



Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ

Печінкові та позапечінкові ефекти лікувального комплексу з L-аргініном та бетаїном у хворих із метаболічним синдромом

Висвітлено сучасні погляди на роль печінки в розвитку метаболічного синдрому і вплив аргініну та бетаїну на функціональний стан печінки, серцево-судинну систему, ліпідний обмін. Показано можливості застосування «Бетаргіну» для лікування і профілактики прогресування метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, серцево-судинний ризик, дисліпідемія, аргінін, бетаїн.

Україна посідає одне з провідних місць у світі за поширеністю та смертністю від серцево-судинних захворювань. Це пов'язано з наявністю високого кардіоваскулярного ризику у великого контингенту населення. Серед чинників ризику серцево-судинних захворювань важливу роль відводять метаболічному синдрому (МС) — комбінації абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії, неалкогольної жирової хвороби печінки, порушень регуляції артеріального тиску (АТ), функцій ендотелію, системи гемостазу з розвитком артеріальної гіпертензії (АГ), наявністю маркерів хронічного субклінічного запалення [3, 6, 29].

Медичне та соціальне значення неалкогольного МС зумовлено його високою частотою, ураженням осіб молодого та середнього віку, схильністю до прогресування та розвитком ускладнень серцево-судинної системи. Наявність МС у 3—6 разів збільшує ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Для діагностики МС використовують критерії, запропоновані Національною освітньою програмою з холестерину США в 2001 р. (АТР ІІІ). Згідно з цими критеріями, діагноз МС устанавлюють за наявності трьох і більше з п'яти ознак: збільшення обводу талії (ОТ) (понад 102 см у чоловіків та 88 см у жінок), підвищення рівня тригліцеридів (ТГ)

(понад 1,7 ммоль/л), зниження вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (нижче за 1 ммоль/л у чоловіків та 1,3 ммоль/л у жінок), підвищення рівня АТ (понад 130/85 мм рт. ст.), підвищення рівня глікемії (понад 6,1 ммоль/л) [3, 4, 6, 29].

Для більш раннього виявлення груп підвищеного ризику у 2005 р. Всесвітньою федерацією цукрового діабету (IDF) були затверджені «жорсткіші» критерії МС: абдомінальне ожиріння (ОТ > 94 см для чоловіків і ОТ > 80 см для жінок) та наявність двох або більше з таких критеріїв: ТГ > 1,7 ммоль/л; ХС ЛПВЩ < 1,0 для чоловіків і < 1,3 ммоль/л для жінок чи гіполіпідемічна терапія; АТ > 130/85 мм рт. ст. (чи антигіпертензивна терапія), гіперглікемія натще > 5,6 ммоль/л (чи порушення толерантності до глюкози, чи ЦД 2 типу). У США МС визнано захворюванням, якому присвоєно ідентифікаційний номер та код — ICD-9-CM, 277.7 [3, 6, 29].

Серед ознак МС найчастішими вважають абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність (ІР). Між масою абдомінального жиру та ІР є залежність. Так, збільшення вмісту вісцеральної жирової тканини з 0,5 до 1,8 кг призводить до зменшення чутливості тканин до інсуліну на 60%. Зміни біохімічних маркерів МС можуть виявлятися до виникнення клінічних ознак ураження серцево-судинної системи та ЦД. Результати Фремінгемського дослідження (Framing-

ham Offspring Study) свідчать про прямо пропорційний зв'язок між частотою розвитку МС та рівнем таких біохімічних маркерів, як інгібітор активатора плазміногену та альдостерон. Інгібітор активатора плазміногену бере участь у регуляції обміну жирової тканини, розвитку ожиріння та ІР. На його синтез впливають інсулін, глюкокортикоїди, ангіотензин ІІ, цитокіни та жирні кислоти. Виявлено також зв'язок між рівнем альдостерону та розвитком ІР і такими показниками МС, як АГ, рівень ТГ, ОТ та зниження рівня холестерину ХС ЛПВЩ. Незалежно від критеріїв абдомінальне ожиріння є обов'язковим фактором постановки діагнозу МС [3–6, 23, 29].

