

Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.Е. Стаценко[✉], С.В. Туркина, Е.Е. Горбачева, А.А. Ермоленко, М.А. Косивцова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

[✉]mestatsenko@rambler

Аннотация

Цель. Оценка влияния 24-недельной терапии таурином на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в которое были включены 90 пациентов с НАЖБП. Диагноз НАЖБП поставлен по результатам ультразвукового исследования печени (на аппарате Siemens Sonoline G50, Германия, с доплеровским датчиком с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени дистального затухания эхосигнала). Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (основная) – пациенты с НАЖБП, которые получали препарат таурин 1000 мг/сут (2-кратный прием по 500 мг/сут) дополнительно к ежедневной терапии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия); 2-я (контрольная) – пациенты с НАЖБП, которые принимали только препараты базисной терапии. Исходно и через 24 нед терапии проводили анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира методом биоэлектрической импедансометрии (Omron BF508 52, Япония), рассчитывали индекс висцерального ожирения, определяли выраженность дисфункции висцерального жира. Состояние углеводного обмена контролировали согласно следующим показателям: по уровню глюкозы крови натощак, по базальному инсулину, расчетному индексу инсулинорезистентности HOMA-IR. Для исследования состояния липидного обмена крови определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности.

Результаты. У пациентов с НАЖБП обнаружены выраженное висцеральное ожирение и тяжелая дисфункция висцерального жира, усугубляющаяся по мере увеличения ожирения. Показано, что 24-недельное применение 1000 мг таурина в сутки в лечении пациентов с НАЖБП способствует достоверному уменьшению выраженности висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии, показателя индекса висцерального ожирения, а также снижению дисфункции висцерального жира.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, висцеральное ожирение, дисфункция висцерального жира, таурин.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 128–133. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666

Original article

Influence of taurin at the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Mikhail E. Statsenko[✉], Svetlana V. Turkina, Elena E. Gorbacheva, Anna A. Ermolenko, Marina A. Kosivtsova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

[✉]mestatsenko@rambler

Abstract

Aim. To evaluate influence of 24 weeks taurin therapy on level of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. A prospective comparative randomized trial that included 90 patients with NAFLD was conducted. NAFLD was diagnosed according to liver ultrasound results (using Siemens Sonoline G50, Germany ultrasound system with Doppler device and evaluation of liver parenchyma echogenicity, vascular pattern, and degree of distal echo signal attenuation). Using simple randomization method the patients were divided into 2 groups: group 1 (study group) included patients with NAFLD receiving taurin 1000 mg per day (500 mg 2 times daily) in addition to daily therapy for coexisting disorders (type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, arterial hypertension) and group 2 (control group) that included patients with NAFLD receiving only baseline therapy. Body composition analysis with evaluation of visceral fat percentage content using bioelectrical impedansometry (Omron BF508 52, Japan) was performed, internal obesity index and severity of visceral fat dysfunction were determined at baseline and after 24 weeks of treatment. Carbohydrate metabolism state was controlled according to following parameters: fasting glucose serum level, basal insulin level, and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance HOMA-IR. Total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein levels were evaluated for lipids metabolism status evaluation.

Results. In patients with NAFLD severe internal obesity and severe visceral fat dysfunction worsening in proportion to obesity degree increase were observed. It was shown that use of 1000 mg taurin per day for 24 weeks in treatment of patients with NAFLD results in significant decrease of internal obesity degree according to bioimpedansometry, internal obesity index, and decrease of visceral fat dysfunction.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, internal obesity, visceral fat dysfunction, taurin.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E. et al. Influence of taurin at the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 128–133. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя определенный спектр заболеваний, которые варьируются от простого стеатоза до стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и цирроза. Во многих развитых странах НАЖБП в настоящее время является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени [1] и тесно связана с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Кроме того, как ожидается, НАЖБП станет еще более серьезной проблемой обще-

ственного здравоохранения из-за растущей распространенности ожирения и старения [3–6]. Обращает на себя внимание рост числа детей и подростков с НАЖБП. Оценка распространенности НАЖБП среди учеников младших классов средней школы в Японии выявила, что около 4% из них имеют ультразвуковые признаки заболевания, а у одного из учеников были ожирение, диабет, дислипидемия и неалкогольный стеатогепатит с легким фиброзом [7]. Исследование более 250 тыс. датских детей показало,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с НАЖБП, включенных в исследование
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with NAFLD included in the study

