

**Е. В. Колесникова**

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

## Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать?

Освещены вопросы сочетанной патологии печени и сердечно-сосудистой системы. В настоящее время стеатоз печени, являющийся иницирующей стадией практически всех заболеваний печени, протекает на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, которые лидируют в структуре заболеваемости и смертности и представляет собой актуальную междисциплинарную проблему. Своевременная диагностика метаболических нарушений, выявление патологии печени и сердца на начальных стадиях позволяют назначить необходимые лекарственные препараты в максимально ранние сроки, что улучшает результаты лечения. В комплексной терапии упомянутых состояний рекомендуется применять кардиогаптопротектор «Бетаргин», что обусловлено его высокой эффективностью и безопасностью. Использование в этом препарате комбинации аргинина и бетаина, обладающих множеством позитивных эффектов, позволяет уменьшить риск полипрагмазии.

**Ключевые слова:** заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция, «Бетаргин».

**П**роблема коморбидности занимает важное место в современной медицине. Это связано с неуклонным старением популяции, синдромом «накопления» заболеваний и патологических состояний, которые требуют больших материальных затрат и заинтересованности всего общества в целом.

Патология сердечно-сосудистой системы лидирует в структуре смертности, летальности и инвалидизации пациентов. На этом фоне патология печени не выглядит столь же значимой. Однако в последние десятилетия заболевания печени протекают зачастую без существенной клинической симптоматики и диагностируются на стадии появления осложнений болезни. Существенный вклад в темпы прогрессирования заболеваний печени вносят экзогенные и эндогенные факторы, которые связаны с соматической патологией и возрастом.

На состояние печени и развитие в ней изменений влияют также особенности национальной кухни. В частности, в Украине в избыточном ко-

личестве потребляют алкоголь, жирную и богатую углеводами легкоусвояемую пищу, что приводит как к локальным, так и к системным изменениям. В этой связи требует анализа профилактики развития и прогрессирования заболеваний печени ввиду их социальной значимости.

Патология печени в условиях коморбидности характеризуется патогенетической многофакторностью, клинической неоднородностью течения заболевания, что требует применения индивидуальных патогенетически обоснованных схем лечения и профилактики.

Тесная связь между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и заболеваниями печени обусловлена множеством разных факторов с разными механизмами, совместное одностороннее действие которых приводит к ухудшению течения заболеваний обеих систем органов. При кардиологической патологии поражение печени может быть как первичным (развивающимся независимо), так и вторичным (вследствие ухудшения сердечно-сосудистой патологии, отсутствия коррекции дислипидемии, ожирения, сахарного диабета) [1, 5].

Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает важное место в структуре не только гастроэнтерологической, но и кардиологической патологии и общетерапевтической в целом. Не вызывает сомнения тот факт, что возникновение НАЖБП ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уменьшением продолжительности жизни пациентов. Отложение липидов в печени (стеатоз) является первым этапом развития болезни, что приводит к эффекту липотоксичности, инициации воспаления и прогрессированию заболевания [2].

В настоящее время при определении патогенеза НАЖБП большое внимание уделяют связи с избыточной массой тела, дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Подобные морфологические изменения в печени могут наблюдаться при лекарственных гепатитах, острых алкогольных поражениях печени, септических и энтерогенных гепатитах.

Ведущими факторами риска развития НАЖБП являются увеличение возраста, метаболический синдром и его компоненты, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия, СД, артериальная гипертензия.

В исследованиях, опубликованных в последние годы, отмечен высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных НАЖБП. Проанализированы клинические исходы у больных НАЖБП, перенесших коронарную ангиографию. Конечная точка объединяла кардиоваскулярную смертность, нефатальный инфаркт миокарда и потребность в проведении коронарного вмешательства [15]. Установлено, что ИБС имела место у 84,6 % больных НАЖБП и у 64,1 % пациентов, не имевших сопутствующей патологии печени. После поправки на демографические показатели установлена прямая взаимосвязь между наличием НАЖБП и развитием ИБС, повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и формированием ИБС. Проанализировав имеющиеся наблюдения, V. W. Wong и соавт. пришли к выводу о том, что наличие НАЖБП может провоцировать развитие ИБС [46].

G. Targher и соавт. [39] продемонстрировали, что толщина комплекса интима — медиа каротидных артерий (маркер субклинического атеросклероза) была значительно больше у пациентов с гистологически верифицированным стеатозом печени по сравнению с группой больных без него. Более того, тяжесть гистологических проявлений (стеатоз, фиброз и воспалительный некроз)

коррелировала с толщиной комплекса интима — медиа независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска [37]. Еще один маркер субклинического атеросклероза — величина эндотелий-зависимой вазодилатации — был существенно снижен у больных с гистологически верифицированным стеатозом печени [43]. Распространенность коронарной недостаточности, цереброваскулярной болезни и заболеваний периферических артерий нижних конечностей выше у больных СД-2 и стеатозом печени [38]. Тяжесть ИБС, по данным коронарной ангиографии, коррелировала с проявлениями НАЖБП, но не с традиционными факторами риска [26, 29]. Отмечено, что у молодых пациентов с НАЖБП даже в отсутствии ожирения, артериальной гипертензии и СД-2 имеются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка [14], а по данным магнитно-резонансной спектроскопии с фосфором-31 — нарушения энергетического метаболизма миокарда [34].

