. Brien, P.E. Ronksley) независимо друг от друга проводили обзор всех выявленных аннотаций на предмет их соответствия требованиям обзора. На втором этапе полнотекстовые статьи изучались одним обозревателем (S.E. Brien), а далее сверялись вторым обозревателем (P.E. Ronksley) с тем, чтобы определить, выполнялось ли в исследовании необходимое вмешательство, какими были критерии отбора популяции и составления дизайна.

## Извлечение данных и оценка качества

Из релевантных исследований извлекалась информация по объему выборки, демографическим характеристикам популяции, критериям включения и исключения (состояние здоровья, статус курильщика, прием лекарств), дизайну исследования, особенностям алкогольного вмешательства, по установлению одновременных ограничений в рационе питания, по исследованным биомаркерам, а также по средним концентрациям и оценке погрешности

**Таблиця.** Характеристики включених в обзор исследований, в которых изучалось влияние алкогольного вмешательства (длительностью 1 неделя или больше) на плазменные концентрации натошак биомаркеров, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Источ-ник	Участники	Дизайн исследования	Характеристики участников	Алкогольное вмеша-тельство и рацион питания	Исследованные биомаркеры	Включение в мета-анализ	Причины исклю-чения из мета-анализа
Baer 2002	N=51; все Ж; средний возраст – 60 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Период постменопаузы; без гиперлипидемии; без СД и без заболе-вания перифери-ческих сосудов	8 недель употребле-ния по 15 г/день и 30 г/день спирта 95% (1 или 2 напитка в день); контролируемый рацион питания	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполиipoprotein A1	Нет	Данные представлены по методу наимень-ших квадратов
Bantle 2008	N=17; 7 М; возраст ≥40 лет	Рандомизи-рованное поперечное	СД 2-го типа, без АГ, без СН и не нуждающиеся в инсулине*	1 месяц употребления (12 г/день – Ж, 24 г/день – М) красного или белого вина (1–2 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, СРБ, плазминоген	Да	–
Belfrage 1973	N=8; все М; возраст 22–26 лет	До-после	Здоровы (в том числе некоторые курильщики)	5 недель употребления по 63 г/день пива (5 напит-ков в день); обычная диета	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Нет	Не представлены данные по оценке по-грешности измерений
Belfrage 1977	N=9; все М; возраст 22–29 лет	До-после	Здоровы (в том числе некоторые курильщики)	4 недели употребления по 75 г/день пива или спирта (6 напитков в день)†	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП	Нет	Данные представлены исключительно в фор-мате графиков
Bertiere 1986	N=10; все М; возраст 18–21 год	До-после	Здоровы (в том числе некоторые курильщики)	4 недели употребления по 30 г/день красного вина (2,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполиipoprotein A1	Да, за исключением аполиipoprote-ина A1	Данные представлены в виде фракции плотности
Beulens 2008	N=20; все М; возраст 18–25 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Все здоровы, стройные или с избыточной массой тела, некурящие	3 недели употребле-ния по 40 г/день пива (3 напитка в день); контролируемый рацион	Общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, СРБ	Да	–
Beulens 2008	N=19; все М; возраст 18–25 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, стройные или с избыточной массой тела	3 недели употребления по 40 г/день пива (3 напитка в день); обычный рацион	Адипонектин	Да	–
Beulens 2007	N=19; все М; возраст 18–40 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, стройные или с избыточной массой тела	4 недели употребления по 32 г/день пива (2,5 на-питка в день); частично контролируемый рацион	Адипонектин	Да	–
Beulens 2006	N=34; все М; возраст 35–70 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Абдоминальное ожирение, без ССЗ, без СД, некурящие	4 недели употребления по 40 г/день красного вина (3 напитка в день); обычный рацион	ХС ЛПВП, адипо-нектин	Да, за исклю-чением ХС ЛПВП	Не представлены данные по оценке по-грешности измерений
Burr 1986	N=100; 48 М (возраст 20–56 лет), 52 Ж (возраст 19–60 лет)	Рандомизи-рованное поперечное	Без СД и не принимающие гипотензивные препараты*	4 недели употребления (19 г/день для М и 17,8 г/день для Ж) пива, вина или крепких алкогольных напит-ков (1,5 напитка в день)†	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, фибриноген	Да	–
Cartron 2003	N=18; все М; возраст 20–45 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Уровень общего ХС и ТГ в норме, не принимают лекарственные сред-ства и витамины, некурящие	3 недели употребления по 26 г/день (250 мл/день) белого вина, шампан-ского или красного вина (по 2 напитка в день); контролируемый рацион	Общий ХС, ТГ, апо-лиipoprotein A1	Да	–
Clevidence 1995	N=34; все Ж; возраст 21–40 лет	Рандомизи-рованное поперечное	В период пременопаузы; здоровы, некурящие	3 месяца употребления по 30 г/день напитков на этиловом спирте (2,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполиipoprotein A1, липопротеин Lp(a)	Да	–
Contaldo 1989	N=8; все М; возраст 30–47 лет	Поперечное	Здоровы, не курят или курят немного	2 недели употребления по 75 г/день (750 мл вина, 6 напитков/день); низко-калорийная диета	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполиipoprotein A1	Да	–
Couzigou 1984	N=7; все М; возраст 28–31 год; средний возраст 29,6 года	До-после	Здоровы, не при-нимают лекарственные препараты, регуля-рно курят	1 неделя употребления по 23 г/день, затем 4 недели по 31 г/день красного вина (1,5; 2,5 напитка в день); обычный рацион	ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполиipoprotein A1	Да	–
Crouse 1984	N=12; все М; возраст 22–62 года	До-после	Без печеночной дисфункции, без обменных на-рушений, без СД; у 3 – гипергликемия, 2 – атеросклероз*	4 недели употребления по 90 г/день‡ (7 напитков в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП		

