© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.36:612.352.2:615.015
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10021>
ISSN – 2073-8137

ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ НА НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Н. И. ГЕЙВАНДОВА, Г. Г. БАБАШЕВА, З. В. НИГИЯН

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

PENTOXIFYLLINE THERAPY POSSIBBLE INFLUENCE ON SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

GEYVANDOVA N. I., BABASHEVA G. G., NIGIYAN Z. V.

Stavropol State Medical University, Russia

Показана клиническая значимость эндотоксинемии и положительный эффект пентоксифиллина в развитии воспалительного процесса в печени при неалкогольном стеатогепатите.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, эндотоксин, пентоксифиллин

Evidence indicates clinical impact of endotoxinemia and positive effect of pentoxifylline on liver inflammation in nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, endotoxin, pentoxifylline

В патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) особую клиническую значимость имеет изучение причин развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В основе механизма «второго удара» при эволюции стеатоза в стеатогепатит, возможно, лежат эффекты портальной эндотоксинемии [2]. Эндотоксин (ЭТ) способен вызывать иммунный ответ, стимулировать синтез провоспалительных цитокинов, способствовать прогрессированию фиброза. Одним из компонентов антиэндотоксинового иммунитета является ЛПС-связывающий белок (ЛПСБ), способный ингибировать индуцированную ЛПС воспалительную реакцию [1]. Повышенные уровни ЭТ, вызванные им патологические реакции в печени, а также нарушение параметров антиэндотоксинового иммунитета могут играть важную роль в прогрессировании НАСГ. В настоящее время общепринятых стандартов лечения неалкогольного стеатогепатита не существует. Одним из перспективных препаратов, способных влиять на механизмы воспаления, является пентоксифиллин, обладающий противовоспалительными свойствами, в частности способствующий подавлению транскрипции гена ФНО- α [4].

Цель исследования: изучить возможности влияния пентоксифиллина на содержание ЭТ, ФНО- α и состояние антиэндотоксинового иммунитета у больных НАСГ.

Материал и методы. Обследовано 158 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (88 мужчин и 70 женщин) в возрасте

48,7 $\pm$ 0,9 лет. Все пациенты имели повышенную массу тела, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 33,54 $\pm$ 0,78. В исследование не включались больные, имеющие какие-либо маркеры инфицирования гепатитами В и С.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Группу I составили 89 больных со стеатозом печени, группу II – 69 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. У больных НАСГ активность АлАТ составила 72,78 $\pm$ 4,83 Ед/л, тогда как у пациентов со стеатозом печени – 26,07 $\pm$ 1,18 Ед/л. Уровень инсулина натощак при стеатогепатите был выше, чем в случаях со стеатозом (16,14 $\pm$ 0,74 и 13,99 $\pm$ 0,67 мкМЕ/мл; $p=0,005$). Соответственно в группе II НОМА-индекс (4,22 $\pm$ 0,28) оказался выше, чем у больных I группы – 3,81 $\pm$ 0,35 ($p=0,01$). У больных НАСГ по сравнению с группой стеатоза печени был выше уровень холестерина (6,03 $\pm$ 0,13 и 5,79 $\pm$ 0,16 ммоль/л; $p=0,04$), тогда как уровень остальных показателей липидов в обеих группах оказался сопоставимым. 18 больных НАСГ были обследованы в динамике терапии пентоксифиллином. Уровень ЭТ в сыворотке крови определяли хромогенным методом Hbt LAL («Hycult Biotech», Нидерланды). В качестве одного из параметров антиэндотоксинового иммунитета изучали содержание ЛПСБ в крови методом ИФА («Hycult Biotech»). Содержание ФНО- α в крови определяли методом ИФА («Протеиновый контур», Россия).

Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, сопоставимых с исследуемыми пациентами по возрасту и полу.

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel 2007» и надстройки «Attestat for Excel 12.0.5». Учитывая ненормальность распределения, для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. При проведении корреляционного анализа был применен критерий Спирмэна.