Метааналіз результатів досліджень, проведених протягом 28 років (1980–2008), показав, що абдомінальне ожиріння є більш інформативним предиктором виживаності хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), ніж індекс маси тіла (ІМТ). Наявність абдомінального ожиріння прямо пропорційно, а ІМТ — зворотно пропорційно корелювали з рівнем смертності незалежно від тютюнокуріння та статі. Таким чином, у пацієнтів з МС маркером ожиріння є збільшення ОТ, навіть у пацієнтів з ІХС, які мають нормальний ІМТ.

У 2011 р. прийнято нові рекомендації Європейської асоціації кардіологів та Європейської асоціації атеросклерозу з лікування дисліпидемії, відповідно до яких при оцінці ризику за шкалою SCORE враховують рівень ЛПВЩ [7, 8].

Формування МС у чоловіків залежить від ступеня абдомінального ожиріння, а у жінок — від віку. Залежність між вираженістю абдомінального ожиріння та виявами МС виникає у пременопаузі та збільшується в менопаузі. У дослідженні EUROASPIRE показано, що з віком у жінок збільшується частота абдомінального ожиріння та зростає рівень ХС ЛПВЩ, поглиблюються порушення вуглеводного обміну аж до розвитку ЦД.

Серед маніфестацій МС важливе місце посідають неалкогольний стеатоз та стеатогепатит (НАСГ). Темпи зростання частоти НАСГ відповідають темпам збільшення кількості хворих з МС. У країнах Європи НАСГ є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки (у 10–24%). У США у структурі захворювань печінки НАСГ посідає перше місце — на його частку припадає 20–30% [1, 11–13, 46].

В основі розвитку стеатозу печінки лежать порушення ліпідного обміну, зумовлені дисбалансом між підвищеним надходженням жирних кислот або їх попередників у печінку, порушеннями метаболізму ліпідів у гепатоцитах (посилення синтезу та зменшення окиснення жирних

кислот у мітохондріях) та здатністю органа до елімінації ТГ. Абдомінальні адипоцити мають високу щільність рецепторів до катехоламінів, вони також дуже чутливі до гормональних впливів. Вільні жирні кислоти (ВЖК), які вивільнюються в результаті інтенсивного ліполізу вісцерального жиру, у великій кількості надходять у печінку, що спричиняє розвиток стеатозу печінки, зменшення деградації інсуліну гепатоцитами та розвиток гіперінсулінемії [10, 17, 20]. Надмірна кількість ВЖК у тканині печінки стимулює процеси вільнорадикального окиснення та призводить до накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які мають токсичний та пошкоджувальний ефекти. Стимуляція ПОЛ може бути причиною прогресування стеатозу в стеатогепатит [38, 45].

При НАСГ змінюються не лише цитоплазма гепатоцитів за типом жирової дистрофії та їх цитоскелет, а і вени, артерії та лімфатичні судини портальних трактів, виникають стази і тромби в судинах, спостерігається надмірне нагромадження позаклітинних матриксних протеїнів, включаючи колаген [11–13].

Основна мета лікування хворих з МС — максимально знизити загальний ризик серцево-судинної захворюваності та летальності. Для цього необхідно вжити комплексних заходів, спрямованих на усунення основних причин МС — гіподинамії та надмірного харчування, які спричиняють енергетичний дисбаланс, а також на зміну функціонального стану печінки — основного органа метаболізму та нормалізацію серцево-судинної системи — органа-мішені при МС.

Серед методів профілактики та лікування хворих на МС основним є зміна способу життя та харчування. Без цього інші методи корекції не дадуть необхідного ефекту. Про це свідчить той факт, що, незважаючи на велику кількість медичних препаратів, людство програє боротьбу з ожирінням, МС, ЦД та іншими захворюваннями надлишкового харчування. Досвід деяких розвинених країн Європи, а також Японії та Австралії, які за допомогою засобів масової інформації та освітніх програм змогли роз'яснити населенню важливість здорового харчування та занять спортом, свідчить про тенденцію до зменшення кількості осіб з ожирінням, ЦД, серцево-судинними катастрофами [4, 6, 29].

