

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения

Д.м.н. Л.А. Звенигородская¹, профессор А.М. Мкртумян^{1,2}, к.м.н. Т.В. Нилова¹, М.В. Шинкин¹, А.В. Петраков¹

¹ГБУ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии. У больных сахарным диабетом (СД) заболевание встречается в 85–90% случаев. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет дефицит таурина.

Цель исследования: у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа определить содержание желчных кислот (ЖК) в крови; оценить влияние маркеров воспаления, малонового диальдегида (МДА) на синтез и транспорт ЖК; проанализировать показатели метаболитов NO и эндотоксина, биохимические показатели крови на фоне 3 мес. терапии таурином.

Материал и методы: обследовано 158 пациентов с НАЖБП, 46 пациентов – с СД 2 типа, 112 пациентов – с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включено 40 больных, страдающих НАЖБП и СД 2 типа. Пациентов разделили на две группы, основная группа получала таурин, контрольная группа – плацебо.

Результаты: у больных НАЖБП без нарушения углеводного обмена содержание ЖК в сыворотке крови составило $5,4 \pm 1,8$ мкмоль/л, у больных НАЖБП с НТГ – $8,88 \pm 4,94$ мкмоль/л. У 59 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа их содержание было достоверно снижено на 45%. Показатели перекисного окисления липидов у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа оказались увеличенными в два раза. Содержание эндотоксина в сыворотке крови в группе НАЖБП и СД 2 типа было увеличено в 12 раз по сравнению с контрольной группой. Уровень метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до лечения таурином был повышен в 6,8 раза. После лечения их содержание снизилось на 44%. Лечение таурином сопровождалось улучшением биохимических показателей крови.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном, антиоксидантном, детоксицирующем и мембраностабилизирующем действии таурина у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты, оксид азота, эндотоксин, таурин, комплексное медикаментозное лечение.

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения // PMJ. 2017. № 22. С. 1607–1612.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: features of pathogenesis and treatment

Zvenigorodskaya L.A.¹, Mkrtyumyan A.M.^{1,2}, Nilova T.V.¹, Shinkin M.V.¹, Petrakov A.V.¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center

²Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common diseases in hepatology. The disease occurs in 85-90% of patients with diabetes mellitus (DM). In the pathogenesis of NAFLD an important role is played by taurine deficiency.

The aim of the study was to determine the content of bile acids (BAs) in the blood in patients with NAFLD and type 2 diabetes; to evaluate the effect of inflammation markers, malonic dialdehyde (MDA) on the synthesis and transport of BAs; to analyze the indices of NO and endotoxin metabolites, biochemical indicators of blood, during three months of taurine therapy.

Patients and methods: 158 patients with NAFLD were examined, and 46 patients with type 2 DM, with impaired glucose tolerance (IGT) - 112. A double-blind placebo-controlled study included 40 patients with NAFLD and type 2 diabetes. Patients were divided into two groups. The main group received taurine, the control group received placebo.

Results of the study: in patients with NAFLD without carbohydrate metabolism disorder the content of BAs in serum was 5.4 ± 1.8 $\mu\text{mol} / \text{L}$. In patients with NAFLD with IGT it was 8.88 ± 4.94 $\mu\text{mol} / \text{L}$. In 59 patients with NAFLD and type 2 DM the content of BAs was significantly decreased by 45%. The lipid peroxidation indices in patients with NAFLD and type 2 DM were increased by 2 times. The endotoxin content in the blood serum of the NAFLD group and type 2 diabetes was 12 times higher as compared to the control group. The level of NO metabolites in patients with NAFLD and type 2 DM before treatment with taurine was increased by 6.8 times. After treatment - their content decreased by 44%. Treatment with taurine was accompanied by an improvement in the biochemical parameters of the blood.

Conclusion: the obtained results prove the anti-inflammatory, antioxidant, detoxifying and membrane-stabilizing effect of taurine in patients with NAFLD and type 2 DM.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, bile acids, nitric oxide, endotoxin, taurine, complex drug treatment.

For citation: Zvenigorodskaya L.A., Mkrtyumyan A.M., Nilova T.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: features of pathogenesis and treatment // RMJ. 2017. № 22. P. 1607–1612.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) уже несколько десятилетий является предметом пристального внимания врачей разных специальностей. НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1–4]. Поражение печени при данном заболевании характеризуется жировой дистрофией (стеатоз) с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)) и развитием фиброза. При прогрессировании существует риск перехода НАЖБП в цирроз.

