

ТАУРИН В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Звенигородская Л. А., Нилова Т. В.

ГБУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Звенигородская Лариса Арсентьевна

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Проведено клиническое исследование, в котором оценивалась эффективность таурина (препарат дибикор «ПИК-Фарма») у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа (СД2 типа) в сравнении с плацебо. Клинические исследования позволили сделать вывод, что применение препарата дибикор оказывает гипогликемическое действие, выводит холестерин в составе таурохолевых желчных кислот, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, детоксицирующее и мембраностабилизирующее действие. Фармакотерапия дибикором оценивалась клинико-биохимическими показателями крови, а также маркерами воспаления в печени на ранней стадии перехода от стеатоза печени к стеатогепатиту — показателями метаболитов оксида азота и бактериальным полисахаридом (эндотоксином).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; оксид азота; эндотоксин; дибикор.

SUMMARY

The clinical study in which was evaluated efficacy of taurine (Dibicor, "PIK-Pharma") in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus (T2DM type) in compare to placebo. Clinical research led to the conclusion that use of the drug dibicor has hypoglycemic effect, removes cholesterol in the taurocholic bile acid complex, anti-inflammatory, antioxidant, detoxifying and membrane stabilizing effect. Dibicor pharmacotherapy was estimated by clinical and biochemical parameters of blood and markers of inflammation in liver at the early stages of transition from steatosis to steatohepatitis - indicators of nitrogen oxide metabolites and bacterial polysaccharide (endotoxin)

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, nitric oxide, endotoxin, dibicor.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время признана самым распространенным в популяции заболеванием и представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз. НАЖБП в 75% случаев протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе [1–3]. Указанные патологические процессы являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. В патогенезе немаловажную роль играет нарушение микрофлоры толстой кишки и, как следствие, повышение содержания продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (короткоцепочечные жирные

кислоты, эндотоксин, оксид азота) [4–6]. Биопсия печени является наиболее специфичным и чувствительным диагностическим методом выявления заболевания, когда нет возможности провести пункционную биопсию печени, для раннего выявления воспаления при НАЖБП можно использовать определение маркеров воспаления — оксида азота и эндотоксина [7].

В настоящее время для лечения больных НАЖБП используют препараты, сочетающие в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, противовоспалительную терапию [8].

Терапия НАЖБП

1. Гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, препараты липоевой кислоты, орнитин-гепамерц, таурин-дибикор).

2. Антиоксиданты (аевит, эйканол, липостабил и др.).

3. Антибактериальные препараты (санация толстой кишки рифаксимин-альфанормикс, метронидазол, макролиды и др.).

4. Пребиотики и пробиотики (бифидумбактерин, лактумбактерин, споробактерин бифиформ-комплекс).

Дибикор — лекарственный препарат производства «ПИК-Фарма», Россия, действующим веществом, которого является таурин.

Таурин — жизненно необходимая сульфаминокислота, являющаяся конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионин, цистеин, цистеамин) [9; 10]. Дефицит таурина в любом органе приводит к осложнениям, дефицит в печени ведет к нарушению желчевыделения и образованию камней. Таурин, соединяясь с холевой кислотой, участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов. Препарат дибикор имеет в молекуле сульфгидрильные группы, которые обуславливают фармакодинамическую активность соединения.

ДИБИКОР — ЕСТЕСТВЕННЫЙ ПРОДУКТ ОБМЕНА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ (МЕТИОНИНА, ЦИСТЕИНА, ЦИСТЕАМИНА)

Свойства:

- осморегулирующий эффект;
- мембранопротективное действие;
- является тормозным нейромедиатором;
- регулирует выработку пролактина, адреналина, грелина;
- улучшает метаболизм в печени.

Образование смешанных дисульфидов тиолов белка с глутатионом является ключевым событием в регуляции клеточного ответа на окислительный стресс. Детоксицируются не только продукты перекисного окисления липидов за счет конъюгации с глутатионом, а также ксенобиотики и их метаболиты в защите от токсических, мутагенных, и канцерогенных соединений. Наличие в молекуле тиоловых групп придает свойства антиоксидантов. Образование SH-групп обуславливает относительно высокую детоксицирующую активность соединения, которое может выступать в роли эффекторного вещества в реакциях гидроксирования, стимулировать процессы образования глюкуронидов. Благодаря сульфгидрильным группам соединение может взаимодействовать с токсическими веществами и предохранять SH-группы жизненно важных ферментов организма. Тиолдисульфидная система играет существенную роль в поддержании редокс-потенциала клеток, является ингибитором активных форм кислорода и стабилизатором мембран [11; 12].