В последнее время появилось множество новых сведений о звеньях патогенеза, влияющих на течение и прогноз заболевания НАЖБП [31].

Течение НАЖБП у женщин имеет ряд особенностей, связанных с изменениями гормонального фона. Наличие стеатоза или стеатогепатита у женщин в менопаузе осложняет течение ССЗ, в 3 раза повышает риск развития осложнений и ухудшает прогноз. В период менопаузы развитие метаболического синдрома и ИР на фоне сниженной гормональной активности зачастую приводит к развитию синдрома поликистозных яичников. Это в свою очередь способствует прогрессированию метаболического синдрома и дальнейшему ухудшению состояния печени. Примерно у 2/3 таких пациентов обнаруживается неалкогольный стеатогепатит. Развитие атеросклеротических поражений сердца и аорты у женщин в менопаузе происходит примерно в 1,8 раза чаще [44]. Развитие гормональных изменений может воздействовать на структуру тромба, что увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений [12]. В последние годы менопауза рассматривается как независимый предиктор развития ССЗ [24].

Развитие стеатоза печени сопровождается повышенной продукцией интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов гепатоцитами и непаренхиматозными клетками, включая купферовские и звездчатые клетки печени, играющие главную роль в фиброгенезе и формировании фиброза и цирроза [17]. Синдром хронического системного воспаления играет также важную роль в формировании ССЗ [40].

Провоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируют клетки эндотелия и индуцируют экспрессию молекул адгезии, протромботическую активность эндотелия, способны оказать кардиодепрессивное действие, усилить ишемию миокарда и таким образом существенно изменить клиническое течение заболевания [22], являясь маркером неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [7].

В целом патогенетические механизмы формирования ССЗ у пациентов с НАЖБП представлены липотоксичностью свободных жирных кислот (СЖК), особенно постпрандиальной гиперлипидемией, ИР, формированием системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункцией, а также активацией процессов оксидативного стресса и липидной перекисидации (ПОЛ) [27].

Кроме установленных патогенетических связей между заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы, которые можно рассматривать как сочетанную патологию, существует ряд фоновых заболеваний. Так, наличие алкогольной или неалкогольной болезни печени не исключает возникновение у пациента аутоиммунных заболеваний печени, что часто можно диагностировать у женщин молодого возраста. При патологии печени также возможно возникновение токсического или лекарственного поражения, присоединение вирусных гепатитов. На фоне наследственных заболеваний или болезней с генетической предрасположенностью, например, гемохроматозов, нарушений пигментного обмена, дефицита ферментов или болезней накопления, возможно развитие и прогрессирование жировой болезни печени или токсического поражения. К сожалению, большинство клиницистов и пациентов считают возможным наличие лишь одного из заболеваний и исключают возникновение другой патологии.

Одной из терапевтических мишеней, определяющей воздействие на общие патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболеваний печени и патологии сердечно-сосудистой системы, является эндотелиальная дисфункция.

### **Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании заболеваний печени**

Прогрессирование заболеваний печени, независимо от этиологического фактора, связано с увеличением кровотока в портальной системе и

повышением резистентности к току крови в печени, что приводит к формированию портальной гипертензии и фиброзу печени. Дисбаланс между вазоконстрикторами (например, эндотелин-1 (ЭТ-1)) и вазодилаторами (например, оксид азота) ведет к функциональному повышению внутрипеченочного сопротивления току крови. При этом увеличенный портальный кровоток связан с артериальной спланхической и системной вазодилатацией, характеризующейся избытком вазодилаторов и снижением ответа на них. В свою очередь артериальная вазодилатация сопровождается эндотелиальной дисфункцией, что приводит к гиперпродукции оксида азота и других вазодилаторов. При этом надо учитывать, что портальная и системная циркуляции взаимосвязаны [8, 17, 18].

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании сосудистого тонуса и структуры. Одним из вазоактивных посредников эндотелия является оксид азота (NO), который образуется из аминокислоты — предшественника L-аргинина при помощи эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS). NO участвует в регуляторных механизмах сердечно-сосудистой системы, в том числе сосудистого тонуса (это является основным медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации), сосудистой структуры (ингибирование пролиферации клеток гладких мышц) и межклеточных взаимодействий в кровеносных сосудах (ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов; ингибирование адгезии моноцитов) [17, 18].