В 75% случаев НАЖБП сочетается с ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД) 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [1, 5, 6]. Указанные патологические процессы относятся к факторам риска прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта желчных кислот (ЖК), что обусловлено повреждением мембран гепатоцитов, ингибированием ферментных систем и воспалением.

ЖК – стероидные монокарбоновые кислоты, производные холановой кислоты. Они образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и являются секретом эпителиальных клеток печени.

Биосинтез ЖК считается одним из важных путей выведения холестерина (ХС). Пул ЖК у человека представлен примерно в равных количествах высокогидрофобными холевой, хенодесоксихолевой, дезоксихолевой кислотами. Первичные ЖК конъюгируются с глицином и таурином, что повышает их гидрофильность. Они являются активаторами ядерных рецепторов, регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, ХС и триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и плазме [3, 7, 8]. При СД 2 типа и инсулинорезистентности (ИР) эндокринная функция ЖК нарушается, уменьшается их абсорбция, что увеличивает жировую инфильтрацию печени, нарушает метаболизм липидов, в печени и плазме накапливаются ТГ и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Развивается билиарная недостаточность, приводящая к уменьшению количества желчи и циркулирующих ЖК. Как следствие, развиваются жировая болезнь печени и холелитиаз [3, 4, 6, 9–12].

ЖК являются активаторами липолитических ферментов, повышают активность липазы в 10–15 раз. В крови ЖК транспортируются главным образом с альбумином, а также с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Образование желчи, транспорт ЖК связаны с активностью Na/K-АТФазы, играющей важную роль в захвате гепатоцитами хлоридов и бикарбонатов из плазмы. Нарушение активности Na/K-АТФазы обуславливает снижение чувствительности рецепторов к инсулину.

Нарушение транспортных функций гепатоцитов приводит к нарушению метаболизма лекарств, изменению их токсичности и эффективности.

При воспалении значительно снижается активность многих белков-транспортных. В первую очередь происходят нарушения в мембранных белках-транспортерах глюкозы. Это приводит к ИР, провоцирует развитие сосудистой воспалительной реакции из-за избыточной продукции жировой тканью воспалительных цитокинов [4, 10, 12]. Перекисное окисление липидов подавляет активность

ферментов – цитохромоксидазы (таким образом угнетается тканевое дыхание) и гидроксилазы (участвует в превращении холестерина в ЖК). Под влиянием активных форм кислорода нередко образуются аномальные формы ЖК, липопротеинов, липидов и других продуктов секреции желчи. Как следствие, изменяются их физико-химические свойства, физиологические функции, развивается и прогрессирует НАСГ. Пероксинитрит тормозит ферменты дыхательной цепи митохондрий – мембранную Na/K-АТФазу и блокирует натриевые каналы. Избыток в клетках свободных жирных кислот (СЖК) усиливает продукцию активных форм кислорода, активизируются синтез эндотелием синтазы оксида азота (NO) и его образование. При избытке СЖК уменьшается связывание инсулина рецепторами гепатоцитов, развивается гиперинсулинемия. Инсулин стимулирует образование NO. Высокая продукция NO наблюдается при эндотоксинемии, септическом шоке и увеличенной кишечной проницаемости при воспалительных заболеваниях кишечника [13, 14].

Эндотоксинемия угнетает антиоксидантную систему, что сопровождается повышением деконъюгации ЖК, образованием токсичных солей и повышением реабсорбции. При этом синтез ЖК уменьшается, ХС – увеличивается. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет дефицит таурина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеинамина) [15, 16]. Молекула таурина состоит из двух атомов углерода, сульфоновой группы (SO₃H) и аминогруппы (NH₂). Однако биологически синтезируемого таурина недостаточно для поддержания биохимических процессов в организме, в которых он задействован. Основным источником таурина считаются мясные и рыбные продукты. При недостаточности поступления таурина с пищей или вследствие каких-либо иных причин (ишемия, СД, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена веществ в каждой клетке каждого органа. Так, дефицит таурина в печени ассоциируется с нарушением выделения желчи, образованием камней, изменением обмена ХС и липидов.

Известно, что таурин, соединяясь с холевой кислотой, участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов.

Таурин может соединяться с атомом хлора, источником которого является гипохлорная кислота, производимая активированными нейтрофилами. В данном случае таурин выступает в качестве окислителя и компонента антибактериальной защиты.