Параметры	1-я группа, основная	2-я группа, контрольная
Число больных, человек	60	30
Возраст, лет	58,5±5,1	60,3±3,3
Мужчины, абс. число (%)	23 (37,3)	11 (36,6)
Женщины, абс. число (%)	37 (61,7)	19 (63,3)
Избыточная масса тела, п (%)	12 (20)	8 (26,7)
Ожирение 1-й степени, п (%)	35 (58,3)	16 (53,3)
Ожирение 2-й степени, п (%)	8 (13,3)	4 (13,3)
Ожирение 3-й степени, п (%)	5 (8,4)	2 (6,7)
Курение, п (%)	16 (26,7)	7 (23,3)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе (%)	56 (93,3)/4 (6,7)	29 (96,6)/1 (3,4)
Пациенты с ПИКС/без ПИКС в анамнезе (%)	10 (16,7)/50 (83,3)	6 (20)/24 (80)
Пациенты с СД/без СД в анамнезе (%)	24 (40)/36 (60)	13 (43,3)/17 (56,7)
Анамнез СД, годы	6,7±2,9	6,4±2,3
Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.		

что высокий индекс массы тела (ИМТ) в детском возрасте повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в зрелом возрасте [8]. Особого внимания заслуживают результаты исследования когорты Framingham Heart Study, которое изучало несколько поколений со стеатозом печени, установленным с помощью компьютерной томографии. Исследование показало, что наличие НАЖБП у родителей повышает риск развития неалкогольного заболевания печени у потомства [9].

Не вызывает сомнений, что НАЖБП тесно ассоциирована с наличием висцерального ожирения с последующим развитием таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, СД 2-го типа, дислипидемия, а также артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и системное микровоспаление. Недавний метаанализ, в котором приняли участие более 8,5 млн человек из 22 стран, показал, что более 80% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом имели избыточную массу тела или ожирение, у 72% выявлена дислипидемия, у 44% имел место СД 2-го типа [10].

Понимание патогенетических механизмов формирования неалкогольного стеатоза и стеатогепатита играет важную роль для надлежащих терапевтических вмешательств. Не вызывает сомнений, что развитие заболевания имеет сложный патогенез и получило название «теория множественных ударов» [11]. При этом одним из важных патогенетических механизмов, участвующих в формировании дисфункции висцерального жира (ДВЖ), прогрессирования НАЖБП, является дефицит таурина [12]. Таурин – серосодержащая незаменимая аминокислота, которая широко распространена в организме и обладает многими физиологическими функциями. Она играет роль в осморегуляции, обладает антиоксидантной, противовоспалительной, нейропротекторной активностью, оказывает важное влияние на метаболизм жиров. Таурин также участвует в цитопротекции и поддержании гомеостаза клеток, вовлеченных в острый и хронический воспалительный и окислительный стресс [13–17]. Нормальный уровень таурина необходим практически для всех важных биологических процессов. Отмечены его важная роль в метаболизме жировой ткани с позиции формирования ожирения [18, 19] и участие в ингибировании адипогенеза белой (но не коричневой) жировой ткани при ожирении [20]. В печени таурин играет важную роль в метаболизме желчи, модулируя уровни холестерина (ХС) в крови [21], и образует конъюгаты с желчными кислотами (главным образом, холевой и дезоксихолевой) с образованием желчной соли таурохолат – главной соли желчи, которая составляет основной

путь выведения ХС из плазмы [21, 22]. Таурин также активирует ХС-7 α -гидроксилазу, ограничивающую скорость фермента, участвующего в синтезе желчной кислоты из ХС [23]. Показаны важная роль таурина в регуляции гемодинамических показателей портального кровотока и его способность снижать портальное давление (прием 6 г таурина у пациентов с циррозом и портальной гипертензией в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом пилотном исследовании способствовал снижению градиента печеночного венозного давления более чем на 20% по сравнению с исходными данными, в то время как ни один пациент не ответил на прием плацебо) [24]. Отмечено положительное влияние приема таурина на течение минимальной энцефалопатии у 46% пациентов с циррозом печени [25]. Ранее в проведенных нами исследованиях продемонстрированы антифибротический потенциал таурина у пациентов с НАЖБП [26], возможности таурина в органопротекции при сочетанном поражении печени [27, 28], его эндотелиотропные свойства [29].

