

УДК: 616-08+616.37-002+616.36-004+612.393

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПЕНТОКСИФІЛІНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ Й ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

В.Г. Міщук, К.М. Скоропад

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

У статті представлені результати застосування пентоксифіліну у комплексній терапії хворих з поєднанням хронічного панкреатиту та цирозу печінки алкогольної етіології. Призначення даної схеми призводило до частішого зменшення проявів больового та антеро-вегетативного синдромів у хворих на хронічний панкреатит, ознак портальної гіпертензії у обстежених на цироз печінки; сприяло зниженню активності фосфоліпази А2, особливо при поєднаному ураженні обох органів, зростанню активності хімотрипсину в калі; зменшенню непрямих показників фіброзу і рівня колагену ІV.

Ключові слова: хронічний алкогольний панкреатит, алкогольний цироз печінки класу А, В, поєднане алкогольне ураження підшлункової залози і печінки, пентоксифілін.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.Г. Мищук, Е.Н. Скоропад

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

В статье представлены результаты применения пентоксифиллина в комплексной терапии больных с сочетанием хронического панкреатита и цирроза печени алкогольной этиологии. Назначение данной схемы приводило к более частому уменьшению проявлений болевого и антеро-вегетативного синдромов у больных хроническим панкреатитом, признаков портальной гипертензии у обследованных больных циррозом печени, способствовало снижению активности фосфолипазы А2, особенно при одновременном поражении обоих органов, росту активности химотрипсина в кале, уменьшению косвенных показателей фиброза и уровня коллагена ІV.

Ключевые слова: хронический алкогольный панкреатит, алкогольный цирроз печени класса А, В; сочетанное алкогольное поражение поджелудочной железы и печени, пентоксифиллин.

THE EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY WITH THE INCLUSION OF PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS AND LIVER CIRRHOSIS OF ALCOHOLIC ETIOLOGY

V.G. Mishchuk, K.M. Skoropad

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Alcohol-induced diseases of the digestive system are the ones of the most widespread in the structure of somatic pathology. However, despite all the achievements of modern science, methods of early diagnosis and treatment of such injuries need to be improved.

Aim – to increase the effectiveness of treatment of patients with chronic pancreatitis and cirrhosis class A, B by Child-Pugh (alcoholic etiology) and their combination by including pentoxifylline to standard therapy.

Methods. The study involved 75 patients. They were divided into 2 groups, depending on the method of treatment. Group I (control) included 32 patients, pancreatitis was diagnosed in 12 patients, cirrhosis – in 10, combined pathology – in 10. This group received treatment according to existing standards of treatment (basic therapy). Group II (basic) – 43 patients, combined alcoholic pathology of both organs was diagnosed in 17, pancreatitis only – in 14, cirrhosis – in 12. Pentoxifylline was prescribed to the patients of this group in the addition to basic therapy.

Results. We found that the level of total bilirubin was decreased in 1.5 times under the influence of a basic treatment in patients with combined alcohol-induced pathology, and - in 1.99 times when pentoxifylline was prescribed. A more significant positive effect of combined therapy on the markers of mesenchymal-inflammatory syndrome was established. The activity of phospholipase A2 (sPLA2) fairly decreased in 1.3 times when pentoxifylline was prescribed. There was a significant decrease in indirect fibrosis markers (the ratio of AST/ALT, index APRI, the ratio of HHTP/ALT) in patients of the group II. The use of pentoxifylline in combined therapy leads to the reduction of collagen IV level by 14.96% in case of combined pathology.

Conclusion. The use of complex treatment for alcoholic injury of liver and pancreas with the addition of pentoxifylline leads to a more significant decrease in pain and astheno-vegetative syndrome in patients with chronic pancreatitis, decreases

signs of portal hypertension in patients with cirrhosis, helps to reduce the activity of phospholipase A2, especially in case of combined pathology, increases chymotrypsin activity in stool, reduces the levels of indirect indicators of fibrosis and collagen IV.

Key words: chronic alcoholic pancreatitis, alcoholic liver cirrhosis class A, B, combined alcohol-induced injury of liver and pancreas, pentoxifylline.