Основной системой, стимулирующей релаксацию активированных звездчатых клеток печени (ЗКП), является система NO. Оксид азота — это ключевая сигнальная молекула, вовлеченная в разные физиологические процессы, например, нейронные взаимодействия и регуляция сосудистого тонуса. Нарушение продукции NO приводит к таким патофизиологическим состояниям, как сосудистый шок, диабет, хроническое воспаление. Известны три изоформы NO-синтазы: нейрональная NOS (nNOS, или NOS-1), индуцибельная NOS (iNOS, или NOS-2) и эндотелиальная NOS (eNOS, или NOS-3). Последние две изоформы характеризуются активацией в ответ на изменение концентрации внутриклеточного кальция, гипоксию, напряжение сдвига или цитокины и продуцируют небольшое количество NO. Многие клетки синтезируют iNOS. Эта изоформа активируется разными стимулами, включая цитокины и липополисахариды, способна связывать кальмодулин в практически всех концентрациях и продуцирует значительно большее количество NO [32]. Поскольку внутрипорталь-

ное введение ингибиторов NOS приводит к увеличению портального давления, предполагают, что NO является регулятором синусоидального кровотока в нормальной печени. Соответственно, роль синусоидальных эндотелиальных клеток заключается в высвобождении eNOS и усилении продукции NO в ответ на ток крови. Однако при фиброзе печени неоднократно отмечено наличие эндотелиальной дисфункции, ассоциированной со сниженной продукцией NO во внутриклеточном кровотоке, что дает основание считать ее одним из факторов, влияющих на повышение резистентности, характерное для портальной гипертензии. Это предположение подтверждено исследованиями *in vitro* и на моделях экспериментальных животных. Введение гена-переносчика pNOS грызунам с моделированным циррозом приводило к уменьшению внутрипеченочного сопротивления и портального давления. В пользу этого свидетельствуют также исследования ЗКП *in vitro*. Показано, что экзогенный NO предотвращает ЭТ-1-индуцированную контракцию, уменьшает экспрессию мРНК проколлагена типа 1, тем самым подтверждая возможное влияние NO на прогрессирование портальной гипертензии путем снижения накопления фибриллярного матрикса [48].

Системная и спланхническая вазодилатация характеризуются гиперактивностью эндотелиальных клеток. При этом центральную роль играет NO, продукция которого увеличивается, вызывая тем самым эндотелий-зависимую вазодилатацию. Эти изменения зависят в основном от комплекса молекулярных механизмов регуляции eNOS. Выраженность портальной гипертензии является фактором, регулирующим активацию eNOS в спланхническом кровотоке, а напряжение сдвига и повышенная продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), предположительно, являются ее важными медиаторами. Взаимодействие Hsp90 с eNOS рассматривают как дополнительный механизм регуляции выработки NO в спланхническое артериальное русло [21, 25].

Таким образом, совокупность факторов, определяющих повышение внутрипеченочной резистентности току крови, а также увеличение кровотока в спланхнической системе кровообращения приводит к формированию портальной гипертензии и фиброзным изменениям в печени.

### **Эндотелиальная дисфункция при кардиоваскулярных заболеваниях**

Эндотелиальные клетки первыми подвергаются воздействию окисленных липопротеидов

плазмы, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов и других повреждающих факторов. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении продукцией биологически активных веществ, влияя на тонус лежащих гладкомышечных клеток сосудов, поддерживают неадгезивность интимы, влияют на клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке. Секреторная функция эндотелия стимулируется механическими и гормональными стимулами по системе обратной связи [16].

Регуляция сосудистого тонуса в значительной мере определяется балансом вырабатываемых эндотелием сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Эндотелий сосудов — это мультифункциональная система, которая препятствует возникновению тромбоза и атерогенеза и регулирует кровоток, продуцируя NO — главный медиатор реактивности сосудов. В норме NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии клеток эндотелия и циркулирующих в крови лейкоцитов, а также влияет на проницаемость эндотелиальных клеток для липопротеинов и других атерогенных макромолекул. Оксид азота является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, и может регулировать и распределять кровоток в разных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр крупных и мелких артерий и артериол. При кардиоваскулярных заболеваниях функция эндотелия нарушается посредством ряда доказанных механизмов (окисление липопротеинов низкой плотности, окислительный стресс, повышенный уровень СЖК) [36].

Клинические последствия эндотелиальной дисфункции не ограничиваются повышением степени атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в снижении коронарного резерва у больных с сопутствующей артериальной гипертензией и ангиографически неповрежденными коронарными артериями.

Неадекватное регулирование коронарного сосудистого тонуса также способствует развитию коронарного атеросклероза. Клетки эндотелия активно участвуют в формировании коллатерального кровотока, который снижен у пациентов с метаболическим синдромом, чем можно объяснить увеличение количества случаев инфаркта миокарда и возникновение хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда у этих пациентов. Современные данные показывают, что дисфункция эндотелия яв-

ляется ранним клиническим проявлением заболевания и часто сопровождается устойчивостью к сосудорасширяющему действию инсулина, тесно связанной с состоянием ИР, нарушением продукции активных форм кислорода и цитокинов. Вероятно, наряду с состоянием ИР в развитии указанных выше сосудистых нарушений задействованы другие механизмы [16, 36].