Цель исследования – оценка влияния 24-недельной терапии таурином на уровень висцерального ожирения и выраженность ДВЖ у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 90 больных с НАЖБП, диагностированной по данным оценки ультразвукового исследования печени (на аппарате Siemens Sonoline G50, Германия, с доплеровским датчиком с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала) [30]. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Методом простой рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: 1-я (основная) – пациенты с НАЖБП, которые принимали таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в суточной дозе 1000 мг (2-кратный прием по 500 мг/сут) дополнительно к базисной терапии сопутствующих заболеваний (СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, АГ); 2-я (контрольная) – пациенты с НАЖБП, которые принимали только препараты базисной терапии сопутствующих заболеваний: АГ, ишемической болезни сердца, СД 2-го типа. Средние дозы базисных препаратов, применяемых для лечения, статистически достоверно не различались между группами. Обе группы не имели достоверных различий по возрасту, половому составу, тяжести СД 2-го типа, перенесенного инфаркта миокарда (см. табл. 1). В обследование каждого пациента вхо-

Таблица 2. Показатели активности висцерального ожирения и степени выраженности ДЖТ в ходе 24-недельной терапии таурином
Table 2. Parameters of internal obesity activity and fat tissue dysfunction severity during 24 weeks treatment with taurine

Показатель	Основная группа (n=60) таурин 1000 мг/сут		Δ, %	Контрольная группа (n=30)		Δ, %
	исходно	через 24 нед		исходно	через 24 нед	
ИМТ, кг/м ²	33,74±3,38	32,47±2,68	-3,76	32,5±1,3	33,32±1,2	2,52
ОБ/ОТ, у.е.	1,03±0,12	1,02±0,14	-0,97	1,02±0,13	1,03±0,11	0,97
ИВО, у.е.	5,11±1,8	4,5±1,7*#	-12%	4,7±1,9	4,78±1,5	1,7
Мягкая ДЖТ, %	0	0	0	16,7	20	19,8
Умеренная ДЖТ, %	6,7	20	66,5*#	23,3%	26,7	14,5
Тяжелая ДЖТ, %	93,3%	80%	-14,2*#	60%	53,3%	11,2
Висцеральный жир, %	18,83±2,03	18,06±2,99*	-4,09	18,72±2,08	18,42±1,95	-1,06
Нормальный уровень висцерального жира, %	0	0	0	0	0	0
Высокий уровень висцерального жира, %	1,67	6,7	5,03	6,7	6,7	0
Очень высокий уровень висцерального жира, %	98,33	93,3	-5,03	93,3	93,3	0

*Достоверность различий внутри группы; #достоверность различий между группами.

*Significance of differences within group; #significance of differences between groups.

дили физикальное обследование, клиническое измерение артериального давления (АД) на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике с использованием специальной манжеты у лиц с избыточной массой тела и ожирением, антропометрию с расчетом ИМТ (кг/м²) по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/квадрат роста (м²). Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше 24,9 кг/м² и не менее 19 кг/м², избыточной – от 25 до 29,9 кг/м². Ожирение 1-й степени диагностировалось при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², 2-й – от 35 до 39,9 кг/м², 3-й – свыше 40 кг/м² (Всемирная организация здравоохранения, 1997).

Для исследования выраженности висцерального ожирения и ДВЖ использовался индекс висцерального ожирения – ИВО (Visceral Adiposity Index) [31]. Расчет ИВО: для мужчин:

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ}/39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП});$$

для женщин:

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ}/36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП}),$$

где ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, концентрация в крови; ОТ – окружность талии, ТГ – триглицериды, концентрация в крови. Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает, соответствуют следующим значениям: моложе 30 лет – 2,52; 30–42 лет – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93; старше 66 лет – 2,0 [31].

В данном исследовании проводился анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира методом биоэлектрического импеданса (Omron BF508 52, Япония). У пациентов с ИМТ > 40 кг/м² в связи с некорректностью применения метод биоимпедансометрии не использовался.