В митохондриях хлораминаотаурин влияет на сборку белков дыхательной цепи и оказывает антиоксидантное воздействие. Это соединение уменьшает воспалительный сигнал в клетках животных через ингибирование активации нуклеарного фактора каппа В.

В свободном состоянии таурин выполняет жизненно важную для животной клетки функцию – регуляцию осмотического давления и ионов кальция.

Таурин участвует в регуляции желчевыделения. Первичные ЖК (холевая и хенодесоксихолевая) синтезируются в гепатоцитах печени из ХС. Вторичные (литохолевая, урсодесоксихолевая, аллохолевая и др.) ЖК образуются из первичных в толстой кишке.

В желчном пузыре ЖК присутствуют главным образом в виде конъюгатов – парных соединений с глицином и таурином. Продуктом конъюгации ЖК с таурином являются

таурохолевая, таурохенодезоксихолевая и тауредезокси-холевая кислоты. Конъюгация с ЖК обеспечивает их устойчивость – не выпадают в осадок при низких значениях pH в желчных протоках и двенадцатиперстной кишке. Важная роль ЖК в пищеварении заключается в способности всасыванию ряда гидрофобных веществ: ХС, жиров, жирорастворимых витаминов, растительных стероидов. В отсутствие ЖК всасывание вышеперечисленных компонентов пищи практически невозможно.

Таурохолевая кислота снижает количество *Escherichia coli* в слепой кишке [17].

В отличие от ЖК, конъюгированных с глицином, тауро-конъюгаты ЖК обладают холеретическим действием и предупреждают развитие холестаза [18, 19].

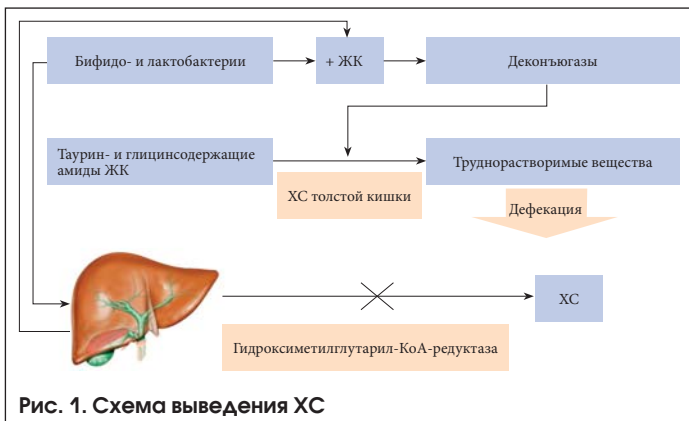


Рис. 1. Схема выведения ХС

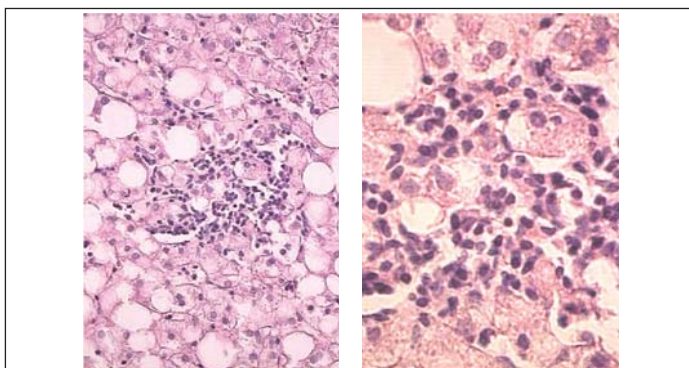


Рис. 2. Смешанно-клеточный внутридольковый инфильтрат при стеатогепатите (500-кратное увеличение)

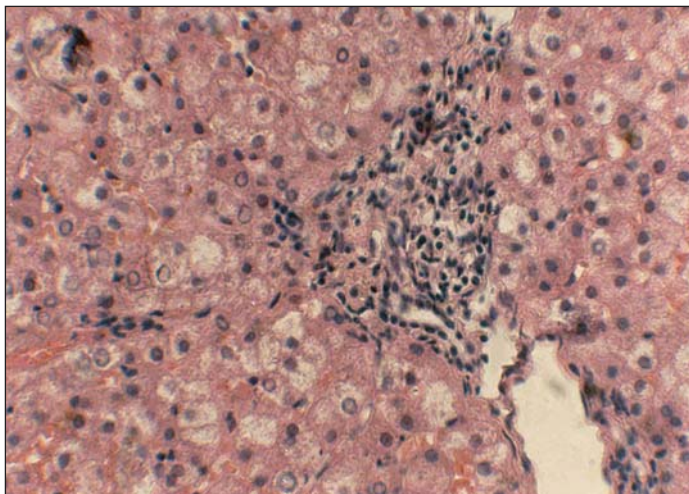


Рис. 3. Лобулярный гепатит у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (400-кратное увеличение)