Вступ. Алкогольна хвороба печінки (АХП) є найбільш поширеним захворюванням в Європі, хоча досліджень, присвячених вивченню цієї патології – недостатньо, що відображається в шкалі ETOh (відношення розрахункової смертності населення до кількості досліджень, присвячених вивченню конкретного захворювання), а цей показник для АХП становить 358, у порівнянні з 1,9 – для гепатиту В; 4,9 – для гепатиту С і 15,2 – для первинного біліарного цирозу [1]. Однією зі стадій АХП є прогресуюча, що нерідко призводить до алкогольного цирозу печінки (ЦП), який, в свою чергу, характеризується розвитком поширеного фіброзу і вузлів регенерації. Клінічний перебіг алкогольного ЦП залежить від рівня споживання алкоголю. Періоди його надмірного прийому зумовлюють важкий перебіг та клінічне загострення, у той час як тривале утримання сприяє компенсації недуги. Декомпенсація захворювання настає внаслідок прогресування портальної гіпертензії і печінкової недостатності. Одночасно у пацієнтів з АХП, особливо при алкогольному цирозі, відмічається ураження інших органів алкогольної етіології, включаючи підшлункову залозу (хронічний панкреатит); серце (алкогольна кардіоміопатія); нирки (IgA-індукована

нефропатія); нервову систему (нейропатія) [2, 3]. Наявність супутньої патології є тим фактором, що збільшує ризик смерті, як обумовленої основним захворюванням, так і незалежно від ЦП [4].

Нерідко, поряд з АХП, ведучим у клінічній картині осіб, що зловживають алкоголем, є хронічний алкогольний панкреатит [5, 6]. З боку ПЗ, як і печінки, у результаті безперервного запального процесу формується прогресуючий фіброз («панкреатичний цироз»), що проявляється больовим синдромом і зниженням екзо- та ендокринної функції ПЗ. За даними різних авторів, зловживання алкоголем є провідним етіологічним фактором ХП, який спричиняє його в 70% випадків [7, 8]. Особливо важко ХП перебігає у хворих на хронічний алкоголізм, внаслідок вісцеральної полінейропатії, токсичних змін інтрамурального апарату ПЗ, незадовільних результатів попередніх курсів лікування [9]. Патогенез розвитку ХП на фоні прийому алкоголю не до кінця з'ясований, та можливо, обумовлений комбінацією різних механізмів, включаючи порушення функції сфінктера Одді, зміни кількісного та якісного складу панкреатичного секрету з надмірним вмістом у ньому білка і низькою концентрацією бікарбонатів, при-

гніченням біоенергетичних процесів в ацинарних клітинах та зменшенням їх стійкості до пошкоджуючих факторів, зокрема, алкоголю і прискоренням некротичних процесів [10]. Окрім того, зниження секреції бікарбонатів у багатьох хворих зумовлене впливом генетичних факторів, зокрема, мутаціями генів PRSS1 (proteaseserine1); гена, що кодує інгібітор серинової протеази, поліморфізму TγFβ, що змінює природу імунної відповіді з переважанням профібротичного фенотипу. Патогенез панкреонекрозу та подальших змін в ПЗ також пов'язаний з підвищенням у крові рівня ФНП-α, який забезпечує відносно ранні зміни при формуванні захворювання. Його патогенетична роль підтверджена терапевтичною ефективністю пенноксифіліну, дія якого зумовлена пригніченням активності трипсину в плазмі крові [11]. Метаболіти алкоголю, такі як ацетальдегід та інші, можуть безпосередньо активувати зірчасті клітини печінки та ПЗ, внаслідок чого останні вивільняють медіатори фіброгенезу (ТФРβ₁, тромбоцитарний фактор росту, цитокіни – ангіотензин-ІІ, ІЛ-8, ФНП α , лептин та інші), розчинні фактори (монооксид нітрогена), сприяючи кумуляції колагену в цих органах з подальшим розвитком фіброзу і цирозу [12, 13].

Згідно клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки для лікування АХП [2], поряд з призначенням кортикостероїдів [14, 15, 16], застосування яких при даній патології призводило до зростання термінів виживання хво-

рих, використовувались S-аденозил-L-метіонін, силімарин, пропілурацил, хоча результати ефективності цих препаратів неоднорідні та до кінця не з'ясовані. Ефективність кортикостероїдів була продемонстрована лише у хворих з важким перебігом АХП, що проявлялась енцефалопатією, гіпербілірубінемією і/або коагулопатією. Кортикостероїди пригнічують запалення та імунообумовлену деструкцію печінки, але їх виражений антианаболічний ефект гальмує регенерацію і може сповільнити процес видужання. На даний момент в якості засобів для лікування алкогольного ураження печінки ширше використовуються препарати, що володіють антицитокіновою активністю. Зокрема, виявилось, що пентоксифілін, який першочергово використовувався як засіб лікування порушень периферичного кровообігу, інгібує продукцію ряду цитокінів, таких як ФНП α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 [17]. Згідно рекомендацій EASL [2] (рекомендація В1) у пацієнтів з АХП, які отримували петоксифілін, виявлено більш високий 6-місячний термін виживання через його антиоксидантні та анти-TNF властивості. Профілактичний ефект пентоксифіліну у хворих на ЦП, пов'язаний або не пов'язаний з АХП, щодо розвитку гепаторенального синдрому підтверджено в рандомізованому дослідженні [18], хоча аналіз чутливості обмежувався лише пацієнтами з тяжким алкогольним цирозом. З іншого боку, дослідження комбінованого призначення преднізолону та пентоксифіліну у великому рандомізовано-

