

Каримов М.М., Собирова Г.Н., Якубов М.М., Холтураев А.Т., Далимова Д.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации (Ташкент). Самаркандский государственный медицинский институт

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний во всем мире [1, 2]. НАЖБП встречается более чем у 30 % взрослого населения, чаще среди тучных пациентов (75 %) по сравнению с лицами с нормальным весом (16 %). НАЖБП выявляют у всех тучных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Частота прогрессирования воспалительных изменений и фиброза печени в течение 4 лет, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 38 %, развитие цирроза печени наблюдается у 0–15 % [3].

Патогенез НАЖБП остается не до конца ясным. В её развитии играют роль различные факторы, включая генетические, нутриционные, метаболические, иммунологические, факторы окружающей среды и др. Однако основным патогенетическим механизмом является окислительный стресс и цитокин/эндотоксин опосредованное повреждение. В норме цитокины – важные элементы поддержания гомеостаза печени. Однако при их гиперпродукции могут развиваться ее повреждения. Большинство цитокинов образуется в самой печени под действием различных стимулов. Например, универсальный фактор повреждения паренхимы печени – фактор некроза опухоли (ФНО–альфа) – продуцируется в клетках Купфера при воздействии различных повреждающих агентов. ФНО–альфа является ключевым медиатором разнообразных биологических процессов, включая лихорадку, септический шок, повреждение тканей, некроз опухоли и апоптоз [4], и играет важную роль в патогенезе ревматоидного артрита, септического шока, сахарного диабета, ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний, включая гепатиты [5].

При НАЖБП ФНО–альфа и другие провоспалительные цитокины приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию инсулинорезистентности. Пентоксифиллин ингибирует продукцию ряда цитокинов (ФНО, ИЛ–

1, ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8 и интерферона), играющих роль в развитии воспаления и иммунного ответа организма [6]. Установлено, что препарат угнетает продукцию ФНО–альфа за счет ингибирующего действия на транскрипцию его гена [7]. Антицитокинный эффект пентоксифиллина, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, обуславливает его благоприятные эффекты при различных заболеваниях, например сепсисе и ревматоидном артрите. Он послужил основанием и для изучения препарата при неалкогольных гепатитах. Эффективность пентоксифиллина при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) изучалась в 2 рандомизированных плацебо контролируемых и 4 проспективных когортных исследованиях, в которых участвовало небольшое количество (20 или меньше) пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом [8, 9]. Лечение пентоксифиллином продолжалось на протяжении 3, 6 или 12 месяцев. В исследованиях было показано улучшение под влиянием пентоксифиллина биохимических показателей (аминотрансфераз), цитокинового профиля (ИЛ-6, ФНОα), однако гистологическая оценка после окончания лечения проводилась только в исследовании Satapathy S.K. (2007). Недостатком пентоксифиллина была довольно высокая частота желудочно–кишечных побочных реакций, прежде всего тошноты, явившихся причиной прекращения лечения у части пациентов. Исследования препарата у больных с НАСГ продолжаются. Возможность внедрения пентоксифиллина в медицинскую практику по этому показанию будет в значительной степени зависеть от разработки стратегии, направленной на предупреждение желудочно–кишечных побочных эффектов препарата.

Цель исследования: оценить эффективность пентоксифиллина у больных с НАСГ

Материалы и методы: В исследование было включено 60 больных (27 мужчин, 33 женщин) с НАСГ средний возраст которых составлял $38,8 \pm 10,42$ лет. Группой контроля служили

10 здоровых добровольцев. У всех больных исследован уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП). Цитокины (ФНО-а и интерлейкин 6 (ИЛ6)) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа). Больные были разделены на 2 группы. 1-й группе пациентов назначалась базисная терапия. Пациентам 2-ой был дополнительно назначен препарат пентоксифиллин в дозе 800 мг/сут в течение 3 месяцев.

Результаты исследования: Как было видно из полученных результатов обследования (Табл. 1), у больных с НАСГ были отмечены достоверные сдвиги практически во всех исследуемых параметрах сыворотки крови. Так, было выявлено увеличение показателя АлАТ почти до 2N. Величина общего билирубина была увеличена на 30%, ЩФ на 11, 1% и ГГТП более чем в два раза.

Исследования цитокинового профиля показали (Рис.1), что у больных с НАСГ содержание в сыворотке крови ИЛ-6 было увеличено на 42, 4% по сравнению с показателем здоровых лиц. Содержание другого цитокина – ФНО α у них было достоверно увеличено на 165, 5% по сравнению с показателем здоровых лиц ($p < 0,001$). Содержание ФНО α и ИЛ-6 в крови мужчин и женщин было практически одинаковым, а также не было обнаружено статистических различий в зависимости от возраста пациентов.

Корреляционные зависимости увеличения провоспалительных цитокинов от других биохимических маркеров НАЖБП показало более высокую специфичность в отношении ФНО α. Так, между увеличением показателя АлАТ более чем 2N и содержания ФНО α более чем в 50% показало прямую корреляционную зависимость ($r = 0,7$). Также была отмечена прямая зависимость между увеличением ФНО α активностью ГГТП ($r = 0,7$).