#### **Асимметричный диметиларгинин — новый фактор сердечно-сосудистого риска**

Еще в 1992 г. Vallance и соавт. впервые описали наличие асимметричного диметиларгинина (АДМА) как эндогенного ингибитора eNOS в плазме крови и моче человека. С тех пор роль этой молекулы в регулировании eNOS привлекает повышенное внимание. Показано, что АДМА вызывает локальную вазоконстрикцию при введении внутриаартериально, увеличивает системное сосудистое сопротивление, снижает почечную функцию при систематическом введении.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что даже небольшое изменение уровня АДМА значительно изменяет продукцию сосудистого NO, сосудистый тонус и системное сосудистое сопротивление. Поэтому повышение уровня АДМА может объяснить «L-аргининовый парадокс» — дополнительное поступление экзогенного L-аргинина улучшает NO-опосредованную сосудистую функцию *in vivo*, хотя его базовая концентрация в плазме превышает константу изолированного эндотелиального NO *in vitro* более чем в 25 раз.

Повышенная концентрация АДМА часто наблюдается при гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, СД-2, артериальной гипертензии, хронической сердечной и печеночной недостаточности и других клинических состояниях [28, 49].

Несколько недавних исследований продемонстрировали патофизиологическую роль АДМА в патогенезе сосудистой дисфункции и ССЗ. Согласно результатам обследования 116 клинически здоровых лиц высокий уровень АДМА был ассоциирован с увеличением толщины комплекса интима—медиа каротидных артерий [30]. В другом исследовании, проведенном у пациентов, находящихся на гемодиализе, показано, что АДМА является предиктором увеличения толщины комплекса интима—медиа в течение одного года. В дополнительном контролируемом исследовании с участием 150 некурящих мужчин среднего возраста высокий уровень АДМА был ассоциирован с повышенным в 3,9 раза риском развития острых коронарных событий.

В первом проспективном клиническом исследовании АДМА был наиболее важным предиктором развития сердечно-сосудистых событий и предиктором смертности в течение трех лет у 225 пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследовании R. J. Nijveldt изучены факторы риска, связанные с состоянием пациентов, проходящих лечение в отделении интенсивной терапии по разным причинам. Пациенты с высоким уровнем АДМА имели в 17 раз более высокий уровень смертности по сравнению с больными, уровень АДМА которых находился в самом низком квартиле. В проспективном исследовании T. M. Lu и соавт. обследование больных со стабильной стенокардией, которым была показана баллонная ангиопластика, с выявленным высоким уровнем АДМА, показало у них высокий риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений. В каждом из упомянутых исследований изучали и другие факторы сердечно-сосудистого риска, все вариации были проанализированы и было обнаружено, что АДМА — это предиктор сердечно-сосудистого риска, независимый от других факторов. Это послужило основанием для предположения о том, что АДМА является новым фактором сердечно-сосудистого риска [11, 41].

#### **Влияние эффектов L-аргинина на концентрацию АДМА**

Известно, что концентрация циркулирующего L-аргинина находится в пределах нормы при большом количестве состояний, связанных с эндотелиальной дисфункцией. Небольшое количество пациентов имеют патологически низкие концентрации L-аргинина. Однако клинические и экспериментальные данные показывают, что повышение АДМА может вызвать относительный дефицит L-аргинина даже при наличии «нормального» его уровня (который может фактически быть слишком низким в этих условиях). Поскольку АДМА — конкурентный антагонист eNOS, его ингибирующее действие может быть нивелировано увеличением концентрации ферментного субстрата — L-аргинина (рисунок). Исследования, упомянутые выше, подтвердили связь повышенного уровня АДМА с ССЗ.

Метилирование остатков аргинина в составе белков или полипептидов происходит через N-метилтрансферазы, которые используют S-аденозилтрансферазы как донор метила. После протеолиза этих белков или полипептидов свободный АДМА попадает в цитоплазму. АДМА может также быть обнаружен в циркулирующей плазме крови. АДМА служит ингибитором eNOS, конкурируя с субстратом этого фермента,