му контрольованому дослідженні 270 пацієнтів з тяжким гепатитом [15] не довело переваги комбінованої терапії перед монолікуванням кортикостероїдами. Пентоксифілін не підвищує частоти інфекційних ускладнень, маючи захисну дію. Тому за даними досліджень Буеверова и співавт. [19] його застосування є доцільним на пізніх стадіях ураження печінки, при яких ефект прозапальних цитокінів посилюється впливом ендотоксинів грамнегативних бактерій. До інших позитивних ефектів пентоксифіліну у хворих з алкогольним ураженням слід віднести: пригнічення базових реакцій печінкового фіброгенезу, що передбачає його ефективність на стадії фіброзу та цирозу [20]. В експериментальних дослідженнях на щурах встановлено, що пентоксифілін знижує тиск у порталній вені. Tuagi Parkai et al [21] встановили, що після введення пентоксифіліну у хворим на алкогольний гепатит нормалізувався рівень середнього артеріального тиску і натрію в крові, особливо при наявності в клініці гепаторенального синдрому, хоча вміст ФНПа фактично не змінювався. Призначення пентоксифіліну також сприяло зменшенню фактору росту β і проліферації ендотелію судин у тварин з експериментальним холестазом. Також пентоксифілін попереджує індукований ацетальдегідом процес утворення колагена та ІІ-6 [22].

Будучи інгібітором фосфодіестерази, пентоксифілін знижує рівень кінази, активність ФНП, має протизапальну дію за рахунок зменшення в крові рівнів ІІ-6, ІІ-6 та ФНП в аци-

нарних клітинах при гострому панкреатиті [23]. Пентоксифілін також зменшує явища фіброзу ПЗ у щурів, як навколо протоків, так і в ацинарній тканині на моделі панкреатиту [9].

У літературі є експериментальні та окремі клінічні дані, щодо можливості застосування пентоксифіліну, як з метою зменшення фібротичних явищ у печінці, так і в ПЗ, за рахунок позитивного впливу на запалення в обох органах, хоча результати ефективності його застосування неоднорідні, а можливість призначення при поєднаному алкогольному ураженні печінки та ПЗ не вивчалися.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на хронічний алкогольний панкреатит і алкогольний цироз печінки, класу А, В та їх поєднання шляхом включення до комплексної терапії пентоксифіліну.

Матеріали і методи. Обстежено 75 хворих, у 27 з яких діагностовано поєднане алкогольне ураження підшлункової залози (хронічний алкогольний панкреатит) та печінки (алкогольний цироз печінки, класи А, В за Чайльд –П'ю), у 26 – лише ураження ПЗ (ХАП) та у 22 – самостійний алкогольний цироз печінки класу А, В. Алкогольний генез ураження цих органів підтверджували на основі анамнезу, попередньої медичної документації, зокрема, спостереження у лікарів-наркологів, опитувальників CAGE, MAST, шкали Le Go, об'єктивних стигм вживання алкоголю. Діагноз хронічного алкогольного панкреатиту (ХАП) виставляли згідно критеріїв, рекомендованих наказом

МОЗ України №638 від 10.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», а цирозу печінки – згідно наказу МОЗ України № 826 від 6 листопада 2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на алкогольний гепатит». Серед обстежених переважали особи чоловічої статі (89,3%), середній їх вік коливався у межах $42,8 \pm 3,2$ роки. Усі хворі методом простої рандомізації були розділені на дві групи залежно від способу лікування. Пацієнтам контрольної групи з ХАП (12 досліджуваних) призначали інгібітор протонної помпи (контролок по 40 мг довенно в перші 3-5 днів, а потім по 40 мг всередину до 2-х тижнів); спазмолітик (спазмалгон по 5 мл довенно, двічі на добу до 5 днів), замісну ферментну терапію (креон або пангрол по 25000 ОД, двічі на добу після прийому їжі); вітамін В6 (піридоксин) по 2 мл на добу. Хворим на ЦП (10 обстежених) призначали аде-метіонін (гептрал) по 400 мг довенно, двічі на добу в перші 5 днів, а потім по 400 мг всередину, до двох тижнів, дуфалак по 30 мл всередину, 2 рази на добу, 2 тижні, верошпірон по 100-200 мг і розглядали таку терапію, як базову. У випадках поєданого алкогольного ураження обох органів (10 хворих) дані схеми комбінувались.