Пациентам с НАЖБП производился расчет индекса фиброза печени – NFS (NAFLD fibrosis score) [32], индекса стеатоза печени – FLI (Fatty Liver Index) [33]. Состояние углеводного обмена контролировали по уровню глюкозы крови натощак (исследовали унифицированным калориметрическим глюкозооксидационным методом с помощью наборов фирмы Lachema, Чехия), определяли базальный инсулин с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови (DRG INSULIN ELISA EIA 2935 U. S.) Рассчитывался индекс инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance). Для исследования состояния липидного обмена крови определяли уровень общего ХС, ТГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП ферментативным методом с помощью наборов ASSEL (Италия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия). Для оценки маркеров повреж-

дения печени изучали активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, γ-глутамилтранспептидазы, уровни общего билирубина в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе Liasys-2.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием функций Microsoft Excel 2010 и пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий между показателями использовали критерий Вилкоксона, в случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, имели высокий показатель ИВО. В группе пациентов с НАЖБП ИВО составил $5,11 \pm 1,8$ у.е., в группе контроля – $4,7 \pm 1,9$ у.е., что можно расценивать как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Установлено, что именно ИВО – показатель функции висцеральной жировой ткани и чувствительности к инсулину, а не ИМТ, его увеличение более 2 у.е. в любом возрасте в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска [34–36]. В результатах корреляционного анализа обращают на себя внимание следующие взаимосвязи, в которых ИВО (но не ИМТ) у пациентов с НАЖБП коррелирует с уровнем систолического ($r=0,55$, $p=0,004$) и диастолического артериального давления ($r=0,46$, $p=0,02$), что может быть связано с неблагоприятным влиянием висцерального жира на жесткость сосудистой стенки [37]. Отмечено, что именно повышение ИВО является предиктором формирования АГ у пациентов с повышенным нормальным давлением [38].

Оценка показателя дисфункции жировой ткани (ДЖТ) определила, что в основной группе больных преобладали пациенты с тяжелой ДВЖ (93,3%), у 6,7% была умеренная ДВЖ. В группе пациентов с АГ 16,7% больных имели мягкую ДЖТ, 23,3% – умеренную, 60% – тяжелую. Известно, что ИВО является независимым фактором риска развития НАЖБП [39]. В нашем исследовании проведенный анализ показал достоверную зависимость между выраженностью

стеатоза печени по данным оценки индексов FLI и ИВО ($r=0,65$, $p=0,002$), причем наибольшая взаимосвязь отмечена при наличии тяжелой ДВЖ ($r=0,84$, $p=0,003$).

Наличие фиброза печени имеет решающее значение для прогностической оценки пациентов с НАЖБП, особенно у тех, у кого нет прогрессирующего заболевания. Поэтому нами проведен анализ взаимосвязи ИВО и выраженности фиброза печени по данным оценки NFS. Отмечено, что ИВО у пациентов с НАЖБП был связан со значительным фиброзом ($r=0,84$, $p=0,03$). Нами показано, что у пациентов с отсутствием значимого фиброза (F 0–I) ИВО составил $1,99 \pm 1,68$ и был статистически значимо ниже, чем у пациентов с высоким индексом NFS, свидетельствующим о значимом фиброзе (F2–4) – $4,04 \pm 1,64$ ($p=0,02$). Приведенные здесь результаты нашего исследования согласуются с данными S. Petta и соавт. (2012 г.), которые отметили, что повышение ИВО является предиктором более значимого гистологически верифицированного фиброза печени у пациентов с НАЖБП [40]. В частности, показано, что распространенность значительного фиброза постепенно увеличивалась у пациентов с ИВО $\leq 2,1$ и индексом НОМА $\leq 3,4$ (26%) до пациентов с ИВО $> 2,1$ и индексом НОМА $> 3,4$ (83%).

В ходе 24-недельного лечения таурином отмечено статистически значимое снижение ИВО в основной группе пациентов до $4,5 \pm 1,7$ ($\Delta\% = -12\%$), тогда как в группе контроля среднее значение ИВО практически не изменилось ($4,78 \pm 1,5$; $p > 0,05$, $\Delta\% = 1,7\%$); табл. 2. Разница между группами статистически значима. Кроме того, в основной группе нами выявлено достоверное снижение процента пациентов с тяжелой ДВЖ на 14,2% за счет увеличения числа пациентов с умеренной ДЖТ с 6,7 до 20% ($\Delta\% = 66,5\%$). В контрольной группе пациентов отмечена недостоверная тенденция к росту процента больных с отсутствием или умеренной ДЖТ и закономерному снижению процента лиц с выраженной ДЖТ (см. табл. 2).