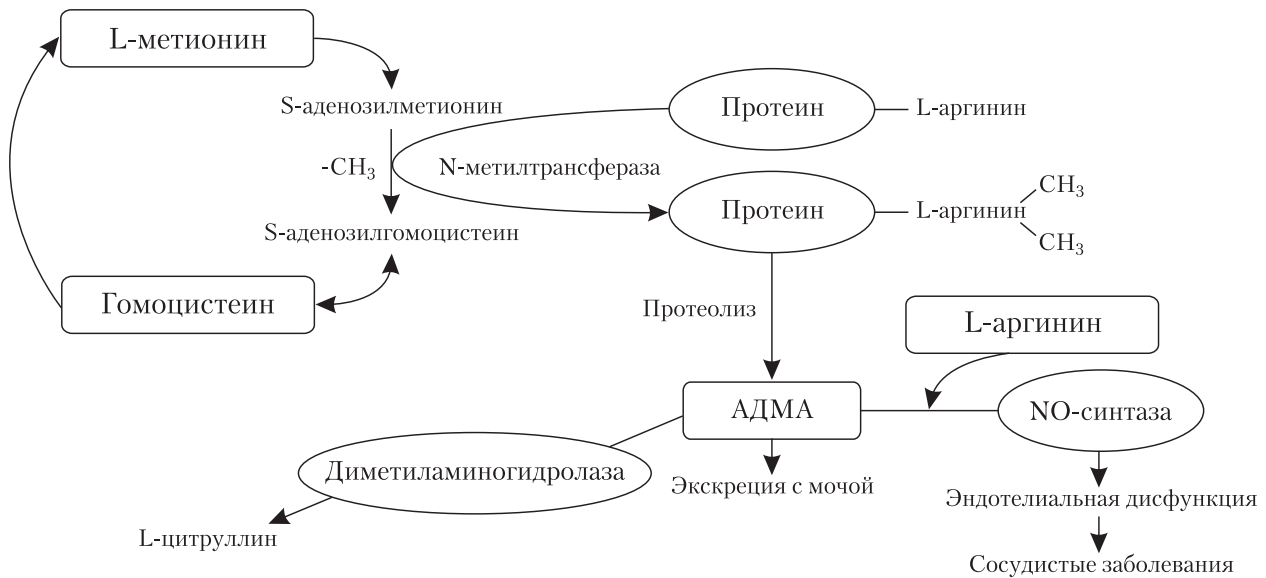


Рисунок. Біохімічні шляхи, пов'язані з АДМА

L-аргینیном. В результаті зниження синтезу NO викликає судинну ендотеліальну дисфункцію і внаслідок цього — атеросклероз. АДМА виділяється з мочою, а також з допомогою фермента диметиларгінин диметиламіногідролаза перетворюється в цитрулін і диметиламін.

Повищення концентрації АДМА, можливо, єдине пояснення ендотеліальної дисфункції і зниження продукції NO при ССЗ і патології печінки. Недавно автори цієї теорії виявили нову ендотелій-залежну вазодилатацію після призначення L-аргінину хворим з серцевою недостатністю і підвищеною концентрацією АДМА, приймаючи до уваги, що L-аргінин не впливає на ендотелій-залежну дилатацію у здорових людей з низкими концентраціями АДМА [11]. По тому надходження L-аргінину з їжею, можливо, допомагає відновити фізіологічний статус з нормалізацією співвідношення L-аргінин/АДМА з урахуванням того, що його ефекти менш явні у осіб з нормальним співвідношенням L-аргінин/АДМА. В нормі співвідношення L-аргінин/АДМА знаходиться в межах від 50:1 до 100:1, рівень L-аргінину — 50–100 мкмоль/л, АДМА — 0,3–0,7 мкмоль/л.

Позитивні ефекти L-аргінину на судинну функцію показані в декількох дослідженнях у хворих з наявністю ендотеліальної дисфункції. Подібні ефекти мінімальні або взагалі відсутні у здорових осіб, так як молекулярна функція L-аргінину і нормалізація судинної функції здійснюються за допомогою відновлення ендотеліальної продукції NO до норми [10]. Збільши-

ваю вміст eNOS і його природні субстрати до фізіологічного рівня, запобігають вазодилатуючим ефектам.

Відміння від L-аргінину для екзогенних донаторів NO, таких як органічні нітрати, характерен перенос NO іншими ферментами, що пов'язано з відсутністю толерантності і окислювального стресу в артеріальній стінці. Саме це обставина є достатнім аргументом для використання L-аргінину як безпечної і корисної молекули.

Одним з аспектів судинних ефектів АДМА і L-аргінину може бути терапевтичний синергізм. Показано здатність інгібіторів ГМГ-КоА редуктази статинов частково регулювати (знижати) рівень гена eNOS. Однак в половині досліджень статини не продемонстрували покращення ендотелій-залежної дилатації [42]. Т. Janatuinen і співавт. [19] виявили, що правастатин збільшує міокардіальний кровоток, виміряний за допомогою позитронно-електронної резонансної томографії, у пацієнтів з низким АДМА, при цьому препарат був неефективним у пацієнтів з підвищеним АДМА. За думкою авторів, АДМА блокує eNOS, незважаючи на регульоване після лікування статинами кількість гена, і цю блокаду можна усунути додаванням L-аргінину. Це підтвердили результати рандомізованого контрольованого дослідження пацієнтів з підвищеною концентрацією АДМА. Симвастатин збільшував ендотелій-залежну вазодилатацію тільки в комбінації з L-аргینیном [9]. Назначення симвастатину не покращило ендотелій-залежну вазодилатацію ((6,2 ± 1,2) %),

однако комбинация симвастатина с L-аргинином значительно повышала эндотелий-зависимую вазодилатацию ( $(9,8 \pm 1,5) \%$ ).

Таким образом, добавление L-аргинина позволяет улучшить способность эндотелия противостоять нарушениям в сосудистой стенке под влиянием циркулирующих клеток крови, вазоконстрикции и свободных радикалов кислорода.