Источ-ник	Участники	Дизайн исследования	Характеристики участников	Алкогольное вмешательство и рацион питания	Исследованные биомаркеры	Включение в мета-анализ	Причины исключения из мета-анализа
Davies 2002	N=51; все Ж; средний возраст 59,5 года	Рандомизированное поперечное	Период постменопаузы; здоровы	8 недель употребления по 15 г/день или 30 г/день (1 или 2,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ	Да	–
De Oliveira e Silva 2000	N=14; 9 М; возраст 21–70 лет; средний возраст 53,3 года	Поперечное	Без тяжелых заболеваний, некурящие	2 недели употребления по 1 мл/кг в день водки (1,5–2 напитка в день); контролируемый рацион	Общий ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–
Djurovic 2007	N=87; 30 М; возраст 35–70 лет	Рандомизированное поперечное	Здоровы, некурящие	3 недели употребления по 16 г/день (150 мл) красного вина (1 напиток в день)	СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, внутриклеточная молекула адгезии 1-го типа, молекула адгезии сосудистого эндотелия, лептин	Да, за исключением СРБ, ФНО- $\alpha$ , внутриклеточной молекулы адгезии 1-го типа, молекулы адгезии сосудистого эндотелия и лептина	СРБ, данные представлены в виде корреляции по отношению к лептину; ФНО- $\alpha$ : сообщается о неопределяемых изменениях, лептин, внутриклеточная молекула адгезии 1-го типа, молекула адгезии сосудистого эндотелия: только в одном исследовании сообщаются пригодные к использованию данные
Estruch 2004	N=40; все М; возраст 30–50 лет; средний возраст 37,6 года	Рандомизированное поперечное	Исключает участников с АГ, СД, высоким показателем ХС ЛПНП, низким показателем ХС ЛПВП, ИБС, цереброваскулярной болезнью, заболеванием периферических сосудов; некурящих	28 дней употребления по 33 г/день (320 мл) красного вина или 100 мл джина (2,5 напитка в день); низкокалорийная диета	СРБ, фибриноген, Е-селектин, ФНО- $\alpha$ , внутриклеточная молекула адгезии 1-го типа и молекула адгезии сосудистого эндотелия	Да, за исключением Е-селектина, внутриклеточной молекулы адгезии 1-го типа и молекулы адгезии сосудистого эндотелия	Е-селектин: только одно исследование, в котором сообщаются пригодные к использованию данные; внутриклеточная молекула адгезии 1-го типа: сообщаются данные по другим молекулам клеточной адгезии
Fraser 1983	N=10; все М	Поперечное	В целом здоровы	3 недели употребления по 10–74 г/день пива или виски (1–5 напитков в день); контролируемый рацион	ХС ЛПВП, аполиipoprotein А1	Да	–
Frimpong 1989	N=8; все М; возраст 21–35 лет	До-после	Здоровы, уровень липидов в норме, некурящие	6 недель употребления по 40 г/день пива (3 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–
Glueck 1980	N=6; все М; 18–19 лет	До-после	Здоровы, липидный профиль в норме	1 неделя употребления по 35 г/день, 1 неделя по 53 г/день водки (2, затем 3,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–
Goldberg 1996	N=24; все М; возраст 26–45 лет	Поперечное	Здоровы	4 недели употребления по 40 г/день красного или белого вина (3 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполиipoprotein А1	Да	–
Gottrand 1999	N=5; все М; средний возраст 22,8 года	Рандомизированное поперечное	Здоровы, некурящие, не принимают лекарственные препараты	4 недели употребления по 50 г/день красного вина (4 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, аполиipoprotein А1 и липопротеин Lp(a)	Да	–
Hagiage 1992	N=14; все М; средний возраст 28 лет	До-после	Здоровы; не курят или курят немного, без хронических заболеваний в анамнезе; у 7 – нормальная масса тела, у 7 – ожирение	2 недели употребления по 30 г/день красного вина (2,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, аполиipoprotein А1 и липопротеин Lp(a)	Да	–
Hansen 2005	N=19; 9 М, возраст 38–75 лет; средний возраст 50 лет	Рандомизированное поперечное	Не принимают липидоснижающие или гипотензивные препараты, некоторые курят	4 недели употребления (по 38,3 г/день – М, 25,5 г/день – Ж) красного вина (1,5 или 2,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, фибриноген	Да	–
Hartung 1983	N=44; все М; возраст 27–59 лет	До-после	16 марафонцев; 15 занимаются бегом, 13 – физически малоактивны; все здоровы*	3 недели употребления по 37,5 г/день пива (3 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–