Другу групу досліджуваних (основну) склали 43 хворих, у 17 з них мало місце поєдане алкогольне ураження обох органів, у 14 – ізольований ХАП,

а у 12 – ЦП, класу А, В, яким до базової терапії долучали пентоксифілін (Пентоксифілін-Дарниця) по 5 мл 2% розчину на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду довенно краплинно протягом 5 днів з переходом на внутрішній прийом по 200 мг до 2 тижнів.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за результатами динаміки основних клінічних синдромів – больовий, астено-вегетативного, зовнішньо-секреторної недостатності при ХАП та цитолітичного, мезенхімально-запального, портално-гіпертензії при ЦП. З біохімічних маркерів пошкодження ПЗ визначався рівень фосфоліпази А2 ІІА типу методом, заснованим на твердофазному імуноферментному «сендвіч»-аналізі з використанням двох типів антитіл, фірми Cayman Chemical (США). Ступінь порушення зовнішньо-секреторної функції ПЗ оцінювали за рівнем активності хімотрипсину в калі, що визначався імуноферментним методом з використанням набору «Chymotrypsin Activity Immundiagnostic» (Німеччина). Активність АлАТ і АсАТ, як маркерів синдрому цитолізу, визначали колориметричним дифеніл-гідразинним методом Райтмана-Френкеля з використанням наборів «СпайнЛаб»; а концентрацію білірубину та його фракцій у сироватці крові – колориметричним методом за Йендрашеком-Клегорном. Для оцінки ступеня фіброзу в обох органах і його динаміки під впливом лікування, окрім непрямих маркерів (співвідношення АсАТ/АлАТ, ГГТП/АлАТ, індекс APRI) досліджували рівень колагену ІV у сиро-

ватці крові імуноферментним методом з використанням набору Argutus Collagen IV (Німеччина) для його кількісної оцінки.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з застосуванням програми «Statistica 12.5» та вираховували t-критерій Стюдента, критерії Фішера та Пірсона.

Результати та їх обговорення.

У хворих на ХАП, що отримували базисну терапію, болі у верхній половині живота після її завершення зникли у 41,67%, а в обстежених, яким до комплексної терапії долучався пентоксифілін – у 70,58% випадків. Прояви астено-вегетативного синдрому по завершенню базисної терапії не визначались у 25,0% хворих на ХАП та у 40,0% – на ЦП, а у випадках її поєднання з пентоксифіліном, відповідно, у 58,80 та 57,14% обстежених. Проаналізувавши вплив базової терапії на показники функціонального стану печінки і ПЗ

у обстежених пацієнтів, встановлено, що рівень загального білірубину в крові у хворих на ЦП без ураження ПЗ знизився у 1,2 рази, в той час, як при долученні до базисної терапії пентоксифіліну – у 1,5 рази. (рис.1).

У хворих на ХАП концентрація загального білірубину в крові, як під впливом базисної так і при залученні до неї пентоксифіліну, нормалізувалася. При поєднаному алкогольному ураженні печінки і ПЗ під впливом БТ рівень загального білірубину знизився у 1,5 рази, а при приєднанні пентоксифіліну – у 1,99 рази ($p_{1,2} < 0,05$). Активність АсАТ у хворих на ЦП після курсового лікування достовірно ($p_{1,2} < 0,05$) зменшилась як у тих, хто отримував БТ (з $1,17 \pm 0,05$ до $1,03 \pm 0,04$ ммоль/л) так і при її поєднанні з пентоксифіліном (з $1,23 \pm 0,09$ до $0,94 \pm 0,05$ ммоль/л), у той час як активність АлАТ знизилась лише у тих хворих, яким призначався пентоксифілін (з $0,87 \pm 0,04$