До настоящего времени не разработана стратификация факторов риска ССЗ при стеатозе печени. Останется не до конца понятным, может ли стабилизация течения стеатоза печени предотвратить или замедлить развитие и прогрессирование ССЗ. По-прежнему не ясно, на каком этапе начинает формироваться сердечно-сосудистый риск. M. Ekstedt и соавт. показали, что 14-летний риск смерти от ССЗ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом был вдвое выше, чем в общей популяции [13]. C. Söderberg и соавт. (2010) отметили, что именно неалкогольный стеатогепатит (но не стеатоз) ассоциируется с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью пациентов при наблюдении в течение 28 лет [35].

Понимание роли НАЖБП в развитии сердечно-сосудистых осложнений представляет интерес в плане разработки новых терапевтических стратегий. Выявление НАЖБП на стадии ультразвуковых изменений сопряжено с высоким риском ССЗ и обосновывает необходимость проведения скрининга и тщательного мониторинга оценки риска ССЗ у всех пациентов с НАЖБП. У таких пациентов важное значение имеет не только раннее лечение заболевания печени, но и связанных с ним факторов сердечно-сосудистого риска.

В этой связи представляет интерес включение в схемы терапии у данной категории пациентов натурального аминокислотного препарата «Бетаргин» (компания «Фармюнион»), обладающего оптимальным соотношением преимуществ и отвечающего всем целям патогенетического лечения (восстановление мембраны гепатоцитов и, как следствие, уменьшение цитолиза, уменьшение повреждения печени, снижение риска развития печеночных и сердечно-сосудистых осложнений), предусмотренным стандартами лечения Европейского общества по изучению печени (EASL).

«Бетаргин» представляет собой комбинацию двух натуральных аминокислот — аргинина (1 г) и бетаина (1 г) в виде раствора для перорального приема в ампулах по 10 мл. Получены неоспоримые доказательства влияния аргинина на увеличение артериального кровотока в печени, уменьшение венозного сопротивления в сис-

теме портальной вены, улучшение процессов печеночной микроциркуляции, уменьшение гипоксии ткани печени.

Применение «Бетаргина» у пациентов с НАЖБП и ССЗ обосновано способностью входящего в его состав аргинина влиять на эндотелиальную дисфункцию, что предполагает ингибирование продукции эндотелина-1 и усиление секреции оксида азота, нормализует функционирование эндотелия и тонус сосудов и является профилактикой прогрессирования фибротических изменений в печени у пациентов с ССЗ.

Изучение влияния аргинина на этанол-индуцированное поражение печени продемонстрировало достоверные гистологические изменения в печени в виде уменьшения стеатоза, снижения интенсивности воспалительных изменений и фиброза печени по сравнению с теми, кто прекратил прием этанола. Подобные позитивные морфологические изменения сопровождалось достоверным улучшением биохимических маркеров заболевания [32]. Показано влияние интраперитонеального введения L-аргинина в дозе 250 мг/кг на течение печеночной недостаточности, это сопровождалось повышением уровня нитритов/нитратов в крови посредством активации NOS [33].

Бетайн может функционировать как альтернативный донор метильных групп в реакции образования метионина из гомоцистеина, благодаря этому он замещает дефекты в реакциях метилирования, вызванные нарушением фолатного цикла и недостатком витамина B<sub>6</sub>. Одна из основных физиологических функций бетаина — участие в процессах трансметилирования в качестве донора метильных групп. Бетайн может также заменять S-аденозилметионин как донор метильных групп для прямого метилирования фосфатидилэтаноамина. Этот путь является альтернативным в образовании фосфатидилхолина.

Дефицит компонентов фолатного цикла и цикла гомоцистеин — метионин приводит к накоплению жира (триглицеридов) в печени.

В ряде экспериментальных работ, проведенных на лабораторных крысах, у которых моделировали токсическое поражение печени с помощью хлороформа, липополисахаридов, метотрексата и тетрахлорида углерода, показано положительное влияние бетаина на активность цитолитического синдрома и гистологическую активность ткани печени [8].

Монотерапия бетаином при неалкогольном стеатогепатите способствовала снижению уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, степени стеатоза печени, уменьшению некро-

ческих и воспалительных изменений и стадии фиброза в течение года [6].

Показано, что бетаин значительно увеличивает печеночный уровень S-аденозилметионина и снижает накопление триглицеридов в печени при этанол-индуцированном поражении печени у крыс. Кроме того, назначение бетаина приводило к частичному обратному развитию стеатоза даже при продолжении потребления алкоголя. В эксперименте бетаин вызывал значимое увеличение секреции желчи у крыс, а также повышение содержания желчных кислот и нормализацию липидного метаболизма в сыворотке крови у кроликов с экспериментальным атеросклерозом. Предполагают, что трансформация холестерина в желчные кислоты является одним из механизмов антиатеросклеротического действия бетаина.

Лечение бетаином в течение 12 мес пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сопровождалось достоверным снижением уровня трансаминаз, улучшением гистологических показателей (степень стеатоза, некротически-воспалительные изменения и стадия фиброза). Переносимость терапии была хорошей [3].