Дибикор проявляет свойства антиоксиданта, способствуя удалению СР, улучшает метаболические

процессы в сердце печени и других органах и тканях. Обмен липидов в организме человека тесно связан с участием желчных кислот. Таурин в составе таурохолевых желчных кислот принимает активное участие в выведении холестерина.

При диффузных заболеваниях печени увеличивает кровоток, улучшает микроциркуляцию и уменьшает выраженность цитолиза.

Показана его эффективность в отношении влияния на углеводный и липидный обмен. Антиоксидантное, гипогликемирующее, детоксицирующее действие дибикора и его способность в выведении холестерина дает возможность применять его для лечения НАЖБП. В организме животных концентрация таурина падает при ишемии, радиационном облучении и других воздействиях. На фоне приема дибикора исчезала одышка у больных, они чувствовали прилив сил, увеличение трудоспособности, улучшение общего состояния. У больных с артериальной гипертонией препарат умеренно снижает АД, нормализует обмен ионов кальция и калия в клетках.

Цель исследования — изучить фармакодинамические показатели метаболитов оксида азота и бактериального эндотоксина в результате 3-месячного курса фармакотерапии дибикором у больных НАЖБП и СД 2-го типа; сопоставить содержание оксида азота и эндотоксина у больных НАЖБП с СД 2-го типа с биохимическими показателями крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 40 больных НАЖБП и СД 2-го типа до и после фармакотерапии дибикором.

Средний возраст больных составил $56,35 \pm 8,75$ года, из них 30 женщин и 10 мужчин. Проведено плацебо-контролируемое исследование препарата дибикор в дозе 0,5 г 2 раза в день за 20 минут до еды в течение 3 месяцев. Индекс массы тела больных увеличен на 30–35% в среднем до 40. Верификацию диагноза проводили по данным клинических, биохимических, инструментальных методов исследования.

У больных НАЖБП отмечено достоверное повышение аминотрансфераз АЛТ и АСТ, а также ГГТП у 35 больных. По показателям липидного спектра у обследованных больных также наблюдалось повышенное общее содержание липидов и ЛПНП. По данным УЗИ выявлена жировая дистрофия печени у всех больных. Уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови определяли экспресс-методом для биологических жидкостей с использованием ванадия хлорида (Германия) [13]. Уровень эндотоксина определяли ЛАЛ-тестом (США).

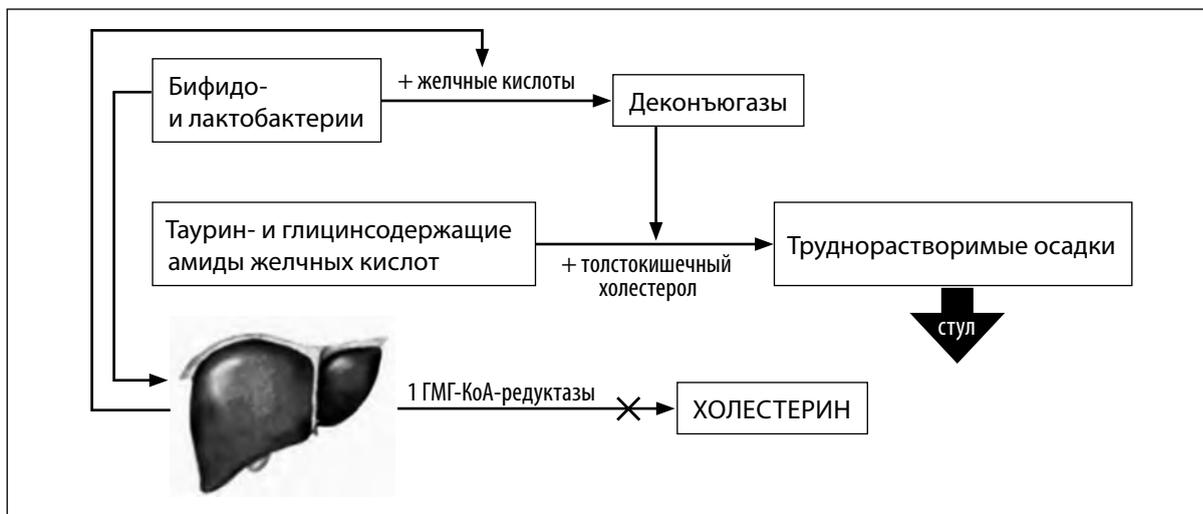


Рис. 1. Схема выведения холестерина.