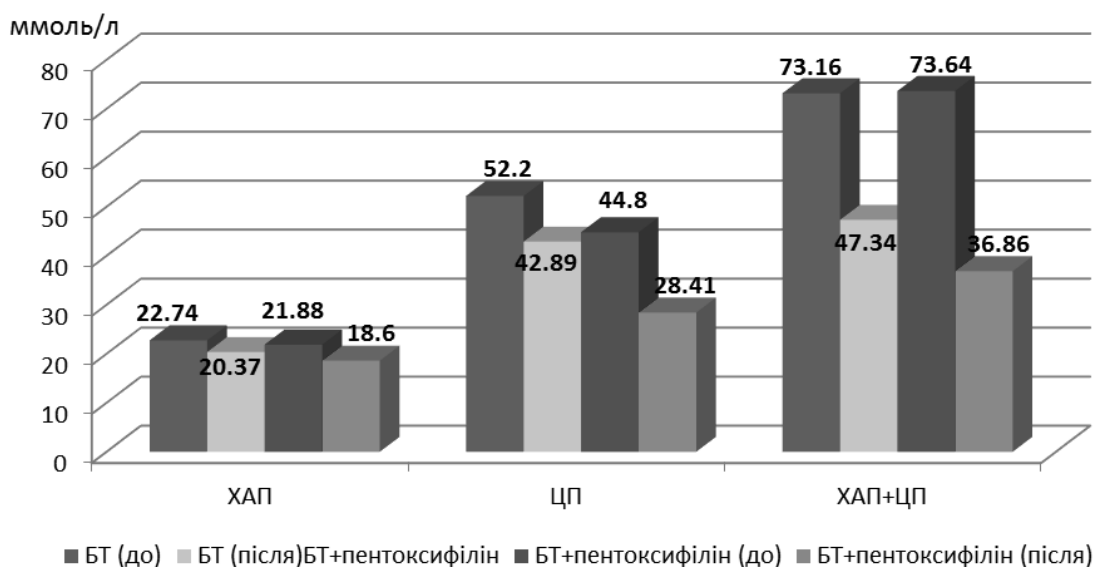


Рисунок 1. Зміна показників загального білірубину під впливом різних схем лікування.

до $0,64 \pm 0,03$ ммоль/л). В обстежених на ХАП, як під впливом БТ, так і при її поєднанні з пентоксифіліном активність АсАТ мала тенденцію до зниження (відповідно, з $0,91 \pm 0,06$ до $0,81 \pm 0,04$ ммоль/л та з $0,95 \pm 0,04$ до $0,87 \pm 0,04$ ммоль/л), а АлАТ фактично знизилась у хворих, яким застосовувався пентоксифілін (з $0,77 \pm 0,03$ до $0,56 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$). У випадках поєданого ураження обох органів (ХАП та ЦП, класу А, В) активність АсАТ достовірно знизилась лише у тих хворих, що отримували в комплексній терапії пентоксифілін (з $1,45 \pm 0,07$ до $1,23 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$) при тенденції до зменшення активності під впливом базисного лікування. Отримані дані в якійсь мірі узгоджуються з результатами досліджень F. Activiadis [24], у яких автори відмітили, що застосування пентоксифіліну у пацієнтів з важким алкогольним гепатитом, незважаючи на більш високий 6-місячний термін їх вижи-

вання, не супроводжувалось істотними змінами функціонального стану печінки. Показник тимолової проби при ХАП, як під впливом базисної терапії, так і при приєднанні до неї пентоксифіліну, достовірно знижувався ($p_{1,2} < 0,05$) (рис.2).

У хворих на ЦП, незалежно від способу лікування, показник тимолової проби мав тенденцію до зменшення, хоча така динаміка і не була достовірною. Достовірне зниження показника тимолової проби у 1,2 рази встановлено лише у тих хворих з поєданим алкогольним пошкодженням обох органів, які в комплексній терапії отримували пентоксифілін. Позитивний вплив курсового застосування пентоксифіліну на зменшення проявів мезенхімально-запального синдрому встановили й інші дослідники [25]. Серед маркерів синдрому портальної гіпертензії, збільшення розмірів селезінки до лікування виявили у 54,5% хворих на алкогольний ЦП та у 70,4% обсте-