Дибикор®

таурин



регулятор
здоровья

повышает эффективность
терапии НАЖБП

уменьшает выраженность
цитолитического синдрома
и холестаза

улучшает липидный
и углеводный обмены



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

В исследовании *in vitro* гликолитохолевая кислота легко осаждается кальцием, чего не наблюдается с тауролихолевой кислотой [13]. Таким образом, таурин необходим для повышения текучести желчи, увеличения продукции ЖК и предупреждения развития холестаза [14, 20].

Таурин снижает содержание продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке (короткоцепочечных ЖК, эндотоксина, оксида азота) [21–23].

При диффузных заболеваниях печени таурин увеличивает кровоток, улучшает микроциркуляцию и уменьшает выраженность цитолиза [24]. Доказано его положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Антиоксидантное, гипогликемическое, детоксицирующее действие таурина и его способность выводить ХС (рис. 1) позволяют рассматривать его в качестве препарата для терапии НАЖБП.

У больных СД таурин уменьшает ИР, защищает бета-клетки поджелудочной железы, оказывает сахароснижающее действие, не вызывая развития гипогликемии [14, 20].

В деконъюгации комплексов ЖК с таурином и глицином активно участвуют ферменты различных бактерий. В норме дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты при участии секреторного иммуноглобулина А, влияющего на их антимикробную активность, подавляют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов даже в физиологических концентрациях [2]. При нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК образуется их значительный дефицит в кишечнике. В тонкой кишке недостаток ЖК обуславливает изменение работы всего пищеварительно-транспортного конвейера, нарушение всасывания и переваривания пищи (синдром нарушенного всасывания). В толстой кишке их дефицит (помимо многочисленных метаболических нарушений) ассоциируется со снижением «стерилизующих» и нутритивных свойств желчи. Прогрессирование дисбиоза, брожение, дисфункция баугиниевой заслонки и усиление микробной контаминации тонкой (подвздошной) кишки, с одной стороны, поддержание хронического воспаления в печени вследствие поступления через систему воротной вены с кровью повышенного количества эндотоксина грамотрицательной микрофлоры – с другой, способствуют прогрессированию стеатогепатита (рис. 2 и 3). В связи с вышеизложенным необходимым условием эффективного лечения НАЖБП представляется восстановление энтерогепатической циркуляции желчных кислот: нормализация синтеза желчи в печени и ее адекватное поступление в кишечник [25]. Поэтому назначение препаратов, одновременно обеспечивающих антиокси-

дантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, противовоспалительное действие, нормализацию состава метаболитов кишечной микрофлоры, обоснованно.

Цели исследования

В ходе исследования было поставлено три цели:

- 1) определить общее содержание ЖК в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа;
- 2) оценить влияние маркеров воспаления (NO, эндотоксина, фосфолипазы А2 (ФЛА2), малонового диальдегида (МДА)) на синтез и транспорт ЖК;
- 3) проанализировать фармакодинамические показатели метаболитов NO и бактериального эндотоксина, биохимические показатели крови и липидного спектра на фоне трех месяцев терапии таурином (препаратом Дибикор) у больных НАЖБП и СД 2 типа.

Материал и методы

Обследовано 158 пациентов с НАЖБП (90 женщин и 68 мужчин), из них с СД 2 типа – 46, с НТГ – 112. Средний возраст больных – $55,5 \pm 7,5$ года, индекс массы тела – более 30 кг/м^2 . Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами. Общее содержание ЖК в сыворотке крови определяли ферментным методом на биохимическом анализаторе Olimpus с использованием тест-систем Randox (Англия). Содержание ФЛА2 определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов PLAC TEST ELISA Kit (США). Перекисное окисление липидов определяли по содержанию МДА с тиобарбитуровой кислотой. Для определения эндотоксина применяли хромогенный метод по конечной точке с использованием LAL-теста (Limulus Amebo-cyte Lysate). Уровень метаболитов NO оценивали скрининг-методом в биологических жидкостях с хлоридом ванадия (Германия). В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включено 40 больных, страдающих НАЖБП и СД 2 типа: 30 женщин и 10 мужчин. Их средний возраст составил $56,35 \pm 8,75$ года. Методом случайных чисел пациентов разделили на две группы. Первая (основная группа) получала таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА»), вторая (контрольная группа) – плацебо.