Источ-ник	Участники	Дизайн исследования	Характеристики участников	Алкогольное вмеша-тельство и рацион питания	Исследованные биомаркеры	Включение в мета-анализ	Причины исклю-чения из мета-анализа
Hartung 1986	N=32; все Ж; возраст 30–49 лет	До-после	Период пременопаузы; половина регулярно занимается бегом, половина – без физической активности; в группе физически малоактивных есть курящие	3 недели употребления по 35 г/день вина (3 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1	Да	–
Hartung 1990	N=49; все М; возраст 30–54 года	До-после	26 – регулярно занимается бегом, 23 – физически малоактивны; в группе неактивных есть курящие	3 недели употребления по 12,5 г/день или 37,5 г/день пива (1 или 3 напитка в день)†	ХС ЛПВП, аполипо-протеин А1	Да	–
Imhof 2009	N=72; 36 М; возраст 22–56 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, некурящие	3 недели употребления (30 г/день – М, 20 г/день – Ж) пива, вина или спирта (2–2,5 напитка в день)	Адипонектин	Нет	Данные по измене-ниям в показателях представлены в про-центном выражении
Jensen 2006	N=80; 28 М; возраст 35–70 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, некурящие	3 недели употребления по 15 г/день красного вина (1 напиток в день)†	Фибриноген	Да	–
Joosten 2008	N=36; все Ж; средний возраст 56,5 года	Поперечное	Период постменопаузы, здоровы*	6 недель употребления по 20 г/день белого вина (1,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, адипонектин	Да	–
Karlsen 2007	N=49; 15 М; возраст 35–70 лет	Рандомизи-рованное проспективное с контролем в двух группах	Здоровые, некуря-щие, без ССЗ, без СД, без печеночной дисфункции, не принимают липидосни-жающие препараты или аспирин	3 недели употребления по 15 г/день красного вина (1 напиток в день)	ИЛ-6, ФНО-α	Нет	Данные представлены в виде медианы разницы показателей
Malmendi-er 1985	N=9; все М; возраст 23–39 лет	До-после	Здоровы, не принима-ют лекарства, без ССЗ в анамнезе, без СД, без гиперлипо-протеинемии; у 7 – нормальная масса тела, у 2 – ожирение	2 недели употребления по 60 г/день (при нормальной массе тела) или 70 г/день (при избыточной мас-се тела) джина или водки (5–6 напитков в день); низкокалорийная диета	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1	Да	–
McConnell 1997	N=20; 11 М; возраст 23–51 год	До-после	Здоровы, не-курящие, без гиперлипидемии, ИБС, заболеваний сосудов, АГ, СД	6 недели употребления по 16,5 г/день пива (1,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1, липопротеин Lp(a), тканевой активатор плазминогена, ингибитор актива-тора плазминогена 1-го типа, фактор Виллебранда	Да, за исклю-чением липо-протеина Lp(a) и фактора Виллебранда	Липопротеин Lp(a): несоответствую-щие единицы измерения; фактор Виллебранда: данные представлены в про-центном выражении от нормальных значений
Mezzano 2003	N=42; все М; средний воз-раст 22 года	До-после	Здоровы, некурящие	30 дней употребления по 23,2 г/день красного вина (2 напитка в день); специальные диеты	Фактор Вилле-бранда	Нет	Слишком мало исследований для мета-анализа
Mezzano 2001	N=42; все М; средний воз-раст 22 года	До-после	Здоровы, некурящие	30 дней употребления по 23,2 г/день красного вина (2 напитка в день); специальные диеты	СРБ, фибриноген, тканевый активатор плазминогена и ингибитор актива-тора плазминогена 1-го типа	Да	–
Naissides 2006	N=19; все Ж; возраст 50–70 лет (средний возраст 58,4 года)	Рандомизи-рованное проспективное с контролем в двух группах	Период постменопаузы, умеренная гиперхолестери-немия, исключены участники с ожи-рением, физически активные, курящие, придерживающиеся несбалансирован-ного питания и принимающие липидоснижающие препараты	6 недель употребления по 40 г/день красного вина (3 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Нет	Данные представлены в формате графиков