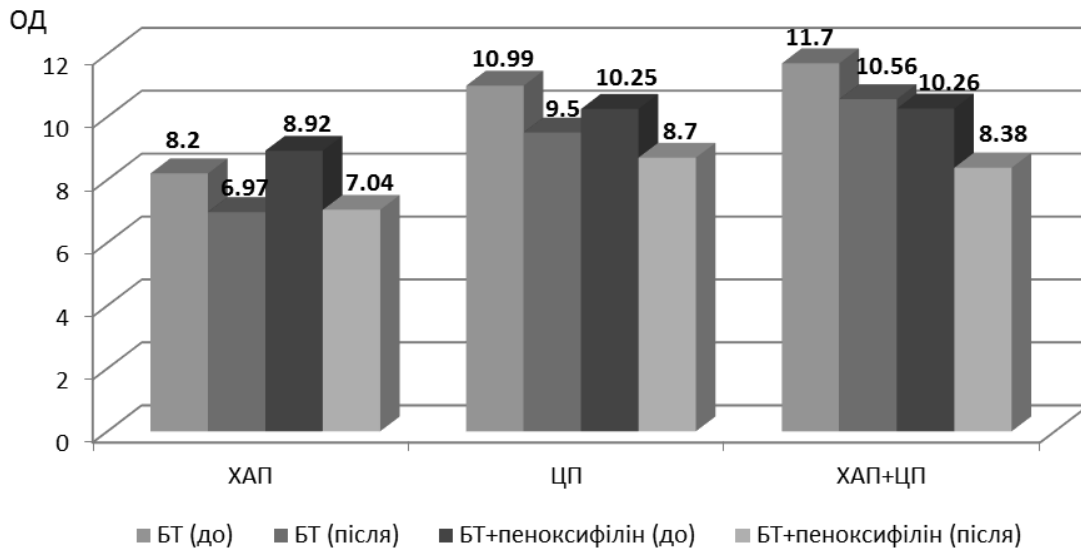


Рисунок 2. Динаміка показників тимолової проби під впливом різних способів лікування.

жених з поєднаним ураженням обох органів, а після його завершення вони зменшилися до норми у половини хворих, які отримували базисну терапію та у 78,9% тих, кому до неї долучався пентоксифілін. Діаметр порталльної вени після завершення БТ у хворих на ЦП зменшився із $1,3 \pm 0,04$ до $1,0 \pm 0,03$ см, а при її поєднанні з пентоксифіліном з $1,2 \pm 0,06$ до $0,84 \pm 0,05$ см. У хворих з поєднанням ХАП та ЦП цей показник змінився з $1,8 \pm 0,05$ до $1,3 \pm 0,04$ см під впливом БТ та з $1,8 \pm 0,05$ до $1,0 \pm 0,03$ см після включення у лікувальний комплекс пентоксифіліну.

Під впливом комбінованої терапії та пентоксифіліну достовірно в 1,3 рази знизилась активність фосфоліпази А₂ (sPLA₂) у хворих з поєднаним алкогольним пошкодженням печінки і ЦП (табл. 1) та у 1,47 рази у пацієнтів з ізольованим ЦП, в той час як у хворих на ХАП, які отримували пентоксифілін, та у всіх групах, які приймали лише базову терапію, зниження активності даного ферменту було менш значним.

Курсове призначення пентоксифіліну пацієнтам на ізольований ХАП та його поєднання з цирозом печінки класу А, В сприяло покращенню зо-

Таблиця 1.

Динаміка активності фосфоліпази А₂ (sPLA₂) у крові під впливом комплексної терапії з включенням пентоксифіліну у хворих з поєднаним алкогольним ураженням підшлункової залози (ХАП) і печінки (ЦП клас А, В за Чайльд-П'ю)

Групи хворих	Базисна терапія + пентоксифілін	Базисна терапія
ХАП у поєднанні з ЦП, клас А, В	$528,88 \pm 32,97$	$538,87 \pm 42,83$
	$400,42 \pm 19,28^*$	$465,87 \pm 36,71$
ХАП (І контрольна група)	$243,40 \pm 38,17$	$301,77 \pm 24,15$
	$178,80 \pm 28,23^*$	$245,23 \pm 17,38$
ЦП класу А, В	$169,96 \pm 15,00$	$195,79 \pm 15,54$
	$115,43 \pm 13,82$	$159,94 \pm 15,73$

Таблиця 2.

Динаміка рівня хімотрипсину в калі у хворих на хронічний алкогольний панкреатит в поєднанні з алкогольним ЦП класу А, В під впливом комплексної терапії з включенням пентоксифіліну.