Таким образом, при НАСГ наиболее специфичным было увеличение содержания ФНО α. Также было отмечено, что увеличение содержания ФНО α более чем в 50% имело сильные прямые корреляционные зависимости от увеличения активности АлАТ, ГГТП.

После проведенного лечения мы вы-

Таблица 1. Показатели биохимических показателей сыворотки крови больных НАЖБП

Показатели	АлАТ (Ед/л)	АсАТ (Ед/л)	Били-рубин (мкмоль/л)	ЩФ (Ед/л)	ГГТП (Ед/л)
Здоровые	25,2±5,0	21,3±4,1	8,9±2,8	105,0±5,6	33,5±4,6
НАСГ	77,6±5,0*	51,6±3,7*	26,8±3,0*	340,0±29,0*	120,0±9,0*

Примечание: *- разница достоверна ($p < 0,05$)

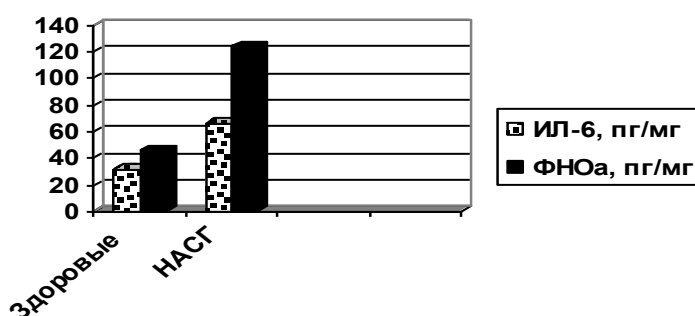


Рисунок 1. Показатели ИЛ-6, ФНОα в сыворотке крови

Таблица 2. Показатели биохимических показателей сыворотки крови больных НАЖБП

Показатели	АлАТ (Ед/л)	АсАТ (Ед/л)	Били-рубин (мкмоль/л)	ЩФ (Ед/л)	ГГТП (Ед/л)
До лечения	77,6±5,0	51,6±3,7	26,8±3,0	340,0±29,0	120,0±9,0
1 группа	33,2±4,0*	25,6±3,9*	12,4±2,5*	199,0±25,0*	36,0±5,0*
2 группа	27,3±3,5*	23,0±4,1*	11,6±3,0*	135,0±29,0*	32,0±7,0*

Примечание (здесь и далее): *- разница достоверна ($p < 0,05$)

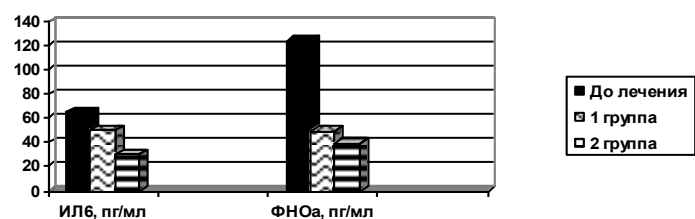


Рисунок 2. Показатели ИЛ-6, ФНОα в сыворотке крови

явили улучшение биохимических параметров в 2-х группах больных, однако в группе пентоксифиллина эти изменения были несколько выраженной.

В результате комплексной терапии параллельно со снижением выраженности цитолиза наблюдалось уменьшение содержания в крови провоспалительных цитокинов – ФНО-α и ИЛ-6, что, отражало уменьшение активности стеатогепатита (рис.2). Тем не менее, достигнутые в итоге терапии уровни провоспалительных цитокинов все же не достигали нормальных значений в 1 –ой группе, что свидетельствовало о сохраняющемся определенном уровне воспалительного процесса в печени. Во 2-ой группе пациентов мы определили нормализацию цитокиновых показателей.

Больные переносили препарат хорошо. У 4 пациентов изредка отмечались головные боли и спастические боли в животе, которые исчезли после коррекции дозировки.

Выводы:

При НАСГ установлено помимо нарушения цитолитических и холестатических параметров сыворотки крови отмечается, также и смещение баланса в сторону преобладания провоспалительных влияний, что характеризуется повышением сывороточного содержания ФНО-α, ИЛ-6.

Показатели цитокинового профиля взаимосвязаны с биохимической активностью печени.

Противовоспалительные свойства пентоксифиллина способствует восстановлению функциональных параметров печени у больных НАСГ.

Использованная литература:

1. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 2 — С. 92-96.
2. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, et al. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. American Journal Gastroenterology. 2004;99: 292-98.
3. Кевра М.К. Исчерпаны ли потенциальные возможности клинического применения пентоксифиллина? // Белорусский медицинский журнал. 2002. № 1. 56-59.
4. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. National Review Immunology 2003;3(9):745-56.
5. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. Immunology 1994;83:262-67.
6. Doherty GM, Jensen JCh, Alexander NR, et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. Surgery. 1991;110 (2): 192-98.
7. Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. American Journal Gastroenterology. 2004; 99; 23; 65-68.
8. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. American Journal Gastroenterology. 2004; 99(10):1946-52.