Через 24 нед выявлено статистически значимое снижение процента висцерального жира по данным биоимпедансометрии на 4,09% при сохранении относительно стабильным соотношения ОТ/окружность бедер – ОБ ($\Delta\% = -0,97$). Также отмечен рост процента пациентов с высоким уровнем висцерального жира ($\Delta\% = 5,03$) за счет уменьшения процента больных с очень высоким уровнем висцерального жира.

Выявленное нами в ходе 24-недельного лечения таурином пациентов с НАЖБП статистически значимое влияние на показатели висцерального ожирения может быть опосредовано несколькими патогенетически важными для пациентов с НАЖБП механизмами. Обсуждаются влияние таурина хлорамина (Тау-Cl), эндогенного продукта, выделяемого активированными нейтрофилами и макрофагами на дифференциацию адипоцитов, его иммуномодулирующая роль на воспалительную активность жировой ткани, подавление вызванного ожирением окислительного стресса и воспаления в адипоцитах за счет блокирования выработки провоспалительных цитокинов [41]. Тау-Cl считается физиологическим модулятором воспалительного ответа, что объясняется ингибированием активации ядерного фактора κB [42]. Показано, что дозозависимое влияние Тау-Cl на дифференциацию адипоцитов сопровождалось подавлением транскрипционных факторов адипогенеза и маркерных генов адипоцитов, включая пролифератор активированный рецептор пероксисомы PPAR- γ , белка-1, связывающего стеролрегуляторный элемент (SREBP-1) [43]. Продемонстрирована возможность Тау-Cl в модуляции экспрессии адипокинов путем ингибирования сигнального преобразователя и активатора передачи транскрипции (STAT) 3 в интерлейкин-1-индуцированных адипоцитах человека. Известно, что адипонектин вырабатывается преимущественно белой жировой тканью и играет ключевую роль в метаболическом гомеостазе, а низкие уровни адипонектина в плазме связаны с ожирением, диа-

бетом и метаболическим синдромом [44, 45]. Несколько исследований показало повышение уровня плазменного или сывороточного уровня адипонектина при лечении таурина [46], что объясняется наличием корреляционной взаимосвязи между уровнем таурина и адипонектина в сыворотке крови. В эксперименте продемонстрирована возможность стимуляции синтеза адипонектина печенью в условиях неалкогольного стеатогепатита при подкожном введении таурина [47]. У человека 8-недельный прием таурина (3 г в день) значительно повышал уровень таурина и адипонектина в плазме [48].

Таурин является необходимым компонентом для поддержания нормальной функции митохондрий [49], предотвращает митохондриально-зависимый апоптоз гепатоцитов [50], снижает выработку активных форм кислорода в митохондриях [51], осуществляет регуляцию внутриклеточного гомеостаза кальция [52].

Хорошо известен гипополипидемический эффект таурина, опосредованный стимуляцией катаболизма ХС в желчные кислоты. В эксперименте показано, что таурин уменьшает накопление в печени и выделение сложного эфира ХС [53], его ингибирующее влияние на секрецию апополипротеина В, важнейшего структурного компонента ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности, а также ХС [54]. Таурин снижает уровень ТГ в плазме крови, накопление липидов в печени и повреждение печени, уменьшает активность воспаления в гепатоцитах, что сопровождается улучшением гистологической картины печени в модели неалкогольного стеатоза и стеатогепатита [55–57]. Таурин напрямую влияет на липидный обмен в белой жировой ткани, модулируя ее липолиз [58].

Как одна из самых распространенных аминокислот в центральной нервной системе, выполняя роль осморегуляции, нейропротекции и нейромодуляции [59], действуя как агонист на рецепторах, ингибирующих γ -аминомасляную кислоту и глицинергические нейротрансмиттерные системы [60], таурин обладает выраженным анорексигенным эффектом [61]. Показано, что дефицит таурина является одним из важных патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования заболеваний. При СД уровень таурина в сыворотке крови снижается на 39% [62], ожирении – 41% [63], фиброзе печени F0 – 35%, F4 – 67% [64]. Более того, оценка выраженности дефицита таурина используется для ранней диагностики данных заболеваний [62–64], а коррекция этого дефицита – как один из методов профилактики и лечения данных заболеваний.

Представляется важным, что в проведенных нами ранее исследованиях показано, что прием препарата таурина – Дибикора в суточной дозе 1000 мг 16–24 нед пациентами с НАЖБП сопровождается снижением выраженности стеатоза и фиброза в печени [26]. В настоящем исследовании отмечено, что изменение этих показателей достоверно коррелирует со снижением выраженности и ДВЖ (для FLI $r=0,75$, $p<0,05$; для NFS $r=0,40$, $p<0,05$).