Групи хворих	Вплив комплексної терапії пентоксифіліну	Вплив базової терапії
Хворі на ХАП у поєднанні з алкогольним ЦП А,В	$4,46 \pm 0,48$	$4,51 \pm 0,46$
	$7,21 \pm 0,49$	$6,85 \pm 0,55$
Хворі на алкогольний ХП	$5,16 \pm 0,31$	$4,60 \pm 0,28$
	$9,40 \pm 0,39$	$6,0 \pm 0,39$
Хворі на ЦП	$9,89 \pm 1,42$	$9,13 \pm 1,16$
	$12,72 \pm 1,08$	$10,04 \pm 1,11$

внiшньо-секреторної функції ПЗ, на що вказує зростання активності хiмo-трипсину в калi, вiдповiдно, у 1,8 та 1,6 рази, у той час як пiд дiєю БТ дещо менш виражено (табл. 2).

Позитивний ефект пентоксифiлiну на функцiональний стан ПЗ, вiрогiдно, пов'язаний з його протизапальними властивостями, шляхом блокади активності кiназ, пригнiчення продукції TNF α [23]. Окрiм того покращення функцiонального стану обох органiв може бути зумовлене здатнiстю пентоксифiлiну нормалiзувати реологiчні властивостi кровi, посилювати тканинний кро-

воплин у печiнцi, покращувати постачання гепатоцитiв киснем, зменшувати експресiю TGF- β на ендотелiї судин гепато-бiлярно-панкреатичної зони [26].

Аналіз впливу базисної та комбiнованої терапії на непрямi маркери фiброзу свiдчить про зменшення сiввiдношення АсАТ/АлАТ при iзольованому ХАП незалежно вiд способу лiкування (табл. 3), а показника АРРІ лише при долученнi до БТ пентоксифiлiну.

У хворих на алкогольний ЦП пiд впливом БТ достовiрно зменшувався лише iндекс АРРІ, у той час як вклучення пентоксифiлiну також сприя-

Таблиця 3.

Вплив комплексної терапії з вклученням пентоксифiлiну на рiвень окремих непрямих маркерiв фiброзу у хворих на ХАП. Цироз печiнки та їх поєднання.

Показник	ХАП		ЦП класу А,В		Поєднання ХАП i ЦП	
	БТ	БТ+пентоксифiлiн	БТ	БТ+пентоксифiлiн	БТ	БТ+пентоксифiлiн
АсАТ/АлАТ	<u>1,39±0,08</u> 1,17±0,06*	<u>1,30±0,09</u> 1,01±0,06*	<u>1,49±0,11</u> 1,30±0,08	<u>1,55±0,12</u> 1,02±0,06	<u>1,70±0,07</u> 1,54±0,07	<u>1,74±0,04</u> 1,46±0,04
ГГТП/АлАТ	<u>1,74±0,14</u> 1,53±0,13	<u>1,55±0,12</u> 1,24±0,12	<u>2,82±0,17</u> 2,39±0,15	<u>3,04±0,14</u> 2,45±0,13*	3,37±0,22 2,84±0,26	<u>3,30±0,17</u> 1,01±0,17*
АРРІ-тест	<u>0,95±0,05</u> 0,83±0,04	<u>0,97±0,04</u> 0,74±0,03*	<u>1,06±0,06</u> 0,90±0,05*	<u>1,10±0,04</u> 0,86±0,03**	<u>1,40±0,09</u> 1,15±0,06*	<u>1,30±0,06</u> 1,01±0,04*

Таблиця 4.

Вплив комплексної терапії з вклученням пентоксифiлiну на рiвень колагену IV типу в сироватцi кровi хворих на ХАП у поєднаннi з алкогольним ЦП класу А, В за Чайльд-П'ю.

Групи хворих	Базисна терапiя + пентоксифiлiн	Базисна терапiя
Хворi з поєднаним ураженням ПЗ i печiнки (ХАП + ЦП класу А, В)	<u>396,60±24,12</u> 337,30±15,30	<u>397,46±26,56</u> 363,76±21,20
Хворi на ХАП	<u>191,04±15,8</u> 149,73±12,3*	<u>158,1±13,19</u> 126,8±11,34
Хворi на алкогольний ЦП класу А, В за Чайльд-П'ю	<u>321,78±21,44</u> 272,59±21,14	<u>337,90±24,04</u> 297,25±20,72

ло зниженню співвідношення ГГТП/АЛТ. Ці непрямі маркери фіброзу фактично зменшувались і у хворих з поєднанням ХАП та ЦП під впливом терапії з включенням пентоксифіліну. Рівень колагену IV типу мав тенденцію до зниження під впливом базисної терапії у хворих усіх трьох підгруп. Призначення до комплексної терапії пентоксифіліну призводило до його достовірного зниження на 21,63% при ХАП, та на 14,96% при його поєднанні з ЦП класу А,В (табл. 4).