Источ-ник	Участники	Дизайн исследования	Характеристики участников	Алкогольное вмеша-тельство и рацион питания	Исследованные биомаркеры	Включение в мета-анализ	Причины исклю-чения из мета-анализа
Nishiwaki 1994	N=25; все M; средний возраст 31,4 года	До-после	Здоровы, без СД	4 недели употребления по 30–49 г/день (0,5 г/кг в течение 3 часов после обеда) алкоголя (2–4 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1	Нет	Данные представлены в формате графиков
Pace-Asciak 1996	N=24; все M; возраст 26–45 лет	Поперечное	Здоровы	4 недели употребления по 40 г/день красного или белого вина (2,5 напитка в день); обычный рацион	Тромбоксан	Нет	Исследование сообщает результаты только по данному биомаркеру
Pikaar 1987	N=12; все M; возраст 21–29 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, некурящие	5 недель употребления по 25 г/день или 50 г/день вина (2–4 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП плазминоген, тканевый активатор плазминогена	Нет	Не представлены данные по оценке погрешности измерений
Retterstol 2005	N=87; 30 M; возраст 35–70 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, некурящие	3 недели употребления по 15 г/день красного вина (1 напиток в день) †	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, СРБ, фибриноген	Да	–
Romeo 2007	N=57; 30 M; возраст 25–50 лет	До-после	Практически здоровы, без хронических заболеваний со стороны иммунной системы	1 месяц употребления (22 г/день для мужчин, 11 г/день для женщин) пива (1–2 напитка в день); обычный рацион	Лейкоциты	Нет	Исследование сообщат только о данном биомаркере
Romeo 2007	N=57; 30 M; возраст 25–50 лет	До-после	Практически здоровы, без хронических заболеваний со стороны иммунной системы	1 месяц употребления (22 г/день для M, 11 г/день для Ж) пива (1–2 напитка в день); обычный рацион	ИЛ-6, ФНО-α	Да	–
Roth 2003	N=53; все Ж; возраст ≥49 лет; средний возраст 59,7 года	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, некурящие, в период постменопаузы	8 недель употребления по 15 г/день или 30 г/день алкоголя ‡ (1 или 2,5 напитка в день); контролируемый рацион	Лептин	Нет	Результаты представлены в виде процентного изменения и среднегеометрического значения
Schneider 1985	N=6; 4 M; возраст 27–33 года	До-после	Здоровы	4 недели употребления по 70–80 г/день белого вина (5–6 напитков в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Нет	Данные представлены в формате графиков
Senault 2000	N=56; все M; возраст 18–35 лет	Рандомизи-рованное поперечное	Здоровы, не принимают никаких лекарственных препаратов	2 недели употребления по 30 г/день красного вина или гидроалкоголя (2,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1 и липопротеин Lp(a)	Да	–
Sharpe 1995	N=20; 11 M; возраст 25–60 лет; средний возраст 37,2 года	До-после	Здоровы	10 дней употребления по 21 г/день красного или белого вина (1,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, аполипо-протеин А1 и липо-протеин Lp(a)	Не липопроте-ин Lp(a)	Не представлены данные по оценке погрешности измерений
Sierksma 2004	N=23; все M; возраст 45–65 лет; средний возраст 52 года	Рандомизи-рованное поперечное	Практически здоровы, некурящие	17 дней употребления по 40 г/день виски (3,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ФНО-α и адипонектин	Нет	Не представлены данные по оценке погрешности измерений
Sierksma 2004	N=18; все Ж; возраст 49–65 лет; средний возраст 57 лет	Рандомизи-рованное поперечное	В период постменопаузы, некурящие, здоровы	3 недели употребления по 24 г/день белого вина (2 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, аполипо-протеин А1	Да	–
Sierksma 2002	N=19; 10 M (возраст 45–64 года), 9 Ж (возраст 49–62 года)	Рандомизи-рованное поперечное	Женщины в период постменопаузы, здоровы, не получают рецептурных препаратов	3 недели употребления по 40 г/день (M) и 30 г/день (Ж) пива (3 и 2,5 напитка в день соответственно); контролируемый рацион	ХС ЛПВП, аполипо-протеин А1	Нет	Результаты представлены в виде процентного соотношения
Sierksma 2002	N=19; 10 M (возраст 45–64 года), 9 Ж (возраст 49–62 года)	Рандомизи-рованное поперечное	Женщины в период постменопаузы, здоровы, не получают рецептурных препаратов	3 недели употребление по 40 г/день (M) и по 30 г/день (Ж) пива (3 и 2,5 напитка в день соответственно); контролируемый рацион	ТГ, ХС ЛПВП, СРБ, фибриноген	Не показатели СРБ	Данные представлены в виде медианы изменения