Основними принципами харчування пацієнтів з МС є помірне зниження енергетичної цінності раціону, який має включати нежирні сорти м'яса, птиці, риби, яйця, бобові, овочі, нежирні молочні продукти, страви з цілісних зернових круп (гречка, кукурудзяна). У харчуванні змен-

шують кількість жиру і простих вуглеводів, включаючи фруктові соки, мед і солодкі фрукти. Для адаптації до здорового харчування раціон змінюють поступово. Рекомендують збільшити фізичну активність. У лікуванні не використовують такі методи, як голодування, дієти з калорійністю 1000 ккал/добу і менше. Значне обмеження калорійності раціону запускає режим економії, посилює жирову інфільтрацію печінки, чинить негативний вплив на м'язи.

Перспективним у лікуванні МС є поліпшення функціонального стану печінки та судинної системи. З цією метою доцільним є застосування кофакторів метаболізму та середників натурального походження, які мають позитивний вплив як на печінку, так і на судинну систему. Значний інтерес у цьому плані викликає комбінований препарат «Бетаргін», до складу якого входять амінокислота L-аргінін та ліпотропна сполука бетаїн.

Печінкові ефекти аргініну. Аргінін застосовують у гепатологічній практиці з 1960-х. В організмі L-аргінін використовується для функціонування багатьох процесів. За участю ферменту аргінази L-аргінін розпадається на L-орнітин і сечовину, що забезпечує елімінування замінних нітровмісних речовин з організму. L-аргінін є незамінним компонентом циклу сечової кислоти. Цей шлях дає змогу постійно видаляти токсичний аміак (NH₃) з організму. Побічний продукт цієї реакції, L-орнітин, є попередником для синтезу поліамінів — молекул, незамінних для проліферації і диференціювання клітин печінки та інших органів. Аргінін збільшує знешкодження аміаку в печінці, сприяючи перетворенню аміаку на сечовину, зв'язує токсичні іони амонію, які утворюються при катаболізмі білків у печінці. L-аргінін використовують для лікування гострої та хронічної печінкової енцефалопатії [2, 9, 16, 21].

L-аргінін позитивно впливає на стан клітинних мембран завдяки властивостям знижувати в'язкість білково-ліпідного контакту і нормалізувати активність ферментів системи цитохрому P450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки, зокрема окиснення ксенобіотиків. Останніми роками виявлено позитивний вплив L-аргініну на прооксидантно-антиоксидантний баланс печінки в експерименті [2, 9, 16, 21].

Системні впливи L-аргініну. Цілісність та фізіологічна функція ендотелію судин є основою здоров'я серцево-судинної системи. Дисфункція ендотелію судин — ранній патофізіологічний і незалежний предиктор несприятливого прогнозу при більшості серцево-судинних захворю-

вань. Ендотелій артеріальних судин — це шар клітин на базальній мембрані, які виконують автокринну, паракринну та ендокринну функцію, що сприяє підтриманню балансу контррегуляторних шляхів, які беруть участь у вазомоторних реакціях, проліферації клітин, тромбоутворенні, запаленні та оксидативному стресі. Клітини ендотелію також залучені в процес модулювання активності лейкоцитів і тромбоцитів, інгібують адгезію лейкоцитів і діapedез, підтримують непроникність бар'єра для клітин крові і плазматичних білків.

На регуляцію судинного русла значною мірою впливає оксид азоту (NO), відомий як ендотеліальний фактор релаксації. NO утворюється в ендотелії під час перетворення L-аргініну на L-цитрулін за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах та відповідає за синтез базального рівня NO і зміну його рівня у відповідь на фізичні стимули і молекули агоністи. Цей процес (ендотеліозалежна вазодилатація) лежить в основі регуляції регіонального кровотоку [2, 9, 19, 41].

Вміст L-аргініну в крові залежить від кількості спожитого з їжею аргініну, метаболізму білків та ендогенного синтезу L-аргініну. Основними органами, в яких відбувається синтез L-аргініну, є нирки та печінка, де L-аргінін синтезується з L-цитруліну, який утворюється переважно в тонкому кишечнику. У печінці синтезується достатня кількість L-аргініну, який використовується в циклі сечової кислоти, і практично не впливає на концентрацію L-аргініну в системній циркуляції. Клітини, котрі містять NOS, мають здатність до реутилізації L-цитруліну в циклі аргінін-цитрулін. L-аргінін також необхідний для синтезу креатину, який у фосфорильованій формі (креатинфосфат) є незамінним джерелом енергії для скорочення м'язів. Продукт його деградації — креатинін виводиться клубочками нирок. Його використовують як сурогатний маркер фільтраційної здатності клубочків нирок [2, 9].