Про здатність пентоксифіліну гальмувати розвиток фіброзу ПЗ у

експериментальних тварин свідчать дослідження інших авторів [9], а в печінці за рахунок пригнічення активності зірчатих клітин та рівня прозапальних цитокінів [27].

Висновки. Таким чином, як видно з проведених досліджень, при алкогольних ураженнях печінки, підшлункової залози та особливо їх поєднаному пошкодженні, доцільним і ефективним є залучення до комплексної терапії пентоксифіліну, оскільки його курсовий прийом сприяє покращенню функції обох органів, сповільнює процеси фіброзування в них.

Література

1. Shah V. H: Alcoholic liver disease: The buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 2010; 51: 1483-1484.
2. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 399-420.
3. Гук-Лешневська З. О. Алкогольна хвороба печінки та ураження інших внутрішніх органів внаслідок надживання алкоголю (огляд літератури) // *Сімейна медицина*. – 2010. – №1. – С.112-116.
4. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK et al. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008; 48: 214-220.
5. Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В., Охлобыстин А. В. Хронический панкреатит: вопросы остаются. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – №25(4). – С. 6-14.
6. Мухин Н., Лопаткина Т., Северов М. и др. Эффективная терапия хронического панкреатита. // *Врач*. – 2007. – №3 – С. 42-47.
7. Гольцев В. П., Назаров В. Е., Дымников Д. А. Оценка роли алкогольного фактора в развитии острого панкреатита. // *Материалы II Междисциплинарного российского конгресса «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции»*. СПб. 24-25 апреля, 2008. – С. 9-15.
8. Винокурова Л. В., Бордин Д. С., Дубцова Е. А. и др. Алкогольный панкреатит: патогенетические особенности и тактика лечения. // *Российский медицинский журнал*. – 2015. – №13 – С. 744-748.
9. Ярема И. В., Берденштейн Л. М., Маткаш Н. И. Комплексное лечение больных панкреатитом, страдающих хроническим алкоголизмом. // *Анестезиология и реаниматология*. – 2002. – №6. – С. 58-60.
10. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. *Болезни поджелудочной железы: практическое руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 736 с.
11. Лобенко А. О., Запороженко Б. С., Шандра О.А. та ін. Використання пентоксифіліну для лікування експериментального панкреонекрозу. // *Журнал АМН України*. – 1998. – № 4(3) – С. 530-539.

12. Ferrincieli D, Boissan M, Chignard N: Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 523-528.
13. WANG Dong-sheng, KOU Yan, WANG Cheng-gang et al.: Effect of pentoxifylline on pancreas fibrosis in rat *China Tropical Medicine*. 2011; 5.
14. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36-42.
15. Mathurin P, Louvet A, Dao T. et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011; 52.
16. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont et al.: Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464-1470.
17. Parker H, Armstrong MG, Corbett C et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(9): 845-854.
18. Lebrech D., Thabut D., Oberti F. et al.: Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1755-1762.
19. Буеверов А. О., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Алкогольная болезнь печени. // *Российский медицинский журнал* . – 2001. – №3(2). – С. 61-65.
20. Рикало Н. А., Романенко І. В. Сучасні погляди на патогенез гострого алкогольного гепатиту і можливості його лікування. // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2014. – №18(2) – С. 641-645.
21. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC et al. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 Mar; 23(3): 210-217.
22. Hernández E, Bucio L, Souza V et al. Pentoxifylline downregulates α (I) collagen expression by the inhibition of I κ b α degradation in liver stellate cells. *Cell Biol Toxicol* 2008; 24: 303-314.
23. Sandoval J, Escobar J, Pereda J et al. Pentoxifylline prevents loss of PP2A phosphatase activity and recruitment of histone acetyltransferases to proinflammatory genes in acute pancreatitis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2009; 331: 609-617.
24. Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648.
25. Степанов Ю. М., Меланіч С. А., Мельниченко Л. Я. Оцінка ефективності корекції запальних та фібротичних процесів у хворих на хронічний вірусний гепатит С. // *Гастроентерологія*. – 2013. – №3(49) – С. 88-94.
26. Wagner de Castro Andrade, Luiz Fernando da Silva, Maria Cecilia de Mendonca Coelho et al. Effects of the administration of pentoxifylline and prednisolone on the evolution of portal fibrogenesis secondary to biliary obstruction in growing animals: immunohistochemical analysis of the expression of TGF- β and VEGF. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(12): 1455-1461.
27. Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, et al. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut*. 2002; 50(2): 241-247.