Источ-ник	Участники	Дизайн исследования	Характеристики участников	Алкогольное вмеша-тельство и рацион питания	Исследованные биомаркеры	Включение в мета-анализ	Причины исклю-чения из мета-анализа
Sierksma 2001	N=19; 10 М (возраст 45–64 года), 9 Ж (возраст 49–62 года)	Поперечное	Здоровы, некурящие, женщины в период постменопаузы	3 недели употребление по 40 г/день (М) и 30 г/день (Ж) пива (3 и 2,5 напитка в день соответственно); контролируемый рацион	Фибриноген	Нет	Данные представлены в формате графиков
Suzukawa 1994	N=12; все М; средний возраст 31,4 года	Рандомизированное проспективное с контролем в двух группах	Здоровы, нормальные антропометрические показатели	4 недели употребления по 0,5 г/кг в день коньяка (2 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–
Thornton 1983	N=12; 3 М; возраст 39–57 лет; средний возраст 47 лет	До-после	Здоровы, нормолипидемия, некурящие	6 недель употребления по 39 г/день вина (3,5 напитка в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–
Tsang 2005	N=12; неясное кол-во М; возраст 23–50 лет	Рандомизированное проспективное с контролем в двух группах	Здоровы, некурящие	2 недели употребления по 39,7 г/день красного вина (3,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Да	–
Valimaki 1991	N=10; все М; возраст 27–45 лет; средний возраст 36 лет	До-после	Здоровы	3 недели употребления по 60 г/день вина, виски или водки (5 напитков в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1	Да	–
Valimaki 1988	N=10; все М; возраст 30–43 года	До-после	Здоровы	3 недели употребления по 30 г/день вина, виски или водки (2,5 или 5 напитков в день); обычный рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, аполипопротеин А1	Не показатели аполипопротеина А1	Не представлены данные по оценке погрешности измерений
Van der Gaag 2001	N=11; все М; возраст 45–60 лет	Рандомизированное поперечное	Здоровы, некурящие	3 недели употребления по 40 г/день красного вина, пива или джина (3,5 напитка в день); контролируемый рацион	ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, аполипопротеин А1	Да	–
Van der Gaag 1999	N=11; все М; возраст 45–60 лет; средний возраст 51,7 года	Рандомизированное поперечное	Здоровы, некурящие	3 недели употребления по 40 г/день красного вина, пива или крепких алкогольных напитков (3,5 напитка в день); контролируемый рацион	ХС ЛПВП, аполипопротеин А1	Нет	Данные представлены в формате графиков
Van Golde 2002	N=6; все М; средний возраст 34 года	До-после	Здоровы, некурящие, нормальная функция печени и липидный профиль в норме	2 недели употребления по 37,5 г/день вина (3 напитка в день) †	Тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	Да	–
Vazquez-Agell 2007	N=20; все М; возраст 25–50 лет	Рандомизированное поперечное	Некурящие, липиды в норме, нет АГ, СД, ССЗ, заболеваний периферических сосудов	28 дней употребления по 30 г/день джина или белого вина (2,5 напитка в день) †	СРБ, ИЛ-6, Е-селектин, адипонектин, ФНО-α и внутриклеточная молекула адгезии 1-го типа	Нет	Данные представлены в виде процентного изменения
Watzl 2004	N=24; все М; средний возраст 30,6 года	Рандомизированное поперечное	Здоровы, некурящие	2 недели употребления по 53 г/день красного вина или спирта (4 напитка в день); обычный рацион	ФНО-α	Да	–

