



¹ ГБУ «Московский
клинический научно-
практический центр»

Департамента
здравоохранения
Москвы

² ФГБОУ ВО

«Московский

государственный

медико-

стоматологический

университет

им. А.И. Евдокимова»

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

Л.А. Звенигородская¹, А.М. Мкртумян^{1,2}, Т.В. Нилова¹, М.В. Шинкин¹,
А.В. Петраков¹

Адрес для переписки: Лариса Арсентьевна Звенигородская, mssl@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии. Важным патогенетическим аспектом развития НАЖБП считается дисбаланс желчных кислот.

У больных сахарным диабетом (СД) заболевание встречается в 85–90% случаев. При СД 2 типа и инсулинорезистентности эндокринная функция желчных кислот нарушается, уменьшается их абсорбция. Как следствие, увеличивается жировая инфильтрация печени, нарушается метаболизм липидов, происходит накопление триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в печени и плазме.

Уменьшение циркулирующих желчных кислот приводит к развитию билиарной недостаточности и прогрессированию НАЖБП.

В патогенезе НАЖБП немаловажную роль также играет дефицит таурина. Последний участвует во всех видах обмена веществ. Кроме того, таурин снижает содержание продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке (короткоцепочечных жирных кислот, эндотоксина, оксида азота).

Таурин (Дибикор) оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, детоксицирующее и мембраностабилизирующее действие. Его прием ассоциируется с уменьшением степени активности неалкогольного стеатогепатита у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа.

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

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.

Желчные кислоты – 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 высокогидрофильными холевой, хенодезоксихолевой, 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. Как следствие, увеличивается жировая инфильтрация печени, нарушается метаболизм липидов, в печени и плазме накапливаются ТГ и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Развивается билиарная недостаточность, которая в свою очередь приводит к уменьшению количества желчи и циркулирующих ЖК. В результате развиваются жировая болезнь печени и холелитиаз [3, 4, 6, 9–12]. ЖК являются активаторами липолипидных ферментов, повышают активность липазы в 10–15 раз. В крови желчные кислоты транспортируются главным образом с альбумином, а также с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Образование желчи, транспорт ЖК связан 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-транспортёров. В первую очередь происходят нарушения в мембранных белках транспортёров глюкозы. Это приводит к ИР, провоцирует развитие сосудистой воспалительной реакции из-за избыточной продукции жировой тканью воспалительных цитокинов [4, 10, 12]. Переэкспрессия окислительных 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, активизируется синтез эндотелием синтазы оксида азота (NO) и его образование. При избытке СЖК уменьшается связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и 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, цистеина) [15, 16]. Молекула таурина состоит из двух атомов углерода, сульфоновой группы (SO_3H) и аминогруппы (NH_2). 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

При недостаточном поступлении 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

на 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 хлораминотаурин 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 клеточки функцию – регуляцию осмотического давления и ионов кальция.

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

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

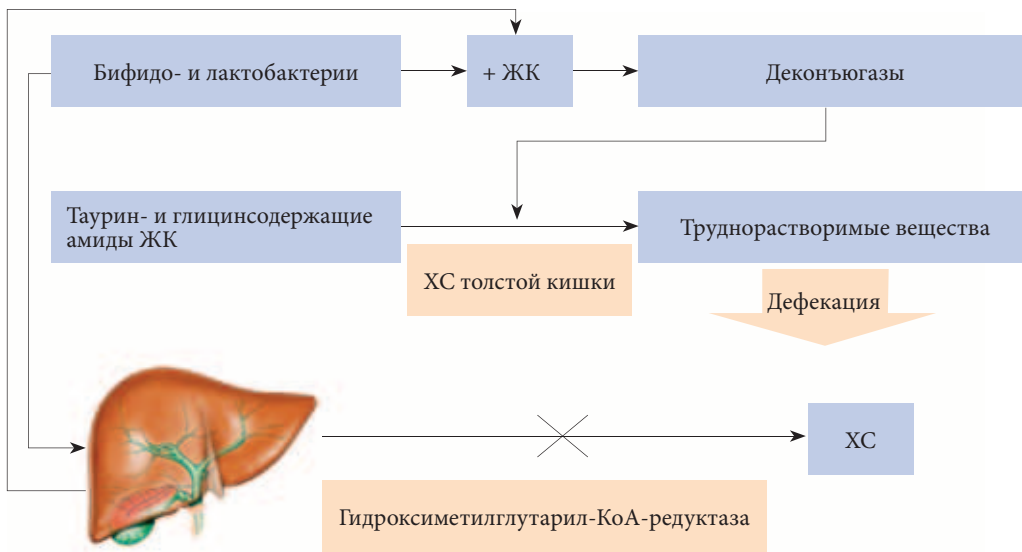


Рис. 1. Схема выведения ХС

являются таурохолевая, таурохонодезоксихолевая и тауродезоксихолевая кислоты. Конъюгация с ЖК обеспечивает их устойчивость – не выпадают в осадок при низких значениях рН в желчных протоках и двенадцатиперстной кишке. Важная роль ЖК в пищеварении заключается в способствовании всасыванию ряда гидрофобных веществ: ХС, жиров, жирорастворимых витаминов, растительных стероидов. В отсутствие ЖК всасывание вышеперечисленных компонентов практически невозможно. Таурохолевая кислота снижает количество *Escherichia coli* в слепой кишке [17].