Результаты. Мы не обнаружили достоверной разницы в уровнях эндотоксинемии у больных НАЖБП – 0,19 (0,02; 1,08) Ед/мл по сравнению со здоровыми ($p=0,069$). В группе I содержание ЭТ также не превышало нормальные значения – соответственно 0,18 (0,018; 0,825) и 0,14 (0,215; 1,08) Ед/мл ($p=0,26$). У больных II группы наблюдались более высокие показатели ЭТ в крови, чем у здоровых (0,442 (0,17; 1,175) Ед/мл ($p=0,001$), этот показатель также превышал соответствующие значения пациентов группы I. Содержание в крови ЛПСБ при стеатогепатите было повышено и превышало его уровень у пациентов группы I – 6,86 (6,49; 7,64) и 6,32 (5,59; 7,03) $\mu\text{г/мл}$ ($p=0,008$). При стеатозе печени количество ЛПСБ в крови находилось в пределах нормы. В случаях стеатогепатита определялась прямая корреляционная зависимость между уровнем эндотоксинемии и содержанием в крови ЛПСБ ($r_s=0,28$; $p=0,025$). ЭТ является одним из главных индукторов повышенной продукции ФНО- α – провоспалительного цитокина. Уровни ФНО- α превышали нормальные значения в обеих группах пациентов. Была обнаружена прямая корреляционная зависимость между показателями ЭТ и ФНО- α ($r_s=0,37$; $p=0,029$).

У 18 пациентов помимо рекомендаций по диетическим ограничениям применяли пентоксифиллин в течение 1 месяца в дозе 1200 мг/сут (по 400 мг 3 раза в день перорально). Пентоксифиллин способен ингибировать эффекты ФНО- α , приводя к снижению воспалительной реакции, хорошо известен положительный опыт применения препарата при алкогольном поражении печени. Опыт же использования пентоксифиллина при НАСГ ограничен, результаты терапии противоречивы [3, 4].

После проведенного лечения пентоксифиллином у больных отмечалось уменьшение активности аминотрансфераз – среднее значение АлАТ достигло 44,75 $\pm$ 6,09 Ед/л. Содержание в крови ЭТ в результате лечения снизилось до 0,25 (0,04; 2,68) Ед/мл ($p=0,039$). Параллельно с уровнем ЭТ уменьшался показатель ЛПСБ – до 5,43 (4,85; 5,79) $\mu\text{г/мл}$ ($p=0,008$). Отмечалось также снижение в крови уровней ФНО- α от 39,04 (35,19; 79,83) до 35,2 (29,12; 52,9) пг/мл ($p=0,049$).

Заключение. Эволюция стеатоза в стеатогепатит у больных НАЖБП сопровождается увеличением уровня эндотоксинемии, а также содержания в крови ЛПСБ и ФНО- α . Полученные данные демонстрируют клиническую значимость повышенных значений ЭТ, ассоциированной с ним напряженности эндотоксического иммунитета и индуцированных эндотоксином высоких уровней ФНО- α в развитии воспалительного процесса в печени при НАСГ. Назначение пентоксифиллина больным НАСГ может положительно влиять на воспалительный компонент у больных неалкогольным стеатогепатитом.

Литература

1. Dentener, M. A. Production of the acute-phase protein lipopolysaccharidebinding protein by respiratory type II epithelial cells: implications for local defense to bacterial endotoxins / M. A. Dentener, A. C. Vreugdenhil, P. H. Hoet [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 146–153.
2. Tilg, H. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis / H. Tilg, A. R. Moschen // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 1836–1846.
3. Van Wagner, L. B. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial /

L. B. Van Wagner, S. W. P. Koppe, E. M. Brunt [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 277–286.

4. Zhang, M. Pentoxifylline attenuates cardiac dysfunction and reduces TNF-alpha level in ischemic-reperfused heart / M. Zhang, U. J. Xu, H. K. Saini [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 832–839.
5. Zein, C. O. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism / C. O. Zein, R. Lopez, X. Fu [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – P. 1291–1299.

References

1. Dentener M. A., Vreugdenhil A. C., P. H. Hoet *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000;23:146–153.
2. Tilg H., Moschen A. R. *Hepatology*. 2010;52:1836–1846.
3. Van Wagner L. B., Koppe S. W. P., Brunt E. M. *Annals of Hepatology*. 2011;10(3):277–286.

4. Zhang M., Xu U. J., Saini H. K. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;289:832–839.
5. Zein C. O., Lopez R., Fu X. *Hepatology*. 2012;56:1291–1299.

Сведения об авторах:

Гейвандова Наталья Иогановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии СтГМУ;
тел.: 89624452246; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

Бабашева Гаянэ Гамлетовна, ассистент кафедры поликлинической терапии, соискатель кафедры госпитальной терапии СтГМУ;
тел.: e-mail: babasheva.gayana@yandex.ru

Нигиян Заринэ Викторовна, аспирант кафедры госпитальной терапии СтГМУ;
тел.: (8652)295309; e-mail: zarine_nigiyana@mail.ru