Дибикор назначали в дозе 0,5 г 2 р./сут за 20 мин до еды. Длительность применения – 3 мес. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Биостат».

Результаты и их обсуждение

Общее содержание ЖК в сыворотке крови. У больных НАЖБП без нарушения углеводного обмена (68 пациентов) среднее содержание ЖК в сыворотке крови составило

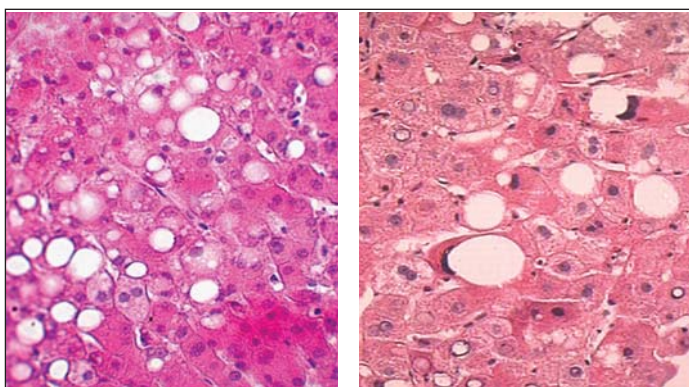


Рис. 4. Жировая инфильтрация гепатоцитов при стеатозе печени (500-кратное увеличение)

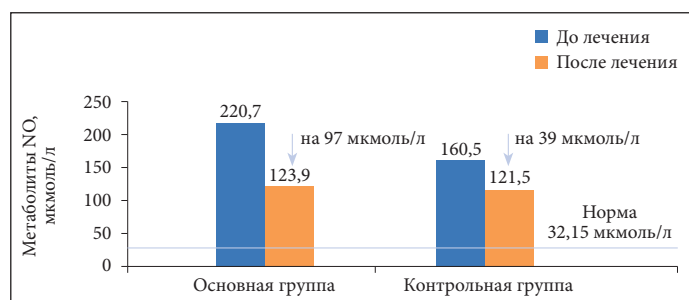


Рис. 5. Содержание метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

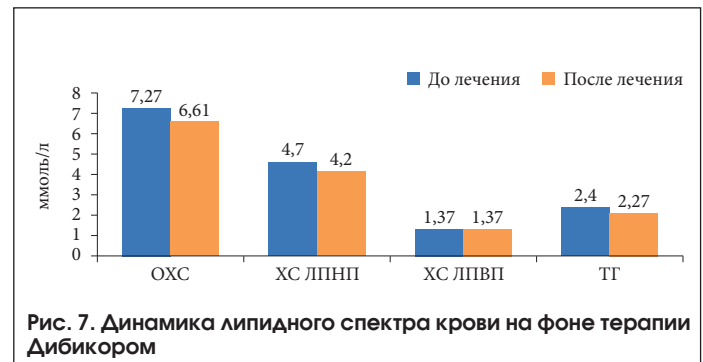
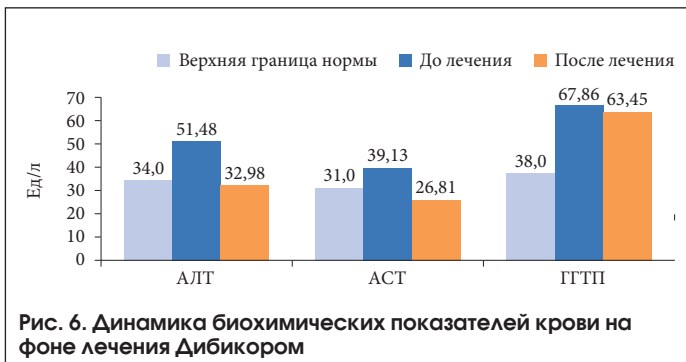


Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

Показатель	Значение нормы	Основная группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Белок, г/л	66,0–87,0	73,69 ± 1,19	74,46 ± 0,99	74,1 ± 1,33	73,54 ± 1,14
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	15,39 ± 1,84	13,1 ± 1,24	18,14 ± 1,98	14,15 ± 1,7
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,4	7,33 ± 0,45	6,79 ± 0,28	7,14 ± 0,36	7,23 ± 0,44
АЛТ, Ед/л	5,0–34,0	51,48 ± 8,9	32,98 ± 3,53*	37,33 ± 10,84	30,49 ± 7,92
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	39,13 ± 6,53	26,81 ± 2,99*	31,67 ± 5,47	26,38 ± 2,7
Щелочная фосфатаза, Ед/л	30,0–120,0	80,7 ± 4,7	79,29 ± 5,48	79,5 ± 5,26	83,15 ± 7,39
ГГТП, Ед/л	7,0–38,0	67,86 ± 17,56	63,45 ± 18,4*	52,91 ± 6,35	46,89 ± 5,14
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	5,22 ± 0,39	5,69 ± 0,41	5,23 ± 0,47	5,75 ± 0,36
ОХС, ммоль/л	1,4–5,2	7,27 ± 0,33	6,61 ± 0,31	6,18 ± 0,27	6,39 ± 0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1–3,3	4,7 ± 0,23	4,22 ± 0,25	3,97 ± 0,26	4,06 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1–2,3	1,37 ± 0,12	1,37 ± 0,1	1,27 ± 0,1	1,49 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	0,0–1,7	2,43 ± 0,21	2,27 ± 1,5	2,01 ± 0,09	1,89 ± 0,09
С-реактивный белок, мг/л	0,0–5,0	7,23 ± 0,3	5,2 ± 0,2	7,56 ± 0,5	7,56 ± 0,5

* $p < 0,05$.

5,4 ± 1,8 мкмоль/л, у больных НАЖБП с НТГ – 8,88 ± 4,94 мкмоль/л. У 59 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа их содержание было достоверно снижено на 45% и составило 2,97 ± 0,2 мкмоль/л ($p = 0,001$). У пациентов с НАЖБП, которая наблюдается при ожирении в 90% случаев [1, 3], изменяется состав желчи, увеличивается ее литогенность и развиваются билиарный сладж и холелитиаз. ЖК регулируют метаболизм глюкозы и липидов. Биосинтез и транспорт ЖК связаны с активностью фермента Na/K-АТФазы. ЖК восстанавливают чувствительность рецепторов к инсулину [4, 6, 9, 12], лептину, грелину и адипонектину.

При развитии воспаления снижается активность HNF4-альфа (гепатоцитарный ядерный фактор для синтеза и конъюгации ЖК) [4, 6, 9, 10, 12].

Оксид азота ингибирует и блокирует натриевые каналы, подавляет активность фермента холестерол-гидроксилазы, осуществляющей превращение холестерина в ЖК. При воспалении, гипоксии, эндотоксиновой агрессии нарушаются функции эндотелия. Макрофаги под действием эндотоксина выделяют NO, который легко проникает в клетки и взаимодействует с ферментами и белками-переносчиками, влияет на конъюгацию ЖК, липопротеинов и глюкозы. Уровень стабильных метаболитов NO в группе НАЖБП и СД 2 типа оказался достоверно выше и составил в среднем 137,7 ± 35,96 мкмоль/л по сравнению с группой НАЖБП и НТГ и контрольной группой – 66,75 ± 17,01 и 32,15 ± 0,51 мкмоль/л ($p = 0,0001$). Содержание метаболитов NO возрастало параллельно концентрации аминоксидотрансфераз ($r = 0,86$) и ФЛА2 ($r = 0,658$). ФЛА2 гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием жир-

ной кислоты и лизофосфатидилхолина, который изменяет активность синтазы NO и количество синтезируемого NO или снижает его биодоступность.

Утилизация глюкозы в жировой и мышечной тканях NO-зависима, при блокировании как нейрональной, так и эндотелиальной NO-синтазы развивается гипергликемия [19]. Оксид азота ингибирует Na/K-АТФазу. В результате снижается чувствительность к инсулину, ингибируются митохондриальные ферменты, цитохром P-450, который метаболизирует ЖК и ХС, происходит накопление СЖК в клетках печени.

Уровень ФЛА2 в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в среднем составил 621,9 ± 84,71 нг/мл (медиана – 605 (504–826) нг/мл) ($p = 0,0001$), пациентов с НАЖБП и НТГ – 423,2 ± 45,2 нг/мл (медиана – 430 (324–497) нг/мл) ($p = 0,0001$).