Більшість ефектів аргініну пов'язують з тим, що він є попередником NO. Останній міститься в усіх тканинах тіла і відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної, імунної та нервової систем. NO інгібує адгезію мононуклеарів, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладенької мускулатури судин, вироблення реактивних форм кисню. У фізіологічних умовах NO бере участь в адаптації судинної системи до підвищених фізичних навантажень згідно з метаболічними потребами. Дефіцит NO може призво-

дити до тяжких захворювань, зокрема АГ, ІХС та атеросклерозу. Дані доказової медицини дають підставу вважати, що введення L-аргініну поліпшує ендотеліальну функцію при стенокардії, зменшує серцево-судинну недостатність, гіперхолестеринемію. Зазначені ефекти визначаються не лише можливістю збільшення продукції NO, а й антиоксидантними ефектами, спричиненими зниженням концентрації супероксиданіон-радикала, який вивільняється з ендотелію [19, 41, 42, 48].

Зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції, вільнорадикального пошкодження мембран клітин, зниження активності імунної системи, пригнічення сексуальної функції. Дефіцит NO може виникнути внаслідок зниження його синтезу або підвищення оксидативної інактивації. За даними деяких досліджень, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Перорально введений L-аргінін легко всмоктується і є субстратом для синтезу NO, білків, сечовини, креатину, вазопресину. L-аргінін, підвищує синтез NO, і зменшує вияви дисфункції ендотелію, має антиоксидантну дію. Клінічні випробування продемонстрували ефективність аргініну у різних категорій пацієнтів. Повідомляється, що пероральне введення аргініну значно зменшує систолічний тиск у пацієнтів з гіпертонією, пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, реципієнтів ниркових трансплантатів, вагітних [19, 41, 42, 48].

Результати метааналізу свідчать, що ефект L-аргініну залежить від початкового стану ендотелію. Застосування L-аргініну не спричиняє збільшення ендотеліозалежної вазодилатації у здорових індивідуумів з нормальною функцією ендотелію, тоді як при порушенні функції ендотелію препарат є ефективним.

У разі типової дієти людина отримує 3–6 г L-аргініну на добу. Основними джерелами L-аргініну є насіння, пшеничні зародки, овес, бобові (соя, горох, квасоля), м'ясо, горіхи, риба, желатин, молочні та морепродукти. Так, 1 г білка в раціоні містить близько 54 мг L-аргініну. З віком вміст L-аргініну в крові зменшується, а при МС та захворюваннях печінки потреба в ньому зростає.

Бетаїн

Бетаїн відомий медицині понад сто років. Уперше його виділили з екстракту цукрових буряків (*Beta vulgaris*). Це похідне амінокислоти гліцину — триметилгліцин. В організмі він синтезується шляхом окиснення холіну або надходить з їжею [14, 15, 26].

Печінкові ефекти бетаїну. Біологічне значення бетаїну виявили на експериментальних моделях цирозу печінки в 1942 р. Воно було підтверджене іншими дослідженнями. Дослідники встановили, що бетаїн може замінити холін і функціонувати як ефективний донор метильних груп при харчовій недостатності метіоніну. Бетаїн здатний запобігати накопиченню ліпідів у печінці. Його визнано ефективним ліпотропним агентом. Метаболізм бетаїну пов'язаний з обміном холіну та метіоніну [26, 31, 34, 45].

Однією з важливих функцій холіну є синтез фосфатидилхоліну, компонента клітинних мембран та обов'язкового компонента ЛПВЩ. Бетаїн бере участь у реакціях метилювання, в яких відбувається передача карбонової групи від деяких амінокислот через фолатний цикл у циклі гомоцистеїн-метіонін і далі до фосфатидилхоліну. Формування фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіна є однією з найважливіших реакцій метилювання. Бетаїн у цих реакціях сприяє перетворенню гомоцистеїну на метіонін. Завдяки цьому бетаїн може замінити дефекти в реакціях метилювання, спричинені порушенням фолатного циклу або синтезу деяких вітамінів. При цих порушеннях участь бетаїну в перетворенні гомоцистеїну на метіонін стає вирішальною. Бетаїн може також замінювати S-аденозилметіонін у реакціях синтезу фосфатидилхоліну. Антистеатогенна та антифібротична дія бетаїну асоціюється з його властивостями зменшувати рівень гомоцистеїну в крові та нормалізувати вміст аденозину в печінці [14, 15, 26, 28, 37].