Примечания: \* – статус курильщика не указан; † – рацион питания не обозначен; ‡ – вид алкоголя не уточняется; ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-6 – интерлейкин-6, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность; М – мужчины, Ж – женщины.

конкретных биомаркеров, оцениваемых после алкогольного вмешательства и после периода алкогольного воздержания.

### Синтез данных и анализ

Общей единицей оценки во всех исследованиях было среднее изменение уровня каждого биомаркера после приема алкоголя по сравнению с уровнем после контрольного периода алкогольного воздержания.

Все анализы проводились с применением программы Stata 10.0. По возможности авторы сводили данные, отталкиваясь от коли-

чества принятого алкоголя: 12,5–29,9 г в день (примерно 1–2,5 напитка), 30–60 г в день (примерно 2,5–5 напитков) и >60 г в день (≥5 напитков). В 95% исследований авторы строили лесовидные графики и группировали исследования по дозе алкоголя.

### Результаты

Итоговый обзор определил 63 статьи, которые соответствовали целевым критериям для анализа. Отобранные исследования изучали влияние алкоголя на: липидные биомаркеры (47 исследований), воспалительные маркеры (13), гемостатичес-

кие факторы (14), эндотелиальные факторы (3) и гормоны жировой ткани (8). Во многих исследованиях оценивались сразу несколько биомаркеров.

### Мета-анализы

Из 63 исследований в 44 сообщались адекватные данные. Об уровнях ХС ЛПВП сообщали 33 из 44 таких исследований, общего холестерина (ОХС) – 26 из 32, триглицеридов (ТГ) – 31 из 39, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 24 из 28, аполипопротеина А1 – 16 из 22, липопротеина Lp(a) – 3 из 5, С-реактивного белка (СРБ) – 5 из 8, интерлейкина 6 (ИЛ-6) – 2 из 4, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – 3 из 7, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа – 3 из 3, тканевого активатора плазминогена – 3 из 4, фибриногена – 7 из 8, адипонектина – 4 из 7.

### Липидные биомаркеры

Совокупный анализ влияния алкоголя на средние показатели ХС ЛПВП продемонстрировал устойчивый рост этих показателей, однако на фоне существенной гетерогенности между исследованиями ( $P=0,005$ ). Статистически значимый дозозависимый эффект отмечен между приемом алкоголя и уровнем ХС ЛПВП: 12,5–29,9 г в день (1–2 напитка,  $n=7$ ), средняя разница 0,072 ммоль/л (ДИ 95% 0,024–0,119); 30–60 г в день (2–4 напитка,  $n=24$ ), средняя разница 0,103 ммоль/л (ДИ 95% 0,065–0,141); >60 г в день ( $\geq 5$  напитков,  $n=2$ ), средняя разница 0,141 ммоль/л (ДИ 95% 0,042–0,240);  $P$  тенденции 0,013. Аналогично воздействию на ХС ЛПВП, уровень аполипопротеина А1 также существенно вырос, если судить по модели случайных эффектов при сведении 16 исследований.

В отличие от этого, прием алкоголя заметно не менял уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, липопротеина Lp(a). Совокупный анализ влияния алкоголя в зависимости от дозы на уровень ТГ показал существенный рост показателя при максимальной дозе алкоголя (>60 г в день) в двух исследованиях, сообщавших о приеме алкоголя в такой дозе: средняя разница 0,274 ммоль/л (ДИ 95% 0,043–0,505), тест на гетерогенность  $P=0,763$ .

### Воспалительные маркеры

Связь между приемом алкоголя и уровнями СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  была несущественной. Только в одном исследовании сообщалось о том, что алкоголь (в данном случае пиво) повышал уровень лейкоцитов у женщин ( $0,51$  (СО  $0,47$ )  $\times 10^9$  л), но не у мужчин ( $0,19$  (СО  $0,31$ )  $\times 10^9$  л).