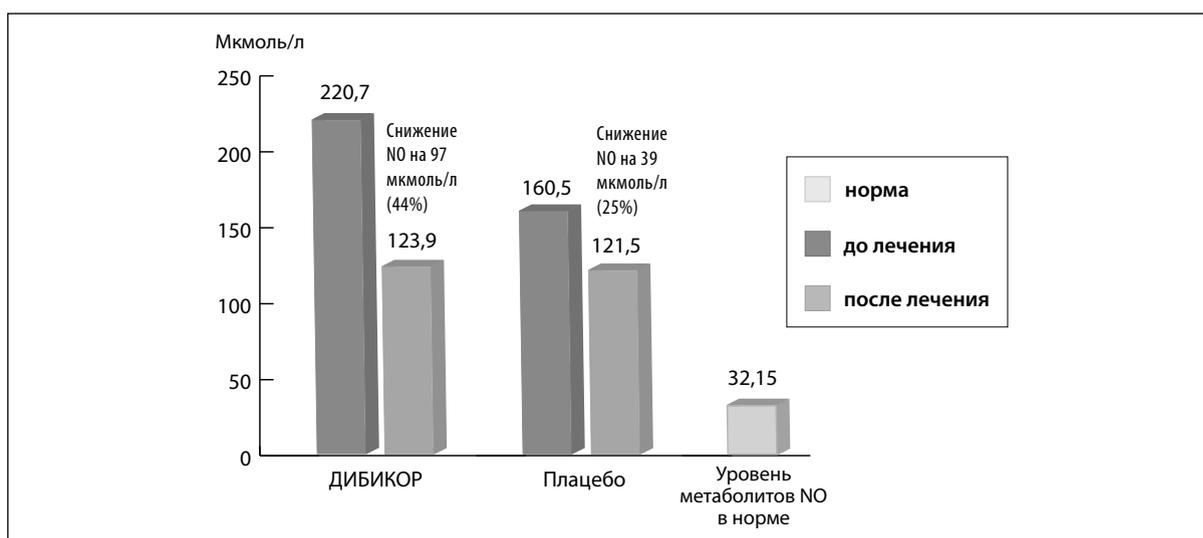


Рис. 2. Снижение уровня метаболитов NO на фоне фармакотерапии дибикором.