Дефекти фолатного циклу і циклу гомоцистеїн-метіонін є поширеними порушеннями і спостерігаються при жировій хворобі печінки. Є дані про ефективність бетаїну при лікуванні хворих з неалкогольним стеатогепатитом, підтверджені біохімічними показниками і результатами гістологічного дослідження печінки [28, 37].

Системні впливи бетаїну. Участь бетаїну в обміні метіоніну сприяє зниженню в крові рівня гомоцистеїну. Підвищений рівень гомоцистеїну в крові є важливою причиною розвитку атеросклерозу. Гомоцистеїн пошкоджує стінку артерій, що призводить до накопичення в місці пошкодження макрофагів, які захоплюють холестерин та спричиняють запальний процес. Високий рівень гомоцистеїну спричиняє порушення функції ендотелію, проліферацію гладеньком'язових клітин судин, активацію тромбоцитів і посилює процеси коагуляції, що призводить до посилення тромботворення. Показано, що збільшення рівня гомоцистеїну на 5 мкмоль/л підвищує ризик атеросклеротичного ураження коронарних артерій і

ризик інфаркту міокарда у жінок на 80 %, у чоловіків — на 60 % [28, 37, 43, 45].

Бетаїн також діє як антиоксидант, бере участь у регуляції синтезу NO, синтезі креатину та карнітину, що поліпшує стан м'язової тканини. Бетаїн також відіграє провідну роль у регуляції клітинної гідратації і утриманні цитоплазмою клітин необхідної кількості води [14, 15, 43, 45].

Бетаїн виявлено у різних продуктах. Він також синтезується в печінці та нирках з холіну. Для людини норма споживання бетаїну становить від 100 до 800 мг/добу. До продуктів, багатих на бетаїн, належать (мг/100 г): пшеничні висівки — 1339, шпинат — 600–645, буряк — 114–297, пшеничний хліб грубого помелу — 226, креветки — 219.

За наявності стеатогепатозу, стеатогепатиту будь-якої етіології, МС, захворювань серцево-судинної системи потреби в аргініні та бетаїні зростають, тому доцільним є вживання комплексного препарату «Бетаргін», 1 ампула якого (10 мл) містить аргініну цитрату нейтрального — 1 г, бетаїну основного — 1,0 г. Застосування «Бетаргину» на тлі дієтичних рекомендацій дає змогу ефективніше зменшити жирову інфільтрацію печінки, нормалізувати метаболічні порушення, поліпшити стан серцево-судинної системи та уникнути побічних ефектів дієтичного лікування у хворих на МС. Застосування дієтичних обмежень супроводжується низкою небажаних ефектів, таких як гіперліпідемія, гіперкоагуляція, посилення стеатозу та стеатогепатиту, зумовлених підвищенням ліполізу в жировій тканині, та надмірне надходження вільних жирних кислот у кров та печінку.

Мета дослідження — вивчити вплив аргініну у поєднанні з бетаїном на вміст ліпідів і гомоцистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи

Обстежено 50 хворих на НАСГ у поєднанні з ГХ на тлі абдомінального синдрому. Жінок було 29 (58 %), чоловіків — 21 (42 %). Вік хворих — від 38 до 60 років. Використовували загальноклінічні методи обстеження: опитування, антропометричні показники, добовий моніторинг АТ, електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, лабораторні та біохімічні дослідження. Для діагностики надлишкової маси тіла та ожиріння використовували ІМТ, який визначали за формулою Кетле. Для визначення фенотипу ожиріння проводили візуальну оцінку локалізації жирових відкладень — у верхній і нижній половині тулуба. Визначали

ОТ і відношення обводу талії до обводу стегон.