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

В исследовании *in vitro* гликолитохолевая кислота легко осаждается кальцием, чего не наблюдается с тауролитохолевой 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 жирных кислот, 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 в кишечнике образуется их значительный дефицит. 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 антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, противовоспалительное действие, нормализацию состава метаболитов кишечной микрофлоры, обоснованно.

Цель исследования

В ходе исследования было поставлено три цели:

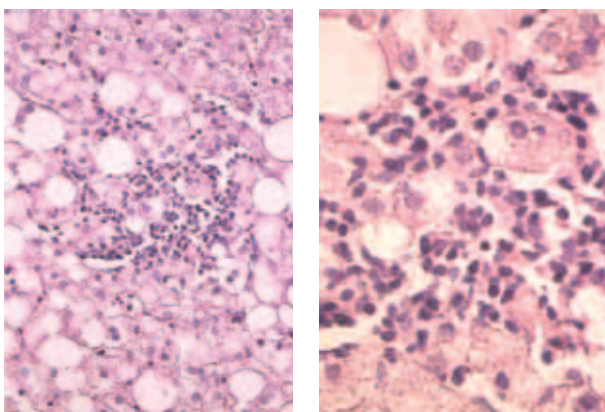


Рис. 2. Смешанноклеточный внутридольковый инфильтрат при стеатогепатите (500-кратное увеличение)



- 1) определить общее содержание ЖК в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа;
- 2) оценить влияние маркеров воспаления (NO, эндотоксина, фосфолипазы A2 (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 терапии таурином (препаратом Дибикор) у больных НАЖБП и СД 2 типа.

Материал и методы исследования

Обследовано 158 пациентов с НАЖБП (90 женщин и 68 мужчин). Средний возраст больных – 55,5 ± 7,5 года. С СД 2 типа 46 пациентов, с НТГ – 112. Индекс массы тела обследованных более 30 кг/м². 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 – иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов PLAC TEST ELISA Kit (США). Перекисное окисление липидов – по содержанию МДА с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки уровня эндотоксина применяли хромогенный метод по конечной точке с использованием LAL-теста (Limulus Amebocyte Lysate). Уровень метаболитов NO оценивали скрининг-методом в биологических жидкостях с хлоридом ванадия (Германия). В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включено 40 больных, страдающих НАЖБП и СД 2 типа: 30 женщин и 10 мужчин. Их средний возраст составил 56,35 ± 8,75 года. Методом случайных чисел пациентов разделили на две группы. Первая (основная группа) получала таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА»),

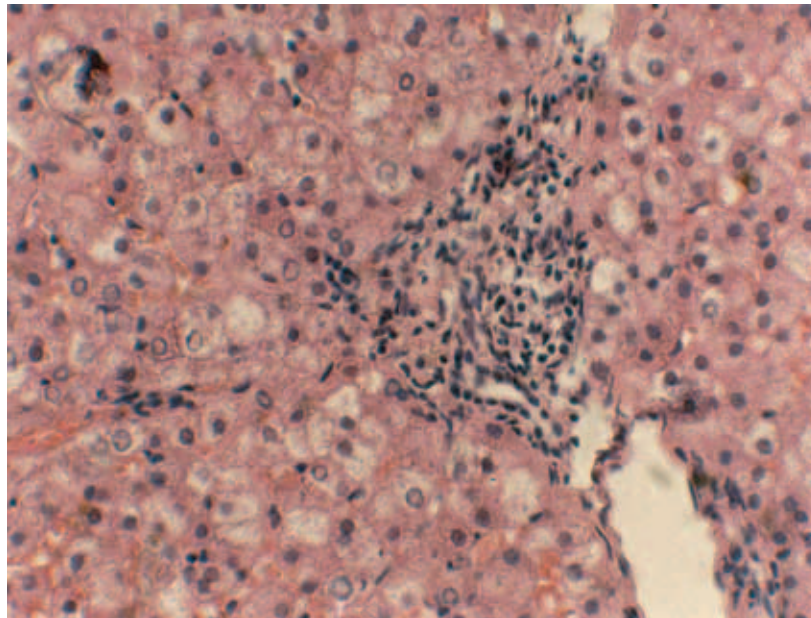


Рис. 3. Лобулярный гепатит у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (400-кратное увеличение)

вторая (контрольная группа) – плацебо.