### Гемостатические факторы

Уровень фибриногена существенно снижался после приема алкоголя. Однако мета-анализы прочих гемостатических биомаркеров не показали какого бы то ни было существенного эффекта от алкоголя, включая уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и антигена тканевого активатора плазминогена.

В одном исследовании сообщалось о существенном росте уровня плазминогена после приема красного вина у 12 мужчин. В другом исследовании сообщалось о существенном снижении уровня тромбксана после приема как белого, так и красного вина. В двух исследованиях при анализе влияния алкоголя на уровень фактора Виллебранда существенного изменения выявлено не было. Что касается Е-селектина, в одном исследовании указывалось на существенный рост показателя после приема алкоголя, тогда как в другом разница не обнаруживалась.

### Эндотелиальные факторы

Два исследования из трех не обнаружили влияния алкоголя на уровень внутриклеточной молекулы адгезии, тогда как одно исследование указывало на существенное снижение уровня внутриклеточной молекулы адгезии 1-го типа после приема красного вина, но не джина. В одном исследовании наблюдалось изменение уровня молекулы адгезии сосудистого эндотелия после приема алкоголя, при этом в другом исследовании отмечено значимое снижение уровня этого показателя только после приема красного вина, но не джина.

### Гормоны жировой ткани

Уровень адипонектина стабильно повышался до статистически значимого после приема алкоголя. Только в двух исследованиях сообщалось об изучении влияния алкоголя на уровень лептина: одно исследование обнаружило существенное повышение его уровня после приема алкоголя, другое – наоборот, не отметило никакого эффекта.

### Обсуждение

Представленный мета-анализ показывает, что умеренное употребление алкоголя (до 1 напитка или 15 г алкоголя в день для женщин и до 2 напитков и 30 г алкоголя в день для мужчин) оказывает положительный эффект на целый ряд биомаркеров, связанных с риском развития коронарной недостаточности. Все изменения указывают на кардиопротекторную направленность эффекта.

### Сравнение с другими исследованиями

Результаты данного обзора расширяют объем данных, о которых сообщали десятилетия тому назад Rimm и соавторы, хотя эти исследователи фокусировали свое внимание только на влиянии алкоголя на липиды и гемостатические факторы. С целью выявить подходящие исследования авторы придерживались того же протокола, что и прежние обозреватели, только в данном случае, помимо прочего, требовалось, чтобы в релевантных исследованиях сравнивались уровни биомаркеров натощак после приема алкоголя с показателями, полученными натощак после периода алкогольного воздержания.

Так же, как и в обзоре, проведенном Rimm и соавторами, обновленные мета-анализы выявили повышение уровней ХС ЛПВП и аполипопротеина 1. При приеме в сутки 30 г алкоголя (примерно 2 напитка) Rimm и соавторы сообщали о повышении показателя ХС ЛПВП на 3,99 мг/дл (0,103 ммоль/л) (ДИ 95% 3,25–4,73) и повышении уровня аполипопротеина А1 на 8,82 мг/дл (ДИ 95% 7,79–9,86). При той же дозе алкоголя (30 г в день – стандартная доза, которую использовали Rimm и соавторы) авторы данной работы выявили практически аналогичные результаты. Однако в отличие от исследования Rimm и соавторов было отмечено существенное снижение концентрации фибриногена после приема алкоголя. Другое отличие от предыдущего обзора заключается в том, что авторами не отмечено повышение уровня ТГ после приема алкоголя, если не брать во внимание совокупные результаты двух исследований с приемом алкоголя в больших количествах (>60 г в день или >4 напитков в день). Несмотря на то, что результаты этих двух исследований следует рассматривать с осторожностью, они все же указывают на отрицательное влияние алкоголя в больших количествах на уровень ТГ. При небольших дозах алкоголя полученные результаты расходятся с ранее упоминавшимися данными о связи между приемом алкоголя и повышением уровня ТГ. Кроме того, авторы обнаружили,

что разные виды алкогольных напитков одинаково влияют на биомаркеры. Выводы по видам напитков следует все же делать осторожно, поскольку в большинстве исследований алкогольное вмешательство предполагало употребление вина, а в большинстве случаев конкретно – красного вина. В этом случае нельзя исключить вероятного влияния других химических компонентов красного вина, таких как полифенолы, которые, как считается, обладают кардиопротекторным эффектом. Интересно, что во многих исследованиях сравнение проводилось либо не с красным вином, либо с безалкогольным красным вином, в результате чего делался вывод, что наблюдаемый положительный эффект, наиболее вероятно, связан с алкоголем, а не с другими компонентами красного вина.