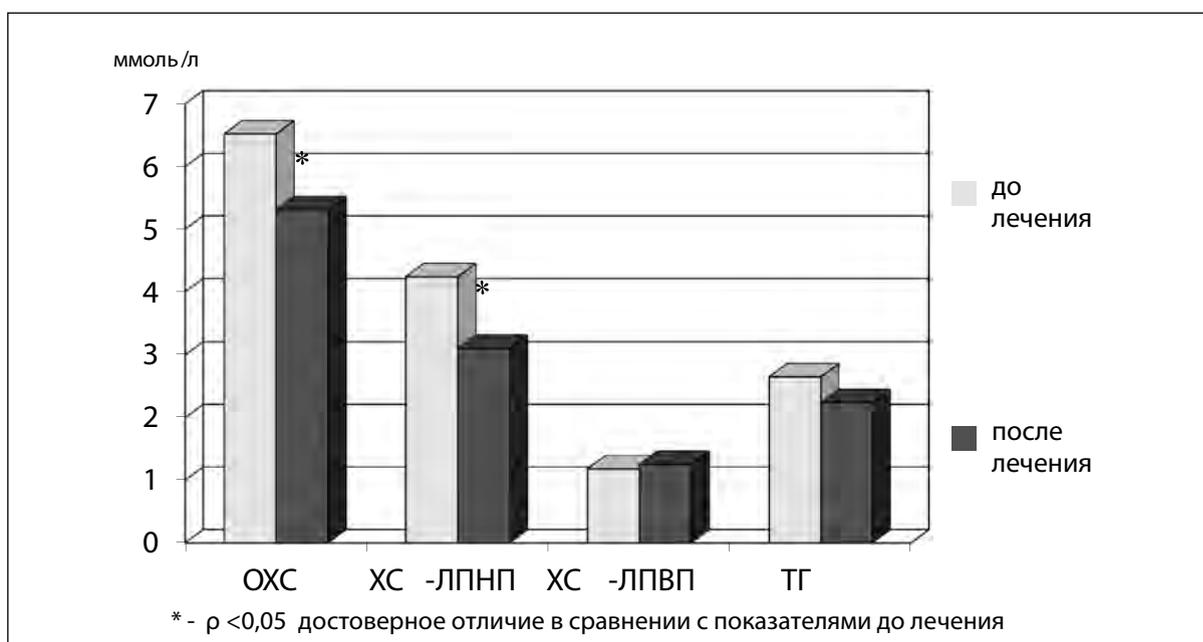


Рис. 3. Динамика липидного спектра крови после 3-месячного курса терапии дибикором.

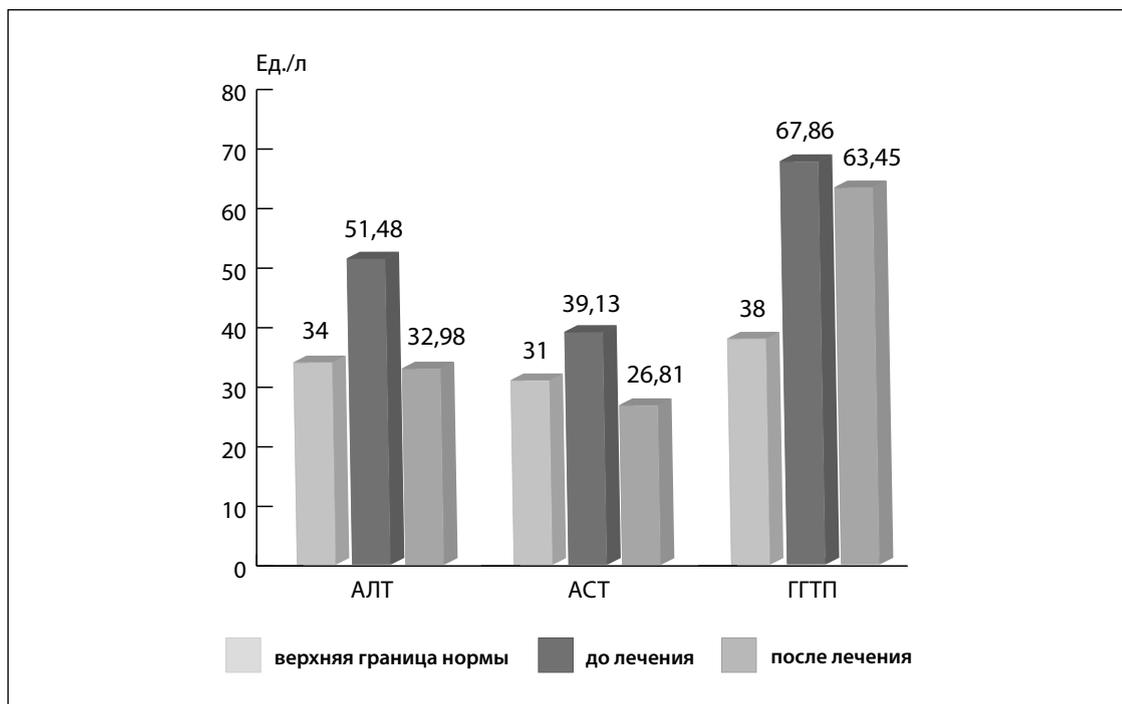


Рис. 4. Динамика показателей биохимического анализа крови у больных, получавших дибикор.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень метаболитов оксида азота в 1-й группе до лечения был увеличен в 6,8 раза и составлял $220,7 \pm 14,27$ мкмоль/л по сравнению с группой контроля $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л, $p = 0,001$. Во 2-й группе, получавшей плацебо, уровень метаболитов был несколько ниже, составил $160,5 \pm 8,87$ мкмоль/л и был увеличен в 5 раз. У больных НАЖБП уровень эндотоксина был увеличен в 7 раз у 34 больных. В результате фармакотерапии дибикором содержание метаболитов снизилось на 44%, или на 97 мкмоль/л. В группе сравнения снижение метаболитов оксида азота составило 25%, или на 39 мкмоль/л.