Заключение

У пациентов с НАЖБП обнаружены выраженное висцеральное ожирение и тяжелая ДВЖ, усугубляющаяся по мере увеличения ожирения. Показано, что патогенетически оправданное 24-недельное применение 1000 мг таурина в сутки в лечении пациентов с НАЖБП способствует достоверному уменьшению выраженности висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии, показателя ИВО, а также снижению ДВЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904.
- Lonardo A, Bellentani S, Argo CK et al.; Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 477: 997–1006.
- Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2015. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.1009.1017
- Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14185–204.
- Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol* 2014; 6: 263–73.
- Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia? Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788–93.
- Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol* 2010; 45: 666–72.
- Berentzen TL, Gomborg M, Holst C et al. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014; 60: 325–30.
- Long MT, Gurary EB, Massaro JM et al. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int* 2019; 3 (4): 740–7.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
- Rodella P, Takase L, dos Santos L et al. The Effect of Taurine on Hepatic Disorders [Version 2]. *Curr Updates Hepatol Gastroenterol* 2017; 1: 1.2.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038–48.
- Kim SJ, Gupta RC, Lee HW. Taurine-diabetes interaction: from involvement to Protection. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3: 165–75.
- Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002; 17: 262–70.
- Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids* 2014; 46: 7–20.
- Ripps H, Shen W. Review: taurine: a “very essential” amino acid. *Mol Vis* 2012; 18: 2673–86.
- Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev* 1992; 72: 101–63.
- Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59 (7): 1353–63.
- Murakami S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci* 2017; 186: 80–6.
- Kim KS, Jang MJ, Fang S et al. *Amino Acids* 2019; 51: 245.
- Murakami S, Kondo Y, Nagate T. Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement of cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483: 177–86.
- De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA et al. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp* 2010; 25: 910–9.
- Murakami S, Yamagishi I, Asami Y et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology* 1996; 52: 303–13.
- Iwakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 281–91.
- Saito M, Hirano H, Yano Y et al. Serum level of taurine would be associated with the amelioration of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2015; 46: 215–24.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.37-41.
- [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease pharmacotherapy: accent on fibrosis. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.37-41 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9.
- [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Liver damage in patients with ischemic chronic heart and type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е., Ермоленко А.А. Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений. *Рус. мед. журн. Мед. обозрение* 2018; 2 (5): 10–6.
- [Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E., Ermolenko A.A. Patogeneticheskie vozmozhnosti taurina v lechenii diabeticheskikh mikro- i makrososudistykh oslozhneniy. *Rus. med. zhurn. Med. obozrenie* 2018; 2 (5): 10–6 (in Russian).]

29. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Эндотелиотропные свойства таурина у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 38–44.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Endoteliotropnye svoystva taurina u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i sakharnym diabetom 2 tipa. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2016; 15 (2): 38–44 (in Russian).]
30. Yilmaz Ergün. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis. Turk J Gastroenterol 1999; 2: 96–100.
31. Amato MC, Giordano C, Galia M et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care 2010; 33: 920–2.
32. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45 (4): 846–54.
33. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterology 2006; 6: 33–8.
34. Amato MC et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids Health Dis 2011; 10 (183): 1–8.
35. Mohammadreza B et al. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 20.
36. Cardona-Alvarado MI, Lopez-Moreno G, Aguilar-Zavala H et al. Relationship of Visceral Adiposity Index with the Metabolic Phenotype and Cardiovascular Markers in Non-Diabetic Subjects. Health Sci J 2018; 12 (5): 588.
37. Yang F, Wang G, Wang Z et al. Visceral Adiposity Index May Be a Surrogate Marker for the Assessment of the Effects of Obesity on Arterial Stiffness. PLoS ONE 2014; 9 (8): e104365.
38. Zhang Z, Shi D, Zhang Q et al. Visceral adiposity index (VAI), a powerful predictor of incident hypertension in prehypertensives. Intern Emerg Med 2018; 13: 509–15.
39. Chaonan Xu, Zhimin Ma, Yunfeng Wang et al. Visceral adiposity index as a predictor of NAFLD: A prospective study with 4-year follow-up. Liver International 2018; 38 (12): 2294–300.
40. Petta S, Amato MC, Di Marco V et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 238–47.
41. Schuller-Levis GB., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity. Neurochem Res 2004; 29: 117–26.
42. Kanayama A, Inoue J, Sugita-Konishi Y et al. Oxidation of IκB at methionine 45 is one cause of taurine chloramine-induced inhibition of NF-κB activation. J Biol Chem 2002; 277: 24049–56.
43. Kim KS, Ji HI, Chung H et al. Taurine chloramine modulates the expression of adipokines through inhibition of the STAT-3 signaling pathway in differentiated human adipocytes. Amino Acids 2013; 45: 1415–22.
44. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. Clin Sci 2006; 110: 267–78.
45. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin – its role in metabolism and beyond. Horm Metab Res 2002; 34: 469–74.
46. You JS, Zhao X, Kim SH et al. Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. Adv. Exp Med Biol 2013; 776: 105–11.
47. Chen SW, Chen YX, Sh J et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2006; 51: 2225–34.
48. Rosa FT, Freitas EC, Deminice R et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. Eur J Nutr 2014; 53: 823–30.
49. Schaffer SW, Jong CJ, Ito T, Azuma J. Role of taurine in the pathologies of MELAS and MERRF. Amino Acids 2014; 46: 47–56.
50. Das J, Ghosh J, Manna P, Sil PC. Protective role of taurine against arsenic-induced mitochondria-dependent hepatic apoptosis via the inhibition of PKC-JNK pathway. PLoS One 2010; 5: e12602.
51. Chang L, Xu JX, Zha J et al. Taurine antagonized oxidative stress injury induced by homocysteine in rat vascular smooth muscle cells. Acta Pharmacol Sin 2004; 25: 341–6.
52. El Idrissi A. Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection. Amino Acids 2008; 34: 321–8.
53. Yamamoto K, Yoshitama A, Sakono M et al. Dietary taurine decreases hepatic secretion of cholesterol ester in rats fed a high-cholesterol diet. Pharmacology 2000; 60: 27–33.
54. Yanagita T, Han SY, Hu Y et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. Lipids Health Dis 2008; 7: 38–42.
55. Chen SW, Chen YX, Shi J et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2006; 5: 2225–34.
56. Chang YY, Chou CH, Chiu CH et al. Preventive effects of taurine on development of hepatic steatosis induced by a high-fat/cholesterol dietary habit. J Agric Food Chem 2011; 59: 450–7.
57. Gentile CL, Nivala AM, Gonzales JC, Pfaffenbach KT. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011; 301: 1710–22.
58. Pinã-Zentella G, dela Rosa-Cuevas G, Vázquez-Meza et al. Taurine in adipocytes prevents insulin-mediated H₂O₂ generation and activates Pka and lipolysis. Amino Acids 2012; 42: 1927–35.
59. Kumari N, Prentice H, Wu JY. Taurine and its neuroprotective role. Adv Exp Med Biol 2013; 775: 19–27.
60. Albrecht J, Schousboe A. Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. Neurochem Res 2005; 30: 1615–21.
61. Murakami T, Furuse M. The impact of taurine and beta-alanine-supplemented diets on behavioral and neurochemical parameters in mice: antidepressant versus anxiolytic-like effects. Amino Acids 2010; 39: 427–34.
62. Agouza IME, Saad AH, Mahfouz AA, Hamdy K. Serum Taurine Level in Relation to Ophthalmoscopic Examination as Early Marker for Diabetic Retinopathy. Clin Med Biochemistry 2017; 3: 124–9.
63. Flávia Troncon R, Freitas EC, Deminice R et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study Eur J Nutr 2014; 53: 823–30.
64. Agouza IE, Fouad R, Ahmed R et al. Comparison between Fibroscan and Serum Taurine for Early Diagnosis of Liver Fibrosis in Egyptian Patients Infected with HCV. Clin Med Biochem 2017; 3: 127–36.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Стаценко Михаил Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: mestatsenko@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: turkinasv@rambler.ru

Горбачева Елена Евгеньевна – аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Ермоленко Анна Андреевна – аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Косивцова Марина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: marinalekandrovna@yandex.ru

Mikhail E. Statsenko – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: mestatsenko@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Svetlana V. Turkina – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: turkinasv@rambler.ru

Elena E. Gorbacheva – Graduate Student, Volgograd State Medical University

Anna A. Ermolenko – Graduate Student, Volgograd State Medical University

Marina A. Kosivtsova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: marinalekandrovna@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019