Дибикор назначали в дозе 0,5 г два раза в день за 20 минут до еды. Длительность применения – три месяца. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Биостат».

Результаты и их обсуждение

Общее содержание ЖК в сыворотке крови. У больных НАЖБП без нарушений углеводного обмена (68 пациентов) среднее содержание ЖК в сыворотке крови составило 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 ниже 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. Желчные кислоты регулируют метаболизм глюкозы и липидов. Биосинтез и транспорт ЖК связан 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 холестеролгидроксилазы, 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, взаимодействуя 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 возросло параллельно концентрации аминотрансфераз (r = 0,86) и ФЛА2 (r = 0,658). ФЛА2 гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием жирной кислоты и лизофосфатидилхоли-

эндокринология

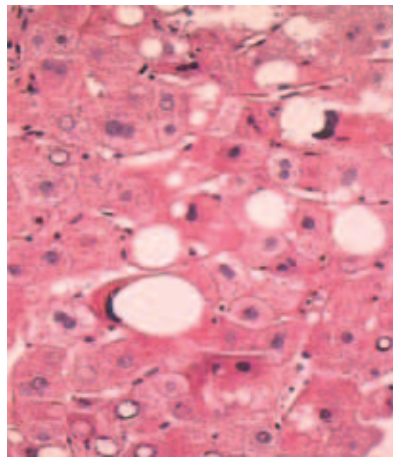
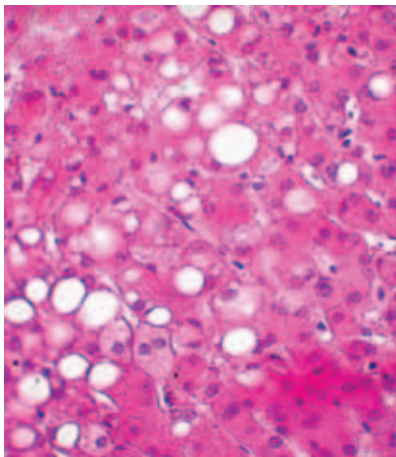


Рис. 4. Жировая инфильтрация гепатоцитов при стеатозе печени (500-кратное увеличение)

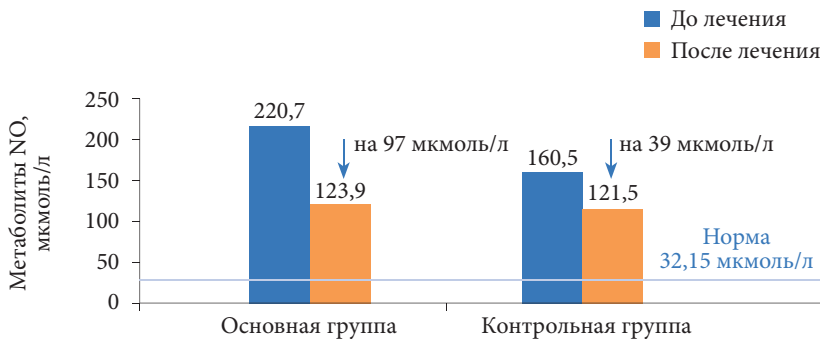


Рис. 5. Содержание метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

на, 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 $621,9 \pm 84,71$ нг/мл (медиана – 605 (504–826) нг/мл) ($p = 0,0001$), пациентов с НАЖБП и НТГ – $423,2 \pm 45,2$ 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 больше выражен дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот. Как следствие, повышается вязкость фосфолипидов в мембране клеток, нарушается функция белков мембраны, в том числе 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 – $3,69 \pm 1,44$ ЕЭ/мл (норма – $0,3 \pm 0,05$ ЕЭ/мл). В группе НАЖБП и НТГ его уровень соста-

вил $1,43 \pm 0,24$ 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 (см. рис. 2–4).

Выявлена также связь перекисного и фосфолипазного механизмов повреждения мембран гепатоцитов. Отмечена корреляционная зависимость между ФЛА2 и МДА. Коэффициент корреляции – -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 (44%) (рис. 5).

Лечение таурином сопровождалось улучшением биохимических показателей крови. Отмечалось снижение 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) (таблица, 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-ассоци-

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



Реклама

Н о р м а

- повышает эффективность
терапии НАЖБП
- уменьшает выраженность
цитолитического синдрома и холестаза
- улучшает липидный
и углеводный обмены

Таблица. 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	6,2 ± 0,3

* p < 0,05.