Настоящий обзор также оценивал результаты по некоторым другим биомаркерам, которые ранее не входили в поле интереса исследователей. Наиболее примечательный из них – адипонектин, широко распространенный гормон, вырабатываемый адипоцитами (клетками жировой ткани), который ранее связывали с пониженным риском развития сахарного диабета и коронарной недостаточности. Совокупные анализы показали, что уровень адипонектина значительно повышался после приема алкоголя.

### **Потенциальные биологические механизмы и клинический контекст**

Если говорить о ХС ЛПВП, выдвигались предположения сразу о нескольких механизмах, в частности о повышенной скорости транспорта липопротеидов и повышенной активности липопротеинлипазы. Влияние на фибриноген также остается не до конца ясным, хотя алкоголь, вероятно, действует на конформацию и стабильность молекул фибриногена. Что касается адипонектина, в одном из исследований было показано, что прием алкоголя повышает экспрессию гена ADIPOQ в жировой ткани, однако об этом эффекте пока известно мало.

Статистически значимое повышение уровней ХС ЛПВП, фибриногена и адипонектина после приема алкоголя находилось целиком в пределах фармакологически соответствующих отклонений. В данном системном обзоре показано, что прием алкоголя повышал уровень ХС ЛПВП примерно на 0,1 ммоль/л, причем с дозозависимым эффектом. Повышение показателя в таких пределах на данный момент не удается достичь ни одним из существующих фармакологических средств, включая фибраты. Аналогично этому, прием алкоголя снижал уровень фибриногена на 0,20 г/л. Если учесть, что повышение фибриногена на 1 г/л ассоциировалось с чуть ли не трехкратным повышением риска развития коронарной недостаточности в совокупных когортных исследованиях, эта амплитуда снижения концентрации фибриногена может объяснять существенное снижение распространенности сердечных заболеваний среди алкоголиков. Клиническое значение влияния алкоголя на адипонектин менее понятно, поскольку данный биомаркер значительно реже изучается в клинических условиях. Повышение примерно на 0,6 мг/л представляет собой приблизительно 1 стандартное отклонение в уровне адипонектина в совокупных исследованиях, что соотносится с эффектом, который оказывают тиазолидиндионы на адипокин, повышающий чувствительность к инсулину.

### **Ограничения исследования**

Исследования, результаты которых авторы сводили воедино, не отличались единообразием. Длительность и дозы алкогольного вмешательства были различными, как и характеристики участников исследований. Вот почему вполне возможно, что потенциальные искажающие факторы, такие как курение, низкая физическая активность, масса тела и рацион питания, оказывали влияние на полученные результаты. Авторы решили оценивать показатели стабильно циркулирующих в крови клеточных и молекулярных биомаркеров, ассоциированных с развитием ССЗ, в частности атеротромботической и коронарной недостаточности. Выбор биомаркеров для данного исследования был продиктован определенными привязками к патофизиологии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что авторы выявили положительное влияние приема алкоголя на некоторые биомаркеры, связанные с риском развития коронарной недостаточности, это является лишь непрямым указанием на механизмы, по которым алкоголь проявляет свое кардиопротекторное действие.

### **Выводы и теоретические предпосылки в рамках экономической политики**

Настоящий системный обзор предлагает тщательную оценку научной литературы, посвященной вопросу о влиянии алкоголя на показатели биомаркеров, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, и формирует базу веских не прямых данных в пользу причинно-следственной связи защитного действия алкоголя. Сопутствующий данному исследованию системный обзор предлагает параллельно и независимо сведения о защитном эффекте алкоголя. Совокупные результаты этих обзоров закладывают фундамент научной информации, на котором могут строиться последующие дискуссии в области клинического значения и места этого явления в сфере здравоохранения.

### **Что известно по данной теме**

Обсервационные исследования указывают на то, что умеренный прием алкоголя ассоциируется со снижением риска различных патологических явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности коронарной недостаточности.

Интервенционные исследования показывают, что алкоголь благотворно влияет на показатели ряда биомаркеров, ассоциированных с риском развития коронарной недостаточности.

### **Что добавляет настоящее исследование**

Умеренное потребление алкоголя оказывает положительный эффект на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина А1, адипонектина и фибриногена.

Эти результаты подкрепляют аргументы в пользу причинно-следственной связи между приемом алкоголя и снижением риска развития коронарной недостаточности.

*Подготовлено редакцией журнала «Ліки України»  
по материалам BMJ (British Medical Journal)*