Для заперечення вірусної етіології гепатиту визначали серологічні маркери вірусного гепатиту В (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAbIgM і IgG), за допомогою полімеразної ланцюгової реакції — ДНК вірусного гепатиту С (anti-HCV) і РНК. У сироватці крові досліджували вміст загального білірубину та його фракцій, білкових фракцій, активність трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ)), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), тимолову пробу. У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ЛПВЩ і гомоцистеїну.

Залежно від призначеного лікування виділено дві групи хворих: у групі порівняння (n = 25) рекомендували зменшити в раціоні продукти, багаті на вуглеводи і жири, збільшити фізичну активність, в основній групі (n = 25) — додатково призначали «Бетаргін» по 1 ампулі двічі на добу протягом 12 тиж.

Результати та обговорення

Загальний стан хворих був задовільним. Основною скаргою було збільшення маси тіла у 96 %. Хворі скаржилися на загальну слабкість (98 %), відчуття тяжкості в правому підребер'ї, яке найчастіше виникало після їди, метеоризм. У більшості хворих мало місце порушення харчової поведінки — зниження відчуття ситості під час їди відзначали 39 (78 %), ранкову анорексію — 32 (64 %), синдром нічної їди — 36 (72 %) хворих. Аналіз фізичної активності виявив, що більшість хворих були зайняті діяльністю, яка не потребувала значних фізичних затрат.

Згідно з результатами сонографічного дослідження, в усіх пацієнтів виявлено помірне збільшення розміру печінки, дифузне ущільнення паренхіми печінки, сонографічні ознаки стеатозу печінки. Вивчення показників функціонального стану печінки показало помірне (не більше ніж у 1,5 разу) підвищення активності АЛТ та АСТ. За результатами вивчення вмісту в крові ліпідів діагностовано дисліпідемію, яка характеризувалася підвищенням рівня ЗХ, ХС ЛПНЩ і зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ. У 14 хворих основної групи і 13 — групи порівняння виявлено підвищений рівень у крові гомоцистеїну.

Однією з важливих змін, характерних для НАСГ у поєднанні з ГХ, є розвиток атерогенної дисліпідемії. Гіперхолестеринемія значно погіршує перебіг захворювання і є чинником розвитку таких небезпечних для життя ускладнень з

Таблиця. Вміст ліпідів та гомоцистеїну в крові пацієнтів до та через 4 місяці лікування, ммоль/л

Показник	Здорові (n = 17)	Основна група (n = 25)		Група порівняння (n = 25)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний холестерин	4,17 ± 0,09	7,12 ± 0,15*	5,97 ± 0,12 [#]	7,60 ± 0,24*	6,88 ± 0,18
ХС ЛПНП	2,31 ± 0,07	5,78 ± 0,23*	4,25 ± 0,15 [#]	5,81 ± 0,24*	5,26 ± 0,17
ХС ЛПВП	1,65 ± 0,04	0,89 ± 0,02*	1,04 ± 0,03 [#]	0,91 ± 0,03*	0,96 ± 0,04
Тригліцериди	1,62 ± 0,05	5,15 ± 0,24*	3,16 ± 0,13 [#]	5,07 ± 0,14*	4,79 ± 0,16
Гомоцистеїн	10,3 ± 0,35	27,5 ± 3,6*	16,6 ± 1,5 [#]	25,3 ± 2,3*	23,1 ± 2,5

Примітка. * Різниця щодо здорових осіб статистично значуща (p < 0,05???)

[#] Різниця щодо значень до лікування статистично значуща (p < 0,05???)

боку серцево-судинної системи, як інфаркт міокарда та інсульт. Дані про вміст ліпідів у крові хворих наведено в таблиці.

У хворих виявлено дисліпідемію з підвищенням у сироватці крові рівня ЗХ, ХС ЛПНП та зниженням вмісту ХС ЛПВП (p < 0,001). Однією із специфічних змін ліпідного обміну, характерних для НАСГ, є підвищення в крові концентрації ТГ — у 3,2 разу у хворих основної групи і в 3,1 разу у хворих групи порівняння (p < 0,001).