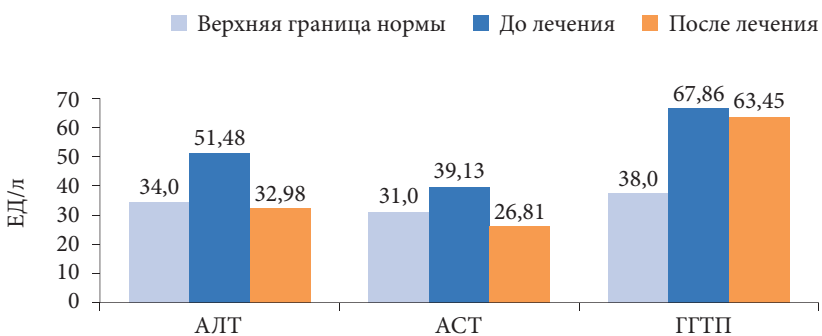


Рис. 6. Динамика биохимических показателей крови на фоне лечения Дибикором

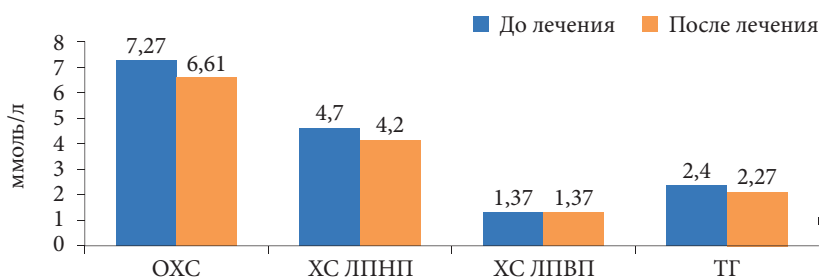


Рис. 7. Динамика липидного спектра крови на фоне терапии Дибикором

ированной 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 НАСТ, что сопровождалось улучшением биохимических показателей крови и липидного спектра (отмечена тенденция к снижению ОХС, ХС ЛПНП, увеличению ХС ЛПВП), снижением уровня метаболитов NO параллельно снижению уровня АЛТ, АСТ и ГГТП. ☼

Литература

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009.
2. Tazume S., Yamaoka T., Hashimoto K., Sasaki S. Intestinal flora and bile acid metabolism. Quantitative analysis of bile acid metabolites in each step of rejection of Shigella organisms // 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.
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.
6. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 2) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 4. С. 7–15.



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.
9. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 1) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 4–8.
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/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennye_predstavleniya_o_patogeneze_i_terapii_vnutriphechenochnogo_holestaza/.
12. Шентулина 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.
13. Yatori 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. Ворохобина 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.
15. Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // Фарматека. 2008. № 17. С. 22–27.
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.
18. Степовая Е.А., Петина Г.В., Жаворонок 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.
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.
20. Елизарова Е.П. Применение Дибикора в кардиологической практике. Пособие для врачей. М., 2005.
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.
22. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза ИР и СД 2 типа // Терапевтический архив. 2009. № 10. С. 74–80.
23. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив. 2005. № 1. С. 82–87.
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 эндотоксинавая агрессия. М., 2012.

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Features of Pathogenesis and Treatment

L.A. Zvenigorodskaya¹, A.M. Mkrtumyan^{1,2}, T.V. Nilova¹, M.V. Shinkin¹, A.V. Petrakov¹

¹ FSFI 'Moscow Clinical Scientific and Practical Center' Moscow Healthcare Department

² FSBEI HE 'A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry'

Contact person: Larisa Arsentyevna Zvenigorodskaya, msl@rambler.ru

At present, nonalcoholic fatty liver disease (NAFAD) is one of the most common liver disorders. Bile acid imbalance is considered as an important pathogenetic aspect in developing NAFAD pathogenesis. NAFAD is recorded in 85–90% cases in diabetes mellitus patients. In patients with type 2 DM and insulin resistance endocrine function of bile acids is impaired and their absorption is lowered. As a consequence, liver fatty infiltration is increased, lipid metabolism is disturbed, which is accompanied with accumulated triglycerides and low density lipoproteins both in the liver and blood serum. Lowered level of circulating bile acids results in development of biliary insufficiency and NAFAD progression.

In addition, deficiency of taurine involved in all metabolic pathways plays an important role in NAFAD pathogenesis. Moreover, taurine reduces amount of microbial products in the colon (short chain fatty acids, endotoxin, nitric oxide).

Taurine (Dibicor) exhibits anti-inflammatory, anti-oxidant, detoxifying and membrane stabilizing effects, and its administration is associated with decreased activity of nonalcoholic steatohepatitis in patients with NAFAD and type 2 DM.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, bile acids, nitric oxide, endotoxin, taurine, combination drug treatment

Эндокринология