Достоверное увеличение продукции сывороточного эндотоксина сопровождалось ростом синтеза оксида азота и находилось в прямой корреляционной зависимости. Лечение дибикором сопровождалось улучшением биохимических показателей крови, улучшением общего самочувствия больных. Уровень метаболитов оксида азота снижался параллельно уровню АЛТ, АСТ и ГГТП.

На фоне приема дибикора показатели ЩФ, ХС, ЛПНП, глюкозы снижаются по сравнению с группой сравнения. Наблюдалось достоверное снижение веса с $91,32 \pm 3,5$ до $87,42 \pm 3,06$ кг, $p = 0,001$.

Клинические испытания позволили сделать вывод о том, что небольшая доза при приеме 2 раза в день оказывает гипогликемическое действие,

в составе таурохолевых желчных кислот принимает участие в выведении холестерина. Оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, детоксицирующее и мембраностабилизирующее действие. Дибикор при взаимодействии с оксидом азота регулирует активность ферментов и предохраняет SH-группы ферментов от окислительного стресса. При снижении содержания оксида азота, снижается воспалительный процесс в гепатоцитах и снижается уровень печеночных ферментов. Исследования показали эффективность дибикора как антиоксидантного метаболического средства, способного влиять на углеводный обмен в печени, детоксицировать продукты ПОЛ.

Клиническая эффективность препарата дибикор была оценена у больных с НАЖБП и СД типа 2 нарушением толерантности к глюкозе. Курс лечения дибикором продолжался три месяца, больные получали терапию по поводу сахарного диабета метформин гидрохлорид, по поводу артериальной гипертензии — амлодипин и эналаприл. Применение дибикора улучшает самочувствие больных, способствует нормализации АД, приводит к улучшению углеводного и жирового обмена, проявляет гепатопротективный эффект, что может быть использовано в лечении больных НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М., 2009. — 182 с.
2. Урсова Н. И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра / Н. И. Урсова // Леч. врач. — 2010. — № 1. — С. 14–17.
3. Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы и патология печени / В. Т. // Ивашкин Рос. журн. гастроэнтер. гепатол. колопроктол. — 2010. — № 4. — С. 7–15.
4. Титов В. Н. Синдром транслокации, ЛПС бактерий нарушение биологической реакции воспаления / В. Н. Титов, С. Ф. Дугин // Клин. лаб. диагност. — 2010. — № 4. — С. 21–37.
5. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза ИР и СД 2 типа / В. Шварц // Тер. арх. — 2009. — № 10. — С. 74–80.
6. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 82–87.
7. Нилова Т. В. Диагностическое значение оксида азота и эндотоксина при НАЖБП / Т. В. Нилова, Л. А. Звенигородская, Е. А. Черкашова // Эксперим. и клин. гастроэнтер. — 2010. — № 7. — С. 38–42.
8. Бурневич Э. З. Современные подходы к лечению НАЖБП / Э. З. Бурневич, С. Е. Щаницына // Клин. фармакол. и тер. — 2006. — № 3. — С. 15–20.
9. Недосугова Л. В. Место дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // М., Фарматека. — 2008. — № 17. — С. 22–27.
10. Han J. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2 overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism / J. Han, I. N. Bal, S. Y. Kim et. al. // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. — 2004. — Vol. 287, № 5. — P. 1008–1018.
11. Калинина Е. В. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, Р. Алеид и др. // Вестн. РАМН. — 2010. — № 3. — С. 46–54.
12. Степовая Е. А. Роль тиолдисульфидной системы в механизмах изменений функциональных свойств нейтрофилов при окислительном стрессе / Е. А. Степовая, Г. В., Петина Т. В. Жаворонок и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2010. — № 8. — С. 161–165.
13. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клин. лаб. диагн. — 2005. — № 6. — С. 15–18.
14. Yukio Yamori, Takashi Taguchi, Atsumi Hamada et al. // J. Biomed. Sci. — 2010. — Vol. 17, suppl. 1. — S6.
15. Ворохобина Н. В. Применение дибикора у больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом / Н. В. Ворохобина, А. В. Кузнецова // РМЖ эндокринология. — 2010. — Т. 18, № 23. — С. 387
16. Елизарова Е. П. Применение дибикора в кардиологической практике: Пособие для врачей. — 2005.