Визначення вмісту ліпідів у сироватці крові хворих через 4 міс від початку лікування показало, що у хворих основної групи спостерігається позитивна динаміка ліпідного спектра сироватки крові, про що свідчить зменшення вмісту атерогенних ліпідів і підвищення рівня ХС ЛПВП. Концентрація ЗХ у сироватці крові хворих основної групи після лікування зменшилася в 1,2 разу, вміст ХС ЛПНП — в 1,4 разу (p < 0,001). Найбільший вплив запропонованого лікувального комплексу виявлено на вміст у сироватці крові ТГ — у хворих основної групи через 4 міс лікування він зменшився в 1,6 разу (p < 0,001). Уста-

новлено підвищення в 1,2 разу рівня ХС ЛПВП після лікування в крові хворих основної групи.

Збільшення вмісту в крові гомоцистеїну вважається одним з чинників підвищеного ризику атеросклеротичного ураження судинної стінки. У хворих в основній групі після лікування концентрація гомоцистеїну в крові була значно нижчою порівняно з показником до лікування, що зумовлено поліпшенням процесів перетворення гомоцистеїну на метіонін під впливом бетайну (p < 0,01).

Висновки

Розвиток неалкогольного стеатогепатиту на тлі абдомінального ожиріння супроводжується значними змінами ліпідного спектра крові (збільшенням вмісту атерогенних ліпідів), що підвищує ризик розвитку небезпечних ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Виявлено нормалізувальний ефект препарату «Бетаргін», який містить L-аргінін і бетайн, на показники ліпідного обміну та концентрацію гомоцистеїну в крові.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Причини і метаболічні наслідки неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 8–16.
2. Гранік В.Г. Метаболізм L-аргініну // Хім-фарм. журн. — 2003. — № 3. — С. 3–20.
3. Динаміка стану здоров'я населення України та регіональні особливості (аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. — К., 2012. — С. 63–75.
4. Ждан В.М., Шилкіна Л.М., Борисова З.О. та ін. Аспекти профілактичної медицини в програмах підготовки сімейного лікаря // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2010. — Т. 10, № 2. — С. 151–152.
5. Ивашкин М.В., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболічні порушення при ожирінні // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — № 20 (1). — С. 4–13.
6. Мамедов М.Н. Метаболічний синдром — більше, ніж комбінація факторів ризику: принципи діагностики і лікування. — М.: Вервагфарма, 2006. — С. 7–42.
7. Рекомендации ESC/EASD 2007 г.: лечение больных сахарным диабетом с целью снижения кардиоваскулярного риска // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2 (03). — С. 71–82.
8. Рекомендации Европейского общества кардиологов щодо профілактики серцево-судинних захворювань // Рациональная фармакотерапия. — 2008. — № 2/1. — С. 32–43.

9. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 4. — С. 121—127.
10. Степанова О.В., Кравченко Н.О. Диагностивання інсуліно-резистентності за допомогою критеріїв для метаболічного синдрому (АТР ІІІ) та неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 2 (52). — С. 5—9.
11. Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3. — С. 88—95.
12. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 1 (51). — С. 89—95.
13. Arias L.M., Alter H.J., Boyer J.L. et al. The Liver: Biology and Pathobiology. — Malden, MA, Wiley-Blackwell West Sussex, UK, 2009. — 1216 p.
14. Atkinson W., Elmslie J., Lever M. et al. Dietary and supplementary betaine: acute effects on plasma betaine and homocysteine concentrations under standard and postmethionine load conditions in healthy male subjects // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87 (3). — P. 577—585.
15. Atkinson W., Slow S., Elmslie J. et al. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2009. — Vol. 19 (11). — P. 767—773.
16. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial // Kardiol. Pol. — 2005. — Vol. 62. — P. 421—428.
17. Bell M., Wang H., Chen H. et al. Consequences of lipid droplet coat protein downregulation in liver cells: abnormal lipid droplet metabolism and induction of insulin resistance // Diabetes. — 2008. — Vol. 57 (8). — P. 2037—2045.
18. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Ann. Hepatol. — 2009. — N 8 (suppl. 1). — P. S4—S8.
19. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 62 (suppl. 13). — P. 91—99.
20. Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 30 (2). — P. 318—324.
21. Boger R. The Pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137. — P. 1650—1655.
22. Catala A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions // Chem. Phys. Lipids. — 2009. — Vol. 157 (1). — P. 1—11.
23. Dolganiuc A. Role of lipid rafts in liver health and disease // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17 (20). — P. 2520—2535.
24. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. — 2010. — Vol. 59 (2). — P. 267—273.
25. Fallo F., Dalla Pozza A., Tecchio M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in primary aldosteronism: a pilot study // Am. J. Hypertens. — 2010. — Vol. 23 (1). — P. 2—5.
26. Feng Q., Kalari K., Fridley B.L. et al. Betaine-homocysteine methyltransferase: human liver genotype-phenotype correlation // Mol. Genet. Metab. — 2011. — Vol. 102 (2). — P. 126—133.
27. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2008. — N 9 (5). — P. 367—377.
28. Guthikonda S., Haynes W.G. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis // Curr. Atheroscler. Rep. — 2006. — Vol. 8 (2). — P. 100—106.
29. Konstantinova S.V., Tell G.S., Vollset S.E. et al. Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women // J. Nutr. — 2008. — Vol. 138 (5). — P. 914—920.
30. Kosenko T., Golder M., Leblond G. et al. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated Low Density Lipoprotein Receptor Degradation // J. Biol. Chem. — 2013. — Vol. 288 (12). — P. 8279—8288.
31. Lee J.E., Jacques P.F., Dougherty L. et al. Are dietary choline and betaine intakes determinants of total homocysteine concentration? // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 91 (5). — P. 1303—1310.
32. Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry. — 5th ed. W.H. Freeman Publishers, New York, 2008. — 1158 p.
33. Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L. et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus // Liver Int. — 2009. — Vol. 29 (1). — P. 113—119.
34. Lever M., George P.M., Atkinson W. et al. Plasma lipids and betaine are related in an acute coronary syndrome cohort // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (7). — P. e21666.
35. Liew P.L., Lee W.J., Wang W. et al. Fatty liver disease. — P. predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity // Obes. Surg. — 2008. — Vol. 18 (7). — P. 847—853.
36. Lonn E. Homocysteine in the prevention of ischemic heart disease, stroke and venous thromboembolism: therapeutic target or just another distraction? // Curr Opin Hematol. — 2007. — Vol. 14 (5). — P. 481—487.
37. Lonn E. Homocysteine in the prevention of ischemic heart disease, stroke and venous thromboembolism: therapeutic target or just another distraction? // Curr Opin Hematol. — 2007. — Vol. 14 (5). — P. 481—487.
38. Machado M.V., Ravasco P., Jesus L. et al. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43 (1). — P. 95—102.
39. Miyaaki H., Ichikawa T., Nakao K. et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis // Liver Int. — 2008. — Vol. 28 (4). — P. 519—524.
40. Mlinar B., Marc J., Janez A., Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases // Clin. Chim. Acta. — 2007. — Vol. 375 (1—2). — P. 20—35.
41. Neri I. et al. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2004. — Vol. 16. — P. 23—28.
42. Pallosi A. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 933—938.
43. Rajaei S., Esmailzadeh A. Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence // ARYA Atheroscler. — 2011. — Vol. 7 (2). — P. 78—86.
44. Schulman S.P. et al. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction: the vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 58—64.
45. Schwab U., Alfthan G., Aro A., Uusitupa M. Long-term effect of betaine on risk factors associated with the metabolic syndrome in healthy subjects // Eur. J. Clin. Nutr. — 2011. — Vol. 65 (1). — P. 70—76.
46. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J. et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits // PLoS Genet. — 2011. — N 7 (3). — P. e1001324.
47. Treeraprasertsuk S., Lopez-Jimenez F., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56 (1). — P. 35—45.
48. Wilson A.M., Harada R., Nair N., Balasubramanian N. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 188—195.

Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, В. В. Харченко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Печеночные и внепеченочные эффекты лечебного комплекса с L-аргинином и бетаином у больных метаболическим синдромом

Освещены современные взгляды на роль печени в развитии метаболического синдрома и влияние аргинина и бетаина на функциональное состояние печени, сердечно-сосудистую систему, липидный обмен. Показаны возможности применения «Бетаргина» для лечения и профилактики прогрессирования метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, дислипидемия, аргинин, бетаин.

Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8

Стаття надійшла до редакції 2015 р.