При попадании в кровоток ФЛА2 связывается и транспортируется с ЛПНП. Между ФЛА2 и ЛПНП отмечена корреляционная зависимость ($r = 0,957$): чем выше в плазме крови уровень ХС ЛПНП, тем более активно формируется атероматоз интимы артерий, тем в большей степени выражен дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот. Как следствие, повышается вязкость фосфолипидов в мембране клеток, нарушается функция белков мембраны, в т. ч. глюкозных транспортеров, что приводит к развитию СД 2 типа.

Содержание эндотоксина в сыворотке крови в группе НАЖБП и СД 2 типа было увеличено в 12 раз по сравнению с содержанием эндотоксина в контрольной группе – 3,69 ± 1,44 ЕЭ/мл (норма – 0,3 ± 0,05 ЕЭ/мл). В группе НАЖБП и НТГ его уровень составил 1,43 ± 0,24 ЕЭ/мл ($p = 0,0001$).

Повышение эндотоксина и NO выявлено при прогрессировании воспалительной инфильтрации в печени (рис. 4). Эндотоксин активирует Ca^{2+} -каналы на мембране гладкомышечных клеток, что приводит к активации ФЛА2.

Показатели перекисного окисления липидов. Содержание МДА у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени выраженности воспаления оказалось увеличенным в два раза. При гипергликемии и чрезмерном накоплении липидов в гепатоцитах усиливаются процессы перекисного окисления первых, что приводит к некрозу гепатоцитов, нарушению функции митохондрий, развитию фиброза и формированию стеатогепатита (рис. 2–4).

Выявлена также связь перекисного и фосфолипидного механизмов повреждения мембран гепатоцитов. Отмечена корреляционная зависимость между ФЛА2 и МДА. Коэффициент корреляции – 0,578 ($p = 0,005$).

Уровень *метаболитов NO* у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до лечения был повышен в 6,8 раза и составлял $220,7 \pm 14,27$ мкмоль/л (норма – $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л) ($p = 0,001$). После лечения Дибикором их содержание снизилось на 97 мкмоль/л (на 44%) (рис. 5). Лечение таурином сопровождалось улучшением биохимических показателей крови. Отмечались снижение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП и ТГ, нормализация липидного спектра. Уровень метаболитов NO уменьшался одновременно с уменьшением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (табл. 1, рис. 6 и 7). Таким образом, у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа отмечено снижение уровня ЖК на 45%, что связано с повреждением мембран клеток, ингибированием ферментных систем и воспалением. Увеличение содержания маркеров воспаления липопротеин-ассоциированной ФЛА2, NO, эндотоксина, МДА при НАЖБП и СД 2 типа связано с воспалительным процессом в печени, повышением активности печеночных ферментов и тяжелыми морфологическими изменениями.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном, антиоксидантном, детоксицирующем и мембраностабилизирующем действии Дибикора у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. На фоне приема препарата уменьшалась активность НАСГ, что сопровождалось улучшением биохимических показателей крови и липидного спектра (отмечена тенденция к снижению уровня ОХС, ХС ЛПНП, увеличению уровня ХС ЛПВП), снижением уровня метаболитов NO параллельно снижению уровня АЛТ, АСТ и ГГТП.

Статья впервые опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2017. № 8. С. 6–13.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009 [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A. Metabolicheskij sindrom i organy pishhevarenija. M., 2009 (in Russian)].
2. Tazume S., Yamaoka T., Hashimoto K., Sasaki S. Intestinal flora and bile acid metabolites. Quantitative analysis of bile acid metabolites in each step of refection of Shigella organ-isms // J. Germfree Life Gnotobiol. 1978. Vol. 8. № 2. P. 61–67.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 1. С. 4–13 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. Lipotoksichnost' i metabolicheskie narusheniya pri ozhireнии // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 1. С. 4–13 (in Russian)].
4. Roy D., Perreault M., Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274. № 4. Pt. 1. P. E692–699.
5. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра // Лечащий врач. 2010. № 1. С. 14–17 [Ursova N.I. Zhirovaja dis-

trofiya pečeni pri metabolicheskom sindrome v praktike vracha-pediatra // Lechashhij vrach. 2010. № 1. С. 14–17 (in Russian)].

6. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 2) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 4. С. 7–15 [Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pečeni (chast' 2) // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 4. С. 7–15 (in Russian)].
7. St-Pierre M.V., Kullak-Ublick G.A., Hagenbuch B., Meier P.J. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues // J. Exp. Biol. 2001. Vol. 204. Pt. 10. P. 1673–1686.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. М., 2008 [Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. Biliarnaja nedostatochnost'. Jetiologija, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. M., 2008 (in Russian)].
9. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 1) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 4–8 [Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pečeni (chast' 1) // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 3. С. 4–8 (in Russian)].
10. Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // Physiol. Rev. 2009. Vol. 89. № 1. P. 147–191.
11. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский медицинский журнал. 2001. Приложение «Болезни органов пищеварения». № 2. С. 66. //www.rmj.ru/articles/boleznj_organov_pishhevarenija/Sovremennye_predstavleniya_o_patogeneze_i_terapii_vnutripechenochnogo_holestaza/. [Podymova S.D. Sovremennye predstavlenija o patogeneze i terapii vnutripechenochnogo_holestaza // Russkij medicinskij zhurnal. 2001. Prilozhenie «Bolezni organov pishhevarenija». № 2. С. 66 //www.rmj.ru/articles/boleznj_organov_pishhevarenija/Sovremennye_predstavleniya_o_patogeneze_i_terapii_vnutripechenochnogo_holestaza. (in Russian)].
12. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. № 5. С. 32–45 [Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Jadernye receptory v reguliacii transporta i metabolizma zhelchnyh kislot // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013. № 5. С. 32–45 (in Russian)].
13. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // J. Biomed. Sci. 2010. Vol. 17. Suppl. 1. P. S6.
14. Ворохова Н.В., Кузнецова А.В. Применение Дибикора® у больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом // Русский медицинский журнал. 2010. № 23. С. 1429–1433 [Vorohobina N.V., Kuznecova A.V. Primenenie Dibikora® u bol'nyh s saharnym diabetom 2 tipa i metabolicheskim sindromom // Russkij medicinskij zhurnal. 2010. № 23. С. 1429–1433 (in Russian)].
15. Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // Фарматека. 2008. № 17. С. 22–27 [Nedosugova L.V. Mesto Dibikora v kompleksnoj terapii saharnogo diabeta // Farmateka. 2008. № 17. С. 22–27 (in Russian)].
16. Han J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. 2004. Vol. 287. № 5. P. 1008–1018.
17. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник РАМН. 2010. № 3. С. 46–54 [Kalina E.V., Chernov N.N., Aleid R. i dr. Sovremennye predstavlenija ob antioksidantnoj roli glutatiiona i glutationzavisimyh fermentov // Vestnik RAMN. 2010. № 3. С. 46–54 (in Russian)].
18. Степнова Е.А., Петина Г.В., Жаворонков Т.В. и др. Роль тиолдисульфидной системы в механизмах изменений функциональных свойств нейтрофилов при окислительном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 8. С. 161–165 [Stepovaya E.A., Petina G.V., Zhavoronok T.V. i dr. Rol' tioldisulfidnoj sistemy v mekhanizmah izmenenij funkcional'nyh svojstv nejtrofilov pri oksilitel'nom strese // Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2010. T. 150. № 8. С. 161–165 (in Russian)].
19. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18 [Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Skriningsmetod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvorotke krovi // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2005. № 6. С. 15–18 (in Russian)].
20. Елизарова Е.П. Применение Дибикора в кардиологической практике. Пособие для врачей. М., 2005 [Elizarova E.P. Primenenie Dibikora v kardiologicheskoj praktike. Posobie dlya vrachej. M., 2005 (in Russian)].
21. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 4. С. 21–37 [Titov V.N., Dugin S.F. Sindrom translokacii, lipopolisaharidy bakterij, narusheniya biologicheskikh reakcij vzpaleniya i arterial'nogo davlenija (lekcija) // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2010. № 4. С. 21–37 (in Russian)].
22. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза ИР и СД 2 типа // Терапевтический архив. 2009. № 10. С. 74–80 [Shvarc V. Vospalenie kak faktor patogenez IR i SD 2 tipa // Terapevticheskij arhiv. 2009. № 10. С. 74–80 (in Russian)].
23. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив. 2005. № 1. С. 82–87 [Pokrovskij V.I., Vinogradov N.A. Oksid azota, ego fiziologicheskie i patofiziologicheskie svojstva // Terapevticheskij arhiv. 2005. № 1. С. 82–87 (in Russian)].
24. Ogata Y., Nishi M., Nakayama H. et al. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats // J. Surg. Res. 2003. Vol. 115. № 1. P. 18–23.
25. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. М., 2012 [Savel'ev V.S., Petuhov V.A. Peritonit i jendotoksinovaja agressija. M., 2012 (in Russian)].