Учитывая многообразие эффектов «Бетаргина», содержащего необходимые для организма аминокислоты, препарат можно успешно применять у пациентов с атерогенной дислипидемией в сочетании со статинотерапией. С одной стороны, такой синергизм способствует увеличению концентрации NO под влиянием статинов уже через 2 нед после начала лечения и улучшает биоусвояемость продуцируемых эндотелием NO [20]. С другой стороны, препарат оказывает протективное действие на гепатоциты, предупреждая «нежелательные» эпизоды статинотерапии. Опыт использования «Бетаргина» свидетельствует о его хорошем профиле безопасности. В этой связи сочетание статинов и «Бетаргина»

при лечении НАЖБП и атерогенной дислипидемии с целью профилактики кардиоваскулярных событий оправдано и перспективно.

Установлено достоверное уменьшение давления в воротной вене, увеличение скорости портального кровотока у больных с застойной гепатопатией на фоне хронической правосторонней сердечной недостаточности, принимавших перорально «Бетаргин» в дозе 8 г/сут на протяжении 2 мес [4].

Анализ данных литературы относительно связи метаболических процессов при патологии сердечно-сосудистой системы и печени, биологических эффектов аргинина и бетаина, а также собственный опыт применения препарата «Бетаргин» позволяют прийти к заключению о том, что его можно рассматривать в качестве универсального цитопротектора при лечении широкого спектра заболеваний печени, сопровождающихся ССЗ, который потенциально способен модулировать кардиоваскулярный риск.

Современный комплексный препарат «Бетаргин» кардиогаптопротективного действия способен усиливать детоксицирующие эффекты, положительно влияет на ведущие метаболические процессы в организме, способствуя уменьшению воспалительного процесса, замедлению прогрессирования патологических процессов в печени, фиброза и трансформации в цирроз печени, улучшению прогноза у больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией, и улучшению качества их жизни.

Комплексная оценка факторов риска как патологии печени, так и ССЗ лежит в основе первичной и вторичной профилактики состояний, обусловленных атеросклерозом. Своевременное и адекватное добавление «Бетаргина» к комплексной базисной терапии с учетом диагноза пациента и его сердечно-сосудистого риска позволяют достичь существенного терапевтического эффекта.

## Список литературы

1. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // Кардиосоматика. — 2011. — Т. 2, № 3. — С. 67–73.
2. Вялов С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз // Consilium Medicum. Кардиол. — 2012. — № 5. — Т. 14. — С. 41–45.
3. Микулинский Ю.Е. Отчет о проведении сравнительных исследований препаратов-гепатопротекторов цитрааргинина, глутаргина, эссенциале, силибора, легалона ООО «Вирола» Лаборатории ДНК-технологий (г. Харьков, 2002) // Нов. мед. и фармац. — 2003. — № 1. — С. 3.
4. Руденко Н.Н., Агибалов А.Н., Дорофеев А.Е. и др. Клиническое применение цитрааргинина в лечении больных с декомпенсированным циррозом печени // Сучасна гастроентерол. — 2001. — № 2. — С. 62–63.
5. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 2. — С. 3–10.
6. Abdelmalek M.F., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2711–2717.



7. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 46. — P. 1387–1391.
8. Betaine. Monograph // *Altern. Med. Rev.* — 2003. — N 8. — P. 193–196.
9. Boger G.I., Maas R., Schwedhelm E. et al. Improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin is potentiated by combination with L-arginine in patients with elevated asymmetric dimethylarginine levels // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Suppl. — 525A.
10. Boger R.H., Bode-Böger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2001. — Vol. 41. — P. 79–99.
11. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1813–1818.
12. Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels G. et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 1489–1496.
13. Ekstedt M., Franzén L., Mathiesen U.L. et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 135–141.
14. Goland S., Shimoni S., Zornitzki T. et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 949–955.
15. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13 (10). — P. 1579–1584.
16. Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. 2467.
17. Henderson N.C., Iredale J.P. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution // *Clin. Sci.* — 2007. — Vol. 112. — P. 265–280.
18. Ikegami T., Zhang Y., Matsuzaki Y. Liver fibrosis. Possible involvement of EMT // *Cells Tissues Organs*. — 2007. — Vol. 185. — P. 213–221.
19. Janatuinen T., Laakso J., Laaksonen R. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults // *Vasc. Med.* — 2003. — Vol. 8. — P. 185–189.
20. John S., Delles C., Jacobi J., Schlaich M.P. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37 (5). — P. 1351–1358.
21. Kaimori A., Potter J., Kaimori J. et al. TGF- $\beta$  1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in-vitro // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282. — P. 22089–22101.
22. Kantartzis K., Rittig K., Cegan A. et al. Fatty liver is independently associated with alterations in circulating HDL2 and HDL3 subfractions // *Diabetes Care*. — 2008. — N 31. — P. 366–368.
23. Karasek M.A. Does transformation of microvascular endothelial cells into myofibroblasts play a key role in the etiology and pathology of fibrotic disease? // *Med. Hypotheses*. — 2007. — Vol. 68. — P. 650–655.
24. Kotronen A., Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — N 28. — P. 27–38.
25. Lee J.S., Semela D. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericytes? // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 45. — P. 817–825.
26. Ling S., Shu-zheng Lü. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity // *Chinese Med J.* — 2011. — Vol. 124 (6). — P. 867–872.
27. Loria P., Lonardo A., Bellentani S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. — 2007. — Vol. 17, N 9. — P. 684–698.
28. Lundman P., Eriksson M.J., Stuhlinger M. et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38. — P. 111–116.
29. Mirbagheri S.A., Rashidi A., Abdi S. et al. Liver: an alarm for the heart? // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27. — P. 891–894.
30. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 1141–1146.
31. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention // *Lipids*. — 2010. — Vol. 45. — P. 907–914.
32. Nanji A.A., Jokelainen K., Lau G.K. Arginine reverses ethanol-induced inflammatory and fibrotic changes in liver despite continued ethanol administration // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — Vol. 299 (3). — P. 832–839.
33. Nikolic J., Stojanovic L., Pavlovic R. et al. The role of L-arginine in toxic liver failure: interrelation of arginase, polyamine catabolic enzymes and nitric oxide synthase // *Amino Acids*. — 2007. — Vol. 32. — P. 127–131.
34. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 47. — P. 51–58.
35. Söderberg C., Stål P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up // *Hepatology*. — 2010. — N 51 (2). — P. 595–602.
36. Suzuki T., Hirata K., Elkind M.S. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS) // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156. — P. 405.
37. Targher G., Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease // *Arteriosclerosis*. — 2007. — Vol. 191. — P. 235–240.
38. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabet. Med.* — 2006. — Vol. 23. — P. 403–409.
39. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1325–1330.
40. Targher G., Day C., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341–1350.
41. Vallance P., Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1023–1030.
42. Van Venrooij F.V., van de Ree M.A., Bots M.L. et al. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 1211–1216.
43. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 42. — P. 473–478.
44. Wang H., Liu J. Descriptive study of possible link between cardioankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases // *BMJ. — Open*. — 2013. — Vol. 3 (3). — P. 1243.
45. Winau F., Hegasy G., Weiskirchen R. et al. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T-cell responses // *Immunity*. — 2007. — Vol. 26. — P. 117–129.
46. Wong V.W., Hui A.Y., Tsang S.W. et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4 (9). — P. 1154–1161.
47. Yang Y., Pan X., Lei W. et al. Regulation of transforming growth factor- $\beta$ 1-induced apoptosis and epithelial-to-mesenchymal transition by protein kinase A and signal transducers and activators of transcription 3 // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 8617–8624.
48. Zhao L., Burt A.D. The diffuse stellate cell system // *J. Mol. Hist.* — 2007. — Vol. 38. — P. 53–64.
49. Zoccali C., Bode-Böger S.M., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 2113–2117.

О. В. Колеснікова

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

## Сучасний пацієнт із захворюванням печінки та патологією серцево-судинної системи: який вибір зробити?

Висвітлено питання поєднаної патології печінки та серцево-судинної системи. Нині стеатоз печінки, який є стадією ініціації практично всіх захворювань печінки, перебігає на тлі серцево-судинних захворювань, котрі лідирують у структурі захворюваності та смертності і є актуальною міждисциплінарною проблемою. Своєчасна діагностика метаболічних порушень, виявлення патології печінки та серця на початкових стадіях дають змогу призначити необхідні лікарські препарати у максимально ранні терміни, що поліпшує результати лікування. У комплексній терапії зазначених станів рекомендується застосовувати кардіо гепатопротектор «Бетаргін», що зумовлено його високою ефективністю та безпекою. Використання в цьому препараті комбінації аргініну та бетаїну, які володіють багатьма позитивними ефектами, дає змогу зменшити ризик поліпрагмазії.

**Ключові слова:** захворювання печінки, серцево-судинні захворювання, ендотеліальна дисфункція, «Бетаргін».

O. V. Kolesnikova

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

## The modern patient with liver disease and pathology of cardiovascular system: what choice to make?

The article highlights the issues of combined pathology of the liver and cardiovascular system. Currently, hepatic steatosis, which is almost initiating stage all for the liver disease develops against the background of cardiovascular diseases, which are leading in the structure of morbidity and mortality, and is an actual interdisciplinary problem. The timely diagnosis of metabolic disorders, identification of liver disease and heart at early stages allows the administration of the needed medicinal agents at the very early stages, thus improving the treatment outcomes. In the treatment of the above conditions it is recommended to use cardio-hepatoprotector *Betargin*, due to its high efficiency and safety. This agent has the combination of arginine and betaine in its composition, which has a lot of favorable effects and allow the reducing of polypharmacy risk.

**Key words:** liver disease, cardiovascular disease, endothelial dysfunction, *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, вул. Постишева, 2а  
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 березня 2014 р.